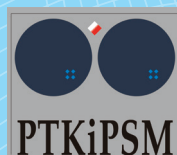
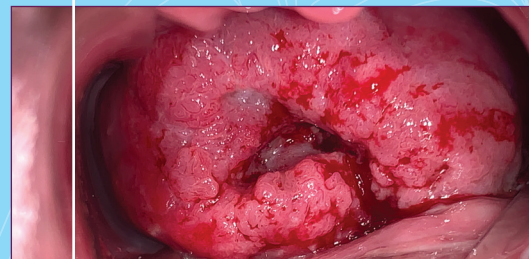
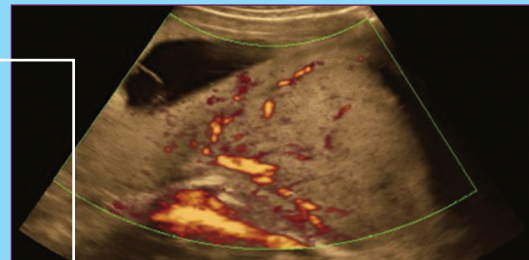


Current Gynecologic Oncology

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. 55 Diagnostic utility of p16^{INK4a} and Ki-67 immunohistochemistry in cervical biopsy specimens in women with ASCUS cytology
- s. 61 Nowe podejście do morcelacji mięśniaków macicy w aspekcie ryzyka rozstępu nierozpoznanego wcześniej mięsaka macicy
- s. 69 Etiologia i czynniki ryzyka zaburzeń statyki kobiecego narządu rodneho oraz nietrzymania moczu
- s. 78 Uogólniona reakcja zapalna w nowotworach narządu rodneho
- s. 83 Ryzyko transformacji nowotworowej ogniska endometriozy w bliźnie po cięciu cesarskim – opis przypadku i przegląd literatury



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

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

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Katarzyna Rokosz

501 507 044

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Biurowisko Tłumaczeń Lingua Line

Proofreading:

Agnieszka Frankiewicz,

Marta Durczyńska

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

Redaktor Naczelny

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

Krzysztof Urbański

Kraków

Janusz Emerich

Gdańsk

Joseph G. Schenker

Jerozolimka

Komitet Naukowy

Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum

Nowy Jork

Kazimierz Karolewski

Kraków

Raj Naik

Londyn

Jan Stenci

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

Wilhelmshaven

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 Sehoul

Berlin

 Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wzwyższego

Current Gynecologic Oncology –
zadanie finansowane w ramach
umowy 789/P-DUNdem/2019
ze środków Ministra Nauki
i Szkolnictwa Wzwyższego
przeznaczonych na działalność
upowszechniającą naukę.

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 68

Copyright 2019
by Medical
Communications

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

Zdjęcia na okładce wykorzystano
dzięki uprzejmości i za zgodą
Dra hab. n. med. Ingi Ludwin.

PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 55

**Agnieszka Korolczuk, Joanna Irla-Miduch,
Agata Smoleń, Kamila Tuzim, Deirde Devaney**

Diagnostic utility of p16^{INK4a} and Ki-67 immunohistochemistry
in cervical biopsy specimens in women with ASCUS cytology
*Przydatność diagnostyczna immunohistochemicznej oceny
ekspresji białek p16^{INK4a} i Ki-67 u pacjentek z cytologicznym
rozpoznanem ASCUS* 55

PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS 61

**Krzysztof Gałuszka, Krzysztof Szpejankowski,
Tomasz Kluz**

Nowe podejście do morcelacji mięśniaków macicy
w aspekcie ryzyka rozszewu nierozpoznanego wcześniej
mięsaka macicy
*New approach to uterine fibroid morcellation with a focus
on the risk of dissemination of previously undiagnosed
uterine sarcoma* 61

**Miłosz Pietrus, Monika Białoń, Inga Ludwin,
Tomasz Banaś, Kazimierz Pityński**

Etiologia i czynniki ryzyka zaburzeń statyki kobiecego
narządu rodowego oraz nietrzymania moczu
*Etiology and risk factors of pelvic organ prolapse
and urinary incontinence* 69

**Joanna Spaczyńska, Agnieszka Fuchs,
Magdalena Duda-Wiewiórka, Michał Mleko,
Kazimierz Pityński**

Uogólniona reakcja zapalna w nowotworach
narządu rodowego
Systemic inflammatory response in gynecologic cancers 78

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS 83

**Magdalena Łoboda, Artur Ludwin, Miłosz Pietrus,
Kazimierz Pityński, Inga Ludwin**

Ryzyko transformacji nowotworowej ogniska endometriozy
w bliźnie po cięciu cesarskim – opis przypadku i przegląd
literatury
*The risk of endometriosis-associated malignant
transformation in a scar after cesarean section:
a case report and a review of literature* 83

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 89

Agnieszka Korolczuk¹, Joanna Irla-Miduch¹,
Agata Smoleń², Kamila Tuzim¹, Deirde Devaney³

Received: 26.06.2019
Accepted: 28.07.2019
Published: 30.08.2019

Diagnostic utility of p16^{INK4a} and Ki-67 immunohistochemistry in cervical biopsy specimens in women with ASCUS cytology

Przydatność diagnostyczna immunohistochemicznej oceny ekspresji białek p16^{INK4a} i Ki-67 u pacjentek z cytologicznym rozpoznaniem ASCUS

¹ Department of Clinical Pathomorphology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

² Chair and Department of Epidemiology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

³ Department of Laboratory Medicine, Rotunda Hospital, Dublin, Ireland

Correspondence: Kamila Tuzim, PhD student, Department of Clinical Pathomorphology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin, Poland, tel.: +48 81 448 65 30, fax: +48 81 448 65 31, e-mail: kamila.weronika.bak@gmail.com

Kamila Tuzim, Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8b, 20-090 Lublin, tel.: +48 81 448 65 30, faks: +48 81 448 65 31, e-mail: kamila.weronika.bak@gmail.com

Abstract

Objectives: The aim of the study was to evaluate the usefulness of p16 and Ki-67 immunohistochemistry in women diagnosed with ASCUS in follow-up colposcopy with histology. The relationship between the accuracy of p16, Ki-67 and HR HPV DNA testing as biomarkers of cervical intraepithelial neoplasia was evaluated. **Material and methods:** 272 women with cytological diagnosis of ASCUS underwent colposcopy and cervical biopsy. Sections were processed for immunohistochemistry with mouse anti-human p16 and anti-Ki-67 monoclonal antibodies. The HPV test was performed in these patients without knowledge of cytology results. **Results:** Histopathology revealed 143 patients diagnosed with CIN1, 24 as CIN2 and 34 as CIN3. The HR HPV test was positive in 127 cases (70 CIN1, 24 CIN2 and 33 CIN3 patients). p16 positivity was present in 68 cases of CIN1 and HR HPV positive, in 24 CIN2 and HR HPV positive and in 33 of CIN3 HR HPV positive patients. Ki-67 positivity was present in 69 CIN1, 24 CIN2 and 34 CIN3 cases. The sensitivity of the HR HPV test, colposcopy, p16 and Ki-67 was high. The highest specificity was reported for the HR HPV test. **Conclusions:** Our data show that a combined use of p16^{INK4a} and Ki-67 helps to distinguish true dysplastic transformation from its benign mimics and determine the severity of dysplasia in doubtful cases. The use of both biomarkers may result in better management of women with ASCUS cytology followed by histopathology.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, ASCUS, p16^{INK4a}, Ki-67, HR HPV

Streszczenie

Cele: Celem niniejszej pracy była ocena immunohistochemicznej ekspresji białek p16^{INK4a} oraz Ki-67 w materiale pobranym celem weryfikacji histopatologicznej u pacjentek z rozpoznaniem cytologicznym ASCUS. Oceniano przydatność ekspresji p16, Ki-67 i HR HPV DNA, jako biomarkerów wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy. **Materiał i metody:** U 272 kobiet z cytologicznym rozpoznaniem ASCUS przeprowadzono badanie kolposkopowe i biopsję szyjki macicy. Wycinki poddano powtórnej ocenie mikroskopowej i wykonano odczyn immunohistochemiczne z użyciem mysich antyludzkich przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw białkom p16 oraz Ki-67. W powyższej grupie pacjentek wykonany był test HR HPV. **Wyniki:** U 143 pacjentek weryfikacja histopatologiczna wykazała zmiany CIN1, u 24 – CIN2, zaś u 34 – CIN3. Test HR HPV był pozytywny w 127 przypadkach (dla CIN1 był dodatni u 70 kobiet, dla CIN2 – u 24, a dla CIN3 – u 33). Odczyn przeciw białku p16 wykazały dodatnią ekspresję u 68 badanych z CIN1 i HR HPV (+), u 24 z CIN2 i HR HPV (+) oraz u 33 z CIN3 i HR HPV (+). Odczyn dla Ki-67 był dodatni w 69 przypadkach CIN1, 24 CIN2 i 34 CIN3. Czułość testu HR HPV, kolposkopii oraz odczynów immunohistochemicznych przeciw p16 i Ki-67 była wysoka, zaś specyficzność była najwyższa dla testu HR HPV. **Podsumowanie:** Badanie wykazało, że zastosowanie odczynów p16^{INK4a} i Ki-67 daje możliwość różnicowania rzeczywistej dysplazji ze zmianami łagodnymi, jak również ustalenia jej stopnia w przypadkach wątpliwych. Wskazuje to na przydatność obu markerów w odpowiednim postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u pacjentek z rozpoznaniem cytologicznym ASCUS poddanych weryfikacji histopatologicznej.

Słowa kluczowe: wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy, ASCUS, p16^{INK4a}, Ki-67, HR HPV

INTRODUCTION

Cervical cancer is one of the most common cancers in women. Papanicolaou screening contributed to reduced morbidity and mortality from cervical carcinoma. The causative role of distinct types of high-risk human papilloma virus (HR HPV) has been established. Usually HPV infections are transient, lasting not longer than 12–24 months, and resolve spontaneously, with only a few progressing to precancerous lesions or invasive cancer^(1–3). HR HPV can be detected with molecular biological techniques such as polymerase chain reaction (PCR)-based techniques and HPV DNA/RNA hybridization; however, these tests do not distinguish between infections with and without oncogenic transformation.

P16^{INK4a} and Ki-67 are two surrogate markers of HR HPV infection and high grade dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)⁽⁴⁾.

The interaction of viral oncogenes with chromosomal stability as well as inhibition of tumour suppressor proteins such as p53 and pRb (retinoblastoma protein) triggers neoplastic epithelial transformation. This results in the overexpression of viral proteins E6 and E7, with the latter one binding to and inactivating pRb and inducing the overproduction of p16. The value of p16 as a marker of HPV-induced oncogenesis is well established and the use of p16 immunohistochemistry allows precise identification of dysplasia in cervical histology^(2,5–8).

Ki-67 is a cell proliferation marker. Its nuclear expression within squamous cervical epithelium increases with increasing grade of dysplasia; however, Ki-67 is not an independent prognostic predictor⁽⁹⁾. Since only persistent HPV infections progress to carcinoma, combinations of p16 overexpression, Ki-67 and HPV testing have been implicated as markers to predict the behavior of cervical squamous and glandular lesions. The use of p16 and Ki-67 has been suggested in assessing the risk of precancerous lesion in cytological smears classified as ASCUS^(1,6,9).

The diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in cervical screening varies from about 4%⁽¹⁰⁾ to 5%⁽¹¹⁾. The estimated prevalence of squamous lesions \geq CIN2 (including CIN2, CIN3, adenocarcinoma *in situ* and invasive carcinoma) in the ASCUS group is from 12.0%^(10,11) to 13.61%⁽¹²⁾, as confirmed by HR HPV test and colposcopy with a follow-up biopsy^(10,12). Cervical biopsy with microscopic assessment is not a routine management in patients diagnosed with ASCUS. Since about 43% of ASCUS women are HR HPV positive, the use of p16 and Ki-67 in this group to improve diagnostic accuracy seems understandable⁽¹³⁾.

In this study we evaluate the usefulness of p16 and Ki-67 in women diagnosed with ASCUS in follow-up colposcopy with histology.

MATERIAL AND METHODS

Study design

The study was approved by the local medical research ethics committee of the Medical University of Lublin (project approval number KE-0255/44/2015). Results of Pap test from one laboratory (Luxmed, Lublin) from years 2010–2015 were reviewed. The data of 3,257 women diagnosed with ASCUS were selected, 272 of these patients had HR HPV test results and follow-up colposcopy and cervical biopsy with histopathological examination in Department of Clinical Pathomorphology, Medical University of Lublin, Lublin. Mean age of these 272 patients was 39 years (19–75 years). Written consent was obtained from all 272 patients.

Colposcopy results were included in referral sheet for histopathological examination.

HR HPV

HR HPV was detected using the Xpert[®] HPV assay (Cepheid AB, Sweden). This test simultaneously detects a total of 14 HR HPV types: HPV-16 individually, HPV-18 individually and 12 pooled HR HPV genotypes (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68). The samples from the cervix were separately sent to Luxmed Laboratory in containers dedicated for these types of tests with alcohol as a fixative agent. The Xpert[®] HPV test was performed in all patients in the ASCUS group, without knowledge of cytology results.

Immunohistochemistry

Then, 4 μ m sections were cut from paraffin blocks, deparaffinized in xylene, washed in ethanol and finally washed in phosphate-buffered saline, pH 7.4. Sections were pretreated in microwave for 20 minutes on high in Tris/ethylene diamine tetraacetic acid buffer, pH 9.0. After cooling to room temperature and rising in distilled water, endogenous peroxidase activity was blocked with 3% H₂O₂ for 15 minutes. The sections were subjected to immunohistochemistry with either mouse anti-human p16 monoclonal antibody (BD Biosciences, dilution 1:25) or mouse anti-Ki-67 monoclonal antibody (DAKO, dilution 50). For visualization DAKO REAL[™] EnVision[™] HRP Rabbit/Mouse kit was used (DAKO).

The p16 reaction was considered positive if cytoplasmic and, in some cases, nuclear immunostaining was clearly demonstrated. Staining was considered positive if continuous reaction was present in horizontal plane of squamous epithelium either partial, or full thickness. For Ki-67, only nuclear reaction was considered positive. Since basal staining is a normal finding, only suprabasal staining within the upper two-thirds of the epithelium was scored as positive. To determine the grade of Ki-67 expression, nuclei of 200 epithelial cells located across the suprabasal

epithelial layers were examined in a high-power field ($\times 400$). The Ki-67 index was defined as the percentage of Ki-67 positive cells: negative, 1+, 2+, 3+ for the Ki-67 index below 5%, 5–25%, 26–50% and greater than 50%, respectively. Sections containing histologically normal epithelia were included as negative control, while positive controls were obtained from slides previously diagnosed as preinvasive carcinoma.

Statistical analysis

We characterized the values of analyzed parameters using frequencies and percentage. Additionally, the diagnostic value of colposcopy, HPV testing and immunohistochemistry were evaluated.

The accuracy of the test was determined based on a comparison between test results and histopathological verification, which describes the actual disease state. The used basic measurements of test accuracy were as follows: sensitivity (SENS), specificity (SPEC), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy (ACC).

Funding source

The Medical University of Lublin funded all reagents, laboratory equipment and tests that were used in the study. The source of funding had no involvement in the study design, analysis, or discussion of the results.

RESULTS

Histopathology and colposcopy

A total of 71 microscopic slides from 272 patients diagnosed with ASCUS showed no signs of CIN and were considered negative. In 143 patients, CIN1 was initially diagnosed. CIN2 was present in 24 and CIN3 in 34 cases. In total, \geq CIN2 lesions were present in 58 women (Fig. 1).

All microscopic slides were reviewed for a second time by one experienced histopathologist. This revision showed discrepancy in the CIN1 group (Tab. 1). The results of the second revision of slides in groups CIN2 and CIN3 were consistent with the initial diagnosis. Colposcopy was satisfactory in all patients, negative in 70 and positive in 202 cases (summary is presented in Tab. 1).

HPV

The HR HPV (DNA) test was negative in 144 patients (71 with negative histology and 73 cases of CIN1) and positive in 127 cases (70 cases of CIN1, 24 cases of CIN2 and 33 cases of CIN3). Data are summarized in Tab. 1.

Immunohistochemistry

Tab. 1 summarizes the immunohistochemical findings. Continuous (not single cells) either weak or strong p16

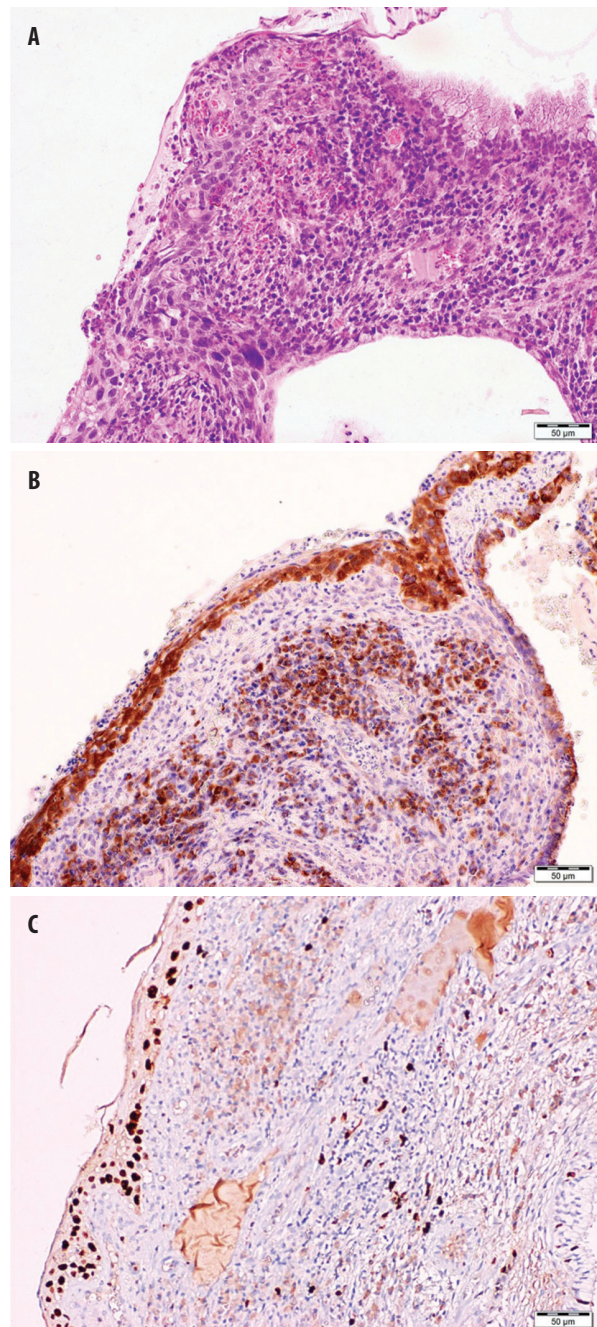


Fig. 1. A case initially diagnosed as CIN1. Colposcopy was negative. Deeper layers revealed CIN1 and focal CIN2 in the epithelium of the squamo-glandular junction. A – H+E, B – strong immunohistochemical expression of p16, C – Ki-67, graded +2

positivity correlated with the presence of HR HPV and histopathological diagnosis. p16 positivity was present in 68 HR HPV positive CIN1, 24 HR HPV positive CIN2 and 34 HR HPV positive CIN3 cases (Fig. 1). A similar relationship was observed for suprabasal Ki-67 positivity, with CIN1 positive reaction (graded as +1) in 69 cases, and strong reaction (graded as +2 or +3) in 24 CIN2 cases and 34 CIN3 cases (Tab. 1, Fig. 1).

N = 272	Histopathology			
	Negative n = 71	CIN1 n = 143	CIN2 n = 24	CIN3 n = 34
HR HPV	71 neg (100%)	73 neg (51%) 70 pos (49%)	24 pos (100%)	1 neg (2.9%) 33 pos (97.1%)
Colposcopy	59 neg (82.7%) 12 pos (17.3%)	69 neg (48.3%) 74 pos (51.7%)	24 pos (100%)	3 neg (8.83%) 31 pos (91.18%)
p16	69 neg (97.2%) 2 pos (2.8%)	75 neg (52.5%) 68 pos (47.5%)	24 pos (100%)	34 pos (100%)
Ki-67	69 neg (97.1%) 2 pos (2.9%)	74 neg (51.7%) 69 pos (48.3%)	24 pos (100%)	34 pos (100%)
Histopathology Second revision	69 neg (97.1%) 2 pos (2.9%)	72 neg (50.34%) 71 pos (49.66%)	24 pos (100%)	34 pos (100%)

Neg – negative, **pos** – positive.

Tab. 1. Summary of the HR HPV test, colposcopy and p16 and Ki-67 immunohistochemistry results for the diagnoses of CIN1, CIN2 and CIN3

Statistical analysis

The results of statistical analysis are summarized in Fig. 2 and show that the sensitivity of immunostaining for p16 and Ki-67 was high (0.82 and 0.86). The highest specificity was reported for the HR HPV test followed by p16 and Ki-67 (0.92 each). The lowest specificity was shown for colposcopy (0.46).

We also analyzed the above parameters separately for groups with the following histopathological diagnosis: lack of dysplasia vs. ≥CIN2. For the diagnosis of ≥CIN2, the best tests were HR HPV followed by both biomarkers equally (Tab. 2).

DISCUSSION

It is important to identify patients with high grade squamous dysplasia among women with ASCUS cytology. Repeated cytology and HPV testing are two basic approaches proposed for these patients. Colposcopy-guided biopsy is performed in HR HPV positive cases with or without positive

colposcopy. Several studies showed HPV testing to be more sensitive than repeated cytology^(2,3,14,15); however, the specificity of HPV testing is relatively low, especially in sexually active women^(10,16).

Histopathological interpretation of H&E stained slides is the gold standard for the diagnosis of CIN. However, diagnostic variability has been observed in several studies among pathologists^(8,17-19). P16^{INK4a} protein expression in basal and parabasal cells of squamous epithelium is induced by the presence of active HPV oncogenes within the host cells, and thus is a sensitive marker to differentiate transient from persistent HPV infection that have already initiated neoplastic transformation. Several studies have found p16 to be a highly sensitive biomarker in the detection of HPV related true dysplasia in cervical biopsy specimens^(8,17,19-21), which increases the interobserver agreement^(8,15,22). Wentzensen et al.⁽¹⁵⁾ showed that p16 is more sensitive in detecting high-grade CIN than HPV testing in ASCUS/low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) cytology results. Similar results were obtained by Schleder-mann et al., Yu et al., and Carozzi et al.^(1,4,23).

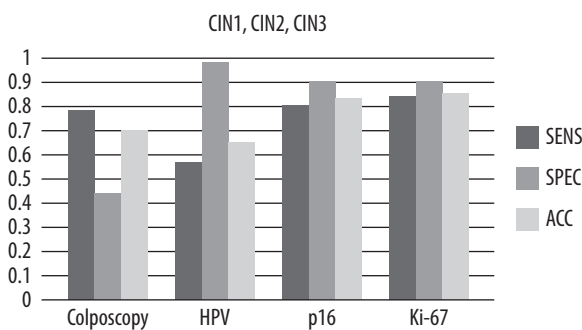


Fig. 2. Statistical analysis for diagnosis of dysplasia (CIN1, CIN2, CIN3)

Lack of dysplasia vs. ≥CIN2	SENS	SPEC	PPV	NPV	ACC
Colposcopy	0.88	0.46	0.60	0.80	0.66
HPV	0.94	1.00	1.00	0.93	0.97
p16	0.96	0.92	0.92	0.96	0.94
Ki-67	0.96	0.92	0.92	0.96	0.94

SENS – sensitivity; **SPEC** – specificity; **PPV** – positive predictive value; **NPV** – negative predictive value; **ACC** – accuracy.

Tab. 2. Statistical analysis for diagnosis of ≥CIN2

Combining p16 immunohistochemistry with morphologic interpretation of CIN improves the agreement between pathologists for a \geq CIN2 diagnosis⁽⁸⁾. Singh et al.⁽²⁴⁾, who assessed the variability of the utilisation of p16 and Ki-67 immunostaining in cervical biopsies among pathologists, found that the use of both biomarkers improved cytohistologic correlation frequencies by lowering the ratio of major cytohistologic discrepancies, lowering CIN1 diagnoses and increasing frequencies of \geq CIN2 diagnoses, with a lower range of interpathologists \geq CIN2 frequencies.

The supporting use of p16 in the interpretation of CIN is suggested by the Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project^(17,25,26). It was highlighted that combining p16 immunohistochemistry with morphologic interpretation of cervical histology may ensure accuracy.

In our study CIN1 was initially diagnosed in 143/272 ASCUS patients. High grade dysplasia \geq CIN2 was diagnosed in 58/272 ASCUS cases (24 CIN2 and 34 CIN3 cases). These results correspond with those presented in the literature, with high grade dysplasia diagnosed in 5.2% to 18% of ASCUS cases⁽¹¹⁾. Statistical analysis showed strong correlation between p16 expression and histopathological diagnosis of \geq CIN2 and HR HPV positivity in our study (Tab. 1). Two cases with negative morphology showed positive staining for p16 and Ki-67. Repeated histology with deep layers cut and assessed by an experienced histopathologist revealed CIN1 with koilocytic atypia in these two cases. High accuracy was achieved for p16 and Ki-67 when assessing \geq CIN2. In one case initially diagnosed as CIN1, strong positivity for p16 as well as for Ki-67 was found. Second revision of deep layers revealed CIN2 parallel with CIN1. The above observations let us conclude that the use of p16 alone or combined with Ki-67 may not only aid CIN diagnosis, but also improve the accuracy of morphologic examination in routine practice. Based on their results on the use of p16 and Ki-67 in cervical biopsies, Galgano et al.⁽²⁷⁾ concluded that p16 alone is less specific in distinguishing CIN1 from non-dysplastic lesions and that p16 positive CIN1 may be associated with a significant risk of CIN1 subsequently developing into \geq CIN2. These authors agreed that p16 is a reliable diagnostic adjunct for distinguishing biopsies with or without \geq CIN2.

In one HR-HPV-negative patient both p16 and Ki-67 were positive within suprabasal layers of squamous epithelium. The initial microscopic diagnosis (blind of HR HPV results) was CIN1 in this case. The possible explanation for this discrepancy is infection with a different type of HR HPV than those mapped by the test used in the study. An opposite situation was observed in 3 cases diagnosed with CIN1, with HR HPV positivity and very weak staining for p16 only. Keating et al.⁽²⁸⁾ suggested that not all HR HPVs have the same potential for cell cycle disruption or altered gene expression that leads to p16 upregulation.

One case of CIN3 in a 73-year-old woman was HR HPV negative with p16 and Ki-67 positivity. These findings may suggest that other type of HR HPV than the one matched by the test used in the study was the causative agent in this case. This hypothesis may be supported by p16 positivity. Other mechanisms, different from HR-HPV induced oncogenesis, cannot be excluded.

A discrepancy was found between histopathology and HR HPV test as well as p16 results in the CIN1 group. The HR HPV test was negative in 73 CIN1 cases. Immunostaining for p16 and Ki-67 confirmed the absence of HPV infection in 72 of these cases. Tab. 1 presents low sensitivity with relatively high specificity for HR HPV test and both biomarkers, p16 and Ki-67, in this group. Revision of serial cuts of H+E slides by a histopathologist experienced in cervical pathology revealed that CIN1 was overdiagnosed in these 72 patients (Tab. 1). Most of them (69) showed metaplastic and inflammatory reactive changes of the squamous epithelium. In 3 other cases, repeated histology revealed immature squamous metaplasia. Ki-67 was negative in all of these 3 cases (Tab. 1). Moreover, the co-expression of both biomarkers with a continuous pattern of p16 seems to be a better indicator of true dysplasia as p16 alone with focal and weak pattern of single cells may be present in intermediate or superficial layers of squamous epithelium⁽²¹⁾.

Ki-67 expression on its own is associated with the grade of dysplasia. Cabibi et al.⁽²⁹⁾ and Nam et al.⁽³⁰⁾ showed a correlation between p16 and Ki-67 immunorexpression and the grade of dysplasia. Our observation showed increased accuracy of p16 and Ki-67 immunostaining in cases of discriminating \geq CIN2 from CIN1. These observations suggest that the combined use of both biomarkers, p16 and Ki-67, may be helpful not only in distinguishing dysplasia from its reactive mimics, but also in determining the true grade of dysplasia and increase the accuracy in detecting CIN2.

CONCLUSION

Our data show that p16^{INK4a} and Ki-67 can be useful markers in routine diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in patients with colposcopy-biopsy follow-up. The data presented in the study suggest that immunostaining for p16^{INK4a} allows distinguishing between transformed and non-transformed cervical intraepithelial lesions in women diagnosed with ASCUS.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding/Support and role of the sponsor

The Medical University of Lublin funded all reagents, laboratory equipment and tests that were used in the study. The source of funding had no involvement in the study design, analysis, and discussion of the results.

References

- Schledermann D, Andersen BT, Bisgaard K et al.: Are adjunctive markers useful in routine cervical cancer screening? Application of p16^{INK4a} and HPV-PCR on ThinPrep samples with histological follow-up. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 453–459.
- von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D et al.: Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16^{INK4a} to highlight transforming HPV infections. *Expert Rev Proteomics* 2012; 9: 149–163.
- Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I et al.: Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer* 2018; 142: 1952–1958.
- Yu L, Wang L, Zhong J et al.: Diagnostic value of p16INK4A, Ki-67, and human papillomavirus L1 capsid protein immunohistochemical staining on cell blocks from residual liquid-based gynecologic cytology specimens. *Cancer Cytopathol* 2010; 118: 47–55.
- Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M et al.: New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F107–F116.
- Moriarty AT: p16^{INK4a} – is the future of cervical cancer screening rosy? *Cancer Cytopathol* 2012; 120: 291–293.
- Killeen JL, Dye T, Grace C et al.: Improved abnormal Pap smear triage using cervical cancer biomarkers. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 1–7.
- Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG et al.: P16^{INK4a} immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: a systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 767–772.
- Longatto Filho A, Utagawa ML, Kasumi Shirata N et al.: Immunocytochemical expression of p16^{INK4a} and Ki-67 in cytologically negative and equivocal Pap smears positive for oncogenic human papillomavirus. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 118–124.
- Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A et al.: ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group: High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 468–475.
- Lee H, Lee EJ: HPV infection and p16 promoter methylation as predictors of ASC-US/LSIL progression. *Cancer Cytopathol* 2016; 124: 58–65.
- Pouliakis A, Karakitsou E, Chrelia C et al.: The application of classification and regression trees for the triage of women for referral to colposcopy and the estimation of risk for cervical intraepithelial neoplasia: a study based on 1625 cases with incomplete data from molecular tests. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 914740.
- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F et al.: Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 648–659.
- Jeffrey AT: Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening. The California Technology Assessment Forum, San Francisco 2004. Available from: <https://www.scribd.com/document/15028102/Human-Papillomavirus-Testing-in-Cervical-Cancer-Screening>.
- Wentzensen N, Bergeron C, Cas F et al.: Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16^{INK4a} positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2007; 111: 58–66.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group: Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293–299.
- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D et al.; European CINtec Histology Study Group: Conjunctive p16^{INK4a} testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 395–406.
- Stoler MH: Toward objective cervical cancer screening: maybe the eyes do have it. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 5–6.
- Lee S, Kim H, Kim H et al.: The utility of p16INK4a and Ki-67 as a conjunctive tool in uterine cervical lesions. *Korean J Pathol* 2012; 46: 253–260.
- Cuschieri K, Wentzensen N: Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2536–2545.
- Reuschenbach M, Seiz M, von Knebel Doeberitz C et al.: Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16^{INK4a} and Ki-67 in epithelial cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 388–394.
- Horn LC, Reichert A, Oster A et al.: Immunostaining for p16^{INK4a} used as a conjunctive tool improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 502–512.
- Carozzi F, Cecchini S, Confortini M et al.: Role of P16^{INK4a} expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. *Cancer* 2006; 108: 119–123.
- Singh C, Manivel JC, Truskinovsky AM et al.: Variability of pathologists' utilization of p16 and Ki-67 immunostaining in the diagnosis of cervical biopsies in routine pathology practice and its impact on the frequencies of cervical intraepithelial neoplasia diagnoses and cytohistologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 76–87.
- Dijkstra MG, Heideman DAM, de Roy SC et al.: p16^{INK4a} immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol* 2010; 63: 972–977.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT et al.; Members of LAST Project Work Groups: The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1266–1297.
- Galgano MT, Castle PE, Atkins KA et al.: Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1077–1087.
- Keating JT, Cviko A, Riethdorf S et al.: Ki-67, cyclin E, and p16^{INK4} are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 884–891.
- Cabibi D, Giovannelli L, Martorana A et al.: Predictive role of histological features and Ki67 pattern on high-risk HPV presence in atypical cervical lesions. *Histopathology* 2007; 51: 713–716.
- Nam EJ, Kim JW, Hong JW et al.: Expression of the p16 and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 162–168.

Krzysztof Gałuszka, Krzysztof Szpejankowski, Tomasz Kluz

Received: 02.08.2019
Accepted: 19.08.2019
Published: 30.08.2019

Nowe podejście do morcelacji mięśniaków macicy w aspekcie ryzyka rozsiewu nierozpoznanego wcześniej mięsaka macicy

New approach to uterine fibroid morcellation with a focus on the risk of dissemination of previously undiagnosed uterine sarcoma

Klinika Ginekologii i Położnictwa, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina, Rzeszów, Polska
Adres do korespondencji: Krzysztof Gałuszka, ul. Cetnarńskiego 34/6, 37-100 Łańcut, tel.: +48 609 140 902, e-mail: kjaluszka@gmail.com

Department of Obstetrics and Gynecology, Frederick Chopin Provincial Specialist Hospital No. 1, Rzeszów, Poland
Correspondence: Krzysztof Gałuszka, Cetnarńskiego 34/6, 37-100 Łańcut, Poland, tel.: +48 609 140 902, e-mail: kjaluszka@gmail.com

Streszczenie

Mięśniaki macicy to najczęstsze nowotwory łagodne żeńskich narządów płciowych, dotyczące około 70% populacji kobiet, w tym około 25% w wieku reprodukcyjnym, z czego 15–30% kobiet wymaga leczenia. Z kolei mięsaki macicy w populacji europejskiej stanowią zaledwie 3–7% wszystkich nowotworów złośliwych zlokalizowanych w obrębie trzonu macicy – są więc relatywnie rzadkie. Ryzyko rozsiewu nierozpoznanego wcześniej mięsaka macicy podczas laparoskopowego leczenia mięśniaków macicy z użyciem morcelatora zostało oszacowane przez Agencję Żywności i Leków na 0,28%. Wielokierunkowe działania zmierzające do zmniejszenia tego odsetka obejmują między innymi opracowanie standardów umożliwiających prawidłową identyfikację pacjentek z grup ryzyka oraz doskonalenie technik operacyjnych pod względem technologicznym. Narzędzia diagnostyczne umożliwiające prawidłową kwalifikację pacjentki do „szytego na miarę” leczenia obejmują również ultrasonografię oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. Rozwój technologiczny umożliwił wprowadzenie terminu „zamkniętej morcelacji”, polegającej na rozdrobieniu preparatu pod kontrolą wzroku i jego usunięciu bez kontaktu z tkankami jamy brzusznej. Metoda ta ma, oprócz wielu zalet, pewne ograniczenia i braki. Pomimo tego worki do morcelacji stały się powszechnie stosowanym elementem zestawów operacyjnych. Stale aktualizowane wytyczne i prace nad coraz bardziej zaawansowanym technologicznie wyposażeniem sal operacyjnych dają nadzieję na stopniowe zmniejszanie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z operacyjnym leczeniem najczęściej występującego nowotworu łagodnego żeńskiego narządu rodno.

Słowa kluczowe: laparoscopia, morcelacja, mięśniaki, mięsaki

Abstract

Uterine fibroids are the most common benign tumors of the female genital tract. They occur in about 70% of the female population including about 25% of women of reproductive age, with 15–30% requiring treatment. In contrast, uterine sarcomas in the European population account for only 3–7% of all malignant tumors located in the uterus, so they are relatively rare. The risk of dissemination of previously undiagnosed uterine sarcoma during laparoscopic treatment of uterine fibroids using a morcellator has been estimated by the U.S. Food and Drug Administration at 0.28%. Multifaceted activities aimed at reducing the level of risk include, among others, the development of appropriate standards, so that patients in risk groups are accurately identified as well as technological improvements in surgical techniques. Diagnostic tools enabling appropriate patient selection for tailored treatment also comprise ultrasonography and magnetic resonance imaging. Advances in medical technology have led to the development of the technique of “contained morcellation” which involves fragmentation of the tissue specimen into smaller pieces under visual control and its extraction without any contact with tissues in the abdominal cavity. In addition to multiple advantages, the method also has certain limitations and drawbacks. Despite that, morcellation containment bags have become a widely used element of surgical kits. Regularly updated guidelines and technological advancements in operating room equipment give hope for a gradual reduction of the risk of adverse events associated with the surgical treatment of the most prevalent benign tumor of the female genital tract.

Keywords: laparoscopy, morcellation, fibroids, sarcomas

WSTĘP

Wydane przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w listopadzie 2014 roku oświadczenie zakazujące stosowania morcelatora w operacjach mięśniaków macicy u kobiet w wieku menopauzalnym i perimenopauzalnym z uwagi na ryzyko rozsiewu nierozpoznanego wcześniej mięsaka macicy, dopuszczające ich stosowanie u kobiet młodszych⁽¹⁾, pociągnęło za sobą wielorakie skutki. Rozpoczęto szeroko zakrojone prace badawczo-naukowe mające na celu identyfikację pacjentek z grupy ryzyka nierozpoznanego nowotworu złośliwego na etapie planowania przedoperacyjnego⁽²⁻⁸⁾, jak również poszukiwanie nowych technik operacyjnych minimalizujących ryzyko negatywnych skutków morcelacji otwartej⁽⁹⁻¹¹⁾. Osiem miesięcy po zaleceniach FDA pojawił się raport podsumowujący ich wpływ na praktykę operacyjną związaną z leczeniem nowotworów macicy i wskazujący na spadek o 4,1% częstości wykonywania operacji laparoskopowych, wzrost częstości występowania powikłań pooperacyjnych po laparotomii z 2,2% do 2,8% oraz wzrost częstotliwości ponownych hospitalizacji z 3,4% do 4,2%⁽¹²⁾.

MIĘŚNIAKI I MIĘSAKI – KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA, LECZENIE I WYZWANIA

Mięśniaki macicy to najczęstsze nowotwory łagodne żeńskich narządów płciowych, dotyczące około 70% populacji kobiet⁽¹³⁾, w tym około 25% w wieku reprodukcyjnym⁽¹⁴⁾, z czego 15–30% kobiet wymaga leczenia⁽¹³⁾. Powstają w wyniku monoklonalnego rozplemu komórek miometriu⁽¹⁵⁾. Głównymi objawami klinicznymi mięśniaków są nieprawidłowe krwawienia, bóle, uczucie ucisku lub parcia oraz ograniczenie płodności. Część mięśniaków pozostaje bezobjawowa. Postępowanie w przypadku mięśniaków macicy obejmuje leczenie: zachowawcze – farmakoterapię, chirurgiczne, termoablację oraz embolizację naczyń zaopatrujących⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Leczenie technikami termoablacyjnymi i poprzez embolizację naczyń zaopatrujących ma bardzo ograniczony zakres. Nieprecyzyjnie postawiona diagnoza wpływa nie tylko na wybór metody chirurgicznego leczenia mięśniaków, ale również na decyzję dotyczącą innych opcji terapeutycznych, takich jak embolizacja tętnic macicznych czy techniki termoablacyjne⁽²⁰⁾. Leczenie chirurgiczne może polegać na: okluzji tętnic macicznych, miomektomii – usunięciu mięśniaka/mięśniaków macicy (zarezerwowanego głównie dla kobiet w wieku rozrodczym planujących ciążę), usunięciu trzonu macicy z jajowodami i z jajnikami/bez jajników, usunięciu macicy z jajowodami i z jajnikami/bez jajników. Metody dostępu operacyjnego obejmują dostęp pochwowy (histeroskopia i histerektomia pochwowa) oraz dostęp brzuszny (laparoscopia i laparotomia).

Mięsaki macicy są rzadkimi guzami⁽²⁰⁾. W populacji europejskich kobiet stwierdza się je z częstotliwością 0,35–1,52/100 000⁽²¹⁾. Ze względu na mezenchymalne

INTRODUCTION

In November 2014, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued a guidance document stating that laparoscopic power morcellators (LPMs) should not be used for uterine fibroid surgery in menopausal and perimenopausal women on account of the risk of dissemination of an occult uterine sarcoma. No restrictions on the use of LPMs in younger women were suggested⁽¹⁾. The guidance has produced multiple consequences. Extensive research and development was conducted to identify patients at a risk of undiagnosed malignancy at the preoperative planning stage⁽²⁻⁸⁾, and design novel surgical techniques to minimize the risk of negative effects of uncontained power morcellation⁽⁹⁻¹¹⁾. Eight months after the FDA's guidance document, a report was published to summarize its impact on the operative practice in the treatment of uterine tumors. The report indicated a 4.1% decrease in the frequency of performing laparoscopic procedures, an increase in the prevalence of postoperative complications from 2.2% to 2.8%, and a rise in the rate of rehospitalization from 3.4% to 4.2%⁽¹²⁾.

FIBROIDS AND SARCOMAS: BRIEF OVERVIEW, TREATMENT AND CHALLENGES

Uterine fibroids are the most common benign tumors of the female genital tract. They affect about 70% of the female population⁽¹³⁾, including approximately 25% of women of reproductive age⁽¹⁴⁾, with 15–30% of women requiring treatment⁽¹³⁾. Uterine fibroids are derived from the monoclonal proliferation of myometrial cells⁽¹⁵⁾. The main clinical manifestations of uterine fibroids include abnormal genital bleeding, pain, feeling of compression or pressure, and impaired fertility. However, some women with fibroids remain asymptomatic. The management of uterine fibroids includes conservative treatment (pharmacotherapy), surgical options, thermal ablation, and embolization of blood supply vessels⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Treatment by thermal ablation techniques and embolization has a very limited scope. Inaccurate diagnosis affects not only the choice of surgical fibroid treatment, but also the decision concerning other therapeutic modalities, such as uterine artery embolization or thermal ablation techniques⁽²⁰⁾. Surgical treatment options include uterine artery occlusion, myomectomy – surgical removal of uterine fibroid(s) (modality restricted mainly to women of childbearing age planning pregnancy), removal of uterine body with fallopian tubes and ovaries/without ovaries, and complete removal of the uterus with fallopian tubes and ovaries/without ovaries. Surgical access can be achieved via the vaginal approach (vaginal hysteroscopy and hysterectomy) and via the abdominal route (laparoscopy and laparotomy).

Uterine sarcomas are rare tumors⁽²⁰⁾. Their prevalence in the European female population ranges from 0.35 to 1.52/100,000⁽²¹⁾. Since most of them have a mesenchymal

pochodzenie większości z nich postawienie diagnozy przedoperacyjnej niesie ze sobą trudności⁽²⁰⁾, a zbieżność objawów klinicznych nowotworów łagodnych i złośliwych sprawia, że nie można na ich podstawie wyciągać wniosków co do charakteru zmian. Również badania z zakresu diagnostyki obrazowej nie są w stanie dostarczyć jednoznacznych wskazań umożliwiających zakwalifikowanie nowotworów do określonej grupy⁽⁵⁻⁷⁾.

Metodą z wyboru w przypadku leczenia operacyjnego mięśniaków u kobiet w wieku pomenopauzalnym jest histerektomia laparoskopowa. Jej główne zalety to mniejsza ilość i częstotliwość powikłań pooperacyjnych, krótszy czas zabiegu, krótszy czas hospitalizacji⁽¹⁹⁾, krótszy czas rekonwalescencji, lepsze efekty kosmetyczne oraz poprawa jakości życia w porównaniu z laparotomią⁽²²⁾. W przypadku zabiegów małoinwazyjnych często możliwe jest usunięcie zmiany w całości, a co za tym idzie metoda ta ma ograniczone zastosowanie w przypadku mięśniaków o dużej objętości. W 1993 roku Steiner zaprezentował pierwszy morcelator elektromechaniczny – urządzenie umożliwiające rozdrabnianie większych narządów/fragmentów tkanek i wydobycie ich poza jamę brzuszną w dostępie laparoskopowym. Od tego czasu morcelator stał się nieodłącznym elementem zestawów do zaawansowanych operacji laparoskopowych. W operacjach ginekologicznych nowotworów macicy znalazł zastosowanie w przypadku:

- morcelacji mięśniaków;
- morcelacji macicy;
- morcelacji macicy podczas przezpochwowej histerektomii⁽²⁰⁾.

Stosowany był z powodzeniem do 2014 roku, kiedy to FDA wprowadziła w USA zakaz stosowania morcelatora w operacjach guzów macicy u pacjentek w okresie menopauzy i perimenopauzy, dopuszczając ich stosowanie u kobiet młodszych⁽¹⁾. Przyczyną takiego stanowiska FDA były potencjalne skutki stosowania technik morcelacji podczas zabiegów operacyjnych w obrębie jamy brzusznej w przypadku nierozpoznanych wcześniej nowotworów złośliwych:

- rozsiew złośliwych komórek nowotworowych drogą krwionośną podczas manipulacji chirurgicznych w obrębie zmiany – raczej związany z samym zabiegiem niż morcelacją;
- rozsiew złośliwych komórek nowotworowych w obrębie jamy otrzewnej podczas morcelacji (*sarcomatosis*);
- lokalny rozsiew/nawrót nowotworu po morcelacji macicy z dostępu pochwowego;
- rozdrobnienie zmiany uniemożliwiające patomorfologowi ocenę takich jej cech, jak rozmiar, stopień naciekania czy margines resekcji, a co za tym idzie prawidłową ocenę stopnia zaawansowania nowotworu⁽²⁰⁾.

Z uwagi na wyżej wymienione ryzyko różne towarzystwa naukowe zainicjowały projekty zmierzające do opracowania nowych kryteriów doboru pacjentek, pozwalających na identyfikację chorych z grup podwyższonego ryzyka, oraz technik operacyjnych redukujących ryzyko rozsiewu nowotworowego w obrębie jamy brzusznej.

origin, preoperative diagnosis poses a challenge⁽²⁰⁾, and the similarity of clinical symptoms between benign and malignant tumors makes it impossible to draw reliable conclusions as to the nature of lesions. Likewise, diagnostic imaging evaluation is unable to provide definitive findings that would help to classify tumors into a specific group⁽⁵⁻⁷⁾.

The method of choice for the surgical treatment of uterine fibroids in postmenopausal women is laparoscopic hysterectomy. The main advantages of this method over laparotomy include a lower number and frequency of postoperative complications, a shorter duration of the procedure and reduced hospital stay⁽¹⁹⁾, a shorter convalescence time, better cosmetic effects, and an improved quality of life⁽²²⁾. With minimally invasive procedures, it is often possible to resect the lesion in its entirety. Consequently, the method has limited application in cases of large-volume fibroids. In 1993, Steiner proposed the first electromechanical (power) morcellator, an instrument used for the division of larger organs/tissue fragments into smaller pieces to allow them to be removed more easily out of the abdominal cavity via the laparoscopic approach. Since then, the morcellator has been an integral part of surgical kits for advanced laparoscopic operations. The instrument also found applications in gynecologic surgical procedures in the treatment of uterine tumors, including:

- fibroid morcellation;
- uterine morcellation;
- uterine morcellation during transvaginal hysterectomy⁽²⁰⁾.

The power morcellator was successfully used until 2014, when the FDA published a statement banning the use of morcellators in the surgical treatment of uterine tumors in menopausal and perimenopausal women in the USA, but allowing the use of the instrument in younger women⁽¹⁾. The FDA's position was issued in the light of information suggesting potential risks associated with the application of morcellation techniques for abdominal surgery in patients with previously undiagnosed malignant tumors:

- dissemination of malignant tumor cells via the bloodstream during surgical manipulations within the lesion – associated more with the procedure itself than with morcellation;
- dissemination of malignant tumor cells within the peritoneal cavity during morcellation (*sarcomatosis*);
- local dissemination/recurrence of cancer after uterine morcellation via the vaginal approach;
- fragmentation of the lesion preventing pathomorphological evaluation of its features such as size, degree of infiltration or margin of resection, and thus precluding accurate tumor grading⁽²⁰⁾.

Because of the above-mentioned risk, various scientific associations launched projects with a view to preparing new patient selection criteria, so that women in higher risk groups are promptly identified, and developing surgical techniques that reduce the risk of neoplastic dissemination in the abdominal cavity.

IDENTYFIKACJA PACJENTEK Z GRUP RYZYKA

Z danych FDA wynika, że ryzyko wystąpienia mięsaka macicy u pacjentki operowanej z powodu mięśniaków macicy wynosi 1:352⁽²³⁾. Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej w styczniu 2017 roku opublikowało oświadczenie wskazujące na zagrożenia oraz przedstawiło metody, które pozwolą zmniejszyć ryzyko rozsiewu w związku z technikami morcelacji stosowanymi w leczeniu mięsaków macicy. Oświadczenie to zwróciło uwagę na potrzebę poprawy diagnostyki przedoperacyjnej, tak by umożliwiała ona identyfikację pacjentek z grupy wysokiego ryzyka mięsaków macicy, a także wybór odpowiedniej techniki operacyjnej⁽²⁰⁾.

Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego macicy to⁽²⁰⁾:

- pochodzenie etniczne (afroamerykańskie stanowi okoliczność obciążającą);
- stan po napromienianiu miednicy;
- stosowanie tamoksyfenu;
- dziedziczny nowotwór (*retinoblastoma*) w wywiadzie;
- wiek >50 lat;
- szybki wzrost zmiany, zwłaszcza u pacjentek w okresie pomenopauzalnym.

Ultrasonograficzne (USG) objawy, które mogą budzić podejrzenie złośliwego charakteru zmiany^(2,3), to:

- jej owalny kształt;
- centralna martwica;
- wzmożona centralnie waskularyzacja;
- szybki wzrost zmiany;
- brak zwapnień;
- obecność cienia akustycznego.

Inną metodą obrazową użyteczną w wykrywaniu potencjalnych nowotworów złośliwych jest obrazowanie rezonansu magnetycznego zależne od dyfuzji (*diffusion-weighted magnetic resonance imaging*, DW-MRI) w łączności z oznaczeniem poziomu dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase*, LDH) w surowicy. Metoda ta ma jednak swoje ograniczenia, głównie natury finansowej⁽⁵⁻⁷⁾. Za potencjalnie diagnostyczną procedurę należy też uznać biopsję pod kontrolą USG. Obecnie znajduje się ona w fazie badań i jest stosowana z dobrym skutkiem w przypadku identyfikacji i diagnostyki guzów innych tkanek⁽²⁰⁾. Niemniej jednak czułość metod obrazowych we właściwym przedoperacyjnym wykrywaniu zmian złośliwych jest niska.

Z badań biochemicznych jako potencjalny marker *leiomyosarcoma* zaproponowano pomiary aktywności LDH, której poziom wzrasta w przypadku obecności tego nowotworu. Jednak niska specyficzność tego markera ogranicza jego zastosowanie, jako że aktywność LDH może wzrastać również w przypadku mięśniaków⁽⁴⁾.

Histeroskopia i biopsja endometrium to procedury, które mogą być pomocne w wykrywaniu nowotworów złośliwych błony śluzowej trzonu macicy, szczególnie u pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami z dróg rodnych.

IDENTIFICATION OF PATIENTS FROM RISK GROUPS

According to the FDA data, the risk of uterine sarcoma in patients undergoing surgery for uterine fibroids is 1:352⁽²³⁾. In January 2017, the European Society of Gynaecological Oncology published a statement on fibroid and uterine morcellation, highlighting the risks and presenting methods to reduce the risk of dissemination of unrecognized uterine sarcoma which is associated with morcellation techniques used in the treatment of uterine fibroids. The guidance highlighted the need to improve preoperative diagnostics in order to identify patients at a high risk for uterine fibroids, and select an appropriate surgical technique⁽²⁰⁾.

Risk factors for the development of uterine malignancy include⁽²⁰⁾:

- ethnicity (African American descent is associated with an increased risk);
- status post pelvic irradiation;
- use of tamoxifen;
- patient history of hereditary cancer (retinoblastoma);
- age >50 years;
- rapid growth of lesion, particularly in postmenopausal patients.

Ultrasound findings that may raise the suspicion of the malignant nature of the lesion^(2,3) include:

- oval shape;
- central necrosis;
- centrally enhanced vasculature;
- rapid growth of lesion;
- absence of calcifications;
- presence of acoustic shadow.

Another imaging method with benefits in the detection of potential malignancies is diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in combination with serum lactate dehydrogenase (LDH) assay. However, the method has its limitations, mainly of financial nature⁽⁵⁻⁷⁾. Biopsy under ultrasound guidance should be considered as another potential diagnostic procedure. It is currently in the research phase, and it has been used with good results for the identification and diagnosis of tumors in other tissues⁽²⁰⁾. However, the sensitivity of imaging methods in accurate preoperative detection of malignant lesions is low.

Among biochemical tests, measurements of LDH activity have been suggested as a potential marker of leiomyosarcoma, based on the observed correlation between an increased LDH level and the presence of this tumor. Nevertheless, the application of this marker is restricted by its low specificity, as LDH activity may also be increased in patients with fibroids⁽⁴⁾.

Endometrial hysteroscopy and biopsy can also provide benefits in detecting endometrial malignancies, particularly in patients with abnormal genital bleeding. However, they are characterized by low sensitivity when it comes to the detection of uterine fibroids⁽⁸⁾.

Natomiast w przypadku wykrywania mięsaków macicy ich czułość jest niska⁽⁸⁾.

TECHNIKI OPERACYJNE REDUKUJĄCE RYZYKO ROZPRZESTRZENIANIA NOWOTWORU W OBRĘBIE JAMY OTRZEWNOWEJ

Środki ostrożności, dzięki którym można zminimalizować ryzyko rozsiewu nowotworowego w obrębie jamy otrzewnowej podczas zabiegu operacyjnego, obejmują:

- unikanie niepotrzebnych manipulacji narzędziowych w obrębie zmiany;
- stosowanie tzw. zamkniętej morcelacji;
- płukanie jamy otrzewnowej w przypadku komplikacji związanych z pęknięciem zmiany lub macicy w obrębie jamy brzusznej.

ZAMKNIĘTA MORCELACJA

Kontrowersje narosły wokół morcelacji po komunikacji FDA z 2014 roku doprowadziły do poszukiwania nowych rozwiązań technologicznych umożliwiających stosowanie małoinwazyjnych metod operacyjnych przy maksymalnej redukcji ryzyka rozsiewu nowotworowego. W tym celu sięgnięto po znane już w laparoskopii worki. Opisana na łamach „Journal of Minimally Invasive Gynecology” technika *Sydney in bag morcellation*^(24,25) stanowiła nowe podejście do elektromechanicznej morcelacji w trakcie zabiegu laparoskopowego, umożliwiając izolację pola operacyjnego. W tej metodzie użyto dwóch różnych systemów wydobywania tkanek: Endo Catch bag (Covidien, Mansfield, MA, USA) i Anchor TRS-200 (Anchor Surgical, Addison, IL, USA). Pozwoliło to na morcelację preparatu pod kontrolą wzroku i jego usunięcie bez kontaktu z tkankami jamy brzusznej. Jednak technika *Sydney in bag morcellation* ma swoje ograniczenia i braki⁽⁹⁾. Wciąż istniało ryzyko rozsiewu tkankowego związane z koniecznością przebicia wypełnionego gazem worka zawierającego preparat tkankowy w obrębie jamy brzusznej, co zagrażało integralności worka i mogło skutkować wydostaniem się tkanek preparatu poza światło worka.

W maju 2015 roku na łamach „Obstetrics & Gynecology” – w artykule *Innovative technique for enclosed morcellation using a surgical glove* – przedstawiono nowatorskie podejście do zamkniętej morcelacji⁽¹⁰⁾. Autorom udało się zredukować ryzyko kontaminacji jamy brzusznej związanej z przebijaniem wypełnionej gazem rękawiczki znajdującej się w jej obrębie poprzez wydobywanie jednego z elementów rękawiczki poza jamę brzuszną i wprowadzenie za jego pośrednictwem morcelatora w obręb izolowanego pola operacyjnego pod kontrolą wzroku. Zredukowane zostało również ryzyko wydostania się preparatu podczas morcelacji. Wspomniane opracowanie stało się podstawą do zaprojektowania worka More-Cell-Safe isolation bag (A.M.I., Austria), z powodzeniem stosowanego w laparoskopii⁽²⁶⁾.

OPERATIVE TECHNIQUES REDUCING THE RISK OF CANCER DISSEMINATION WITHIN THE PERITONEAL CAVITY

Precautions that can minimize the risk of cancer dissemination within the peritoneal cavity during surgery include:

- avoiding unnecessary instrument manipulations within the lesion;
- using contained power morcellation techniques;
- peritoneal lavage for complications related to the rupture of the lesion or the uterus within the abdominal cavity.

ENCLOSED MORCELLATION

The controversy surrounding power morcellation after the FDA's 2014 guidance document has triggered a search for new technological solutions which allow the application of minimally invasive surgical methods with maximum reduction of the risk of cancer dissemination. To this end, techniques using isolation bags already known in laparoscopy have been adopted. The technique called Sydney in bag morcellation^(24,25), which was described in “Journal of Minimally Invasive Gynecology,” represented a novel approach to power morcellation during laparoscopic surgery, as it allowed isolation of the surgical field. The method used two different tissue retrieval systems: Endo Catch bag (Covidien, Mansfield, MA, USA) and Anchor TRS-200 (Anchor Surgical, Addison, IL, USA). As a result, the specimen was morcellated under visual control, and could be safely extracted without any contact with tissues of the abdominal cavity. Despite these benefits, however, Sydney in bag morcellation was found to have certain limitations and shortcomings⁽⁹⁾. There was still a risk of tissue dissemination associated with the need to pierce the insufflated bag with the specimen inside the abdominal cavity, which jeopardized bag integrity and could result in tissue leakage from the isolation bag.

In May 2015, the journal “Obstetrics & Gynecology” published a paper entitled *Innovative technique for enclosed morcellation using a surgical glove* reporting on the development of a novel approach to performing contained morcellation⁽¹⁰⁾. The authors succeeded in reducing the risk of abdominal cavity contamination associated with piercing the gas-filled glove inside by exteriorizing one of the glove elements in order to obtain access for introducing the morcellator into the isolated operative field under visual control. The method also helped to reduce the risk of specimen leakage during morcellation. The paper provided a basis for designing the More-Cell-Safe isolation bag (A.M.I., Austria) which has been successfully applied in laparoscopic surgery⁽²⁶⁾.

A specially designed isolation bag – MorSafe (Veol Medical Technologies, Mumbai, India) – with a similar shape to More-Cell-Safe has also been developed⁽²⁷⁾.

Nazwa worka <i>Name of bag</i>	Producent <i>Manufacturer</i>	Rozmiar <i>Size</i>	Materiał <i>Material</i>	Objętość <i>Volume</i>
EcoSac 230	Espiner	15,3 × 34 cm	Nylon	3100 ml
Steri-Drape Isolation Bag	3M	50 × 50 cm	Przezroczysty plastik <i>Clear plastic</i>	Nie podano <i>Not specified</i>
LapSac Surgical Tissue Pouch	Cook Medical	16 × 24 cm	Wzmocniony nylon z wewnętrznym poliuretanem <i>Reinforced nylon with a polyurethane inner coating</i>	1500 ml
Anchor TRS-200	Anchor Surgical	32,3 × 15,2 cm	Nylon	3000 ml
Endo Catch 15 mm	Covidien	12,7 cm	Przezroczysty poliuretan <i>Clear polyurethane</i>	1000 ml
MorSafe Bag	Veol Medical Technologies	Nie podano <i>Not specified</i>	Nie podano <i>Not specified</i>	Nie podano <i>Not specified</i>
More-Cell-System	A.M.I. GmbH	?	?	?

Tab. 1. Porównanie worków stosowanych w morcelacji zamkniętej
Tab. 1. Comparison of bags used for contained morcellation

Na potrzeby morcelacji stworzono także worek zbliżony kształtem do More-Cell-Safe isolation bag – MorSafe (Veol Medical Technologies, Mumbai, India)⁽²⁷⁾.

W ostatnich kilku latach powstało wiele worków różniących się rozmiarami, rodzajami materiałów, z których zostały wykonane, dedykowanych określonym typom laparoskopii⁽¹¹⁾. Zestawienie worków do morcelacji przedstawia tab. 1.

Wciąż aktualne pozostaje jednak zagadnienie związane z ryzykiem mikroskopowego przecieku worka w miejscu jego przebicia oraz potencjalnego wydostania się komórek preparatu w obręb jamy brzusznej, prowadzącego do rozsiewu nowotworowego⁽¹¹⁾.

W 2015 roku Winner i wsp. porównali czas trwania zabiegu laparoskopowego z wykorzystaniem techniki morcelacji otwartej i zamkniętej, stwierdzając wydłużenie czasu laparoskopii z użyciem worka do morcelacji o średnio 20 minut. Jednocześnie nie wykazano istotnych różnic w długości hospitalizacji pacjentek, wagi zmorcelowanego materiału tkankowego, ilości utraconej śródoperacyjnie krwi oraz powikłań pooperacyjnych. W związku z powyższym wysunięto tezę, że morcelacja zamknięta jest metodą porównywalną z morcelacją otwartą w aspekcie wczesnych wyników pooperacyjnych, a czas trwania zabiegu techniką morcelacji zamkniętej może zostać skrócony w związku z krzywą uczenia⁽²⁸⁾.

OSTATECZNE REKOMENDACJE EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Ze względu na wciąż istniejące ryzyko związane z morcelacją potencjalnie złośliwej zmiany Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej zebrało najważniejsze wytyczne i zalecenia mające na celu jego redukcję – zarówno na etapie planowania przedoperacyjnego, jak i w trakcie trwania samego zabiegu⁽²⁰⁾:

- Badania obrazowe (szczególnie USG) powinny być przeprowadzane przez doświadczonego specjalistę, zwłaszcza

Over the last few years, a number of other bags of different sizes, made of various types of materials, and dedicated to specific laparoscopic techniques have been designed⁽¹¹⁾. A list of morcellation bags is presented in Tab. 1.

However, the risk of microscopic leakage of the bag in the puncture site and hence the potential spread of specimen cells into the abdominal cavity culminating in neoplastic dissemination, is still relevant⁽¹¹⁾.

In 2015, Winner et al. compared the duration of laparoscopic procedures performed using the techniques of uncontained and contained power morcellation. Laparoscopy with the use of a morcellation bag was found to be associated with an increase in operative time by an average of 20 minutes. At the same time, there were no significant differences in the length of patient hospitalization, weight of morcellated tissue material, volume of intraoperative blood loss, and postoperative complications. Consequently, a conclusion was drawn that contained morcellation was comparable to uncontained morcellation in terms of early postoperative results, while the duration of contained power morcellation could be shortened because of the learning curve⁽²⁸⁾.

FINAL RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY

Because of persistent risk associated the morcellation of potentially malignant lesions, the European Society of Gynaecological Oncology has brought together the most important guidelines and recommendations aimed at risk reduction both at the stage of preoperative planning and during the procedure itself⁽²⁰⁾:

- Imaging examinations (especially ultrasound scanning) should be performed by an experienced specialist, especially when myomectomy/hysterectomy with morcellation is considered.
- Surgical procedures with the use of power morcellators should be avoided when:

gdy pod uwagę brana jest miomektomia/histerektoomia z morcelacją.

- Zaleca się unikanie wykonywania zabiegów z użyciem morcelatora w przypadku, gdy:
 - występują objawy USG mogące budzić niepokój onkologiczny;
 - doszło do szybkiego wzrostu zmiany w ciągu 3 miesięcy;
 - doszło do gwałtownego wzrostu zmiany w okresie pomenopauzalnym.
- Obowiązkowe jest przeprowadzenie biopsji endometrium z histeroskopią przed każdym planowanym zabiegiem operacyjnym z użyciem morcelatora.
- Należy zrezygnować z morcelacji w przypadku podejrzenia nowotworu złośliwego macicy lub w przypadku pozytywnego wyniku biopsji endometrium.
- Stosowanie morcelacji powinno być ograniczone do samych mięśniaków, a nie do całej macicy.
- Morcelację mięśniaków należy przeprowadzić z użyciem worka do morcelacji.
- W przypadku zastosowania morcelacji u pacjentki z nierozpoznanym wcześniej nowotworem złośliwym jej dane powinny być zarejestrowane w bazie danych celem późniejszej obserwacji.
- Zgoda na zabieg powinna zawierać informacje dotyczące ryzyka potencjalnego rozsiewu nowotworowego zarówno przy zastosowaniu metod laparoskopowych, jak i laparotomii, jednak mniejszego w przypadku laparotomii, a także komplikacji pooperacyjnych w przypadku zabiegu otwartego.

Szybki rozwój technologiczny pozwala na pokonywanie kolejnych przeszkód i ograniczeń techniki zamkniętej morcelacji związanych z wciąż istniejącym ryzykiem przypadkowego rozsiewu nowotworowego podczas zabiegów zaawansowanej laparoskopii. Pomimo zwiększenia bezpieczeństwa przeprowadzanych operacji laparoskopowych zarówno ocena przedoperacyjna, jak i stosowane technologie wymagają dalszego udoskonalania.

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. U.S. Food and Drug Administration: Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communications. 2014.
2. Amant F, Van den Bosch T, Vergote I et al.: Morcellation of uterine leiomyomas: a plea for patient triage. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1454–1456.
3. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A et al.: Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 449–457.
4. Nelson KG, Siegfried JM, Siegal GP et al.: The heterogeneity of LDH isoenzyme patterns of human uterine sarcomas and cultured sarcoma cell lines. *Am J Pathol* 1984; 116: 85–93.

- the patient's ultrasound findings suggest oncological concern;
- the lesion has grown quickly over the preceding 3 months;
- the lesion has grown rapidly in the postmenopausal period.
- Endometrial biopsy with hysteroscopy is obligatory before each scheduled operative procedure using a morcellator.
- Morcellation should not be applied in patients with suspected uterine malignancy or positive endometrial biopsy.
- Morcellation should be limited to fibroids rather than the entire uterus.
- Fibroid morcellation should be performed with a containment bag.
- If morcellation is applied in a patient with a previously undiagnosed malignant tumor, her data should be recorded in a database for the purpose of future monitoring.
- Consent to the procedure should include information on the risk of potential cancer dissemination associated both with laparoscopic methods and (less so) with laparotomy as well as and postoperative complications in the case of uncontained procedures.

Rapid developments in medical technology contribute to overcoming obstacles and limitations of contained power morcellation related to the sustained risk of accidental cancer dissemination during advanced laparoscopic procedures. However, despite improvements in the safety of laparoscopic operations, both preoperative evaluation and the technologies applied require further refinement.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

5. Sato K, Yuasa N, Fujita M et al.: Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 368.e1–368.e8.
6. Tasaki A, Asatani MO, Umezumi H et al.: Differential diagnosis of uterine smooth muscle tumors using diffusion-weighted imaging: correlations with the apparent diffusion coefficient and cell density. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1742–1752.
7. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C et al.: How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 2306–2314.
8. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S et al.: Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004; 67: 33–39.
9. Taylan E, Sahin C, Zeybek B et al.: Contained morcellation: review of current methods and future directions. *Front Surg* 2017; 4: 15.
10. Akdemir A, Taylan E, Zeybek B et al.: Innovative technique for enclosed morcellation using a surgical glove. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1145–1149.

11. Steller C, Cholkeri-Singh A, Sasaki K et al.: Power morcellation using a contained bag system. *JLS* 2017; 21: e2016.00095.
12. Harris JA, Swenson CW, Uppal S et al.: Practice patterns and postoperative complications before and after US Food and Drug Administration safety communication on power morcellation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 98.e1–98.e13.
13. Bulun SE: Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013; 369: 1344–1355.
14. Lumsden MA: Modern management of fibroids. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2013; 23: 65–70.
15. Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ: Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 312–324.
16. Hesley GK, Gorny KR, Woodrum DA: MR-guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 5–13.
17. Kuzel D, Mara M, Horak P et al.: Comparative outcomes of hysteroscopic examinations performed after uterine artery embolization or laparoscopic uterine artery occlusion to treat leiomyomas. *Fertil Steril* 2011; 95: 2143–2145.
18. Moss JG, Cooper KG, Khaund A et al.: Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG* 2011; 118: 936–944.
19. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A et al.: Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD003677.
20. Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F et al.; ESGO Council: European Society of Gynecological Oncology statement on fibroid and uterine morcellation. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 189–192.
21. World Stat. 2016. Available from: <http://en.worldstat.info/Europe> [cited: 7 December 2016].
22. Wright KN, Jonsdottir GM, Jorgensen S et al.: Costs and outcomes of abdominal, vaginal, laparoscopic and robotic hysterectomies. *JLS* 2012; 16: 519–524.
23. Food and Drug Administration: Quantitative assessment of the prevalence of unsuspected uterine sarcoma in women undergoing treatment of uterine fibroids. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/UCM393589.pdf> [cited: 7 December 2016].
24. Einarsson JI, Cohen SL, Fuchs N et al.: In-bag morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 951–953.
25. McKenna JB, Kanade T, Choi S et al.: The Sydney Contained in Bag Morcellation technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 984–985.
26. Szymczak P, Sawicki S, Wydra D: Laparoscopic supracervical hysterectomy with the use of the More-Cell-Safe system in a patient with uterine leiomyomas. *Ginekol Pol* 2017; 88: 113–114.
27. Paul PG, Thomas M, Das T et al.: Contained morcellation for laparoscopic myomectomy within a specially designed bag. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 257–260.
28. Winner B, Porter A, Velloze S et al.: Uncontained compared with contained power morcellation in total laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 834–838.

Miłosz Pietrus, Monika Białoń, Inga Ludwin, Tomasz Banaś, Kazimierz Pityński

Etiologia i czynniki ryzyka zaburzeń statyki kobiecego narządu rodowego oraz nietrzymania moczu

Etiology and risk factors of pelvic organ prolapse and urinary incontinence

Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Miłosz Pietrus, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel.: +48 602 779 298, e-mail: milosz.pietrus@poczta.fm

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

Correspondence: Miłosz Pietrus, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 602 779 298, e-mail: milosz.pietrus@poczta.fm

Streszczenie

Wzrost świadomości zdrowotnej kobiet i dążenie do zachowania odpowiedniej jakości życia sprawiają, że zaburzenia statyki narządów miednicy mniejszej i nietrzymanie moczu należą do częstszych przyczyn zgłaszania się kobiet do ginekologa lub urologa. Problemy związane z tą patologią od prawie dwóch dekad są tematem wielu badań. Zaburzenia statyki i nietrzymanie moczu często współistnieją ze sobą i – wbrew panującym do tej pory poglądom – wymagają specjalistycznego podejścia diagnostycznego oraz terapeutycznego. Prawidłowe przeprowadzenie procesu diagnostyczno-terapeutycznego wiąże się z koniecznością poznania i zrozumienia przyczyn tych schorzeń oraz powiązanych z nimi zaburzeń anatomii i funkcji. Około 33% pacjentek operowanych z powodu zaburzeń statyki wymaga reoperacji, co może świadczyć o tym, że podczas pierwotnego leczenia nie ustalono i nie zaopatrzoneo wszystkich defektów. Dokładna lokalizacja uszkodzeń w zakresie struktur dna miednicy mniejszej oraz znajomość czynników ryzyka ich wystąpienia mogą zmniejszyć odsetek powtórnych operacji. Ma to niewątpliwie duże znaczenie w odniesieniu do starzenia się populacji, gdyż wzrastać będzie liczba kobiet dotkniętych tymi schorzeniami, a to z kolei będzie się przekładać na obniżenie jakości ich życia.

Słowa kluczowe: zaburzenia statyki, nietrzymanie moczu, dno miednicy mniejszej

Abstract

Due to the increased health awareness of women and their desire to maintain appropriate life quality, pelvic organ prolapse and urinary incontinence are the most common reasons for reporting to a gynecologist or a urologist. Problems associated with this pathology have been the subject of research for more than two decades. Pelvic organ prolapse and urinary incontinence often coexist and, contrary to previous beliefs, they require specialist diagnostic and therapeutic approaches. Proper diagnostic and therapeutic process requires knowledge and understanding of these conditions as well as the associated anatomical and functional anomalies. A revision surgery is needed in about 33% of patients receiving surgical treatment due to pelvic organ prolapse, which may indicate that the primary treatment failed to identify and manage all defects. Precise location of pelvic floor damage and knowledge on its risk factors may reduce the rates of revision surgeries. Considering the ageing of the population, this is undoubtedly of great importance as the number of women presenting with these conditions will continue to grow, which will translate into reduced quality of life.

Keywords: pelvic organ prolapse, urinary incontinence, pelvic floor

Wypadanie narządów miednicy mniejszej może wystąpić nawet u 50% kobiet, które rodziły. Z zaburzeń statyki kobiecego narządu rodowego mogą wynikać różne niepokojące objawy związane z układem moczowym, przewodem pokarmowym, a także dysfunkcje seksualne⁽¹⁾.

Częstym, obniżającym jakość życia schorzeniem jest również nietrzymanie moczu, które dotyczy prawie połowy dorosłych kobiet⁽²⁻⁵⁾.

Prawidłowe przeprowadzenie procesu diagnostyki i terapii danego schorzenia wymaga poznania jego szczegółowej etiopatogenezy. Teoria integralna, wyjaśniająca zależności anatomiczne i czynnościowe, została opracowana przez Petrosa i Ulmstena⁽⁶⁻⁸⁾. Opiera się na założeniu, że miednica kobiety składa się ze wzajemnie ze sobą powiązanych struktur⁽⁷⁾. Zgodnie z tym istnieje ścisły związek między jej budową i funkcją, co oznacza, że zaburzenia czynnościowe wynikają z nieprawidłowości strukturalnych tkanki łącznej i mięśniowej dna miednicy^(8,9). Miednicę kostną budują dwie kości miedniczne, kość krzyżowa i kość guziczna. Z kolei na kość miedniczną składają się kość łonowa, biodrowa oraz kulszowa. Do rusztowania kostnego umocowane są tkanki tworzące dno miednicy. Jest ono zbudowane ze wszystkich tkanek leżących pomiędzy powierzchnią otrzewnej jamy miednicy a powierzchnią skóry sromu i krocza⁽¹⁰⁾.

Wyróżniamy kolejne warstwy dna miednicy:

1. przepona miednicy (*diaphragma pelvis*):
 - parzysty mięsień dźwignacz odbytu (*m. levator ani*) – stanowiący większą, przednią część przepony miednicy,
 - parzysty mięsień guziczny (*m. coccygeus*) – tworzący mniejszą część tylną-górną,
 - górna i dolna powięź przepony miednicy (*fascia diaphragmatis pelvis superior et inferior*);
2. przepona moczowo-płciowa (*diaphragma urogenitale*):
 - pojedynczy mięsień poprzeczny głęboki krocza (*m. transversus perinei profundus*),
 - pojedynczy mięsień zwieracz cewki moczowej (*m. sphincter urethrae*),
 - górna i dolna powięź przepony moczowo-płciowej (*fascia diaphragmatis urogenitalis superior et inferior*);
3. mięśnie powierzchowne krocza:
 - parzysty mięsień poprzeczny powierzchowny krocza (*m. transversus perinei superficialis*),
 - parzysty mięsień opuszkowo-gąbczasty (*m. bulbospongiosus*),
 - parzysty mięsień kulszowo-jamisty (*m. ischiocavernosus*),
 - nieparzysty mięsień zwieracz zewnętrzny odbytu (*m. sphincter ani externus*).

Anatomicznie w obrębie parzystego mięśnia dźwignacza odbytu wyróżniamy pięć części: mięsień łonowo-kroczy, mięsień łonowo-pochwowy, mięsień łonowo-odbytowy, mięsień łonowo-odbytniczy, mięsień biodrowo-guziczny. Trzy pierwsze tworzą mięsień łonowo-trzewny lub łonowo-guziczny⁽¹¹⁾. Biorąc natomiast pod uwagę podział

Pelvic organ prolapse affects up to 50% of parous women. These disorders may induce various alarming urinary and gastrointestinal symptoms as well as sexual dysfunctions⁽¹⁾.

Urinary incontinence, which affects almost half of adult women, is also a common condition, which reduces the quality of life⁽²⁻⁵⁾.

Proper diagnosis and treatment of a given condition requires knowledge on its detailed etiopathogenesis. Petros and Ulmsten developed the Integral Theory to explain anatomical and functional relationships⁽⁶⁻⁸⁾. It is based on the assumption that a woman's pelvis consists of inter-related structures⁽⁷⁾. As a result, there is a close relationship between pelvic structure and function, which means that functional disorders are caused by structural abnormalities of connective and muscular tissue of the pelvic floor^(8,9). The bony pelvis is made up of two pelvic bones, the sacrum and the coccyx. The pelvic bone is made up of three parts: the pubis, ilium and ischium. Pelvic floor tissues are attached to the bony framework. The pelvic floor is made of all tissues lying between the peritoneal surface of the pelvic cavity and the skin surface of the vulva and perineum⁽¹⁰⁾.

The following layers of the pelvic floor may be distinguished:

1. pelvic diaphragm:
 - the levator ani (paired) – which is a larger, anterior part of the pelvic diaphragm,
 - the coccygeus (paired) – which forms a smaller posterosuperior part,
 - superior and inferior pelvic diaphragm fascia;
2. urogenital diaphragm:
 - the deep transverse perineal muscle,
 - the urethral sphincter,
 - the superior and inferior fascia of the urogenital diaphragm;
3. superficial perineal muscles:
 - the superficial transverse perineal muscle (paired),
 - the bulbospongiosus muscle (paired),
 - the ischiocavernosus muscle (paired),
 - the external anal sphincter.

Five anatomical structures may be distinguished in the levator ani: the puboperineal muscle, the pubovaginal muscle, puboanal muscle, the puborectal muscle, the ilio-coccygeus muscle. The first three muscles form a pubovisceral or pubococcygeus muscle⁽¹¹⁾. According to functional classification, the levator ani and the longitudinal anal muscle are composed of type I muscle fibers and type II muscle fibers. Type I fibers produce constant muscle tension and are responsible for maintaining proper statics of pelvic organs and lower urinary tract. Type II fibers produce fast, dynamic muscle contractions and play a major role in altering the intra-abdominal pressure.

Normal muscle tone, especially in the longitudinal portion of the levator ani (the paired pubococcygeus muscle), is responsible for closing the urethra and bladder

czynnościowy, przyjmuje się, że mięsień dźwigacz i podłużny odbytu składają się z włókien mięśniowych wolnokurczliwych typu I oraz szybkokurczliwych typu II. Typ I odpowiada za stałe napięcie, a jego funkcją jest utrzymanie prawidłowej statyki narządów płciowych oraz dolnego odcinka dróg moczowych. Typ II odpowiada za szybkie, dynamiczne skurcze mięśni i odgrywa dużą rolę przy zmianach ciśnienia śródbrzusznego.

Prawidłowe napięcie mięśni, przede wszystkim podłużnej części dźwigacza odbytu (parzysty mięsień łonowo-guziczny), odpowiada za zamknięcie światła cewki moczowej i szyi pęcherza oraz stabilizację podstawy pęcherza względem cewki moczowej. Komplex mięśnia dźwigacza odbytu tworzy układ przestrzenny przypominający sklepienie. Kształt lejka lub miseczki przyjmuje tylko w zwłokach lub w przypadku uszkodzeń. Część przednia (*m. pubococcygeus* i *puborectalis*) ułożona jest wertykalnie – zwęża rozwór moczopłciowy, pociąga ku przodowi cewkę, pochwę, anorektum i krocze. Część tylna (*m. iliococcygeus*) ma położenie horyzontalne (przypomina skrzydło motyla). Jej funkcją jest ochrona trzewi miednicy mniejszej. Mięśnie dna miednicy pracują w trzech wektorach siły: do przodu – *m. puborectalis* i przednia część *m. pubococcygeus*, do tyłu – *levator plate* oraz ku dołowi – mięsień podłużny odbytu.

W obrębie przepony moczowo-płciowej wyróżniamy część brzuszną oraz grzbietową. Część brzuszna styka się z aparatem podporowym cewki moczowej. Nie ma konsensusu, czy stanowi odrębny system podpierający cewkę moczową. Część grzbietowa rozciąga się od boków pochwy i środka ścięgnistego krocza do ścian kostnych miednicy. W tej części włókna mięśnia dźwigacza łączą się z błoną kroczoową, środkiem ścięgnistym krocza i mięśniem opuszkowo-gąbczastym. Również z tą częścią połączona jest powięź górna mięśnia dźwigacza odbytu.

Przestrzeń powierzchowną krocza stanowią mięśnie: *ischiocavernosus*, *bulbospongiosus*, *superficial transverse perineal*, ramiona łechtaczki oraz opuszka przedsiönka gruczołu Bartholina.

W skład przestrzeni głębokiej krocza wchodzi: mięsień zwieracz zewnętrzny cewki, mięsień kompresor, mięsień cewkowo-pochwowy, mięsień poprzeczny głęboki krocza. Kolejny ważny element stanowi środek ścięgnisty krocza (*perineal body*). Jest to skupienie tkanki włóknistej w kształcie klina pomiędzy dolną częścią pochwy a kanałem odbytowym. To także miejsce przyczepu dla mięśni krocza oraz podparcie dla ściany tylnej pochwy. Tam włókna mięśni krocza przechodzą z jednej strony na drugą, tworząc w ten sposób układ dwubrzuścowy.

Dno miednicy jest podzielone na dwie części (przednią i tylną) w płaszczyźnie półczołowej przez powięź wewnątrz-miedniczną. Jest ona mocna, gruba i charakteryzuje się dużą zawartością włókien sprężystych. U kobiet zawiera mniej włókien mięśniowych gładkich mięśni gładkich w porównaniu z mężczyznami. Pozostaje pod wpływem hormonów płciowych. Histologicznie składa się z: kolagenu, elastyny, tkanki tłuszczowej, nerwów, naczyń krwionośnych

neck as well as stabilizing the base of the bladder in relation to the urethra. The levator ani complex forms a spatial vault-like structure. It appears funnel- or bowl-shaped only in corpse or in the case of damage. The anterior portion (*pubococcygeus* and *puborectalis* muscles) is arranged vertically, thereby narrowing the urogenital hiatus and pulling the urethra, vagina, anorectum and perineum anteriorly. The posterior portion (the *iliococcygeus* muscle) is arranged horizontally (resembling a butterfly wing). It protects pelvic organs. The action of the pelvic floor muscles is based on three vector forces: anterior – the *puborectalis* muscle and the anterior portion of the *pubococcygeus* muscle; posterior – the levator plate; and craniocaudal – the longitudinal anal muscle.

The genitourinary diaphragm is composed of two parts, ventral and dorsal. The ventral part is adjacent to the urethral support apparatus. There is no consensus on whether it is a separate urethral supporting system. The dorsal portion extends from the sides of the vagina and the perineal body towards the bony pelvic walls. In this part, the levator muscle fibers insert into the perineal membrane, the perineal body and the *bulbospongiosus* muscle. This part also connects to the upper fascia of the levator ani.

The superficial perineal space consists of the *ischiocavernosus* muscle, *bulbospongiosus* muscle, superficial transverse perineal muscle, arms of the clitoris and the vestibular bulb of the Bartholin's gland.

The deep perineal space consists of the external urethral sphincter muscle, the *compressor urethrae* muscle, the urethrovaginal muscle, and the deep transverse perineal muscle.

The perineal body is another important element. It is a wedge-shaped mass of fibrous tissue lying between the lower portion of vagina and the anal canal. It is also an attachment site for perineal muscles and a support for the posterior vaginal wall. Perineal muscle fibers pass from one side to the other, thereby forming a two-belly system.

In the semi-coronal plane, the pelvic floor is divided by the intra-pelvic fascia into two parts (posterior and anterior). It is a strong, thick structure characterized by high content of elastic fibers. In women, it contains less smooth muscle fibers compared to men. It is affected by sex hormones. Histologically, the structure consists of collagen, elastin, adipose tissue, nerves, blood and lymphatic vessels as well as smooth muscles. In women, the intra-pelvic fascia covers the medial side of the levator muscle and pelvic viscera. The tendinous arch of the pelvic fascia and the white line are found at the junction of the parietal and visceral layers.

There are three levels of support for the uterus and vagina. The first level corresponds to the uterosacral and the cardinal ligament. They are responsible for the correct position of the uterus and vagina, whose long axis extends in a horizontal-like plane when in an upright position. The anterior and posterior vaginal walls are found at the second level. The third level of support depends on the

i limfatycznych oraz mięśni gładkich. Powięź wewnątrzmiędnicza u kobiet pokrywa przyśrodkową stronę mięśnia dźwigacza i trzewia miednicy mniejszej. W miejscu połączenia części ściennej i trzewnej znajduje się łuk ścięgniasty powięzi miednicy lub linia biała ścięgniasta.

Macica i pochwa mocowane są na trzech poziomach. Na poziomie pierwszym znajdują się więzadło krzyżowo-maciczne oraz podstawowe. Odpowiadają one za właściwe położenie macicy i pochwy, której długa oś w pozycji stojącej przebiega w płaszczyźnie zbliżonej do horyzontalnej. Na poziomie drugim położone są przednia i tylna ściany pochwy. Mocowanie poziomu trzeciego zależy od stanu błony kroczej (przepona moczowo-płciowa), środka ścięgniastego krocza i mięśni przestrzeni głębokiej krocza. Uszkodzenie struktur anatomicznych to najczęściej defekt nabyty (np. spowodowany urazem okołoporodowym). Zgodnie z teorią w obrębie dna miednicy mniejszej znajdują się trzy przedziały (kompartymenty) z dziewięcioma strukturami anatomicznymi:

1. kompartyment przedni:
 - więzadło zewnętrzne cewki moczowej,
 - podcewkowa część pochwy,
 - więzadło łonowo-cewkowe;
2. kompartyment środkowy:
 - łuk ścięgniasty powięzi miednicy,
 - powięź łonowo-cewkowa,
 - strefa krytycznej elastyczności (ma decydujące znaczenie dla mechanizmów zamykających cewkę moczową);
3. kompartyment tylny:
 - więzadła krzyżowo-maciczne,
 - powięź odbytniczo-pochwowa,
 - środek ścięgniasty krocza (ryc. 1).

perineal membrane status (the urogenital diaphragm), the perineal body and deep perineal space muscles. Damage to the anatomical structures is usually acquired by nature (e.g. caused by an obstetric injury).

Theoretically, the pelvic floor has three compartments with nine anatomical structures:

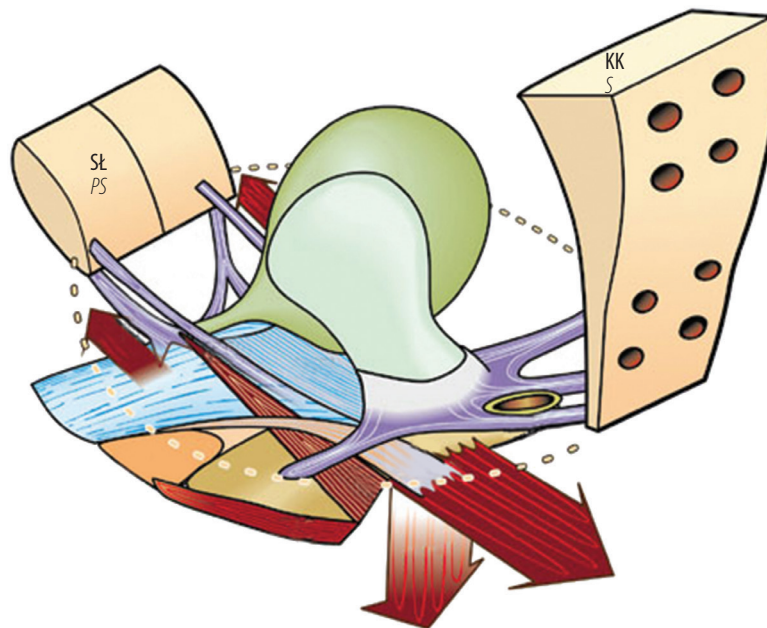
1. anterior compartment:
 - external urethral ligament;
 - suburethral part of vagina;
 - pubourethral ligament;
2. the middle compartment:
 - the tendinous arch of the pelvic fascia,
 - the pubourethral fascia,
 - the zone of critical elasticity (of critical importance for urethral closure mechanisms);
3. posterior compartment:
 - the sacrouterine ligaments,
 - the rectovaginal fascia,
 - the perineal body (Fig. 1).

Destruction of connective tissue elements and, consequently, their excessive laxity leading to reduced muscle contractility, may occur in any of these compartments.

Clinical symptoms of connective tissue damage may include:

- urinary incontinence due to pubourethral and external urethral ligament laxity (the so-called urethral hammock);
- cystocele – a prolapsed urinary bladder caused by damage to the tendinous arch of the pelvic fascia;
- enterocele – prolapse of the posterior vaginal vault with potential bowel prolapse;
- rectocele – rectal prolapse caused by damage to the perineal body and external anal sphincter.

SŁ – spojenie łonowe
PS – pubic symphysis



KK – kość krzyżowa
S – sacrum

Ryc. 1. Synergizm struktur dna miednicy. Źródło: https://www.integraltheory.org/structure_and_form.html
Fig. 1. Synergism of pelvic floor structures. Source: https://www.integraltheory.org/structure_and_form.html

Każdego z kompartmentów może dotyczyć zniszczenie elementów łącznotkankowych i w konsekwencji nadmierna ich wiotkość, prowadząca do zmniejszonej efektywności skurczów mięśni.

Klinicznie uszkodzenia tkanki łącznej mogą się manifestować jako:

- nietrzymanie moczu – na skutek wiotkości więzadła łonowo-cewkowego i więzadła zewnętrznego cewki moczowej (tzw. hamaka podwieszającego cewkę moczową);
- *cystocele* – obniżenie ściany pęcherza moczowego na skutek uszkodzenia łuku ścięgnistego powięzi miednicy;
- *enterocele* – obniżenie tylnego sklepienia pochwy z ewentualnym wypadaniem pętli jelit;
- *rectocele* – wypadanie odbytnicy na skutek uszkodzenia środka ścięgnistego krocza i zwieracza zewnętrznego odbytu.

W patofizjologii wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM; *stress urinary incontinence*, SUI) wyróżnia się dwie główne postaci kliniczne:

- związaną z hipermobilnością połączenia cewkowo-pęcherzowego, zwaną również hipermobilnością cewki;
- związaną z niewydolnością zwieracza wewnętrznego cewki (*intrinsic sphincter deficiency*, ISD), którą charakteryzuje nieprawidłowa funkcja zwieraczowa, prowadząca w efekcie do powstania cewki niskociśnieniowej⁽¹²⁾.

Wyzwolenie nietrzymania moczu w postaci wysiłkowej zapoczątkowuje nadmierny wzrost ciśnienia śródbrzusznego (np. podczas kaszlu, kichania), które jest przenoszone w sposób bezpośredni i mechaniczny na szyję pęcherza moczowego oraz bliższy odcinek cewki moczowej⁽¹³⁾.

Innym ważnym elementem wpływającym na rozwój WNM jest morfologia dźwigaczy odbytu. Stwierdzono, że zmiany biochemiczne sprzyjają przebudowie strukturalnej mięśnia, prowadzącej do wzrostu procentowego udziału włókien kurczących się wolno kosztem włókien kurczących się szybko, które reagują na nagły wzrost ciśnienia śródbrzusznego. W związku z tym wysunięto koncepcję, że podstawowym mechanizmem powstawania WNM u kobiet jest upośledzenie czynności włókien typu II mięśni dźwigaczy odbytu lub zanik tych włókien⁽¹⁴⁾. Przemiana włókien mięśniowych typu II w typ I, będąca zasadniczo korzystnym fizjologicznym mechanizmem adaptacji do wysiłku w innych mięśniach szkieletowych, w przypadku wystąpienia lokalnie w otoczeniu cewki moczowej wywołuje skutek negatywny w postaci WNM^(15,16). Ćwiczenia mięśni dźwigaczy odbytu mają na celu zwiększenie liczby włókien szkieletowych typu II, a tym samym zapobiegnięcie WNM^(14,17).

Pęcherz nadreaktywny (*overactive bladder*, OAB) to stan, w którym występują parcia naglące, nykturia, częstomocz z inkontynencją lub bez^(18–22). Naglące nietrzymanie moczu to następstwo niekontrolowanego skurczu mięśnia wypieracza, bez udziału ciśnienia śródbrzusznego⁽²³⁾. Pojęcie pęcherza nadreaktywnego obejmuje wyróżniane dawniej dwie grupy przyczyn wystąpienia choroby: niestabilność i nadmierną pobudliwość wypieracza pęcherza moczowego.

Two main clinical forms may be distinguished in the pathophysiology of stress urinary incontinence (SUI):

- SUI associated with urethrovesical junction hypermobility (or urethral hypermobility);
- SUI associated with intrinsic sphincter deficiency (ISD), which is characterized by sphincteric dysfunction leading to low-pressure urethra⁽¹²⁾.

The emergence of urinary incontinence in the form of stress urinary incontinence induces excess increase in the intra-abdominal pressure (e.g. during cough or sneezing), which is transmitted directly and mechanically to the neck of the bladder and the proximal urethra⁽¹³⁾. The morphology of levator ani is another important element contributing to SUI. It was found that biochemical changes promote structural muscle remodeling, which increases the proportion of slow-twitch muscles at the expense of fast-twitch fibers, which respond to a sudden increase in the intra-abdominal pressure. Therefore, a concept was put forward that the dysfunction or atrophy of type II fibers in the levator ani muscles is the primary mechanism of SUI in women⁽¹⁴⁾. Conversion of type I fibers into type II fibers, which is basically a beneficial physiological mechanism of adaptation of skeletal muscles to physical exercise, has negative consequences in the form of SUI when occurring locally in the urethral region^(15,16). Exercises of the levator ani are intended to increase the number of type II fibers, and thus prevent SUI^(14,17).

Overactive bladder (OAB) is a condition where there is frequent urinary urgency, nocturia, polyuria with or without incontinence^(18–22). Urgent incontinence is a result of uncontrolled detrusor contraction without intra-abdominal pressure involvement⁽²³⁾. Two groups of causes of OAB have been distinguished: instability and hyperactivity of the urinary bladder detrusor. According to the latest terminology, OAB is referred to as a symptom syndrome as the clinical diagnosis may be based on the symptoms regardless of the etiology^(24,25). Detrusor instability is characterized by spontaneous contraction during filling or on provocation, which cannot be suppressed by the patient. Detrusor hyperreflexia is seen in neurological disorders^(26,27). In the case of stretched or damaged ligaments or the fascia, vaginal wall tension is too low, causing dysfunction of peripheral nerves, which control the urination reflex. Stretch-sensitive receptors signal the need for voiding (even a very small portion of urine) already at low urine volumes. Centers in the cerebral cortex interpret urinary urgency as normal and activate a number of factors responsible for voiding. After sensation of urgency and relaxation of the pubococcygeus muscles, urinary outflow tract is opened and contraction of the urinary bladder detrusor occurs.

There are similar risk factors for pelvic organ prolapse (POP), SUI and OAB^(28,29). Compared to SUI patients, women with pelvic organ prolapse are older, slimmer as well as more likely to have a history of vaginal delivery and children with higher birth weight⁽²⁸⁾. Classical risk factors for POP include age^(30,31), obesity⁽¹⁾, multiple

Według najnowszej terminologii pęcherz nadreaktywny nazywany jest chorobą symptomów, ponieważ – niezależnie od etiologii – objawy pozwalają na ustalenie rozpoznania klinicznego^(24,25). Niestabilność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego charakteryzuje się niepohamowanym skurczem w czasie napełniania lub po prowokacji, którego pacjentka nie jest w stanie stłumić. Wygórowany odruch wypieracza (hiperrefleksja) towarzyszy schorzeniom neurologicznym^(26,27). Kiedy więzadła lub powięzie są rozciągnięte albo uszkodzone, ściany pochwy nie osiągają wystarczającego napięcia i dochodzi do zaburzeń funkcji nerwów obwodowych, kontrolujących odruch mikcji. Receptory wrażliwe na rozciąganie już przy niewielkiej objętości sygnalizują potrzebę oddania nawet małej porcji moczu. Ośrodki w korze mózgowej interpretują to jako normalne parcie na pęcherz i uaktywniają szereg czynników odpowiadających za wystąpienie mikcji. Po odczuciu parcia, zwiotczeniu mięśni lonowo-guzicznych następuje otwarcie drogi wypływu moczu i skurcz wypieracza pęcherza moczowego.

Czynniki ryzyka w przypadku obniżenia narządów miednicy mniejszej (*pelvic organ prolapse*, POP), WNM i OAB są podobne^(28,29). Kobiety z samymi zaburzeniami statyki narządu rodnego w porównaniu z prezentującymi objawy WNM są starsze, szczuplejsze, częściej rodziły drogami natury, a ich dzieci miały większą masę urodzeniową⁽²⁸⁾. Klasycznymi czynnikami ryzyka POP są: wiek^(30,31), otyłość⁽¹⁾, liczne porody drogami i siłami natury, powikłania podczas porodów drogami natury^(32,33), zaparcia⁽³³⁾, stan po histerektomii^(30,32,34,35), wcześniejsze operacje z powodu POP⁽³⁶⁾, osłabienie mięśni dna miednicy⁽³⁷⁾, zaburzenia w proporcjach kolagenu w tkance łącznej miednicy^(33,38), ciężka praca fizyczna⁽³⁹⁾, niedobory estrogenów^(40,41). Etiologia zaburzeń statyki narządu rodnego jest wieloczynnikowa. Stosuje się prewencję chirurgiczną wystąpienia niektórych czynników ryzyka^(42–44).

Bump i Norton wyróżnili czynniki prowadzące do klinicznej manifestacji POP i podzielili je na:

- predysponujące (rasa, anatomia i wrodzone zaburzenia syntezy kolagenu);
- inicjujące (porody drogą pochwową oraz zabiegi chirurgiczne w obrębie dna miednicy);
- promujące (otyłość, przewlekły kaszel);
- dekompensujące (wiek i proces starzenia się), które powodują w efekcie istotne z klinicznego punktu widzenia zaburzenia anatomiczne i funkcjonalne dna miednicy⁽⁴⁵⁾.

W przypadku WNM czynniki predysponujące mają charakter genetyczny, społeczny i kulturowy. U kobiet cierpiących na pewne schorzenia genetyczne, np. z zespołem Ehlersa–Danlosa lub chorobą Parkinsona, WNM występuje częściej. Częstsze gubienie moczu opisano także wśród ich krewnych pierwszego stopnia^(46,47). Kobiety są bardziej narażone na nietrzymanie moczu, w przypadku gdy inkontynencja dotyczyła ich matek lub starszych siostr⁽⁴⁸⁾. Nietrzymanie moczu częściej stwierdza się u przedstawicielek rasy białej⁽⁴⁹⁾. Wiele innych czynników

childbirths by forces of nature^(32,33), complications during vaginal birth^(32,33), constipation⁽³³⁾, a history of hysterectomy^(30,32,34,35), previous procedures due to POP⁽³⁶⁾, weak pelvic floor muscles⁽³⁷⁾, inadequate content of collagen in pelvic connective tissue^(33,38), hard physical work⁽³⁹⁾, and estrogen deficiency^(40,41). The etiology of pelvic organ prolapse is multifactorial. Surgical prevention of some risk factors is used^(42–44).

Bump and Norton distinguished and classified the following factors for clinical POP:

- predisposing (race, anatomy and congenital defects in the synthesis of collagen);
- initiating (vaginal delivery and pelvic surgeries);
- promoting (obesity, chronic cough);
- decompensating (age and ageing), which cause clinically significant anatomical and functional impairment of the pelvic floor⁽⁴⁵⁾.

Genetic, social and cultural predisposing factors may be distinguished for SUI. SUI is more common in women presenting with some genetic disorders, such as Ehlers–Danlos syndrome or Parkinson’s disease. Also, an increased risk of incontinence was described among their first-degree relatives^(46,47). Women with a family history of incontinence in their mothers and older sisters are also at a higher risk of urinary incontinence⁽⁴⁸⁾. Urinary incontinence is more common in Caucasian women⁽⁴⁹⁾. Many SUI predisposing factors are related to increased intra-abdominal pressure. These include, among other things, multiple vaginal deliveries, especially those complicated with pelvic floor injury, child’s birth weight >4,000 g, chronic respiratory diseases with cough, and constipation. Other risk factors for SUI include obesity (body mass index, BMI >30); abdominal and pelvic surgeries, hysterectomy in particular, hypoestrogenism, tissue collagen loss, and smoking^(46,48,50,51).

A simple relationship may be seen between urinary incontinence and age. The incidence of the disorder is 27% in women aged 65–69 years, and more than 50% in women over 90 years⁽⁵²⁾. One study assessing the attitude of elderly patients to their symptoms showed that 50% of respondents over 75 years of age considered their symptoms of urinary incontinence to be a normal consequence of ageing⁽⁵³⁾. Increased incidence of urinary incontinence in this patient population may be due to urinary tract infections, diabetes, reduced mobility, dementia, pharmacotherapy, cardiac and kidney problems, all of which are more common in the elderly than in other age groups.

Not only labor, but also the pregnancy itself may contribute to the development of SUI⁽⁵⁴⁾. Dietz showed increased pelvic organ mobility in pregnant patients compared to nulliparous women. Differences were found for both descent of the anterior vaginal wall, and bladder neck mobility⁽⁵⁵⁾. Continence problems most often occur in the third trimester and usually resolve spontaneously after delivery; however, they may persist in some women⁽⁵⁶⁾. Sartori et al. found increased bladder neck mobility in patients after vaginal

predysponujących do wystąpienia WNM wiąże się ze zwiększeniem ciśnienia śródbrzusznego. Należą do nich m.in.: liczne porody drogami natury, szczególnie te z powikłaniami skutkującymi urazami dna miednicy mniejszej, masa urodzeniowa dzieci powyżej 4000 g, przewlekłe choroby układu oddechowego przebiegające z kaszlem, a także zaparcia. Inne stany zwiększające ryzyko wystąpienia WNM to: otyłość (wskaźnik masy ciała, *body mass index*, BMI >30), operacje w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej, a szczególnie usunięcie macicy, hipostrogenizm oraz ubytek kolagenu w tkankach i palenie papierosów^(46,48,50,51).

Należy zauważyć prostą zależność pomiędzy nietrzymaniem moczu a wiekiem. Częstość tego schorzenia u osób w wieku 65–69 lat wynosi 27%, a w wieku powyżej 90 lat rośnie do ponad 50%⁽⁵²⁾. W jednym z badań oceniających nastawienie osób w starszym wieku do swoich dolegliwości 50% badanych powyżej 75. roku życia uznało objawy nietrzymania moczu za normalne następstwo starzenia się⁽⁵³⁾. Zwiększona częstość występowania nietrzymania moczu w tej grupie może być spowodowana zakażeniami dróg moczowych, zaparciami, cukrzycą, zmniejszoną mobilnością, demencją, farmakoterapią, zaburzeniami czynności serca i nerek, które występują u ludzi starszych częściej niż w innych grupach wiekowych.

Na wystąpienie WNM wpływ ma nie tylko poród, ale także sama ciąża⁽⁵⁴⁾. Dietz wykazał w swoich badaniach zwiększenie ruchomości narządów miednicy mniejszej u ciężarnych w porównaniu z nieródkami. Różnice dotyczyły zarówno obniżenia przedniej ściany pochwy, jak i ruchomości szyi pęcherza moczowego⁽⁵⁵⁾. Trudności z trzymaniem moczu występują najczęściej w trzecim trymestrze i przeważnie mijają samoistnie po porodzie, u niektórych kobiet jednak się utrzymują⁽⁵⁶⁾. Sartori i wsp. stwierdzili zwiększoną ruchomość szyi pęcherza moczowego u pacjentek rodzących drogami natury w stosunku do rodzących przez cięcie cesarskie⁽⁵⁷⁾. Z tego względu wykonanie elektywnego cięcia cesarskiego zmniejsza ryzyko wystąpienia inkontynencji i może być rozważane w sytuacjach, gdy istnieje rodzinna predyspozycja do WNM⁽⁵⁸⁾.

Radioterapia miednicy mniejszej z powodu raka szyjki macicy czy raka endometrium powoduje zmniejszenie ukrwienia w obrębie tkanek dolnego odcinka dróg moczowych. Może to prowadzić do niestabilności oraz arefleksji mięśnia wypieracza, a także do niewydolności cewki moczowej i w konsekwencji do WNM⁽⁴⁷⁾.

W przypadku OAB czynniki ryzyka są podobne, a do najważniejszych należy zaliczyć: wiek (zwłaszcza po 65. roku życia), hipostrogenizm^(59–61), obniżenie organów miednicy mniejszej⁽⁶²⁾, podcewkowe operacje slingowe^(63,64), schorzenia neurologiczne, zapalenia stawów, zespół jelita drażliwego, depresję⁽⁶⁵⁾, nawyki żywieniowe, takie jak zbyt duże przyjmowanie płynów, kofeiny (>400 mg na dzień), napojów gazowanych, pikantnych potraw oraz sztucznych słodzików^(66–68).

birth vs caesarean section⁽⁵⁷⁾. Therefore, effective caesarean section reduces the risk of incontinence and may be considered in patients with familial predisposition to SUI⁽⁵⁸⁾. Pelvic radiation therapy due to cervical or endometrial cancer reduces blood supply to lower urinary tract tissues. This may lead to detrusor instability and areflexia as well as urethral insufficiency and, consequently, SUI⁽⁴⁷⁾.

The risk factors for OAB are similar and they primarily include age (especially >65 years), hypostrogenism^(59–61), pelvic organ prolapse⁽⁶²⁾, suburethral sling surgeries^(63,64), neurological conditions, arthritis, irritable bowel syndrome, depression⁽⁶⁵⁾ as well as eating habits such as excess intake of fluids, caffeine (>400 mg per day), carbonated drinks, spicy foods and artificial sweeteners^(66–68).

Understanding the risk factors for urinary incontinence allows for the implementation of preventive measures. Properly managed delivery, reasonable use of oxytocin for labor induction and acceleration, considering selective caesarean section in cases of fetal weight >4,000 g, and, finally, combating obesity are all measurements that may reduce the incidence of urinary incontinence in the future⁽⁶⁹⁾.

Conflict of interest

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

Piśmiennictwo / References

1. Maher C, Feiner B, Baessler K et al.: Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD004014.
2. Minassian VA, Yan X, Lichtenfeld MJ et al.: The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1087–1093.
3. Harris SS, Link CL, Tennstedt SL et al.: Care seeking and treatment for urinary incontinence in a diverse population. *J Urol* 2007; 177: 680–684.
4. Hannestad YS, Rortveit G, Hunskaar S: Help-seeking and associated factors in female urinary incontinence. The Norwegian EPINCONT Study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. Scand J Prim Health Care* 2002; 20: 102–107.
5. Morrill M, Lukacz ES, Lawrence JM et al.: Seeking healthcare for pelvic floor disorders: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 86.e1–86.e6.
6. Petros PE, Ulmsten UI: An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990; 153: 7–31.
7. Petros PE, Ulmsten UI: An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1993; 153: 1–93.
8. Goeschen K, Petros PP: Uroginekologia zabiegowa w świetle Teorii Integralnej. *Anatomia czynnościowa, diagnostyka i leczenie. BiFolium, Lublin* 2009.
9. Petros PEP, Woodman PJ: The Integral Theory of continence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 35–40.
10. Weingold AB: Gross and microscopic anatomy. In: Kase NG, Weingold AB (eds.): *Principles and Practice of Clinical Gynecology*. John Wiley & Sons, New York – Chichester – Brisbane – Toronto – Singapore 1983: 3–31.

Poznanie czynników ryzyka wystąpienia nietrzymania moczu stwarza możliwości działań profilaktycznych. Właściwe prowadzenie porodu, rozważne decyzje dotyczące indukcji porodu i akceleracji za pomocą oksytocyny, rozważenie selektywnego cięcia cesarskiego w przypadkach, gdy masa płodu przekracza 4000 g, czy wreszcie walka z otyłością – to działania mogące w przyszłości doprowadzić do zmniejszenia częstości występowania nietrzymania moczu⁽⁶⁹⁾.

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.

11. Federative Committee on Anatomical Terminology (FCAT): Terminologia Anatomica: International Anatomical Terminology. George Thieme Verlag, Stuttgart 1998.
12. Rechberger T (ed.): Nietrzymanie moczu i zaburzenia statyki dna miednicy u kobiet. Termedia, Poznań 2009.
13. Enhorning G: Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. Acta Chir Scand Suppl 1961; Suppl 276: 1–68.
14. Shafik A: The role of the levator ani muscle in evacuation, sexual performance and pelvic floor disorders. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2000; 11: 361–376.
15. DeLancey JO: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1713–1720; discussion 1720–1723.
16. Józwiak M: Nowe koncepcje patogenezy nietrzymania moczu u kobiet. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna, Białystok 1999.
17. Constantinou CE: Resting and stress urethral pressures as a clinical guide to the mechanism of continence. Clin Obstet Gynaecol 1985; 12: 343–356.
18. Abrams P, Andersson KE, Birder L et al.; Members of Committees, Fourth International Consultation on Incontinence: Fourth International Consultation on Incontinence recommendations of the international Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. NeuroUrol Urodyn 2010; 29: 213–240.
19. Heaton JPW: Lower urinary tract disease: what are we trying to treat and in whom? Br J Pharmacol 2006; 147 Suppl 2: S2–S13.
20. McKertich K: Urinary incontinence-assessment in women: stress, urge or both? Aust Fam Physician 2008; 37: 112–117.
21. Radziszewski P, Gugala A, Majewski M et al.: Pęcherz nadreaktywny. Przew Lek 2007; 10: 61–67.
22. Rosenblum N: Will the evolution of overactive bladder delivery systems increase patient compliance. Rev Urol 2009; 11: 45–51.
23. Radziszewski P, Szalecki P, Majewski M: Pęcherz nadreaktywny – patofizjologia, diagnostyka i leczenie. In: Rechberger T, Jakowicki JA (eds.): Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie. BiFolium, Lublin 2005: 113–138.
24. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al.; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61: 37–49.
25. Rechberger T, Skorupski P: Nietrzymanie moczu – problem medyczny, socjalny, społeczny. In: Rechberger T, Jakowicki JA (eds.): Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie. BiFolium, Lublin 2005: 29–38.
26. Bschiepfer T, Wagenlehner F, Weidner W: [Etiology and pathogenesis of overactive bladder]. Urolog A 2011; 50: 477–480.
27. Pisarska-Krawczyk M: Czynność dolnego odcinka układu moczowego u kobiet leczonych z powodu wybranych chorób ginekologicznych. Poznań 2004.
28. Rodríguez-Mías NL, Martínez-Franco E, Aguado J et al.: Pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence, do they share the same risk factors? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 190: 52–57.
29. Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ: Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. Res Rep Urol 2016; 8: 113–122.
30. Tegerstedt G: Clinical and Epidemiological Aspects of Pelvic Floor Dysfunction. PhD Thesis 2004, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
31. Mant J, Painter R, Vessey M: Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 579–585.
32. Swift SE, Pound T, Dias JK: Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12: 187–192.
33. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM et al.: Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 147–152.
34. Swift SE: The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 277–285.
35. Fornell EU, Wingren G, Kjølhede P: Factors associated with pelvic floor dysfunction with emphasis on urinary and fecal incontinence and genital prolapse: an epidemiological study. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 383–389.
36. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO et al.: Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol 1997; 89: 501–506.
37. Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G et al.: Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 299–305.
38. Norton PA, Baker JE, Sharp HC et al.: Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women. Obstet Gynecol 1995; 85: 225–228.
39. Jørgensen S, Hein HO, Gyntelberg F: Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. Occup Med (Lond) 1994; 44: 47–49.
40. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW et al.: Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 620–627.
41. Vardy MD, Lindsay R, Scotti RJ et al.: Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 81–88.
42. Langer R, Lipshitz Y, Halperin R et al.: Prevention of genital prolapse following Burch colposuspension: comparison between two surgical procedures. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003; 14: 13–16; discussion 16.
43. Borenstein R, Elchahal U, Goldchmit R et al.: The importance of the endopelvic fascia repair during vaginal hysterectomy. Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 551–554.
44. Montella JM, Morrill MY: Effectiveness of the McCall culdeplasty in maintaining support after vaginal hysterectomy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005; 16: 226–229.
45. Bump RC, Norton PA: Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25: 723–746.
46. Miękoś E, Sosnowski M, Zydek C: Czynniki ryzyka występowania i zapobieganie nietrzymaniu moczu u kobiet. Prz Menopauz 2004; 5: 43–49.
47. Pertyński T, Stachowiak G: Menopauza jako czynnik ryzyka nietrzymania moczu u kobiet. In: Rechberger T, Jakowicki JA (eds.): Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie. BiFolium, Lublin 2005: 95–105.
48. Hannestad YS, Lie RT, Rortveit G et al.: Familial risk of urinary incontinence in women: population based cross sectional study. BMJ 2004; 329: 889–891.

49. Huang AJ, Thom DH, Kanaya AM et al.: Urinary incontinence and pelvic floor dysfunction in Asian-American women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1331–1337.
50. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK et al.: Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003; 110: 247–254.
51. Fuganti PE, Gowdy JM, Santiago NC: Obesity and smoking: are they modulators of cough intravesical peak pressure in stress urinary incontinence? *Int Braz J Urol* 2011; 37: 528–533.
52. Kralj B: Epidemiology of female urinary incontinence, classification of urinary incontinence, urinary incontinence in elderly women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 39–41.
53. Gjørup T, Hendriksen C, Lund E et al.: Is growing old a disease? A study of the attitudes of elderly people to physical symptoms. *J Chronic Dis* 1987; 40: 1095–1098.
54. Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E, Gorzelak M et al.: Cięża i poród a nietrzymanie moczu. In: Rechberger T, Jakowicki JA (eds.): *Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie*. BiFolium, Lublin 2005: 85–93.
55. Dietz HP: Pelvic floor trauma following vaginal delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 528–537.
56. Milsom I, Altman D, Lapitan MC et al.: Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S et al. (eds.): *Incontinence*. 4th International Consultation on Incontinence. Paris, July 5–8, 2008, Health Publication Ltd, 2009: 37–111.
57. Sartori JP, Sartori MGF, Baracat EC et al.: Bladder neck mobility and functional evaluation of the pelvic floor in primiparae according to the type of delivery. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 120–122.
58. Amir B, Allen VM, Kirkland S et al.: The long-term pelvic floor health outcomes of women after childbirth: the influence of labour in the first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38: 827–838.
59. Wein AJ, Rovner ES: Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (5 Suppl 1): 7–12; discussion 12.
60. Robinson D, Cardozo L, Milsom I et al.: Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 1086–1091.
61. de Boer TA, Slieker-ten Hove MCP, Burger CW et al.: The prevalence and risk factors of overactive bladder symptoms and its relation to pelvic organ prolapse symptoms in a general female population. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 569–575.
62. de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L et al.: Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 30–39.
63. Abouassaly R, Steinberg JR, Lemieux M et al.: Complications of tension-free vaginal tape surgery: a multi-institutional review. *BJU Int* 2004; 94: 110–113.
64. Holmgren C, Nilsson S, Lanner L et al.: Frequency of de novo urgency in 463 women who had undergone the tension-free vaginal tape (TVT) procedure for genuine stress urinary incontinence – a long-term follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132: 121–125.
65. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA et al.: The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 230–237.
66. Arya LA, Myers DL, Jackson ND: Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 85–89.
67. Davis NJ, Vaughan CP, Johnson TM 2nd et al.: Caffeine intake and its association with urinary incontinence in United States men: results from National Health and Nutrition Examination Surveys 2005–2006 and 2007–2008. *J Urol* 2013; 189: 2170–2174.
68. Gleason JL, Richter HE, Redden DT et al.: Caffeine and urinary incontinence in US women. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 295–302.
69. Płachta Z, Mazur P, Walaszek P et al.: Nietrzymanie moczu u kobiet – epidemiologia i czynniki ryzyka. *Prz Menopauz* 2002; 1: 28–32.

Joanna Spaczyńska, Agnieszka Fuchs, Magdalena Duda-Wiewiórka,
Michał Mleko, Kazimierz Pityński

Received: 20.05.2019
Accepted: 12.08.2019
Published: 30.08.2019

Uogólniona reakcja zapalna w nowotworach narządu rodnoego

Systemic inflammatory response in gynecologic cancers

Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Kazimierz Pityński, Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 85 60, e-mail: pitynski@wp.pl

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

Correspondence: Kazimierz Pityński, Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 12 424 85 60, e-mail: pitynski@wp.pl

Streszczenie

Rola reakcji zapalnej w karcynogenezie jest przedmiotem licznych badań. Opracowano koncepcję mechanizmu systemowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response*, SIR), na której podstawie poszukuje się związku między nasileniem reakcji zapalnej a przebiegiem choroby nowotworowej i rokowaniem. Markery stanu zapalnego znalazły zastosowanie w szacowaniu czasu wolnego od progresji, przykładowo w nowotworach jelita grubego, wykazano również przydatność niektórych wskaźników reakcji zapalnej w szacowaniu czasu całkowitego przeżycia w nowotworach przełyku, wątroby, żołądka czy trzustki. W artykule przeanalizowano obecny stan wiedzy na temat roli markerów stanu zapalnego w określaniu rokowania w nowotworach błony śluzowej macicy, jajnika oraz szyjki macicy. Do stosowanych wskaźników zalicza się: stosunek neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR), GPS (Glasgow Prognostic Score), mGPS (Modified GPS), stosunek płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR) czy limfocytów do monocytów (*lymphocyte-to-monocyte ratio*, LMR). Trwają badania nad rolą neutrofilów w zwiększeniu produkcji jednego z najważniejszych czynników neoangiogenezy guzów nowotworowych (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Zastosowanie znajdują także dobrze poznane wyznaczniki stanu zapalnego, takie jak poziom białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), którego podwyższona wartość może się wiązać z krótszym czasem przeżycia w złośliwym nowotworze jajnika. Istnieją wstępne dowody na związek między nasiloną reakcją zapalną a rokowaniem w nowotworach narządu rodnoego. Aby jednak można było wprowadzić wskaźniki stanu zapalnego do codziennej praktyki klinicznej, konieczne są prospektywne badania na większych grupach.

Słowa kluczowe: rak jajnika, rak szyjki macicy, rak endometrium, stan zapalny

Abstract

The role of inflammatory response in carcinogenesis is the subject of numerous studies. A concept of systemic inflammatory response was developed to identify the relationship between increased inflammatory response and the course of cancer and prognosis. Inflammatory markers are used to estimate progression-free survival in e.g. colon cancer. Some inflammatory markers are also useful in estimating total survival in patients with esophageal, liver, gastric or pancreatic cancer. In this paper, we evaluated the current state of knowledge on the role of inflammatory markers in estimating prognosis in patients with endometrial, ovarian and cervical cancer. The markers used include the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), Glasgow Prognostic Score (GPS), Modified GPS (mGPS), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR). There are ongoing studies investigating the role of neutrophils in increasing the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) – one of the key mediators of neoangiogenesis in tumors. Well-known inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), elevated levels of which may indicate shorter survival in ovarian carcinoma, are also useful. There is preliminary evidence supporting the relationship between increased inflammatory response and prognosis in gynecologic cancers. However, prospective studies in larger patient populations are needed to introduce inflammatory markers into everyday clinical practice.

Keywords: ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, inflammation

WSTĘP

Stan zapalny jest odpowiedzią organizmu na czynnik zewnętrzny zaburzający naturalną homeostazę ustroju.

Związek między stanem zapalnym a procesem nowotworowym sugerowany był już w XIX wieku, kiedy to Virchow zauważył, iż duża część guzów nowotworowych powstaje w miejscu przewlekłego zapalenia. Zaburzenie procesów zapalnych za sprawą szeregu mediatorów prowadzi do zapoczątkowania uszkodzeń DNA i powoduje niestabilność genetyczną⁽¹⁾.

Lokalna reakcja zapalna może ulec rozszerzeniu i przejść w postać uogólnioną. Zależności między rozwojem nowotworów a toczącym się stanem zapalnym – udowodnione w licznych badaniach doświadczalnych i obserwacyjnych – doprowadziły do wypracowania koncepcji systemowej odpowiedzi zapalnej (*systemic inflammatory response*, SIR) i próby wykorzystania laboratoryjnych oznak zapalenia jako czynników rokowniczych u chorych na nowotwory.

Badania wykazały, że pacjenci z rakiem jelita grubego, u których wystąpił nasilony proces zapalny, charakteryzowali się krótszym czasem wolnym od progresji i krótszym czasem całkowitego przeżycia⁽²⁻⁴⁾.

Stosunek neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR) to marker stosowany do oceny równowagi między pronowotworowym rozwojem zapalenia zależnego od neutrofilów a przeciwnowotworową odpowiedzią immunologiczną związaną z limfocytami. Wyższy poziom wskaźnika NLR może oznaczać tendencję organizmu do większej aktywności pobudzającej wzrost guza i mniejszej aktywności przeciwnowotworowej⁽⁵⁾. Przypuszcza się, iż neutrofile promują powstawanie krążącego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), który jest jednym z ważniejszych czynników neoangiogenezy guzów nowotworowych^(6,7).

Kolejnymi wykorzystywanymi markerami stanu zapalnego są wskaźniki GPS (Glasgow Prognostic Score) i mGPS (Modified GPS), wyliczane na podstawie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) i albumin. W ostatnim przeglądzie systematycznym, obejmującym 32 artykuły (16 160 pacjentów), przedstawiono zależność między podwyższonym GPS/mGPS a krótszym czasem całkowitego przeżycia w nowotworach m.in. jelita grubego, przełyku, wątroby, żołądka i trzustki⁽⁸⁾.

W przypadku nowotworów narządu rodneg znaczenie prognostyczne markerów uogólnionej reakcji zapalnej jest znacznie słabiej poznane niż w przypadku nowotworów wywodzących się z przewodu pokarmowego.

SIR A NOWOTWORY NARZĄDU RODNEGO

Nowotwory błony śluzowej trzonu macicy

Zachorowalność na nowotwory złośliwe błony śluzowej trzonu macicy wzrosła w ostatnich trzech dekadach prawie

INTRODUCTION

Inflammation is a body's response to an external factor disturbing the natural systemic homeostasis.

The relationship between inflammation and a neoplastic process was already suggested in the 19th century, when Virchow observed that a large number of tumors develop at sites of chronic inflammation. The impairment of inflammatory processes leads through a number of mediators to DNA damage and, consequently, genetic instability⁽¹⁾.

Local inflammatory response may expand and progress to systemic inflammation. The relationships between carcinogenesis and an ongoing inflammatory process, which have been demonstrated in experimental and observational studies, have led to a concept of systemic inflammatory response (SIR) and an attempt to use laboratory markers of inflammation as prognostic factors in patients with cancer.

Studies have shown shorter progression-free survival and total survival in patients with colon cancer who developed increased inflammation⁽²⁻⁴⁾.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a marker used to assess the balance between pro-tumor neutrophil-mediated inflammation and lymphocyte-mediated anti-tumor immune response. Increased NLR may indicate higher tumor growth promoting activity and lower anticancer activity in the body⁽⁵⁾. It is believed that neutrophils promote the formation of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is one of the key mediators of neoangiogenesis in tumors^(6,7).

Glasgow Prognostic Score (GPS) and Modified GPS (mGPS), which are calculated based on C-reactive protein (CRP) and albumins, are also useful inflammatory markers. The latest systematic review covering 32 papers (16,160 patients) showed a relationship between increased GPS/mGPS and shorter total survival in, among other things, colon, esophageal, liver, gastric and pancreatic cancer⁽⁸⁾.

The prognostic role of systemic inflammatory markers in gynecologic cancers is much less understood compared to gastrointestinal tumors.

SIR AND GYNECOLOGIC TUMORS

Endometrial cancer

The incidence of endometrial malignancies has nearly doubled in the last three decades and is still on the rise⁽⁹⁾. Etiopathogenetically, two main types of endometrial cancer may be distinguished: endometrioid adenocarcinoma (type 1), which develops due to estrogenic hyperstimulation, and non-endometrioid adenocarcinoma (type 2), most often serous and clear cell carcinomas. Endometrial cancer risk factors include obesity, nulliparity, diabetes mellitus, early menstruation onset, late menopause, hormone replacement therapy, and the use of tamoxifen in postmenopausal women⁽¹⁰⁾.

dwukrotnie i stale rośnie⁽⁹⁾. Etiopatogenetycznie wyróżniamy dwa główne typy raka endometrium: typ I to gruczolakorak endometrioidalny, rozwijający się jako efekt nadmiernej stymulacji estrogenami, a typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny, najczęściej rak surowiczy i jasnokomórkowy. Do czynników ryzyka raka endometrium należą: otyłość, nierództwo, niepłodność, cukrzyca, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej czy przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym⁽¹⁰⁾.

Istnieją doniesienia o roli procesu zapalnego w rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Brak jest jednoznacznych dowodów, które można by zestawić z wybranymi czynnikami ryzyka – otyłością lub zaburzeniami hormonalnymi. Endometrium to tkanka ulegająca regularnej przebudowie w okresie rozrodczym. Opisano mechanizm reakcji zapalnej w błonie śluzowej trzonu macicy na skutek otyłości, zespołu policystycznych jajników, starzenia się organizmu, menopauzy i cukrzycy. W wymienionych stanach w endometrium produkowane są w nadmiernej ilości markery stanu zapalnego – IL-6, TNF-alfa, IL-1, IKK, NF-κB, COX2, PGE2 i inne⁽¹¹⁾ – pod których wpływem może dochodzić do zapoczątkowania procesu karcynogenezy i rozwoju raka endometrium.

W ostatnich opublikowanych pracach autorzy udowadniają, iż przedoperacyjny wskaźnik NLR może być używany do przewidywania obecności przerzutów do węzłów chłonnych w raku endometrium, a także obecności nacieku w szyjce macicy. Wskazują również, że NLR nie zależy od wskaźnika masy ciała pacjentki, a więc jest wskaźnikiem bardziej obiektywnym od poziomu CA-125 w surowicy krwi^(12,13). Związek między podwyższonym NLR a przerzutami w węzłach chłonnych w wielu nowotworach litych dotyczy też skrócenia czasu przeżycia⁽¹⁴⁾.

W kolejnej analizie, odnoszącej się do grupy ponad 600 pacjentek z rakiem endometrium, zaobserwowano przydatność NLR oraz PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*), czyli stosunku płytek krwi do limfocytów, jako dodatkowych markerów progresji nowotworu, głębokości nacieku i stopnia histologicznego zaawansowania. Dodatkowo PRL miał wartość prognostyczną u chorych pierwotnie leczonych operacyjnie⁽¹⁵⁾.

Istnienie zależności między NLR a czasem przeżycia po pierwotnym leczeniu operacyjnym ustalono w wielu typach nowotworów litych⁽¹⁴⁾. W analizie obejmującej 2638 pacjentów z różnymi nowotworami wyliczono, że punkt odcięcia NLR > 3 statystycznie istotnie koreluje z czasem całkowitego przeżycia w raku żołądka, wątroby, dróg żółciowych, pęcherza moczowego, piersi i endometrium⁽⁸⁾.

Rak szyjki macicy

Szczyt zachorowalności na raka szyjki macicy przypada między 45. a 64. rokiem życia. Rocznie stwierdza się w Polsce prawie 3 tys. nowych przypadków. Umieralność stopniowo spada, lecz nadal jest w Polsce o 70% wyższa od przeciętnej

There are reports on the role of inflammation in the development of endometrial cancer. However, there is no clear evidence that could be correlated with selected risk factors, such as obesity or hormonal disorders. Endometrium is a tissue that undergoes regular remodeling during the reproductive period. A mechanism of endometrial inflammatory response to obesity, polycystic ovary syndrome, ageing, menopause and diabetes mellitus has been described. This response involves endometrial overproduction of inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF-alpha, IL-1, IKK, NF-κB, COX2, PGE2, etc.⁽¹¹⁾, which may trigger carcinogenesis and endometrial cancer development.

Recently published studies demonstrated that preoperative NLR may be used to predict lymph node and cervical involvement in endometrial cancer. They also showed that NLR is not correlated with body mass index; therefore, it is more objective than serum CA-125 levels^(12,13). Increased NLR correlates with lymph node involvement and shorter survival in many solid tumors⁽¹⁴⁾. Another analysis, which was performed in 600 patients with endometrial cancer, showed the usefulness of NLR and PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*) as additional markers of tumor progression, depth of invasion and grade. Furthermore, PRL showed a prognostic value in patients initially treated with surgery⁽¹⁵⁾.

The relationship between NLR and survival after initial surgical treatment was investigated in many types of solid tumors⁽¹⁴⁾. It was estimated in an analysis in 2,638 patients with different types of tumors that the cut-off point for NLR > 3 is statistically significantly correlated with total survival in gastric, liver, bile duct, bladder, breast and endometrial cancer⁽⁸⁾.

Cervical cancer

The peak incidence of cervical cancer occurs between the ages of 45 to 64 years. Almost 3,000 new cases are diagnosed annually in Poland. Although the mortality is gradually decreasing, it is still 70% higher in Poland compared to the average for European Union countries⁽⁹⁾. The effectiveness of programs for early detection of cervical cancer is still unsatisfactory.

There are contradictory reports on the relationship between systemic inflammatory response and the development of cervical cancer. However, a recent meta-analysis of 9 studies (2,804 patients in total) showed that high preoperative NLR may be associated with worse prognosis in cervical cancer. Also, correlations were found between increased NLR and tumor mass, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) stage and lymph node involvement. However, all these studies were retrospective and therapeutically heterogeneous⁽¹⁶⁾.

Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is another marker of systemic inflammatory response used as a prognostic predictor in tumors. A meta-analysis of retrospective studies showed that elevated LMR correlates with shorter total survival in endometrial cancer and other solid tumors, such as colon, kidney, bladder, gastric, and soft tissue cancer⁽⁸⁾.

dla innych krajów Unii Europejskiej⁽⁹⁾. Skuteczność programów wczesnego wykrywania raka szyjki macicy pozostaje wciąż na niesatysfakcjonującym poziomie.

Istnieją sprzeczne doniesienia co do związku uogólnionej reakcji zapalnej z rozwojem raka szyjki macicy. W niedawno opublikowanej metaanalizie obejmującej dziewięć badań – łącznie 2804 pacjentki – wykazano jednak, iż przedoperacyjny wysoki poziom NLR może się wiązać z gorszą prognozą w raku szyjki macicy. Wskazano też na istnienie powiązań między podniesionym poziomem wskaźnika NLR a masą guza, zaawansowaniem w skali Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) oraz zajęciem węzłów chłonnych. Niemniej wszystkie badania były retrospektywne i heterogenne pod względem zastosowanej terapii⁽¹⁶⁾.

Kolejnym wskaźnikiem uogólnionej reakcji zapalnej wykorzystywanym do określania prognozy w nowotworach jest stosunek liczby limfocytów do liczby monocytów (*lymphocyte-to-monocyte ratio*, LMR). W metaanalizie badań retrospektywnych stwierdzono, że podwyższony LMR wiąże się z krótszym czasem całkowitego przeżycia w raku szyjki macicy i innych nowotworach litych, takich jak rak jelita grubego, nerki, pęcherza moczowego czy żołądka oraz nowotwory tkanek miękkich⁽⁸⁾.

Rak jajnika

Rak jajnika cechuje się najwyższą umieralnością spośród nowotworów narządu rodnego. Z uwagi na brak skutecznych badań przesiewowych w ponad 70% przypadków rozpoznawany jest w stadiach III i IV zaawansowania klinicznego, w których odsetek przeżyć 5-letnich wynosi poniżej 30%^(17,18). Podstawą terapii są pierwotne leczenie operacyjne oraz chemioterapia adiuwantowa. Najlepsze efekty leczenia uzyskuje się wtedy, gdy możliwa jest całkowita cytoredukcja. To jeden z najważniejszych czynników prognostycznych w raku jajnika; udowodniono, że nieoptymalne zabiegi cytoredukcyjne istotnie pogarszają rokowanie^(19,20).

Istnieją doniesienia o związku między poziomem białka C-reaktywnego, albumin i innych markerów stanu zapalnego a wynikami terapii^(21,22). Nie odkryto jednak mechanizmu, który tłumaczyłby, w jaki sposób podwyższony poziom CRP wpływa na krótszy okres przeżycia u chorych ze stwierdzonym złośliwym nowotworem jajnika. Od wielu lat trwają prace nad ustaleniem roli białka C-reaktywnego w patogenezie. Metaanaliza sześciu prospektywnych badań potwierdziła wcześniej przyjętą tezę, że wysoki poziom CRP jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby⁽²³⁾.

Poszukuje się też związku między występowaniem zapalenia narządów miednicy mniejszej (*pelvic inflammatory disease*, PID) a rakiem jajnika, jednak metaanaliza 16 badań – obejmująca 9162 pacjentki – nie wykazała zależności⁽²⁴⁾.

W przypadku raka jajnika badano również inne markery nasilenia reakcji zapalnej, takie jak GPS i mGPS. Wykazano, iż podwyższony stosunek CRP do albumin wiąże się z krótszym czasem całkowitego przeżycia u chorych z rakiem jajnika⁽²²⁾.

Ovarian cancer

Of all types of gynecologic malignancies, ovarian cancer is associated with the highest mortality rate. Due to the lack of effective screening strategy, more than 70% of cases are diagnosed at stage III and IV, when the survival rate is below 30%^(17,18). Treatment involves surgery followed by chemotherapy and adjuvant chemotherapy. The best treatment outcomes are achieved when total cytoreduction is possible. This is one of the most important prognostic factors in ovarian cancer; it was shown that suboptimal cytoreduction significantly worsens prognosis^(19,20).

There are reports on the relationship between the levels of CRP, albumins and other inflammatory markers and treatment outcomes^(21,22). However, a mechanism that could explain the way an increased CRP reduces survival in patients with ovarian malignancy remains unknown. For many years there have been ongoing studies investigating the role of CRP in the pathogenesis of cancer. A meta-analysis of 6 prospective studies confirmed the previously accepted thesis that increased CRP is a risk factor for cancer⁽²³⁾.

A relationship is also sought between pelvic inflammatory disease (PID) and ovarian cancer; however, a meta-analysis of 16 studies (9,162 patients) showed no such correlation⁽²⁴⁾. Other markers of increased inflammatory response, such as GPS and mGPS, have also been investigated in relation to ovarian cancer. It was demonstrated that increased CRP/albumin ratio correlates with shorter total survival in patients with ovarian cancer⁽²²⁾.

DII and the risk of gynecologic tumors

There is an ongoing research investigating the impact of dietary habits on gynecologic tumors. The Dietary Inflammatory Index (DII) was developed to investigate the potential impact of diet on inflammatory markers such as IL-1beta, IL-4, IL-6, and IL-10 as well as TNF-alpha and CRP. A 2018 meta-analysis covering 18 papers on the relationship between increased DII and gynecologic tumors demonstrated an increased risk of ovarian and endometrial cancer in obese patients⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONS

The role of systemic inflammatory response in gynecologic malignancies is a subject of many studies. These are mostly retrospective analyses based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio. However, the reliability of NLR is limited due to geographical and racial differences in leukocyte counts. Therefore, other inflammatory markers are thoroughly investigated. Prospective studies in larger patient populations are needed for these markers to be introduced into everyday clinical practice as diagnostic and prognostic biomarkers and to be useful in planning therapeutic management.

DII a ryzyko wystąpienia nowotworów narządu rodowego

Trwają badania nad wpływem sposobu odżywiania na rozwój nowotworów narządu rodowego. Wprowadzono pojęcie *dietary inflammatory index* (DII), określające potencjalny wpływ stosowanej diety na markery stanu zapalnego: interleukiny IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-10 oraz TNF-alfa i CRP. W opublikowanej w 2018 roku metaanalizie 18 artykułów na temat związku między podwyższoną wartością DII a nowotworami ginekologicznymi wykazano zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika i raka endometrium u pacjentek otyłych⁽²⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Rola uogólnionej reakcji zapalnej w nowotworach narządu rodowego stanowi obiekt licznych badań. Większość analiz jest retrospektywna i opiera się na wyliczaniu stosunku całkowitej liczby neutrofilów do liczby leukocytów. Z uwagi na wahania liczby leukocytów w zależności od regionu geograficznego i rasy wskaźnik NLR ma ograniczoną wiarygodność. Szczegółowej analizie poddawane są więc kolejne markery stanu zapalnego. Aby mogły one zostać wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej jako biomarkery diagnostyczne i prognostyczne oraz stały się pomocne w planowaniu postępowania terapeutycznego, konieczne są badania prospektywne na większych grupach chorych.

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

- Dupré A, Malik HZ: Inflammation and cancer: what a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 566–570.
- Canna K, McMillan DC, McKee RF et al.: Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1707–1709.
- McMillan DC, Crozier JE, Canna K et al.: Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 881–886.
- Ghuman S, Van Hemelrijck M, Garmo H et al.: Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival. *Br J Cancer* 2017; 116: 1358–1365.
- Mangino G, Chiantore MV, Iuliano M et al.: Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 30: 103–111.
- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS et al.: The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218–230.
- Mishalian I, Bayuh R, Levy L et al.: Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1745–1756.

Conflict of interest

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

- Dolan RD, Lim J, McSorley ST et al.: The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 16717.
- Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [cited: 3 March 2019].
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
- Modugno F, Ness RB, Chen C et al.: Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2840–2847.
- Temur I, Kucukgoz Gulec U, Paydas S et al.: Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 226: 25–29.
- Aoyama T, Takano M, Miyamoto M et al.: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio was a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Oncology* 2019; 96: 259–267.
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B et al.: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.
- Cummings M, Merone L, Keeble C et al.: Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer* 2015; 113: 311–320.
- Huang QT, Man QQ, Hu J et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8: 16755–16764.
- Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR: *Ginekologia kliniczna*. Vol. II, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009: 727–733.
- Rosenthal AN, Fraser L, Philpott S et al.: Final results of 4-monthly screening in the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS Phase 2). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract 5507.
- Nougaret S, Lakhman Y, Gönen M et al.: High-grade serous ovarian cancer: associations between *BRCA* mutation status, CT imaging phenotypes, and clinical outcomes. *Radiology* 2017; 285: 472–481.
- Raspagliesi F, Bogani G, Ditto A et al.: Implementation of extensive cytoreduction resulted in improved survival outcomes for patients with newly diagnosed advanced-stage ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3396–3405.
- Huang QT, Zhou L, Zeng WJ et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41: 2411–2418.
- Liu Y, Chen S, Zheng C et al.: The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 285.
- Li J, Jiao X, Yuan Z et al.: C-reactive protein and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7822.
- Rasmussen CB, Kjaer SK, Albierti V et al.; on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium: Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a pooled analysis of 13 case-control studies. *Am J Epidemiol* 2017; 185: 8–20.
- Liu ZY, Gao XP, Zhu S et al.: Dietary inflammatory index and risk of gynecological cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gynecol Oncol* 2019; 30: e23.

Magdalena Łoboda, Artur Ludwin, Miłosz Pietrus, Kazimierz Pityński, Inga Ludwin

Ryzyko transformacji nowotworowej ogniska endometriozy w bliźnie po cięciu cesarskim – opis przypadku i przegląd literatury

The risk of endometriosis-associated malignant transformation in a scar after cesarean section: a case report and a review of literature

Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Inga Ludwin, Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel./faks: +48 12 424 85 84, e-mail: inga.ludwin@uj.edu.pl

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

Correspondence: Inga Ludwin, Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel./fax: +48 12 424 85 84, e-mail: inga.ludwin@uj.edu.pl

Streszczenie

Zezłośliwienie ogniska endometriozy w powłokach brzusznych jest bardzo rzadkie. W literaturze opisano dotychczas 50 takich transformacji. Niniejszy artykuł przedstawia opis przypadku 45-letniej kobiety z rakiem endometrioidalnym, który rozwinął się na podłożu ogniska endometriozy w bliźnie po cięciu cesarskim. Czas od wykonania cięcia cesarskiego do wykrycia nowotworu wynosił 22 lata. Pacjentka zgłosiła się do Poradni Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z 15-centymetrowym guzem powłok brzusznych zlokalizowanym w regionie blizny po cięciu cesarskim. W wykonanych badaniach obrazowych: tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz badaniu ultrasonograficznym stwierdzono lity guz w powłokach z naciekiem na mięśnie proste brzucha oraz przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych zewnętrznych lewych. W związku ze stopniem zaawansowania u chorej włączono chemioterapię neoadiuwantową. Ze względu na rosnący odsetek cięć cesarskich należy wziąć pod uwagę również możliwość wzrostu częstości występowania transformacji nowotworowej ogniska endometriozy w powłokach brzusznych.

Słowa kluczowe: endometrioz w bliźnie po cięciu cesarskim, transformacja nowotworowa, rak endometrioidalny

Abstract

Malignant transformation of endometriosis in the abdominal wall is very rare. Only 50 cases have been described in literature so far. We present a case of a 45-year-old woman with endometrioid cancer, which arose from focal endometriosis in a surgical scar after cesarean section. The time elapsed between cesarean section and the diagnosis of cancer was 22 years. The patient reported to the Clinic of Gynecologic Oncology of the University Hospital in Krakow with a 15-cm abdominal wall tumor located in the region of cesarean section scar. Imaging modalities (abdominal and pelvic computed tomography and ultrasound) showed a solid tumor in the abdominal wall with invasion to abdominal muscles as well as inguinal and external iliac lymph node involvement. Due to the stage of the disease, the patient was put on neoadjuvant chemotherapy. In the light of increasing rates of cesarean section, an increased risk of malignant transformation of endometriosis in the abdominal wall should be considered.

Keywords: endometriosis in the scar after cesarean section, malignant transformation, endometrioid cancer

WSTĘP

Endometrioza w powłokach brzusznych powstaje w rezultacie implantacji komórek endometrium w następstwie procedur operacyjnych z otwarciem jamy macicy, najczęściej w wyniku przeprowadzonego cięcia cesarskiego, ale może się też rozwinąć w bliznach po histerektomii drogą brzuszną lub po laparoskopii⁽¹⁾.

Po raz pierwszy endometriozę w bliznie pooperacyjnej opisał Robert Meyer w 1903 roku.

Według danych literaturowych częstość endometriozy w bliznie po cięciu cesarskim waha się od 0,2% do 8%. Transformacja nowotworowa ogniska endometriozy w bliznie po cięciu cesarskim jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, do tej pory na świecie opisano zaledwie 50 takich przypadków^(2,3). Najczęstszymi podtypami histologicznymi są rak jasnokomórkowy (67%) oraz endometrioidalny (15%)⁽²⁾. Charakteryzują się one bardzo agresywnym przebiegiem oraz złym rokowaniem. Inne opisywane typy histologiczne to surowiczy rak brodawkowaty, mięsaki i typy mieszane. Transformację nowotworową zazwyczaj stwierdza się kilkanaście lat po przeprowadzonym cięciu cesarskim (4–40 lat)⁽²⁾. Proponowane leczenie obejmuje szerokie wycięcie zmiany z następną chemioterapią i/lub radioterapią. Pięcioletnie przeżycie wynosi około 40%.

Biorąc pod uwagę rosnący odsetek cięć cesarskich, należy założyć możliwość wzrostu częstości przypadków z transformacją nowotworową endometriozy w powłokach brzusznych.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek zezłośliwienia ogniska endometriozy w bliznie po cięciu cesarskim w raka endometrioidalnego z przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowych oraz biodrowych zewnętrznych.

OPIS PRZYPADKU

Czterdziestopięcioletnia kobieta zgłosiła się do Poradni Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w lipcu 2018 roku z powodu 15-centymetrowego guza powłok brzusznych zlokalizowanego w okolicy blizny po cięciu cesarskim. U pacjentki występowały okresowo dolegliwości bólowe podbrzusza. Kobieta przeszła cięcie cesarskie w 1993 roku, a w 2005 roku wycięcie guza zlokalizowanego w linii blizny po cięciu cesarskim, z rozpoznaniem histologicznym ogniska endometriozy.

W badaniu klinicznym w powłokach na wysokości linii blizny skórnej po cięciu cesarskim stwierdzono obecność guza o ograniczonej ruchomości i wymiarach około 10–15 cm. Nad guzem widoczna była zmieniona zapalnie, zaczerwieniona skóra, z cechami zapalenia tkanki podskórnej (ryc. 1). Dodatkowo odnotowano obecność guza o średnicy około 5 cm na wysokości wżgórka łonowego. Obustronnie w pachwinach stwierdzono powiększone i nieruchome pakiety węzłów chłonnych.

W badaniach ultrasonograficznych wykazano guz o wymiarach 10 × 12 × 11 cm, o nieostrych brzegach, z bardzo

INTRODUCTION

Abdominal wall endometriosis (AWE) usually develops as a result of endometrial cell implantation after surgical procedures involving uterine dissection, most often after cesarean section (CS), but it may also arise in scars after abdominal hysterectomy or laparoscopy⁽¹⁾.

Endometriosis in a postoperative scar was first described by Robert Meyer in 1903.

According to literature reports, the incidence of endometriosis in a CS scar is estimated at 0.2% to 8%. Endometriosis-associated malignant transformation in a CS scar is very rare, with only 50 cases reported globally to date^(2,3). Clear-cell carcinoma (67%) and endometrioid carcinoma (15%) are the most common histological subtypes⁽²⁾. Both of these are aggressive diseases with poor prognosis. Other described types include serous papillary carcinoma, sarcomas, and mixed types. Malignant transformation is usually diagnosed more than 10 years after surgery (4–40 years)⁽²⁾. The proposed treatment mainly involves extensive surgery followed by chemotherapy and/or radiotherapy. The 5-year survival is about 40%.

Due to the increasing rates of cesarean section, an increased risk of malignant transformation of endometriosis in the abdominal wall should be considered. We present a case of malignant transformation of CS scar endometriosis into endometrioid carcinoma with inguinal and external iliac lymph node involvement.

CASE REPORT

A 45-year-old woman reported to the Clinic of Gynecologic Oncology of the University Hospital in Krakow in July 2018 due to a 15-cm abdominal wall tumor located in the region of a scar after cesarean section. She periodically experienced pain in the lower abdomen. The patient had a history of cesarean section in 1993 and resection of a CS scar tumor with a histopathological diagnosis of endometriosis in 2005.

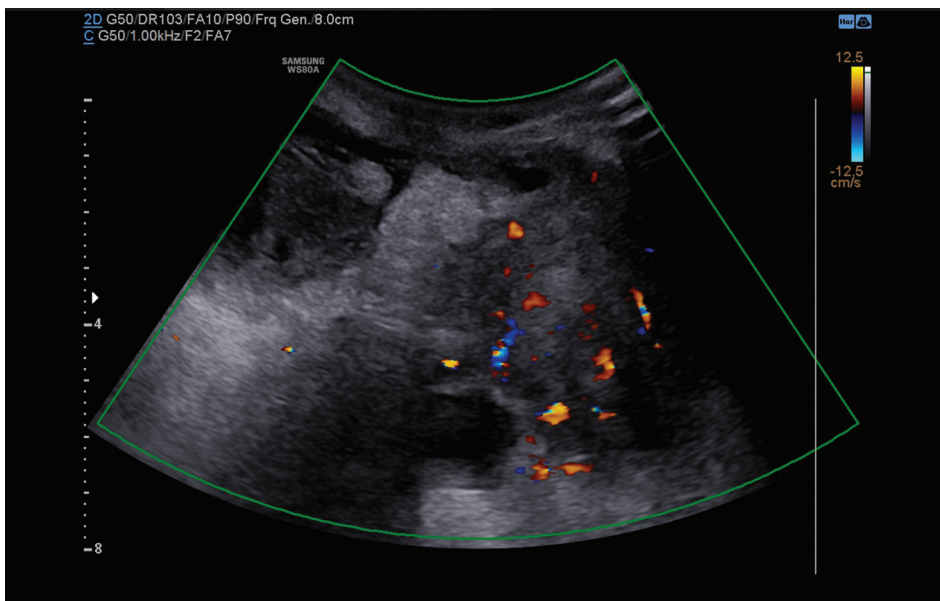
Clinical examination of the abdominal wall at the level of the CS scar revealed a tumor with limited mobility and a size of about 10–15 cm. The skin above the tumor was inflamed and red, with symptoms of subcutaneous tissue inflammation (Fig. 1). Additionally, a tumor about 5 cm in diameter was found at the level of the pubic mound. Enlarged and immobile inguinal lymph nodes were found bilaterally.

Ultrasonography showed a 10 × 12 × 11 cm tumor with ill-defined edges and very abundant vasculature in its left 5-cm portion (Fig. 2). Additionally, two lymph nodes with abnormal structure and sizes of 3.5 × 2.5 cm and 2 × 1.5 cm were detected (Fig. 3 A). No uterine or adnexal pathologies or free pelvic fluid were found.

Abdominal and pelvic computed tomography (CT) of the lower abdomen in the midline showed a 118 × 86 × 75 mm



Ryc. 1. Obraz kliniczny guza w bliznie po cięciu cesarskim z cechami stanu zapalnego skóry
Fig. 1. Clinical picture of a tumor located in a CS scar with symptoms of skin inflammation

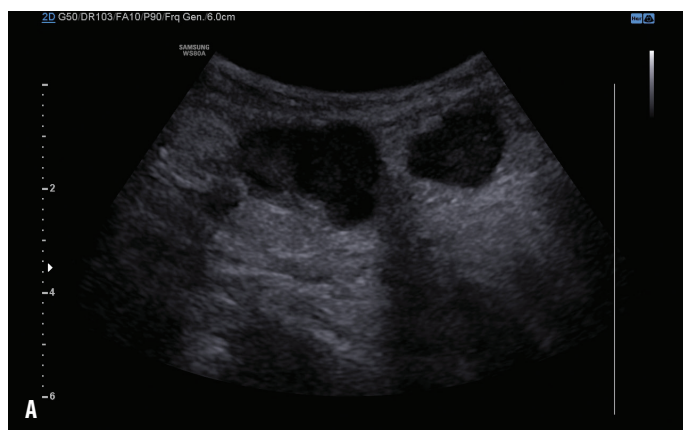


Ryc. 2. Obraz ultrasonograficzny – w badaniu dopplerowskim widoczny guz z bogatą siecią naczyń krwionośnych
Fig. 2. An ultrasound image – Doppler imaging showed a tumor with abundant blood vessels

bogatym unaczynieniem lewostronnej 5-centymetrowej części guza (ryc. 2). Dodatkowo w pachwinie lewej uwidoczniono dwa węzły chłonne o nieprawidłowej strukturze o wymiarach $3,5 \times 2,5$ cm oraz $2 \times 1,5$ cm (ryc. 3 A). Nie odnotowano patologii w obrębie macicy i przydatków ani wolnego płynu w miednicy mniejszej.

W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy w podbrzuszu w linii środkowej stwierdzono policykliczną zmianę o niejednorodnym cieniowaniu, ulegającą wzmocnieniu pokontrastowemu, o wymiarach

polycyclic lesion with heterogeneous shading and increased contrast-enhancement (Fig. 4). Terminal segments of abdominal muscles, predominantly on the left side, were invaded. Enlarged $26 \times 17 \times 28$ mm and $19 \times 15 \times 25$ mm lymph nodes and several smaller lymph nodes with a short-axis diameter of 8–13 mm were found in the left inguinal region adjacent to the tumor (Fig. 3). Other than that, enlarged lymph nodes were detected along the left external iliac vessels (with the largest one measuring 20×14 mm).



Ryc. 3. Powiększone i zmienione przerzutowo węzły chłonne pachwinowe: A. obraz w ultrasonografii przezbrzuszej, B. obraz w tomografii komputerowej

Fig. 3. Enlarged and metastatically modified inguinal lymph nodes: A. transabdominal ultrasound, B. a CT scan

118 × 86 × 75 mm (ryc. 4). Naciek obejmował końcowe odcinki mięśni prostych brzucha z przewagą strony lewej. W sąsiedztwie guza w pachwinie lewej uwidoczniło się powiększone węzły chłonne – największe o wymiarach 26 × 17 × 28 mm, 19 × 15 × 25 mm i kilka mniejszych o średnicy do 8–13 mm w osi krótkiej (ryc. 3). Ponadto widoczne były powiększone węzły chłonne wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych lewych (największy o wymiarze 20 × 14 mm).

Stwierdzono podwyższone stężenie antygenu CA-125 (2395 U/ml). Badanie rentgenowskie klatki piersiowej nie ujawniło patologii. Biopsja gruboigłowa guza wykazała „raka gruczołowego endometrioidalnego G2/G3”.

Ze względu na stopień zaawansowania klinicznego u chorej zdecydowano o włączeniu chemioterapii neoadiuwantowej wg schematu paklitaksel/karboplatyna, podawanej co 21 dni. W trakcie IV cyklu chemioterapii u pacjentki rozwinęła się zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lewej. Po czterech cyklach chemioterapii wykonano kontrolną TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie. Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego zrezygnowano z chemioterapii II linii i skierowano chorą na paliatywną radioterapię (łącznie dawka napromieniowania 20 Gy). Mimo leczenia kobieta zmarła 7 miesięcy od rozpoznania.

OMÓWIENIE

Endometrioza postrzegana jest jako łagodny proces chorobowy, w którym ektopowo występujące komórki endometrium pod wpływem estrogenów rozwijają się, powodując przewlekłe zmiany zapalne poza jamą macicy. Zezłożliwień ognisk endometriozy jest znane i w 80% dotyczy jajników, a w 20% lokalizacji pozagonadalnych, takich jak przegroda odbytniczo-pochwowa, pochwa, jelita, powłoki jamy brzusznej, otrzewna i inne⁽⁴⁾.

Rak rozwijający się na podłożu endometriozy zlokalizowanej w powłokach brzusznych w bliźnie po laparotomii

The patient presented with elevated CA-125 (2,395 U/mL). The chest radiography was normal. Core-needle biopsy of the tumor confirmed G2/G3 endometrioid adenocarcinoma.

Due to the clinical stage of the disease, a decision was made to include paclitaxel/carboplatin neoadjuvant chemotherapy at 21-day intervals. At cycle 4, the patient developed deep vein thrombosis in the left lower limb. A follow-up abdominal and pelvic CT was performed after 4 chemotherapy cycles. No response to treatment was found. Due to the deterioration of the patient's general condition, she did not receive second-line chemotherapy and was referred for palliative radiation therapy (total dose of 20 Gy). Despite the treatment, the patient died 7 months after the diagnosis.

DISCUSSION

Endometriosis is considered to be a mild disease involving estrogen-mediated development of ectopic endometrial



Ryc. 4. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kontrastem – obraz guza powłok brzusznych

Fig. 4. Contrast-enhanced abdominal and pelvic tomography – an image of abdominal wall tumor

został opisany w literaturze zaledwie w 50 przypadkach. Ryzyko zezłośliwienia ognisk endometriozy wynosi 0,3–1%, przy czym ryzyko zezłośliwienia endometriozy w bliźnie po cięciu cesarskim – około 0,03%⁽⁵⁾.

We wszystkich przypadkach czynnikiem niezbędnym do rozwoju zmiany złośliwej w powłokach było przekształcenie się ognisk endometriozy powstałej jatrogennie po operacjach chirurgicznych – w około 90% przypadków związanej z przeprowadzonym cięciem cesarskim, w pozostałych – rozwiniętej po histerektomii, laparoskopowej operacji szycia uszkodzenia macicy powstałego po zabiegu wyłyżeczkowania, w bliźnach po bocznym nacięciu kroczka, bliźnach po appendektomii oraz w bliźnach po laparoskopii⁽⁶⁾.

W ponad 66% przypadków tkance nowotworowej towarzyszyła obecność endometriozy⁽⁶⁾.

Wcześniejsze występowanie endometriozy stwierdzono u 20–50% pacjentek⁽⁷⁾; dodatkowo w tej grupie u około 10% chorych przeprowadzono przynajmniej jedną operację z powodu endometriozy – najczęściej było to usunięcie guzka z bliźny pooperacyjnej^(6,8,9).

Średni czas od stwierdzenia obecności ognisk endometriozy do rozpoznania raka powłok brzusznych na podłożu endometriozy wskazuje na powolny proces transformacji nowotworowej i wynosi około 20 lat⁽⁴⁾.

Typowymi objawami endometriozy w powłokach brzusznych są rosnąca masa w rzucie bliźny po cięciu cesarskim oraz cykliczny ból związany z cyklem miesięcznym⁽¹⁰⁾.

Najczęściej stwierdza się lokalną inwazję guza, opisano też jednak – podobnie jak u prezentowanej pacjentki – przypadki przerzutów do węzłów chłonnych⁽⁹⁾.

W diagnostyce przedoperacyjnej wykorzystuje się diagnostykę obrazową: ultrasonografię przezbrzuszną i przezpochwową, badanie rezonansu magnetycznego, TK lub badanie pozytonowej tomografii emisyjnej⁽¹¹⁾.

Leczenie chirurgiczne polega na radykalnym wycięciu zmiany; często z uwagi na rozmiar usuniętych tkanek powłok brzusznych wymaga wszczęcia siatki chirurgicznej⁽¹²⁾. W dużej części przypadków zabieg ten przeprowadza się z jednoczesową histerektomią z obustronnym usunięciem przydatków, usunięciem sieci większej i limfadenektomią miednicy mniejszej^(13,14). W przypadkach, w których nie wykonywano histerektomii, przeprowadzano wyłyżeczkowanie jamy macicy w celu wykluczenia pierwotnego miejsca wyjścia nowotworu z jamy macicy⁽²⁾.

Jako leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe proponowane są chemioterapia oparta na związkach karboplatyny i paklitakselu oraz radioterapia, brak jest jednak konsensusu i standardów postępowania w tym zakresie.

Rokowanie jest złe; średni czas przeżycia wynosi 30–42 miesięcy⁽⁶⁾. Stwierdzono gorsze rokowanie dla typów jasnokomórkowych, a w przypadku pozostałych typów histologicznych rokowanie jest gorsze, gdy średnica zmiany jest większa lub równa 8 cm⁽¹⁴⁾.

Wznowy opisywano rzadko, ale gdy wystąpiły, w większości opisywanych przypadków kończyły się śmiercią chorych⁽²⁾.

cells, causing chronic extrauterine inflammatory lesions. Malignant transformation of endometriotic foci is a known phenomenon occurring in the ovaries and extragonadal locations (such as the rectovaginal septum, vagina, bowels, abdominal wall, peritoneum, etc.) in 80% and 20% of cases, respectively⁽⁴⁾.

Only 50 cases of abdominal wall endometriosis-associated carcinoma arising in a scar after laparotomy have been reported so far. The risk of malignant transformation of endometriotic foci is estimated at 0.3–1%, with the risk of endometriosis-associated malignant transformation in a cesarean section scar of about 0.03%⁽⁵⁾.

In all cases, a transformation of postoperative iatrogenic endometriotic foci, which occurs after cesarean section in 90% of cases as well as after hysterectomy, laparoscopic repair of post-curettage uterine damage, in scars after lateral perineal incision, appendectomy and laparoscopy in other cases, is necessary for a malignancy to develop⁽⁶⁾.

Endometriosis was found in the tumor tissue in more than 66% of cases⁽⁶⁾.

A history of endometriosis was confirmed in 20–50% of patients⁽⁷⁾, with at least one surgery due to endometriosis in about 10% of these patients (resection of a tumor from the postoperative scar in most cases)^(6,8,9).

The mean time between detecting endometriotic foci and the diagnosis of endometriosis-associated abdominal wall cancer is 20 years, which indicates a slow process of neoplastic transformation⁽⁴⁾.

Typical symptoms of abdominal wall endometriosis include a growing mass in the scar after cesarean section and cyclic pain related to the menstrual cycle⁽¹⁰⁾.

Tumor invasion is usually local; however, cases of lymph node involvement, as in our patient, have also been described⁽⁹⁾.

The preoperative assessment uses diagnostic imaging: transabdominal and transvaginal ultrasonography, magnetic resonance imaging, CT or positron emission tomography⁽¹¹⁾.

Surgical treatment involves radical resection of the lesion; in some cases surgical mesh implantation is needed due to the extent of abdominal wall tissue resection⁽¹²⁾. The procedure is often performed with simultaneous hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, resection of the greater omentum and pelvic lymphadenectomy^(13,14). In cases when hysterectomy was not performed, uterine curettage was done to exclude the uterus as the primary tumor site⁽²⁾.

Chemotherapy based on carboplatin and paclitaxel as well as radiation therapy are proposed as neoadjuvant or adjuvant therapy; however, consensus and therapeutic standards in this area are missing.

The prognosis is poor, with a mean survival of 30–42 months⁽⁶⁾. Worse prognosis is reported for clear cell carcinoma, while other histological types are associated with worse prognosis if the tumor diameter is greater than or equal to 8 cm⁽¹⁴⁾.

Podsumowując, należy stwierdzić, że mimo iż endometrioza w bliźnie po cięciu cesarskim najczęściej jest zmianą łagodną, w wyjątkowych sytuacjach, tak jak w opisywanym przypadku, może ulec zezłośliwieniu. Ze względu na brak jednoznacznych cech pozwalających odróżnić endometriozę powłok od raka w endometriozie powłok diagnoza może być opóźniona.

WNIOSKI

Zezłośliwienie ogniska endometriozy do raka endometrioidalnego jest rzadkim i nie do końca poznanym procesem. Nie ma wystandaryzowanych schematów leczenia w takich przypadkach. Ze względu na wzrastający odsetek cięć cesarskich należy wziąć pod uwagę również możliwość wzrostu częstości występowania transformacji nowotworowej endometriozy o tej lokalizacji.

W związku z tym konieczna jest większa czujność w przypadku zmiany stwierdzanej w obrębie blizny w powłokach brzusznych. Ponieważ brakuje jasnych schematów postępowania i wytycznych, konieczne są dodatkowe badania w celu określenia lepszej diagnostyki i leczenia złośliwych zmian w powłokach brzusznych.

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. Zhao X, Lang J, Leng J et al.: Abdominal wall endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 218–222.
2. Mihailovici A, Rottenstreich M, Kovel S et al.: Endometriosis-associated malignant transformation in abdominal surgical scar: a PRISMA-compliant systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9136.
3. Lai YL, Hsu HC, Kuo KT et al.: Clear cell carcinoma of the abdominal wall as a rare complication of general obstetric and gynecologic surgeries: 15 years of experience at a large academic institution. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 552.
4. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D et al.: Endometriosis-associated malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 176–181.
5. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS: Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023–1028.
6. Taburiaux L, Pluchino N, Petignat P et al.: Endometriosis-associated abdominal wall cancer: a poor prognosis? *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1633–1638.
7. Gentile JKA, Migliore R, Kistenmacker FJN et al.: Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report. *Sao Paulo Med J* 2018; 136: 586–590.

Although recurrence is rarely reported, it is fatal in most cases⁽²⁾.

To conclude, despite the fact that endometriosis in a scar after cesarean section is benign in nature, it may undergo a malignant transformation in exceptional cases, as in our patient. The lack of clear discriminative features between abdominal wall endometriosis and abdominal wall endometriosis-associated carcinoma may delay the diagnosis.

CONCLUSIONS

Malignant transformation of endometriosis foci into endometrioid carcinoma is a rare and not fully understood process. Therapeutic standards for such cases are missing. Due to the increasing rates of cesarean section, the risk of increased incidence of malignant transformation of endometriosis in the abdominal wall should be considered.

Therefore, greater vigilance is needed in the case of abdominal scar lesions. Due to the lack of clear treatment protocols and guidelines, further studies are needed to improve the diagnosis and treatment of abdominal wall malignancies.

Conflict of interest

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

8. Matsuo K, Alonsozana ELC, Eno ML et al.: Primary peritoneal clear cell adenocarcinoma arising in previous abdominal scar for endometriosis surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 637–641.
9. Liu H, Leng J, Lang J et al.: Clear cell carcinoma arising from abdominal wall endometriosis: a unique case with bladder and lymph node metastasis. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 51.
10. Hensen JHJ, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JBCM: Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 616–620.
11. Marques C, Silva TS, Dias MF: Clear cell carcinoma arising from abdominal wall endometriosis – brief report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep* 2017; 20: 78–80.
12. Olejek A, Bichalski W, Rembielak-Stawecka B et al.: [Adenocarcinoma arising from endometriosis in scar from a cesarean section treated with the use of plastic mesh]. *Ginekolog Pol* 2004; 75: 797–801.
13. Razzouk K, Roman H, Chanavaz-Lacheray I et al.: Mixed clear cell and endometrioid carcinoma arising in parietal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63: 140–142.
14. Fargas Fàbregas F, Cusidó Guimferrer M, Tresserra Casas F et al.: Malignant transformation of abdominal wall endometriosis with lymph node metastasis: case report and review of literature. *Gynecol Oncol Case Rep* 2014; 8: 10–13.

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, 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. 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, 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. 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 Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

² 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).

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.

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 Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Department of Gynecologic Oncology, University...

² 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).

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

* 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.

* 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*. 5th ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

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

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

Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres: redakcja@ginekologia.com.pl, 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.

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*. 5th 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. 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.

Peer-review procedure

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

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

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

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

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

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

Rzetelność naukowa

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

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

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

Prawa autorskie

„**Current Gynecologic Oncology**” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma www.ginekologia.com.pl – 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. 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.