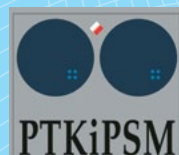


# Current Gynecologic Oncology

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. 95      Obrazowanie PET/TK w diagnostyce i planowaniu terapii wznowcy raka jajnika
- s. 107     The role of lymphadenectomy in accurate staging and treatment of endometrial cancer
- s. 111     Gestational trophoblastic disease: a ten-year review
- s. 118     Mean platelet volume to lymphocyte ratio as a novel marker in patients with breast cancer who underwent curative resection
- s. 123     Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy – trudny problem diagnostyczno-terapeutyczny
- s. 135     Rola witamin antyoksydacyjnych w rozwoju mięśniaków macicy – przegląd piśmiennictwa
- s. 141     Pelvic kidney: a challenging abnormality for surgeons



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

Czasopismo indeksowane w: BASE, EBSCO, EMBASE, Google Scholar, Index Copernicus (108,57 pkt), Journal TOCs, Keepers Registry, MIAR, OpenAIRE, MNiSW (20 pkt), PBL, POL-index, Portico, PSJD, ProQuest – Summon, Scopus i WorldCat

ISSN 2081-1632  
eISSN 2451-0750

# 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:

Michał Matulewicz

### Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

### Proofreading:

Agnieszka Frankiewicz

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 Bahrycz**

**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 Stencel**

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 143

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 ..... 95

**Michał Leśniak, Marta Stelmach, Michał Mleko,  
Joanna Spaczyńska, Magdalena Duda-Wiewiórka,  
Monika Kabzińska-Turek, Tadeusz J. Popiela,  
Kazimierz Pityński**

Obrazowanie PET/TK w diagnostyce i planowaniu terapii  
wznowy raka jajnika

*PET/CT imaging in the diagnosis and treatment planning  
in recurrent ovarian cancer* ..... 95

**Kateryna Kharchenko, Olena Postupalenko**

The role of lymphadenectomy in accurate staging  
and treatment of endometrial cancer

*Rola limfadenektomii w dokładnej ocenie stopnia  
zaawansowania i leczeniu raka endometrium* ..... 107

**Mohd Pazudin Ismail, Dharmaraja Narayanan,  
Nik Mohamed Zaki Nik Mahmood,  
Wan Fadhlina Wan Adnan, Erinna Mohamad Zon**

Gestational trophoblastic disease: a ten-year review

*Ciążowa choroba trofoblastyczna: 10-letni przegląd* ..... 111

**Hayriye Şahinli, Esra Zeynelgil, Sema Türker,  
Mustafa Altınbaş**

Mean platelet volume to lymphocyte ratio as a novel  
marker in patients with breast cancer who underwent  
curative resection

*Stosunek średniej objętości płytek krwi do liczby  
limfocytów jako nowy marker u chorych na raka  
piersi po pierwotnym zabiegu operacyjnym* ..... 118

### PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 123

**Hanna Wiśniewska, Aneta Cymbaluk-Płoska,  
Paula Gargulińska, Radosław Skibko,  
Sebastian Kwiatkowski, Zbigniew Kojs,  
Anita Chudecka-Glaz**

Wewnątrznałobkowa neoplazja pochwy – trudny  
problem diagnostyczno-terapeutyczny  
*Vaginal intraepithelial neoplasia – a difficult diagnostic  
and therapeutic problem* ..... 123

**Anna Markowska, Jakub Żurawski,  
Paweł Kurzawa, Wiesława Bednarek,  
Anna Gryboś, Janina Markowska**

Rola witamin antyoksydacyjnych w rozwoju mięśniaków  
macicy – przegląd piśmiennictwa  
*Role of antioxidant vitamins in the development  
of uterine fibroids: a literature review* ..... 135

### PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS ..... 141

**Hasan Turan, Caglar Helvacioğlu, Celal Akdemir,  
Fatih Barutcu, Arzu Algun Gedik,  
Aytül Hande Yardimci**

Pelvic kidney: a challenging abnormality for surgeons  
*Nerka miedniczna: anomalia stanowiąca wyzwanie  
dla chirurgów* ..... 141

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 145

Michał Leśniak<sup>1</sup>, Marta Stelmach<sup>1</sup>, Michał Mleko<sup>1</sup>,  
 Joanna Spaczyńska<sup>1</sup>, Magdalena Duda-Wiewiórka<sup>1</sup>,  
 Monika Kabzińska-Turek<sup>1</sup>, Tadeusz J. Popiela<sup>2</sup>, Kazimierz Pityński<sup>1</sup>

Received: 01.11.2019

Accepted: 15.11.2019

Published: 29.11.2019

## Obrazowanie PET/TK w diagnostyce i planowaniu terapii wznowy raka jajnika

### PET/CT imaging in the diagnosis and treatment planning in recurrent ovarian cancer

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Michał Leśniak, ul. Grzegorzewska 67g/187, 31-532 Kraków, tel.: +48 503 007 292, e-mail: mmllesniak@wp.pl

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Oncology, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Department of Diagnostic Imaging, Injury Center of Emergency and Disaster Medicine, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Michał Leśniak, Grzegorzewska 67g/187, 31-532 Kraków, tel.: +48 503 007 292, e-mail: mmllesniak@wp.pl

#### Streszczenie

**Cel:** Ocena roli badania pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET/TK) w monitorowaniu chorych po zakończonym leczeniu pierwotnym raka jajnika oraz jego przydatności w planowaniu wtórnego leczenia u chorych z nawrotem choroby. Próba ustalenia progowych standardowych wartości gromadzenia radioizotopu w patologicznie zmienionej tkance (SUV), charakterystycznych dla aktywnego procesu nowotworowego, pomocnych w decyzji o wdrożeniu dalszej terapii. **Materiał i metody:** Do badania włączono 140 pacjentek (średni wiek 57 lat) leczonych w latach 2010–2014 z powodu wznowy raka jajnika w dwóch ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce. Za kryterium przyjęto leczenie oparte na standardowym protokole leczenia raka jajnika, tj. pierwotna wielonarządowa cytoredukcja, chemioterapia uzupełniająca oraz możliwość ustalenia pełnych danych klinicznych. W trakcie obserwacji po leczeniu w grupie badanej przeprowadzono badanie ginekologiczne, ultrasonograficzne przezpochwowe i przezbrzuszne, a także oznaczono marker CA-125 oraz wykonano obrazowanie PET/TK z 18-fluorodeoksyglukozą. W grupie kontrolnej nie wykonywano PET/TK. **Wyniki:** W grupie 34 chorych z SUV co najmniej 2,4 mikroskopową wznowę raka jajnika w rejonie węzłów chłonnych miedniczych stwierdzono u 29 osób, natomiast wśród 51 pacjentek z SUV poniżej 2,4 – w 6 przypadkach. Wartość SUV co najmniej 3,5 dla węzłów chłonnych okołoaortalnych była związana z wystąpieniem wznowy w tym obszarze w 24 na 25 przypadków. Natomiast SUV poniżej 3,5 w grupie 60 chorych potwierdził wznowę tylko w 1 przypadku. **Wnioski:** Badanie PET/TK charakteryzuje się wysoką skutecznością w wykrywaniu wznowy po leczeniu pierwotnym. W badanej grupie chorych wykonywanie PET/TK w ramach monitorowania pacjentek po standardowym leczeniu raka jajnika wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia po zastosowaniu leczenia wtórnego w stosunku do kobiet, u których w kontroli nie wykonywano PET/TK. Wartość graniczna SUV, określająca aktywny proces nowotworowy w lokalizacji okołoaortalnej, wynosiła 3,5, a dla węzłów chłonnych miedniczych – 2,4.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, wznowa, PET/TK, SUV

#### Abstract

**Aim:** The aim of the study was to assess the role of positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) in monitoring patients after primary treatment of ovarian cancer and its usefulness in planning secondary treatment in patients with recurrence. We also attempted to determine standardized uptake value (SUV) thresholds typical for active neoplastic process, which are useful in making decisions on further therapy. **Materials and methods:** A total of 140 patients (mean age 57 years) treated between 2010 and 2014 due to recurrent ovarian cancer in two Polish gynecologic oncology centers were included in the study. Treatment in accordance with the standard treatment protocol for ovarian cancer, i.e. primary multiorgan cytoreduction, adjuvant chemotherapy, and the availability of full clinical data were the inclusion criteria. Gynecologic examination, transvaginal and transabdominal ultrasound, CA-125 measurement and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT were performed in the study group in the follow-up period after primary treatment. No PET/CT was performed in the control group. **Results:** Microscopic recurrence of ovarian cancer in the region of pelvic lymph nodes was found in 29 out of 34 patients with SUV  $\geq 2.4$  and in 6 out of 51 patients with SUV  $< 2.4$ . SUV  $\geq 3.5$  for para-aortic lymph nodes was associated with recurrence in this region in 24/25 cases. SUV  $< 3.5$  confirmed recurrence in only 1 out of 60 patients. **Conclusions:** PET/CT is characterized by high efficacy in detecting recurrence after primary treatment. PET/CT performed in the study group as part of monitoring patients after standard treatment of ovarian cancer was associated with longer survival after secondary treatment compared to women without PET/CT follow-up. SUV threshold for active neoplastic process was 3.5 for para-aortic location and 2.4 for pelvic lymph nodes.

**Keywords:** ovarian cancer, recurrence, PET/CT, SUV

## WSTĘP

Mimo spadku zachorowalności na raka jajnika w krajach rozwiniętych i w Polsce guz ten nadal pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu choroby nowotworowej u kobiet<sup>(1)</sup>. Nowotwór ten przez długi czas rozwija się bez objawów lub skąpoobjawowo, dlatego około 70% jego przypadków jest wykrywanych dopiero w III i IV stopniu zaawansowania wg International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Problemem współczesnej ginekologii onkologicznej jest brak skutecznej metody przesiewowej dla raka jajnika, takiej jak cytologia w przypadku raka szyjki macicy czy mammografia dla raka piersi. Badania obrazowe są wykorzystywane do oceny stopnia zaawansowania choroby, ewentualnie próby oceny charakteru wykrytej zmiany, odpowiedzi na zastosowane leczenie lub też określenia sposobu leczenia w przypadku wznowy choroby. Do badań obrazowych wykorzystywanych u chorych na raka jajnika należą: ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI), pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography*, PET) oraz połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET/TK). Właśnie to ostatnie badanie cechuje się największą przydatnością w wykrywaniu wznowy nowotworu, z czułością sięgającą 96%<sup>(2-4)</sup>. Niestety, jego specyficzność wg niektórych autorów nie przekracza 50%<sup>(5)</sup>. Obecnie praktycznie wszystkie dostępne skanery pozytonowej tomografii emisyjnej są urządzeniami hybrydowymi typu PET/TK, czyli stanowią połączenie PET z wielorzędowym tomografem komputerowym. Badanie PET/TK jest przydatne w wykrywaniu wznowy, zwłaszcza przy wzroście markera CA-125 i niejednoznacznym wyniku TK. Ponadto połączenie czynników takich jak wzrost CA-125 i wznowa w badaniu obrazowym wykonanym tą techniką może być pomocne podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu, planowaniu i możliwości wtórnej cytoredukcji. W przypadku wznowy, która wystąpiła powyżej 12 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia, należy rozważyć leczenie operacyjne. Decyzja powinna zostać podjęta w odniesieniu do możliwości całkowitego usunięcia zmian. Zang i wsp. uważają, że pozytywny wpływ na wydłużenie przeżycia mają tylko te zabiegi operacyjne, po których nie pozostają żadne ogniska wznowy widoczne makroskopowo<sup>(6)</sup>.

## MATERIAŁ I METODA

Do badania włączono 140 pacjentek w wieku 29–76 lat (średnia 57 lat), leczonych w latach 2010–2014 z powodu wznowy raka jajnika w dwóch ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce. Leczenie pierwotne u tych chorych obejmowało operację stopniującą lub wielonarządową cytoredukcję i chemioterapię uzupełniającą, a w niektórych przypadkach również chemioterapię konsolidacyjną. Spośród tej grupy pacjentek wyodrębniono 85 chorych (61%), które po zakończeniu leczenia były monitorowane w taki sam sposób, tj. przez 6 pierwszych miesięcy po zakończeniu terapii kontrolne badanie wykonywano co miesiąc, a po 6 miesiącach od

## INTRODUCTION

Despite a reduced incidence of ovarian cancer in developed countries and Poland, the disease is still one of the leading causes of cancer death among women<sup>(1)</sup>. Since the tumor develops asymptotically or oligosymptomatically for a long period of time, 70% of cases are diagnosed at FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stage III and IV. The lack of an effective screening method for ovarian cancer, such as cytology for cervical cancer or mammography for breast cancer, is a problem faced by modern gynecologic oncology. Imaging techniques are used for staging, optional identification of the nature of the detected lesion, evaluation of response to the treatment used, and for treatment planning in the case of recurrence. Imaging modalities used in patients with ovarian cancer include ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), and positron emission tomography with computed tomography (PET/CT). The latter one is most useful in detecting cancer recurrence, with sensitivity reaching 96%<sup>(2-4)</sup>. Unfortunately, some authors estimate its specificity at up to 50%<sup>(5)</sup>. Currently, virtually all positron emission tomography scanners are PET/CT hybrids, i.e. they combine PET with multirow computed tomography. PET/CT is useful in detecting recurrence, especially at increased CA-125 and inconclusive CT findings. Furthermore, increased CA-125 levels combined with recurrence in PET/CT may be of help when making decisions about initiation, planning and the possibility of secondary cytoreduction. In the case of recurrence within more than 12 months after primary treatment completion, surgical treatment involving total resection of lesions should be considered. According to Zang et al., only surgeries leaving no macroscopically detectable foci of recurrence contribute to longer survival<sup>(6)</sup>.

## MATERIALS AND METHODS

The study included 140 patients aged 29–76 years (mean age 57 years) treated between 2010 and 2014 due to recurrent ovarian cancer in two Polish gynecologic oncology centers. Primary treatment in these patients involved staging surgery or multiorgan cytoreduction and adjuvant chemotherapy as well as consolidation chemotherapy in some cases. A total of 85 patients (61%) were selected and monitored after treatment completion according to the same protocol: follow-up every month for the first 6 months after therapy, and then every 3 months. The follow-up included gynecologic examination, transabdominal and transvaginal ultrasonography, and CA-125 measurement. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET was performed at least once a year. The control group consisted of 55 patients (39%) with

zakończenia leczenia co 3 miesiące. W skład badania kontrolnego wchodziły badanie ginekologiczne, USG przezbrzuszną i przezpochwową oraz oznaczenie markera CA-125. Obrazowanie PET/TK z wykorzystaniem znacznika 18-fluorodeoksyglukozy przeprowadzono co najmniej raz w roku. Grupę kontrolną utworzono z 55 chorych (39%), u których wznowa została rozpoznana na podstawie badania innego niż PET/TK. W obu grupach ostateczne potwierdzenie wznowy uzyskano na podstawie badania histopatologicznego.

W badaniu zebrano dane chorych dotyczące wieku, wzrostu, masy ciała, typu histopatologicznego raka jajnika, stopnia zróżnicowania histopatologicznego G, stopnia zaawansowania wg FIGO oraz klasyfikacji oceniającej ryzyko operacyjne związane z wystąpieniem poważnych powikłań lub zgonu pacjenta w czasie znieczulenia albo po nim (American Society of Anesthesiologists, ASA). Dane podano w odniesieniu do całej grupy oraz podgrup, w których czynnikiem różnicującym było wykonanie badania PET/TK. W obu podgrupach analizowano także czas przeżycia, czas trwania zabiegu, pozabiegowy czas pobytu w szpitalu, śmiertelność, analizę przeżycia, częstość przeprowadzania operacji wznów choroby dla różnych lokalizacji, progowe standardowe wartości gromadzenia radioizotopu w patologicznie zmienionej tkance (*standardized uptake value*, SUV) oraz liczbę interwencji chirurgicznych w zależności od wyniku badania histopatologicznego.

Otrzymane dane liczbowe porównano przy pomocy testów Shapiro–Wilka, McNemara bez poprawki i z poprawką Yatesa, *t*-Studenta, Manna–Whitneya, Kaplana–Meiera oraz chi-kwadrat ( $\chi^2$ ) bez poprawki i z poprawką Yatesa. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica v.10 firmy StatSoft Polska. Uzyskano pisemną zgodę chorych na przeprowadzenie badania.

## WYNIKI

Najwięcej przypadków w grupach badanej i kontrolnej stanowiły raki surowicze, odpowiednio 80% (68 chorych) i 62% (34 chore). Rak jasnokomórkowy w grupie badanej wystąpił u 3 pacjentek (4%), natomiast w grupie kontrolnej u 3 chorych (5%) (tab. 1).

U 59% chorych (50 pacjentek) w grupie badanej stwierdzono zróżnicowanie histologiczne G3, natomiast w grupie kontrolnej dominowały przypadki ze zróżnicowaniem histologicznym pośrednim, G2 – 34 kobiety (62%) (tab. 2). Zgodnie z klasyfikacją raka jajnika wg FIGO z 2014 roku najwięcej przypadków w grupach badanej i kontrolnej zaliczono do stopnia zaawansowania IIIC – 57 pacjentek (41%). Stopień IVA zaobserwowano u 52 chorych (37%). Obrazowanie PET/TK w kontroli po leczeniu przeprowadzono u 29 chorych (34%) w stadium nowotworu IIIC i 32 chorych (38%) z zaawansowaniem IVA (tab. 3).

U 13% chorych w grupie badanej czas od zakończenia pierwotnego leczenia do wtórnej cytoredukcji wynosił 0–6 miesięcy, u 24% leczonych 6–12 miesięcy, u 9% 12–24 miesiące, a u 13% pacjentek ponad 24 miesiące. W grupie kontrolnej było to odpowiednio 71%, 9%, 5,5% i 9% (tab. 4).

recurrence diagnosed based on modality other than PET/CT. In both groups, recurrence was ultimately confirmed based on histopathology findings.

Data on age, height, body weight, histopathological type of ovarian cancer, histological grade (G), FIGO stage, and the surgical risk of anesthesia-related severe complications or mortality (American Society of Anesthesiologists, ASA) were collected. The data were reported for the total group and subgroups, in which PET/CT scan was the differentiating factor. The subgroups were also assessed for survival time, procedure duration, postoperative hospital stay, mortality, survival analysis, the frequency of surgeries due to recurrence at different locations, standardized uptake value (SUV) threshold, and the number of surgical interventions depending on histopathological findings.

The obtained numerical data were compared using the Shapiro–Wilk test, McNemar's test with and without Yates correction, Student's *t*-test, the Mann–Whitney *U* test, Kaplan–Meier test, and chi-square test ( $\chi^2$ ) with and without Yates correction. Statistica v.10 (StatSoft, Poland) was used for statistical analysis. Written consent for participation in the study was obtained from patients.

## RESULTS

Serous cancer accounted for the majority of cases in the study and control group: 80% ( $n = 68$ ) and 62% ( $n = 34$ ) of patients, respectively. Clear cell carcinoma accounted for 3 cases (4%) in the study group and 3 patients (5%) in the control group (Tab. 1).

A total of 59% ( $n = 50$ ) of patients in the study group presented with G3 disease, whereas G2 patients dominated ( $n = 34$ , 62%) in the control group (Tab. 2).

According to the 2014 FIGO classification system, the majority of patients ( $n = 57$ , 41%) in the study and control group were classified as IIIC. A total of 52 (37%) patients were classified as IVA. Follow-up PET/CT after treatment was performed in 29 (34%) IIIC and 32 (38%) IVA patients (Tab. 3).

The time elapsed between primary treatment and secondary cytoreduction was 0–6 months in 13%, 6–12 months in 24%, 12–24 months in 9%, and more than 24 months in 13% of patients in the study group compared to 71%, 9%, 5.5% and 9%, respectively, in controls (Tab. 4).

It was additionally verified whether there were statistically significant age, height and body weight differences between the groups. Comparative analyses showed that the groups were homogeneous. No statistically significant differences were found for age (*t*-test: 0.30;  $p = 0.7611$ ) (Tab. 5), height (Mann–Whitney *U* test:  $-0.13$ ;  $p = 0.8959$ ) (Tab. 6), or body weight (Mann–Whitney *U* test: 0.45;  $p = 0.6493$ ) (Tab. 7).

The mean age of patients was 57.04 years, the mean height was 161.21 cm, and the mean body weight was 68.01 kg (Tabs. 5–7).

Typ histologiczny <i>Histological type</i>	Grupa badana (z wykonanym badaniem PET) <i>Study group (PET)</i>	Grupa kontrolna (bez badania PET) <i>Control group (no PET)</i>	Razem <i>Total</i>
Surowiczy <i>Serous</i>	68 (80%)	34 (62%)	102 (73%)
Śluzowy <i>Mucinous</i>	11 (13%)	8 (15%)	19 (14%)
Endometrialny <i>Endometrial</i>	1 (1%)	1 (2%)	2 (1%)
Niezróżnicowany <i>Undifferentiated</i>	2 (2%)	9 (16%)	11 (8%)
Jasnokomórkowy <i>Clear cell</i>	3 (4%)	3 (5%)	6 (4%)
Razem <i>Total</i>	85	55	140

Tab. 1. Charakterystyka grup badanej i kontrolnej w zależności od typu histopatologicznego

Tab. 1. Characteristics of study and control group by histological type

G	Grupa badana (z wykonanym badaniem PET) <i>Study group (PET)</i>	Grupa kontrolna (bez badania PET) <i>Control group (no PET)</i>	Razem <i>Total</i>
G1	5 (6%)	3 (5%)	8 (6%)
G2	30 (35%)	34 (62%)	64 (46%)
G3	50 (59%)	18 (33%)	68 (48%)
Razem <i>Total</i>	85	55	140

Tab. 2. Charakterystyka grup badanej i kontrolnej w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego G

Tab. 2. Characteristics of study and control group by grade (G)

FIGO	Grupa badana (z wykonanym badaniem PET) <i>Study group (PET)</i>	Grupa kontrolna (bez badania PET) <i>Control group (no PET)</i>	Razem <i>Total</i>
IA	3 (4%)	1 (2%)	4 (3%)
IB	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
IC	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)
IIA	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)
IIB	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)
IIC	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
IIIA	8 (9%)	3 (5%)	11 (8%)
IIIB	5 (6%)	3 (5%)	8 (6%)
IIIC	29 (34%)	28 (52%)	57 (41%)
IVA	32 (39%)	20 (36%)	52 (37%)
Razem <i>Total</i>	85	55	140

Tab. 3. Charakterystyka grupy badanej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO

Tab. 3. Characteristics of study and control group by FIGO stage

Dodatkowo sprawdzono, czy pacjentki z grup badanej i kontrolnej różniły się w sposób istotny statystycznie pod względem wieku, wzrostu i masy ciała. Wyniki analiz porównawczych pozwoliły stwierdzić, że analizowane grupy były homogeniczne. Nie stwierdzono różnic istotnych

Czas od operacji do operacji z powodu wznowy (miesiące) <i>Time from primary surgery to recurrence surgery (months)</i>	Grupa kontrolna (% grupy) <i>Control group (%)</i>	Grupa badana (% grupy) <i>Study group (%)</i>	Razem <i>Total</i>
0–6	39 (71%)	13 (15%)	52
6–12	5 (9%)	20 (24%)	25
12–24	3 (5,5%)	8 (9%)	11
>24	5 (9%)	33 (39%)	38
Brak danych <i>No data</i>	3 (5,5%)	11 (13%)	14
Razem <i>Total</i>	55	85	140

Tab. 4. Liczba pacjentek z uwzględnieniem czasu od operacji do operacji z powodu wznowy w grupach kontrolnej i badanej

Tab. 4. The number of patients by the time elapsed between surgery and another surgery due to recurrence in control and study group

Wiek <i>Age</i>	Średnia <i>Mean</i>	Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	Mediana <i>Median</i>	IQR	Min. <i>Min</i>	Maks. <i>Max</i>
Cała grupa <i>Total group</i>	57,04	10,39	58	50–64	29	77
Bez PET <i>No PET</i>	56,71	11,4	57	48–65	29	76
Z PET <i>PET</i>	57,26	9,75	58	51–63	29	77

IQR (interquartile range) – rozstęp ćwiartkowy.  
IQR – interquartile range.

Tab. 5. Wiek badanych pacjentek [lata]

Tab. 5. Patients' age [years]

Wzrost <i>Height</i>	Średnia <i>Mean</i>	Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	Mediana <i>Median</i>	IQR	Min. <i>Min</i>	Maks. <i>Max</i>
Cała grupa <i>Total group</i>	161,21	5,43	162	158–164	148	178
Bez PET <i>No PET</i>	161,24	5,77	161	158–165	148	176
Z PET <i>PET</i>	161,2	5,23	162	158–164	150	178

Tab. 6. Wzrost badanych pacjentek [cm]

Tab. 6. Patients' height [cm]

The groups were also compared for the ASA score, which is used to assess the operative risk of severe intra- or post-anesthetic complications or mortality. Most patients were classified as ASA II ( $n = 56, 40\%$ ) and III ( $n = 76, 54\%$ ) (Tab. 8).

We also analyzed the duration of surgical procedure in both groups. All procedure lengths were considered in the analysis, although surgical duration was significantly different in several cases. Due to the

Masa ciała Body weight	Średnia Mean	Odchylenie standardowe Standard deviation	Mediana Median	IQR	Min. Min	Maks. Max
Cała grupa Total group	68,01	13,4	67	58,5–75,5	40	113
Bez PET No PET	67,35	14,41	66	55–79	40	101
Z PET PET	68,44	12,77	67	60–73	48	113

Tab. 7. Masa ciała badanych pacjentek [kg]  
 Tab. 7. Patients' body weight [kg]

Skala ASA ASA score	PET	Bez PET No PET	Razem Total
I	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
II	35 (41%)	21 (38%)	56 (40%)
III	47 (56%)	29 (53%)	76 (54%)
IV	2 (2%)	5 (9%)	7 (5%)
Razem Total	85	55	140

Tab. 8. Charakterystyka grupy badanej w zależności od klasyfikacji chorych w skali ASA  
 Tab. 8. Characteristics of study group by ASA classification

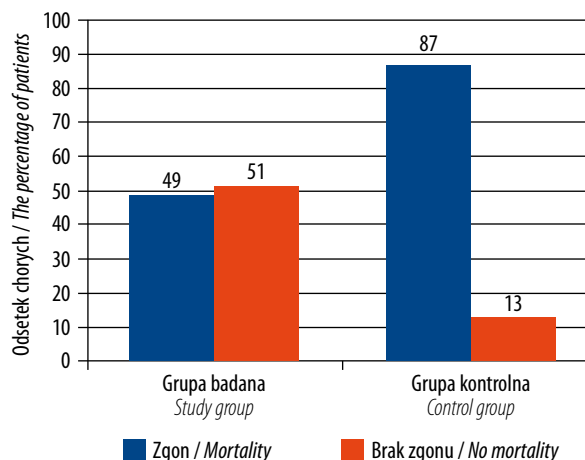
Grupa badana Study group										
Lata Years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Miesiące Months	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Przeżycie (%) Survival (%)	90,6	76,4	67,2	59,6	52,2	44,4	41,3	41,3	41,3	41,3

Tab. 9. Przeżycie pacjentek, u których wykonano badanie PET – grupa badana  
 Tab. 9. Survival of patients with PET (study group)

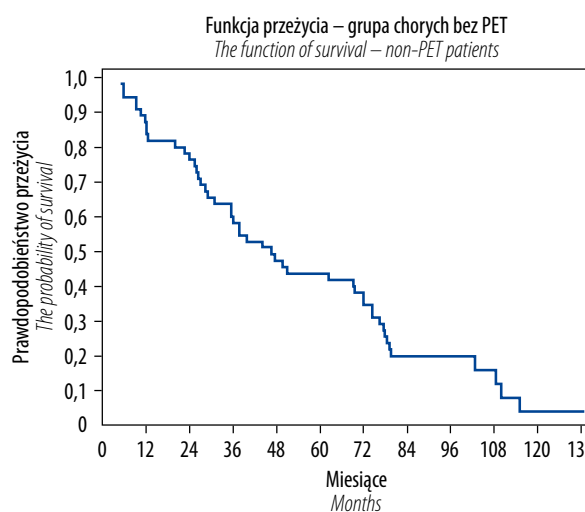
Grupa badana Control group										
Lata Years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Miesiące Months	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Przeżycie (%) Survival (%)	87,3	76,4	58,2	47,3	43,7	36,4	19,8	19,8	11,9	4,0

Tab. 10. Przeżycie pacjentek, u których nie wykonano badania PET – grupa kontrolna  
 Tab. 10. Survival of patients without PET (control group)

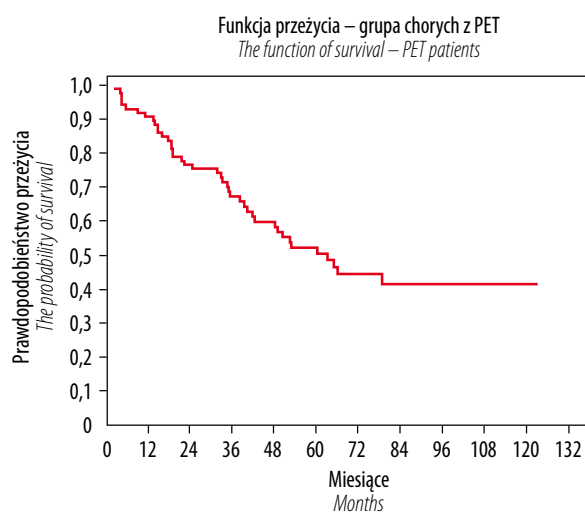
statystycznie w wieku chorych (wynik testu *t*-Studenta: 0,30;  $p = 0,7611$ ) (tab. 5), w ich wzroście (wynik testu Manna-Whitneya: -0,13;  $p = 0,8959$ ) (tab. 6) oraz w masie ciała (wynik testu Manna-Whitneya: 0,45;  $p = 0,6493$ ) (tab. 7). Średni wiek pacjentki wynosił 57,04 roku, średni wzrost – 161,21 cm, a średnia masa ciała – 68,01 kg (tab. 5–7). Grupy porównano także pod względem skali ASA, oceniającej ryzyko operacyjne związane z wystąpieniem poważnych



Ryc. 1. Śmiertelność pacjentek w grupach bez badania PET i z badaniem PET w kontroli po leczeniu pierwotnym  
 Fig. 1. Mortality in the group without follow-up-PET and the group with follow-up PET after primary treatment

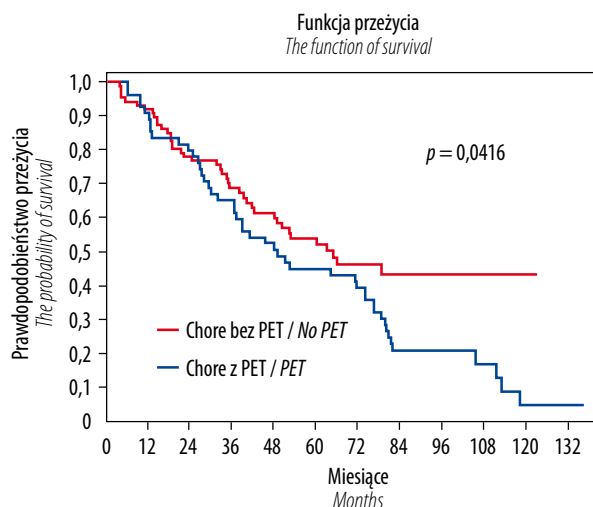


Ryc. 2. Porównanie funkcji przeżycia w grupie kontrolnej  
 Fig. 2. The function of survival in the control group



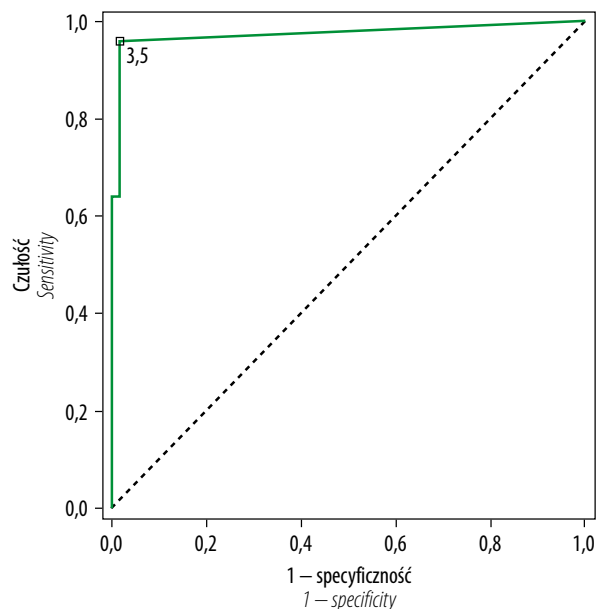
Ryc. 3. Porównanie funkcji przeżycia w grupie badanej  
 Fig. 3. The function of survival in the study group





Ryc. 4. Porównanie funkcji przeżycia dla obu grup  
Fig. 4. An intergroup comparison of survival function in both group

powikłań lub zgonu pacjenta w czasie znieczulenia albo po nim. Większość pacjentek w obu grupach stanowiły chore w II (56, tj. 40%) i III stopniu wg ASA (76, tj. 54%) (tab. 8). Dla obu rozpatrywanych grup przeanalizowano czas trwania zabiegu. W analizie uwzględnione zostały wszystkie czasy, mimo że w kilku przypadkach czas zabiegu wyraźnie różnił się od pozostałych. W celu sprawdzenia, czy rozważane przeciętne czasy trwania zabiegu różnią się w sposób istotny statystycznie, ze względu na charakter danych posłużono się nieparametrycznym testem Manna-Whitneya. Na podstawie otrzymanej wartości  $p = 0,0798$  istotnych różnic nie stwierdzono, a średni czas trwania zabiegu

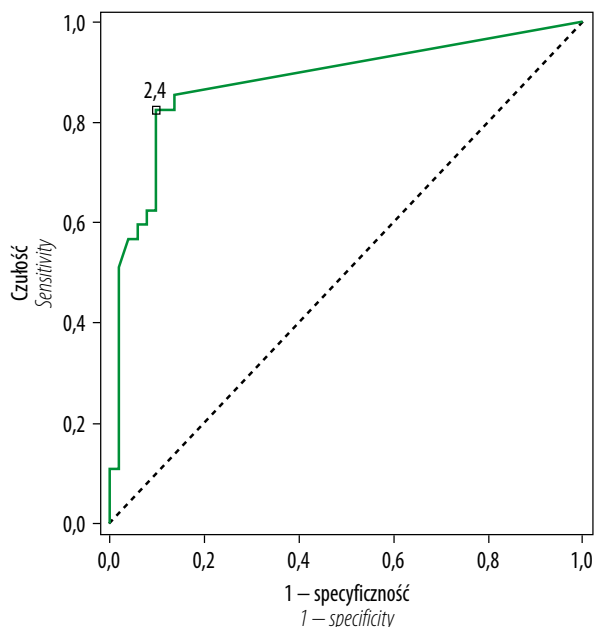


Ryc. 5. Wykres ROC – lokalizacja przerzutów do węzłów okołoaortalnych  
Fig. 5. ROC graph – metastasis location in the para-aortic lymph nodes

nature of data, we used non-parametric Mann-Whitney  $U$  test to verify whether there were statistically significant differences between these average lengths of procedures. No significant differences were found ( $p = 0.0798$ ), and the mean procedure duration was 123.68 minutes in the control group and 147.97 minutes in the study group.

Miejsce lokalizacji wznowy <i>Recurrence site</i>	<i>n</i>	SUV	Wynik badania histopatologicznego dodatni <i>Positive histopathology</i>	Mediana <i>Median</i>	SUV	Wynik badania histopatologicznego ujemny <i>Negative histopathology</i>	Mediana <i>Median</i>
Sieć <i>Omentum</i>	30	0–24,1	24	4,58	0–8,4	6	4,47
Krezka jelita <i>Mesentery</i>	39	0–39,6	34	9,51	0–5,1	5	1,28
Wątroba <i>Liver</i>	22	0–33,5	16	10,85	4–14,5	6	7,5
Odźwiernik <i>Pylorus</i>	6	10,4–11,3	2	10,8	0–8,4	4	3,85
Kątnica <i>Caecum</i>	13	0–21	11	6,74	1–2,3	2	1,65
Śledziona <i>Spleen</i>	19	0–10,5	13	5,38	0–22,6	6	4,13
Wyrostek robaczkowy <i>Appendix</i>	12	0–3,5	5	0,7	0	7	0
Ścisła <i>Sigmoid</i>	13	0–14,3	11	3,74	3,4–15,5	2	9,45
Odbytnica <i>Rectum</i>	12	0–15,7	8	6,9	0–7	4	2,9
Kikut pochwy <i>Vaginal stump</i>	20	0–22	17	8,95	0–15,9	3	2,03

Tab. 11. Wartości SUV w grupie z PET w wybranych przerzutach narządowych, w których po resekcji potwierdzono obecność wznowy  
Tab. 11. SUVs for selected organ metastases with confirmed recurrence after resection in the PET group



Ryc. 6. Wykres ROC – lokalizacja przerzutów do węzłów miedniczych

Fig. 6. ROC graph – metastasis location in the para-aortic lymph nodes

SUV	SUV ≥3,5	SUV <3,5	Razem Total
<b>Wynik badania histopatologicznego dodatni</b> <i>Positive histopathology</i>	24	1	25
<b>Wynik badania histopatologicznego ujemny</b> <i>Negative histopathology</i>	1	59	60
<b>Razem</b> <i>Total</i>	25	60	85

Tab. 12. Zgodność wyników badania histopatologicznego z wynikami oceny SUV dla lokalizacji okołoaortalnej

Tab. 12. Agreement between histopathological findings and SUV for para-aortic location

SUV	SUV ≥2,4	SUV <2,4	Razem Total
<b>Wynik badania histopatologicznego dodatni</b> <i>Positive histopathology</i>	29	6	35
<b>Wynik badania histopatologicznego ujemny</b> <i>Negative histopathology</i>	5	45	50
<b>Razem</b> <i>Total</i>	34	51	85

Tab. 13. Zgodność wyników badania histopatologicznego z wynikami oceny SUV dla lokalizacji miedniczej

Tab. 13. Agreement between histopathological findings and SUV for pelvic location

Furthermore, we analyzed the length of postoperative hospital stay in both groups. There were no statistically significant differences in the mean length of postoperative hospital stay (Mann–Whitney  $U$  test:  $p = 0.4959$ ), which was 13.85 days in the control group and 12.15 days in the study group.

We also analyzed the survival of patients. The 3- and 5-year survival rates were 67.3% and 52.2%, respectively, in the study group (with follow-up PET/CT), and 58.2% and 43.7%, respectively, in the control group (Tabs. 9 and 10).

We then compared mortality rates between study and control groups. Mortality was reported for 48 patients in the control group (no follow-up PET/CT) and 42 patients in the study group. Mortality rates were 49% in the study group and 87% in the control group (Fig. 1).

We performed survival analysis for both groups. The Kaplan–Meier estimator was used to estimate survival. Survival functions for each group are shown on the graphs. The survival rates were compared at the next stage of the analysis. It was concluded based on the adopted  $\alpha = 0.05$  for the obtained  $p = 0.0416$  for log-rank test that there was a statistically significant difference in survival rates between the two groups (Figs. 2–4).

The analysis of the graph and the obtained  $p$ -value indicated differences in survival curves. Longer survival was reported for the study group vs. control group.

There were differences in SUV for recurrence depending on its site. These were 0–22 for vaginal stump, 10.4–11.3 for the pylorus, 0–14.3 for the sigmoid colon, 0–15.7 for the rectum, 0–33.5 for the liver and 0–10.5 for the spleen. In 6 cases no recurrence was confirmed for SUV 0–22.6 (Tab. 11).

We also analyzed PET/CT SUV for para-aortic and pelvic lymph nodes. We used the receiver operating characteristic (ROC) to search for the SUV cut-off point, for which a value above the adopted threshold would mean a malignancy, and a change below the adopted threshold would mean a benign lesion. SUVs (quantitative variables) were compared with histopathological findings (dichotomous: 1 – tumor; 0 – no tumor). Two sites of metastasis were considered: para-aortic and pelvic.

The proposed SUV cut-off values were 3.5 for para-aortic metastasis and 2.4 for pelvic metastasis (Figs. 5 and 6).

We additionally verified, using the obtained cut-off values, whether histopathological findings corresponded to SUVs. All lesions with SUV equal to or higher than the cut-off threshold were considered malignancies. Other lesions were considered benign. The McNemar's test or the McNemar's test with Yates correction (depending on the obtained observed and expected values) were used to compare the consistency of diagnosis using both methods. We additionally determined the Cohen's kappa ( $\kappa$ ) coefficient, which determines the level of agreement between two measurements of the same variable under different conditions.

wyniósł 123,68 min w grupie kontrolnej i 147,97 min w grupie badanej.

Kolejna analiza dotyczyła czasu pobytu w szpitalu po operacji chorych z obu grup. Przeciętne czasy pobytu w szpitalu po operacji nie różniły się w sposób istotny statystycznie (test Manna–Whitneya:  $p = 0,4959$ ), a wynosiły średnio 13,85 dnia dla grupy kontrolnej i 12,15 dnia dla grupy badanej.

W badaniu analizowano także czas przeżycia pacjentek. W grupie badanej, w której w obserwacji po leczeniu pierwotnym wykonano badanie PET/TK, 3- i 5-letnie przeżycia dotyczyły 67,3% i 52,2% grupy, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio 58,2% i 43,7% grupy (tab. 9, 10).

Następnie porównano śmiertelność pacjentek w grupach badanej i kontrolnej. Spośród 55 pacjentek, u których w kontroli po leczeniu nie wykonywano badania PET/TK, zmarło 48 chorych, natomiast w grupie badanej zmarło 42 pacjentki. Procentowo śmiertelność chorych w grupie badanej wyniosła 49%, w grupie kontrolnej zaś – 87% (ryc. 1).

Dla obu rozpatrywanych grup pacjentek przeprowadzono analizę przeżycia. Estymację przeżycia wykonano przy wykorzystaniu metody Kaplana–Meiera. Na wykresach zaprezentowano funkcje przeżycia dla każdej grupy. W dalszym etapie analizy dokonano porównania rozpatrywanych przeżyć. Na podstawie przyjętego poziomu  $\alpha = 0,05$ , w odniesieniu do uzyskanej wartości  $p = 0,0416$  dla testu *log-rang*, wywnioskowano, że przeżywalność w obu grupach różni się w sposób istotny statystycznie (ryc. 2–4). Analiza wykresu oraz otrzymana wartość  $p$  świadczą o występowaniu różnic w krzywych przeżycia. W grupie badanej odnotowano dłuższe czasy przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną.

Wartości SUV dla wznowy różniły się w zależności od jej miejsca. Wynosiły one odpowiednio 0–22 dla lokalizacji w kikucie pochwy, 10,4–11,3 dla odźwiernika, 0–14,3 dla esicy, 0–15,7 dla odbytnicy, 0–33,5 dla wątroby i 0–10,5 dla śledziony. W 6 przypadkach nie potwierdzono wznowy dla wartości SUV 0–22,6 (tab. 11).

Analizie poddano także wartości SUV w PET/TK dla węzłów chłonnych okołoaortalnych oraz miedniczych. Za pomocą wyznaczenia krzywej ROC (*receiver operating characteristic*) poszukiwano punktu odcięcia dla wartości SUV, dla której powyżej przyjętego progu zmiana oznaczałaby zmianę nowotworową, poniżej zaś miałyby charakter nienowotworowy. Wartości SUV (będące zmienną ilościową) zestawiono z wynikami histopatologicznymi (mającymi charakter dychotomiczny: 1 – zmiana; 0 – brak zmiany). Rozważano dwie lokalizacje przerzutów: okołoaortalne oraz miednicze. Proponowane punkty odcięcia to SUV = 3,5 dla przerzutów okołoaortalnych oraz SUV = 2,4 dla przerzutów miedniczych (ryc. 5 i 6).

Dodatkowym elementem analizy było sprawdzenie – przy wykorzystaniu wyznaczonych punktów odcięcia – zgodności wyników pochodzących z oceny histopatologicznej z wynikami określonymi na podstawie oceny SUV. Wszystkie zmiany charakteryzujące się wartością SUV równą bądź wyższą od wyznaczonej jako próg odcięcia przyjęto za zmiany nowotworowe.

SUV of at least 3.5 for para-aortic lymph nodes was associated with recurrent ovarian cancer at this site in 24 out of 25 cases. SUV <3.5 confirmed recurrence in only 1 out of 60 patients. A value of 0.4795 ( $\chi^2 = 0.05$ ) for statistical significance level  $\alpha = 0.05$  was obtained using the McNemar's test with Yates correction. We additionally determined Cohen's  $\kappa$  coefficient, which was 0.94, indicating high consistency of the findings (Tab. 12).

Microscopic recurrence of ovarian cancer in the region of pelvic lymph nodes was found in 29 out of 34 patients with SUV  $\geq 2.4$  and only 6 out of 51 patients with SUV <2.4. A  $p$ -value of 0.7630 ( $\chi^2 = 0.09$ ) was obtained in the McNemar's test, indicating that both assessment methods yielded consistent results, and therefore allowed to detect the same percentage of patients with malignancy. Cohen's  $\kappa$  coefficient was 0.73, which indicated high agreement of results (Tab. 13).

We also compared the frequency of surgeries due to recurrence at different sites between the study group and controls. Considering the observed and expected values, we used  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  with Yates correction or the Fisher's exact test. We found statistically significant differences for three sites: greater omentum, mesentery and liver. In the case of omental recurrence, significantly higher rates of surgery were reported for controls (47% of cases) compared to the study group (28%). A reverse tendency was observed for mesenteric and hepatic recurrence. Significantly higher rates of surgery due to recurrence were observed in the study group compared to controls. In the case of mesenteric location, surgical treatment was used in 40% of patients with PET and 24% of controls. It should be noted that the obtained  $p$ -value was on the border of statistical significance ( $\alpha = 0.05$ ). Hepatic surgery was performed in 19% of patients in the study group and 4% of controls. No statistically significant relationship was found in the number of surgeries between the study group and controls for other analyzed sites, i.e. para-aortic lymph nodes, external and internal iliac lymph nodes, pylorus, caecum, spleen, appendix, sigmoid colon, rectum and vaginal stump.

We determined the difference between negative histopathology findings in the study and the control group to verify the number of surgical interventions in relation to positive histopathology. It was found based on the obtained results that surgeries with negative biopsies were significantly less common in the study group (Mann–Whitney  $U$  test:  $-3.14$ ;  $p = 0.0017$ ).

In the study group, recurrences were found in the following locations: the mesentery ( $n = 39$ ), external iliac lymph nodes ( $n = 34$ ), internal iliac lymph nodes ( $n = 25$ ), greater omentum ( $n = 26$ ), and para-aortic lymph nodes ( $n = 24$ ). Recurrence was located in the spleen, liver, caecum, appendix and pylorus in 20, 17, 14, 5 and 2 women, respectively. In the control group, recurrences were found in the following locations: greater omentum ( $n = 26$ ), external iliac

Z kolei pozostałe oznaczone jako nienowotworowe. Do porównania zgodności rozpoznań ustalonych przy użyciu obu metod wykorzystano test McNemara lub McNemara z poprawką Yatesa (w zależności od otrzymanych wartości obserwowanych oraz oczekiwanych). Dodatkowo wyznaczony został współczynnik kappa ( $\kappa$ ) Cohena, który określa stopień zgodności dwukrotnych pomiarów tej samej zmiennej w różnych warunkach.

Wartość SUV wynosząca co najmniej 3,5 dla lokalizacji węzłów chłonnych okołoaortalnych była związana z wystąpieniem wznowy raka jajnika w tym obszarze w 24 na 25 przypadków. Natomiast SUV poniżej 3,5 w grupie 60 chorych potwierdził wznowę tylko w 1 przypadku. Na podstawie przeprowadzonego testu McNemara z poprawką Yatesa otrzymano wartość 0,4795 ( $\chi^2 = 0,05$ ) na przyjętym poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Dodatkowo wyznaczono współczynnik  $\kappa$  Cohena, który wyniósł 0,94, co oznaczało dużą zgodność wyników (tab. 12).

W grupie 34 chorych z SUV co najmniej 2,4 stwierdzono mikroskopową wznowę raka jajnika w rejonie węzłów chłonnych miedniczych u 29 chorych, natomiast u 51 pacjentek z SUV poniżej 2,4 wznowę potwierdzono jedynie w 6 przypadkach. Na podstawie przeprowadzonego testu McNemara otrzymano wartości  $p = 0,7630$  ( $\chi^2 = 0,09$ ) i wywnioskowano, że obie metody oceny dają zgodne wyniki, a zatem pozwoliły wykryć taki sam odsetek osób ze zmianą nowotworową. Współczynnik  $\kappa$  Cohena wyniósł 0,73, co oznaczało dużą zgodność wyników (tab. 13).

Porównano także częstość przeprowadzania operacji wznów choroby w różnych lokalizacjach w grupach kontrolnej i badanej. Uwzględniając wartości obserwowane oraz oczekiwane, zastosowano odpowiednio test  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera. Różnice istotne statystycznie zaobserwowano w przypadku trzech lokalizacji: sieć, krezka jelita i wątroba. W wypadku lokalizacji wznowy w sieci istotnie częściej operowane były pacjentki z grupy kontrolnej (w 47% przypadków) niż z grupy badanej (w 28% przypadków). Odwrotną tendencję zauważono dla lokalizacji krezki jelita oraz wątroby. Chore z grupy badanej były operowane z tego powodu istotnie częściej niż pacjentki z grupy kontrolnej. W wypadku lokalizacji krezki jelita wśród chorych, u których wykonano badanie PET, operacje przeprowadzono w 40% przypadków, podczas gdy w grupie kontrolnej – w 24% przypadków. Wart uwagi jest fakt, że otrzymany wynik  $p$  był na granicy przyjętego do obliczeń poziomu istotności statystycznej  $\alpha = 0,05$ . Wątrobę operowano w 19% przypadków w grupie badanej i zaledwie w 4% w grupie kontrolnej. W pozostałych rozpatrywanych lokalizacjach, tj. węzłów chłonnych okołoaortalnych, biodrowych zewnętrznych i wewnętrznych, odźwiernika, kątnicy, śledziony, wyrostka robaczkowego, esicy, odbytnicy i kikuta pochwy, nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy liczbą przeprowadzonych operacji w grupach badanej i kontrolnej.

W celu zweryfikowania liczby interwencji chirurgicznych w stosunku do dodatniego wyniku histopatologicznego, tj. potwierdzona wznowa raka jajnika, w grupach badanej i kontrolnej wyznaczono różnicę pomiędzy ujemnymi wynikami badania histopatologicznego. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że w grupie badanej

lymph nodes ( $n = 15$ ), mesentery ( $n = 13$ ), internal iliac lymph nodes ( $n = 11$ ), and vaginal stump ( $n = 7$ ). In 4 controls, the recurrence was located in the spleen, rectum and the sigmoid colon.

## DISCUSSION

PET/CT is increasingly used in gynecologic oncology. It is widely used for staging of primary gynecologic malignancies, the assessment of combined treatment response, and the diagnosis of recurrence. PET/CT not only provides data on the anatomical location of a given focal recurrence and spatial relationships in its vicinity, such as invasion to the adjacent tissues, but also allows for the assessment of the functional status of a given focal lesion<sup>(7)</sup>.

Complete primary cytoreduction, which is operator-dependent, is still of key importance for successful surgical treatment. Therefore, diagnostic methods that increase the likelihood of achieving complete cytoreduction are used in treatment planning. This also applies to the treatment of recurrent ovarian cancer. Unfortunately, the success of surgical treatment is short-term in most patients with ovarian cancer. Ovarian cancer recurs during a 5-year follow-up in up to 80% of patients<sup>(8-11)</sup>. Recurrence within 2 years after primary treatment is observed in 20–30% of FIGO IA–IIA patients and more than 75% of IIB–IV patients. Lee et al. showed in their analysis of the CALYPSO study, which included 1,194 patients with platinum-sensitive ovarian cancer, that secondary cytoreduction had beneficial effects on disease-dependent overall survival<sup>(12)</sup>. A multifactorial analysis showed that the following features of surgically treated recurrence contribute to longer survival: size  $\leq 5$  cm, sensitivity to platinum CA-125  $< 100$  U/mL, a single metastatic foci in other organs and hemoglobin  $> 12$  g/dL<sup>(10)</sup>.

We found that a follow-up PET/CT after primary treatment was useful in predicting response to secondary treatment. Overall survival was a measure of this response. Statistically significant differences in survival were found between the groups. The 3- and 5-year survival rates were 67.3% and 52.2%, respectively, in the study group, which received follow-up PET/CT after primary treatment, compared to 58.2% and 43.7%, respectively, in the control group (no follow-up PET/CT). This is in line with the findings presented by Lee et al., who concluded that PET/CT may prove useful for predicting overall survival. The authors also showed that resection of all metastatic sites during secondary surgery was associated with longer progression-free and overall survival. For overall survival, there was a 32% reduction in the 3-year risk of mortality and progression<sup>(10-12)</sup>. A multicenter study including 1,100 patients with recurrent ovarian cancer also demonstrated increased overall survival after complete cytoreduction<sup>(6)</sup>. These findings point to the importance of precise diagnostic imaging, which not only allows for identifying

znamiennie rzadziej występowały operacje, w których z obranego materiału otrzymano ujemny wynik histopatologiczny (wartość testu Manna–Whitneya:  $-3,14; p = 0,0017$ ). W grupie badanej wznowy raka jajnika zaobserwowano w następujących lokalizacjach: w krezce jelita – 39 przypadków, w węzłach biodrowych zewnętrznych – 34 przypadki, w węzłach biodrowych wewnętrznych – u 25 kobiet, w sieci większej – u 26 chorych, w węzłach okołoaortalnych – u 24 kobiet. Śledziona, wątroba, kątnica, wyrostek robaczkowy i odźwiernik były miejscem wznowy raka jajnika odpowiednio u 20, 17, 14, 5 i 2 kobiet.

W grupie kontrolnej wznowy raka jajnika zaobserwowano w 26 przypadkach w sieci większej, u 15 kobiet w węzłach biodrowych zewnętrznych, u 13 chorych w krezce jelita, u 11 kobiet w węzłach biodrowych wewnętrznych i u 7 chorych w kikucie pochwy. W 4 przypadkach grupy kontrolnej wznowa zlokalizowana była w śledzionie, odbytnicy i esicy.

## OMÓWIENIE

Badanie PET/TK znajduje coraz większe zastosowanie w ginekologii onkologicznej. Jest ono powszechnie wykorzystywane zarówno w określaniu stopnia zaawansowania pierwotnych zmian złośliwych zlokalizowanych w obrębie kobiecych narządów płciowych, jak i w ocenie odpowiedzi na leczenie skojarzone, a także w diagnostyce wznowy. Badanie PET/TK nie tylko może być źródłem informacji o anatomicznej lokalizacji danego ogniska wznowy i relacjach przestrzennych w jego sąsiedztwie, takich jak np. naciekanie sąsiednich narządów, ale także pozwala ocenić stan funkcjonalny danego ogniska<sup>(7)</sup>.

Dla powodzenia terapii chirurgicznej w raku jajnika nadal kluczowe znaczenie ma – zależna od leczonego – pierwotna całkowita cytoredukcja. W związku z tym w planowaniu leczenia zastosowanie znajdują głównie te badania, które pozwalają zwiększyć prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej cytoredukcji. Podobne założenie jest aktualne także w przypadku leczenia wznowy raka jajnika. Niestety, u większości chorych z rakiem jajnika powodzenie leczenia chirurgicznego jest krótkotrwałe. W 5-letniej obserwacji nawrót raka jajnika pojawia się aż u 80% chorych<sup>(8–11)</sup>. W 2-letniej obserwacji po leczeniu pierwotnym wznowę raka jajnika obserwuje się u 20–30% chorych w stopniach IA–IIA według FIGO i u ponad 75% chorych w stopniach IIB–IV. Lee i wsp., analizując dane z badania CALYPSO, które obejmowało 1194 przypadki płatnowrażliwego raka jajnika, wykazali korzystny wpływ całkowitej wtórnej cytoredukcji na przeżycie całkowite zależne od choroby<sup>(12)</sup>. Przeprowadzona wieloczynnikowa analiza pokazała, że na całkowite przeżycie wpływają korzystnie następujące cechy wznowy choroby, która była leczona chirurgicznie: wielkość wznowy nieprzekraczająca 5 cm, wrażliwość na preparaty platyny, wartość CA-125 poniżej 100 IU/ml, pojedyncze ognisko przerzutowe do innych narządów i stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl<sup>(10)</sup>.

W omawianej pracy zaobserwowano przydatność badania PET/TK stosowanego w obserwacji po zakończeniu leczenia pierwotnego w predykcji odpowiedzi na leczenie wtórne.

recurrence, but also for the assessment of its extent in order to plan further treatment. Fulham et al. showed that PET/CT allows for a 68% increase in detection rates for recurrences compared to other imaging modalities<sup>(13)</sup>.

According to a generally accepted view, two components, i.e. location and functional pattern of focal lesions, should be considered in the diagnosis of recurrent ovarian cancer to ensure appropriate diagnostic sensitivity. PET/CT combines anatomical and functional imaging, thereby providing a basis for treatment planning, secondary surgical treatment in particular<sup>(8,9)</sup>. In our study, we not only managed to determine the correct location of lesions using PET/CT, but also correlated tracer uptake with the nature of the identified lesion. Metastases were most often found in the retroperitoneal para-aortic region in the analyzed patient population with recurrent ovarian cancer. We found that SUV of 3.5 for para-aortic lymph nodes, and 2.4 for pelvic lymph nodes showed 95% diagnostic sensitivity for recurrence. Similar results were obtained by Rose et al. and Wright et al.<sup>(14,15)</sup>. Yen et al. showed that SUV >3.3 for para-aortic lymph nodes was strongly indicative of recurrence at this location and shorter survival<sup>(16)</sup>. According to Panici and Angioli, ovarian cancer metastases are most often located in the upper para-aortic lymph nodes at the following sites: between the inferior vena cava and the aorta, and below the junction of the left renal vein and the aorta<sup>(17)</sup>. Pereira et al. demonstrated that removal of at least several lymph nodes in each anatomical group, as well as at least 21 bilateral lymph nodes is necessary for appropriate predicative accuracy in determining lymph node involvement<sup>(18,19)</sup>. Unfortunately, surgeons often fail to remove the recommended number of lymph nodes, obturator lymph nodes in particular.

Furthermore, our analysis showed that earlier and better surgical treatment planning was possible in the study group compared to controls. Appropriate preparation of the patient and medical personnel allowed for achieving surgical goals, which contributed to reduced mortality and longer survival, as well as more effective surgery, as was already shown by achieving longer patient survival and reduced mortality rates. Furthermore, false-positive results for recurrence were statistically significantly less common in the PET/CT group than in controls (no PET/CT)<sup>(20)</sup>.

In the case of suspected splenic and mesenteric metastases, false-positive results were statistically significantly more common compared to other abdominal sites, regardless of whether PET/CT was or was not performed. For locations of potential recurrence such as the liver, caecum, sigmoid colon, rectum and internal iliac lymph nodes, false-positive results were statistically significantly more common in the control group, where no PET/CT was used in the imaging after primary treatment.

Miarą tej odpowiedzi był całkowity czas przeżycia. Ustalono, że przeżywalność w obu grupach różni się w sposób istotny statystycznie. W grupie badanej, w której w ramach obserwacji po leczeniu pierwotnym wykonano badanie PET/TK, 3- i 5-letnie przeżycia wynosiły odpowiednio 67,3% i 52,2%, natomiast w grupie kontrolnej, w której nie wykonano badania PET/TK – odpowiednio 58,2% i 43,7%. Jest to zgodne z wynikami badania przeprowadzonego przez Lee i wsp. i ich obserwacją, że wykonanie PET/TK może być przydatne w predykcji całkowitego przeżycia. Autorzy ci wykazali ponadto, że usunięcie wszystkich ognisk przerzutowych w czasie wtórnego zabiegu operacyjnego wiązało się z wydłużeniem zarówno czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i całkowitego czasu przeżycia. W przypadku całkowitego przeżycia ryzyko zgonu i progresji choroby w ciągu 3 lat zmniejszało się o 32%<sup>(10-12)</sup>. Podobnie w wieloośrodkowym badaniu obejmującym grupę 1100 chorych ze wznową raka jajnika wykazano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w przypadkach całkowitej cytoredukcji<sup>(6)</sup>. W kontekście tych wyników znaczenia nabiera precyzyjna diagnostyka obrazowa, która pozwala na ustalenie nie tylko nawrotu choroby, ale także jej zasięgu pod kątem planowania dalszej terapii. Fulham i wsp. wykazali, że PET/TK jest badaniem, dzięki któremu wykrywa się o 68% więcej zmian nawrotowych w porównaniu z innymi technikami obrazowania<sup>(13)</sup>.

W diagnostyce wznowy raka jajnika, w celu zapewnienia jej odpowiedniej czułości, zgodnie z ogólnie przyjętym poglądem, należy uwzględnić dwie składowe, tj. lokalizację i obraz czynnościowy ognisk. Tomografia komputerowa z PET łączy obrazowanie anatomiczne z funkcjonalnym i w ten sposób stanowi podstawę planowania terapii, zwłaszcza wtórnego leczenia chirurgicznego<sup>(8,9)</sup>. W pracy nie tylko ustalono trafność lokalizacji zmian przy użyciu badania PET/TK, ale także przeprowadzono korelację pomiędzy stopniem wychwytu znacznika a charakterem ujawnionej zmiany. W analizowanej grupie chorych ze wznową raka jajnika przerzuty stwierdzano najczęściej w przestrzeni zaotrzewnowej w okolicy okołoaortalnej. Ustalono, że wartość odcięcia SUV wynosząca dla węzłów okołoaortalnych 3,5, a dla węzłów miedniczych 2,4 dawała czułość diagnostyczną wznowy na poziomie przekraczającym 95%. Podobne wyniki uzyskali Rose i wsp. oraz Wright i wsp.<sup>(14,15)</sup>. Yen i wsp. wykazali, że SUV powyżej 3,3 w lokalizacji węzłów chłonnych okołoaortalnych silnie wskazywał na wznowę w tej okolicy oraz krótsze przeżycie<sup>(16)</sup>. Panici i Angioli twierdzą, że przerzuty raka jajnika lokalizują się najczęściej w węzłach chłonnych okołoaortalnych górnych w następujących obszarach: pomiędzy żyłą próżną dolną i aortą oraz poniżej skrzyżowania żyły nerkowej lewej i aorty<sup>(17)</sup>. Pereira i wsp. wykazali, że do osiągnięcia odpowiedniej dokładności predykcyjnej występowania przerzutów w węzłach chłonnych konieczne jest usunięcie co najmniej kilku węzłów z każdej grupy anatomicznej, a także nie mniej niż 21 węzłów z danej strony<sup>(18,19)</sup>. Niestety, często nie dochodzi do usunięcia zalecanej liczby węzłów, zwłaszcza zasłanowych.

Przeprowadzona analiza wykazała ponadto, że w grupie badanej można było wcześniej i lepiej zaplanować leczenie operacyjne w porównaniu z grupą kontrolną. Odpowiednie przygotowanie pacjentki oraz personelu pozwoliło

## CONCLUSIONS

1. PET/CT is characterized by high efficacy in detecting recurrent ovarian cancer after primary treatment. Patients undergoing follow-up PET/CT after primary treatment showed longer survival after secondary treatment compared to patients monitored using modalities other than PET/CT.
2. PET/CT SUV for an active neoplastic process requiring surgical intervention or chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer is estimated at 3.5 for para-aortic lymph nodes and 2.4 for pelvic lymph nodes.
3. Preoperative PET/CT allows for reliable determination of the site and size of recurrence. This allows for early planning of surgical extent and the choice of an appropriate surgical technique, which directly contributes to longer survival and reduced mortality rates.

### 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. Banas T, Juszczak G, Pitynski K et al.: Incidence and mortality rates in breast, corpus uteri, and ovarian cancers in Poland (1980–2013): an analysis of population-based data in relation to socioeconomic changes. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5521–5530.
2. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M et al.: Nowotwory kobiecego układu płciowego. In: Kornafel J, Warzocha K (eds.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Vol. 1, Via Medica, Gdańsk 2013: 265–317.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 r. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014.
4. Sorbe B, Frankendal B, Veress B: Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 576–582.
5. Bristow RE, Giuntoli RL 2<sup>nd</sup>, Pannu HK et al.: Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 294–300.
6. Zang RY, Harter P, Chi DS et al.: Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011; 105: 890–896.
7. Grant P, Sakellis C, Jacene HA: Gynecologic oncologic imaging with PET/CT. *Semin Nucl Med* 2014; 44: 461–478.
8. Vargas HA, Burger IA, Goldman DA et al.: Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery. *Eur Radiol* 2015; 25: 3348–3353.
9. Kim CY, Jeong SY, Chong GO et al.: Quantitative metabolic parameters measured on F-18 FDG PET/CT predict survival after relapse in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 498–504.
10. Lee CK, Simes RJ, Brown C et al.: A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 937–943.

na osiągnięcie celu chirurgicznego, co przełożyło się na spadek śmiertelności oraz dłuższy czas przeżycia, na wykonanie zabiegu, który wykazał się większą skutecznością, co stwierdzono wcześniej, uzyskując wydłużenie przeżywalności chorych oraz spadek odsetka śmiertelności. Ponadto w grupie pacjentek, w której wykonano badanie PET/TK, statystycznie istotnie rzadziej odnotowywano wyniki fałszywie dodatnie w zakresie występowania wznowy w stosunku do grupy chorych niepoddawanych takiemu obrazowaniu<sup>(20)</sup>.

W przypadku podejrzenia przerzutów w śledzionie i kręce jelita, niezależnie od tego, czy wykonywano badanie PET/TK, czy też go nie wykonywano, wyniki fałszywie dodatnie uzyskiwano statystycznie częściej niż w przypadku innych miejsc w jamie brzusznej. Natomiast w takich lokalizacjach potencjalnej wznowy, jak wątroba, kątka, esica, odbytnica i węzły chłonne biodrowe wewnętrzne, statystycznie znacznie częściej wyniki fałszywie dodatnie wystąpiły w grupie kontrolnej, a więc w przypadkach, gdy w obrazowaniu po leczeniu pierwotnym nie wykonywano PET/TK.

## WNIOSKI

1. Badanie PET/TK charakteryzuje się wysoką skutecznością w wykrywaniu wznowy raka jajnika po leczeniu pierwotnym. Pacjentki, u których w monitorowaniu po leczeniu pierwotnym wykonywano PET/TK, po zastosowaniu leczenia wtórnego cechowały się dłuższym czasem przeżycia niż chore, które poddawano kontroli przy użyciu metod obrazowania innych niż PET/TK.
2. W badaniu PET/TK charakterystyczna wartość SUV określająca aktywny proces nowotworowy wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub włączenia chemioterapii u chorych ze wznową raka jajnika dla węzłów okołoaortalnych wynosi 3,5, natomiast dla węzłów miedniczych – 2,4.
3. Przedoperacyjne wykonanie badania PET/TK pozwala na wiarygodne określenie miejsc oraz wielkości wznowy. Umożliwia to wcześniejsze zaplanowanie rozległości zabiegu oraz wybór właściwej techniki operacyjnej, co ma bezpośredni wpływ na wydłużenie przeżywalności chorych, a zarazem spadek odsetka ich śmiertelności.

### 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. Lee CK, Simes RJ, Brown C et al.: Prognostic nomogram to predict progression-free survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 1144–1150.
12. Lee CK, Lord S, Grunewald T et al.: Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 18–24.
13. Fulham MJ, Carter J, Baldey A et al.: The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 462–468.
14. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M et al.: Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 41–45.
15. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ et al.: Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005; 104: 2484–2491.
16. Yen TC, See LC, Lai CH et al.: Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 493–501.
17. Panici PB, Angioli R: Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 529–551.
18. Pereira A, Pérez-Medina T, Magrina JF et al.: The role of lymphadenectomy in node-positive epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 987–992.
19. Pereira A, Irishina N, Pérez-Medina T et al.: Defining the optimal lymphadenectomy cut-off value in epithelial ovarian cancer staging surgery utilizing a mathematical model of validation. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 290–296.
20. Caobelli F, Alongi P, Evangelista L et al.; Young AIMN Working Group: Predictive value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 404–413.

Kateryna Kharchenko, Olena Postupalenko

## The role of lymphadenectomy in accurate staging and treatment of endometrial cancer

### Rola limfadenektomii w dokładnej ocenie stopnia zaawansowania i leczeniu raka endometrium

Department of Minimally Invasive Surgery, Kyiv City Clinical Oncology Centre, Kyiv, Ukraine

Correspondence: Olena Postupalenko, Department of Minimally Invasive Surgery, Kyiv City Clinical Oncology Centre, Verkhovyna str. 69, 03115 Kyiv, Ukraine,

tel.: +380664172297, e-mail: a.v.postupalenko@gmail.com

#### Abstract

**Aim of the study:** Inaccurate lymph node staging affects treatment planning and may contribute to worse prognosis. A retrospective study was performed to confirm this hypothesis. **Materials and methods:** Data about patients diagnosed with stage I–III endometrial cancer between January 1, 2008 and December 31, 2009 (cases with multiple primary tumors were excluded) was extracted from cancer register of Kyiv City Clinical Oncology Centre. **Hypothesis:** The absence of lymphadenectomy in a patient with apparent early stage endometrial cancer, but with undiagnosed lymph node metastases may lead to understaging and undertreatment with worse prognosis and outcomes. Cancer-specific survival was the primary outcome. **Results:** From 564 patients assessed for eligibility, 61 were excluded. Cancer-related death was reported in 76 cases: 39 stage I, 14 – stage II, and 23 – stage III patients. Median cancer-specific survival was 27 months for stage I, 14 months for stage II, and 19 months for stage III ( $p = 0.01$ ). Three-year cancer-specific survival rate was 33.3% for stage I, 0% for stage II, and 17.4% for stage III. Intergroup analysis showed a statistically significant difference in survival between stage I and stage II patients ( $p = 0.005$ ), but there was no statistically significant difference in survival between stage III and stage I or II patients ( $p = 0.072$  and  $p = 0.151$ , respectively). **Conclusions:** The same rates of cancer-specific survival may indicate that the presented cases of apparently early stage endometrial cancer were understaged and consequently undertreated. Further studies in larger groups of patients are needed.

**Keywords:** endometrial neoplasms, mortality, diagnosis, therapeutics

#### Streszczenie

**Cel badania:** Niedokładna ocena stopnia zaawansowania na podstawie zajęcia węzłów chłonnych wpływa na planowanie leczenia i może przyczynić się do pogorszenia rokowania. W celu potwierdzenia tej hipotezy przeprowadzono badanie retrospektywne. **Materiał i metody:** Z rejestru chorób nowotworowych Centrum Onkologii Klinicznej w Kijowie pozyskano dane dotyczące pacjentek, u których w okresie od 1 stycznia 2008 do 31 grudnia 2009 roku rozpoznano raka endometrium w stopniu zaawansowania I–III. **Hipoteza:** Pominięcie limfadenektomii u pacjentki w pozornie wczesnym stadium raka endometrium, ale z nierozpoznanymi przerzutami do węzłów chłonnych może skutkować zaniżeniem stopnia zaawansowania klinicznego oraz zastosowaniem niedostatecznego leczenia, a zatem pogorszeniem rokowania i wyników leczenia. Głównym punktem końcowym badania było przeżycie swoiste dla raka. **Wyniki:** Spośród 564 pacjentek ocenianych pod kątem włączenia do badania wykluczono 61 kobiet. Śmiertelność związaną z rakiem odnotowano w 76 przypadkach: 39 w stadium I, 14 w stadium II i 23 w stadium III. Mediana przeżycia swoistego dla raka wynosiła 27 miesięcy dla stopnia I, 14 miesięcy dla stopnia II i 19 miesięcy dla III stopnia zaawansowania ( $p = 0,01$ ). Wskaźnik 3-letniego przeżycia swoistego dla raka oszacowano na 33,3% dla stopnia I, 0% dla stopnia II i 17,4% dla stopnia III. Analiza międzygrupowa wykazała statystycznie istotną różnicę w zakresie przeżycia między pacjentkami w stadium I i II ( $p = 0,005$ ), jednak różnicy takiej nie stwierdzono między pacjentkami ze stopniem zaawansowania III a stopniem I lub II (odpowiednio  $p = 0,072$  i  $p = 0,151$ ). **Wnioski:** Takie same wartości wskaźnika przeżycia swoistego dla raka mogą oznaczać, że przedstawione przypadki pozornie wczesnego stadium raka endometrium charakteryzowały się zaniżonym stopniem zaawansowania klinicznego, a zatem były niedostatecznie leczone. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań z udziałem większych grup pacjentek.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, śmiertelność, rozpoznanie, leki



**INTRODUCTION**

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in Europe, Northern America and Oceania. Generally, it is considered to have a more favorable prognosis compared to cervical or ovarian cancer, but due to its heterogeneous biology there are still many questions about its diagnosis and treatment. Regional lymph node assessment is one of them.

Lymph node status affects the choice of adjuvant treatment and ontological prognosis. Survival rates of patients with endometrial cancer are significantly reduced if there is pelvic and/or lumbar lymph node involvement (5-year disease-free survival is 55–70% and 30–50%, respectively)<sup>(1–3)</sup>.

Hypothetically, missed lymphadenectomy in a patient with apparent early stage endometrial cancer but with undiagnosed lymph node metastases may lead to understaging and undertreatment with worse prognosis.

**MATERIALS AND METHODS**

A retrospective study was performed based on the data of Kyiv City Clinical Oncology Centre cancer register. Eligibility criteria for participants: diagnosed stage I–III endometrial cancer between January 1, 2008 and December 31, 2009 (cases with multiple primary tumors were excluded). Cancer-specific survival was the primary outcome. SPSS Statistics 17.0 was used. Methods of variation statistics for quantitative (median, mean square deviation) and qualitative (*n*, %) characteristics were used during statistical data processing. Cancer-specific survival was determined with Kaplan–Meyer curves with log-rank test for difference estimation. Differences were assessed as statistically significant at *p* < 0.05.

**RESULTS**

From 564 patients assessed for eligibility, 61 were excluded. Cancer-related death was reported in 76 cases. Before drawing any further conclusions, it is important to consider a small sample size and, consequently, make conclusions about possible tendency instead of significance.

The mean age at diagnosis was 67.83 ± 10.24 years (from 43 to 89 years). Stage I cancer was diagnosed in 39 patients (51%), stage II – in 14 (19%), and stage III – in 23 (30%). Median survival rates were 27 months (95% confidence interval, CI 19.7–34.3), 14 months (95% CI 12.2–15.8) and 19 months (95% CI 14.3–23.7), respectively. These differences between survival rates were statistically significant (*p* = 0.01), but further intergroup analysis showed that there was a statistically significant difference in survival between stage I and stage II patients (*p* = 0.005), and that there were no statistically significant differences in survival between stage III and stage I or II patients (*p* = 0.072 and *p* = 0.151, respectively). Three-year cancer-specific survival rate was

Stage	Cancer-specific survival				<i>p</i> (intergroup)			
	<i>n</i>	3-year [%]	Median	95% CI	<i>p</i>	Stage I	Stage II	Stage III
I	39	33.3	27	19.7–34.3	0.01	-	0.005	0.072
II	14	0	14	12.2–15.8		0.005	-	0.151
III	23	17.4	19	14.3–23.7		0.072	0.151	-

Tab. 1. Survival data among dead patients with different stages of endometrial cancer

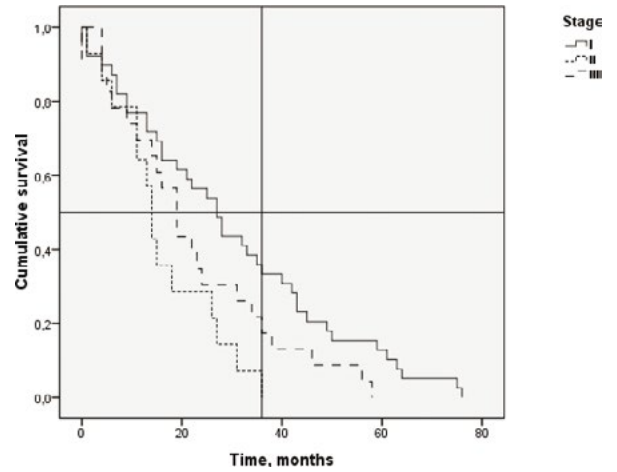


Fig. 1. Cancer-specific survival for different stages of endometrial cancer

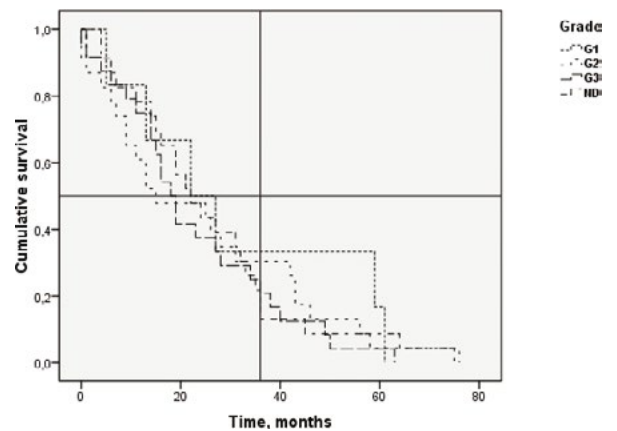


Fig. 2. Cancer-specific survival for different grades of endometrial cancer

33.3% for stage I and 17.4% for stage III patients. None of patients with apparent stage II endometrial cancer who died from cancer lived more than 3 years. Survival data are summarized in Tab. 1 and illustrated in Fig. 1.

Tumor grade is a commonly known prognostic factor, and it was included in the analysis. There were 6 grade I (8%), 23 grade II (30%), and 24 grade III (32%) patients; no data was available in 23 (30%) patients. Median survival rates were 22 months (95% CI 5.2–38.8), 15 months (95% CI 0–31.4), 18 months (95% CI 14.2–29.8) and 22 months (95% CI 13.7–24.3), respectively. These differences between survival rates were not statistically significant generally (*p* = 0.826) and after intergroup analysis (Tab. 2, Fig. 2).

G	Cancer-specific survival				p	p (intergroup)			
	n	3-year [%]	Median	95% CI		G I	G II	G III	ND
I	6	33.3	22	5.2–38.8	0.826	-	0.442	0.443	0.808
II	23	30.4	15	0–31.4		0.442	-	0.186	0.824
III	24	20.8	18	14.2–29.8		0.443	0.186	-	0.572
ND	23	13.0	22	13.7–24.3		0.808	0.824	0.572	-

Tab. 2. Survival data among dead patients with different grade of endometrial cancer

The role of each treatment component was analyzed for stage I–II cases both with and without stage III patients (Tabs. 3 and 4, respectively). It was shown that surgery and chemotherapy had no effect on survival in this cohort of patients. Significant improvement of survival was observed in patients who received radiotherapy for endometrial cancer. These patterns were almost the same for the analysis with or without the group of stage III patients.

### DISCUSSION

The same rates of cancer-specific survival may indicate that the presented cases of apparent early stage endometrial cancer were understaged and consequently undertreated. The main limitation of this study was a small cohort of patients. Further studies enrolling more patients are needed. Another important fact is that diagnostic considerations in 2008–2009 and 2019 differ due to the wide implementation of computed tomography and improvement of ultrasound technologies, which may improve staging. It may be interesting to analyze their influence on lymph node staging, treatment considerations and survival. According to Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations (2014)<sup>(4)</sup> and European Society for Medical Oncology, European Society of Gynaecological Oncology and European Society for Radiotherapy & Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO) consensus (2016)<sup>(5)</sup>, computer tomography is inappropriate for routine examination of endometrial cancer patients.

We observed a tendency that lymph node metastasis became more frequent according to the reports in world literature. For example, Creasman et al.<sup>(6)</sup> reported that 11% of endometrial cancer patients had lymph node metastasis. In more recent publications, Mariani et al.<sup>(7)</sup>

and Widschwendter et al.<sup>(8)</sup> reported that this rate was 22–24.8%. This may be due to the more precise morphological diagnosis or changes in the behavior of endometrial cancer, or both.

Routine systemic lymphadenectomy has no benefit for survival (MRC ASTEC trial<sup>(9)</sup>, Benedetti Panici et al.<sup>(10)</sup>). Surgical staging is the only way to determine indications for adjuvant treatment (radiotherapy and/or systemic therapy). According to PORTEC-3 trial<sup>(11)</sup>, chemotherapy is appropriate for stage III endometrial cancer (including lymph node metastases) and helps improve 5-year disease-free survival (69.3% vs. 58.0%; 95% CI 0.45–0.97,  $p = 0.032$ ).

Sentinel lymph node concept is a promising alternative to systemic lymphadenectomy, as confirmed in SENTI-ENDO<sup>(12)</sup> and FIRES<sup>(13)</sup> prospective multicenter trials. Sentinel lymph node identification rate was 86–88.8% with 2.4–3% of false negative results, which led to upstaging of low and intermediate risk groups in 10% and 15% of patients, respectively. Holloway et al.<sup>(14)</sup> reported recommendations of SGO consensus dedicated to sentinel lymph nodes in endometrial cancer, which was considered the most accurate method of lymph node assessment.

An analysis of a prospective multicenter trial FRANCOGYN<sup>(15)</sup> (2017;  $N = 181$ ; intermediate and high risk group of patients according to ESGO-ESMO-ESTRO) showed that 5-year overall survival rate was 85% for N0 cases, 71.8% – for N1 cases, and 36% for patients without surgical staging of lymph nodes ( $p = 0.047$ ). Recurrence rate was 15.7% for patients with negative lymph nodes, 25.8% for positive lymph nodes, and 25% for those without surgical staging. Lymph node involvement was diagnosed at the time of recurrence in 23.1%, 37.5% and 66.7% cases, respectively.

Treatment*	Cancer-specific survival (all cases)					
	n	3-year [%]	Median	95% CI	p	
Surgery	Yes	44	27.3	22	15.5–28.5	0.668
	No	32	15.6	19	10.2–27.9	
Radiotherapy	Yes	60	26.7	25	18.7–31.3	0.003
	No	16	6.1	11	3.2–18.8	
Chemotherapy	Yes	23	17.4	18	14.9–21.1	0.574
	No	53	24.5	25	16.9–33.2	

\* No cancer-related treatment in 5 patients.

Tab. 3. Survival data among dead patients with different components of endometrial cancer treatment

Treatment*	Cancer-specific survival (excluding stage III)					
	n	3-year [%]	Median	95% CI	p	
Surgery	Yes	32	28.1	22	9.5–34.5	0.997
	No	21	19.0	21	7.5–34.5	
Radiotherapy	Yes	41	29.3	27	23.2–30.8	0.024
	No	12	8.3	13	6.2–19.8	
Chemotherapy	Yes	9	11.1	16	13.1–18.9	0.518
	No	44	27.3	26	19.5–32.5	

\* No cancer-related treatment in 3 patients.

Tab. 4. Survival data among dead patients with different components of endometrial cancer treatment

Sentinel lymph node concept allows moving toward complete surgical staging of endometrial cancer with minimal morbidity, at least without impairment of oncological prognosis. It may be a helpful tool to improve treatment outcomes as it helps avoid understaging and decreases cancer-related mortality.

## CONCLUSION

The same rates of cancer-specific survival may indicate that the presented cases of apparent early stage endometrial cancer were understaged and consequently undertreated. Further studies including more patients are needed.

### Conflict of interest

None.

### References

- Morice P, Leary A, Creutzberg C et al.: Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387: 1094–1108.
- Lewin SN, Herzog TJ, Barrera Medel NI et al.: Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1141–1149.
- Brown AP, Gaffney DK, Dodson MK et al.: Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 861–868.
- SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group; Burke WM, Orr J, Leitao M et al.; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee: Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 385–392.
- 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.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al.: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60 (Suppl): 2035–2041.
- Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al.: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11–18.
- Widschwendter P, Bauer E, De Gregorio N et al.: Influence of prognostic factors on lymph node involvement in endometrial cancer: a single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 1145–1152.
- Barton DPJ, Naik R, Herod J: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1465.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–1716.
- de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L et al.; PORTEC study group: Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 295–309.
- Ballester M, Dubernard G, Lécuru F et al.: Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12: 469–476.
- Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J et al.: A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384–392.
- Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ et al.: Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 405–415.
- Ouldamer L, Bendifallah S, Body G et al.: Call for surgical nodal staging in women with ESMO/ESGO/ESTRO high-intermediate risk endometrial cancer: a multicentre cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1660–1666.

Mohd Pazudin Ismail<sup>1</sup>, Dharmaraja Narayanan<sup>2</sup>, Nik Mohamed Zaki Nik Mahmood<sup>1</sup>,  
Wan Fadhlina Wan Adnan<sup>1</sup>, Erinna Mohamad Zon<sup>1</sup>

Received: 07.11.2019

Accepted: 18.11.2019

Published: 29.11.2019

## Gestational trophoblastic disease: a ten-year review

### Ciążowa choroba trofoblastyczna: 10-letni przegląd

<sup>1</sup> Department of Obstetrics & Gynaecology, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Kelantan, Malaysia

<sup>2</sup> Department of Obstetrics & Gynaecology Hospital Sultanah Aminah, Johor Baharu, Malaysia

Correspondence: Dr Erinna Mohamad Zon, Department of Obstetrics & Gynaecology, School of Medical Sciences, University Sains Malaysia, Jalan Raja Perempuan Zainab II, Kubang Kerian, 16150, Kelantan, Malaysia, tel.: +60122283755, e-mail: erinna@usm.my

#### Abstract

**Objectives:** To determine the prevalence of different types of gestational trophoblastic disease, assess the factors involved in malignant conditions and to determine treatment outcomes. **Methodology:** A retrospective review was conducted to investigate all gestational trophoblastic disease cases from January 2002 to December 2011. **Results:** A total of 123 patients were diagnosed with gestational trophoblastic disease within ten years, including 98 cases of benign and 25 cases of malignant gestational trophoblastic disease. There were 53 (43.1%) patients with partial and 45 (36.6%) with complete hydatidiform mole. Malignant forms accounted for 25 (20.3%), persistent trophoblastic disease for 22 (17.9%) and choriocarcinoma for 3 (2.4%) cases. The risk of developing malignant gestational trophoblastic disease increased by 5% every year of life. Twenty-two women received methotrexate, including 19 stage I patients receiving single-agent methotrexate, with complete recovery achieved in 12 patients (63%). Seven stage I patients put on actinomycin D achieved complete recovery (37%). Three patients with choriocarcinoma received EMA-CO regimen as treatment. **Conclusion:** We estimated the prevalence of gestational trophoblastic disease at 2.8 in 1,000 pregnancies, which is higher compared to Europe/USA. The risk factors for malignant disease included age, high parity, and long interval since the last child birth. Standard treatment allows for favorable outcomes.

**Keywords:** molar pregnancy, gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, choriocarcinoma, partial mole

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Określenie częstości występowania różnych typów ciąży choroby trofoblastycznej, ocena czynników przyczyniających się do rozwoju postaci złośliwych oraz determinujących wyniki leczenia. **Metody:** Prospektywne badanie mające na celu analizę wszystkich przypadków ciąży choroby trofoblastycznej rozpoznanej w okresie od stycznia 2002 do grudnia 2011 roku. **Wyniki:** W ciągu 10 lat ciążową chorobę trofoblastyczną zdiagnozowano u 123 pacjentek, w tym postaci łagodną i złośliwą odpowiednio u 98 i 25 kobiet. Obecność zaśnwiadu groniastego częściowego stwierdzono u 53 (43,1%), a całkowitego u 45 (36,6%) pacjentek. Postać złośliwa dotyczyła 25 (20,3%) przypadków, przetrwała choroba trofoblastyczna 22 (17,9%), natomiast kosmówczak 3 (2,4%). Ryzyko wystąpienia złośliwej postaci ciąży choroby trofoblastycznej z każdym rokiem życia wzrastało o 5%. Leczenie metotreksatem zastosowano u 22 kobiet, w tym w monoterapii u 19 pacjentek w stadium I zaawansowania choroby; wyzdrowienie całkowite odnotowano u 12 (63%) pacjentek. U 7 pacjentek w stadium I, które otrzymały terapię aktynomycyną D, osiągnięto pełną remisję (37%). U 3 pacjentek z kosmówczakiem stosowano schemat leczenia EMA/CO. **Wnioski:** Oszacowana przez nas częstość występowania ciąży choroby trofoblastycznej wyniosła 2,8 na 1000 ciąż – jest to wartość wyższa niż w Europie i USA. Czynniki ryzyka wystąpienia postaci złośliwej obejmowały wiek, wysoką liczbę ciąż oraz długi czas od ostatniego porodu. Standardowa terapia pozwala na uzyskanie korzystnych wyników leczenia.

**Słowa kluczowe:** zaśnwiad groniasty, ciążowa choroba trofoblastyczna, ciążowa neoplazja trofoblastu, kosmówczak, zaśnwiad groniasty częściowy

## INTRODUCTION

**G**estational trophoblastic disease (GTD) forms a group of disorders spanning from complete and partial molar pregnancies to malignant conditions, such as invasive mole, choriocarcinoma and the very rare placental site trophoblastic tumor (PSTT). There are only a few reported cases on neoplastic transformation of atypical placental site nodules to placental site trophoblastic tumor.

The World Health Organization (WHO) classifies trophoblastic diseases into premalignant conditions, such as partial and complete hydatidiform moles, and malignant conditions, such as persistent trophoblastic disease (PTD), invasive mole, choriocarcinoma, and placental site tumors.

Molar pregnancies can be subdivided into complete (CM) and partial moles (PM), based on genetic and histopathological features. Complete moles are diploid and androgenic in origin, with no evidence of fetal tissue. Complete moles usually (75–80%) arise as a consequence of duplication of a single sperm following fertilization of an ‘empty’ ovum. Some complete moles (20–25%) can arise after dispermic fertilization of an ‘empty’ ovum. Partial moles are usually (90%) triploid in origin, with two sets of paternal haploid genes and one set of maternal haploid genes. Partial moles occur, in almost all cases, following dispermic fertilization of an ovum. Ten percent of partial moles represent tetraploid or mosaic conceptions. In a partial mole, there is usually evidence of a fetus or fetal red blood cell<sup>(1)</sup>. Risk factors for GTD include age <15 years and >50 years, nulliparity, low socioeconomic background, dietary protein and carotene deficiency. Previous history of molar pregnancy will increase the risk by 20 to 40 times, and the overall recurrence rates are 5%<sup>(2)</sup>.

The treatment in GTD depends on the subtype of the disease and is based on clinical examination, and histopathological examination (HPE) report of the product of conception.

In general, the prognosis in the majority of patients with any form of GTD remains excellent. Most patients require primary treatment for non-malignant conditions; however, patients with malignant GTD may pose a challenge for the gynecologists. Despite the good prognosis and a wide range of treatment options, it needs long-term follow-up and careful, close monitoring of patients for relapse. An advanced disease could be difficult to treat and it may carry a poor prognosis.

We conducted this retrospective study to determine the prevalence and outcomes of GTD in our center and assess the risk factors for GTD.

## MATERIALS AND METHODS

The study was ethically approved by the Research Ethical Committee, Hospital Universiti Sains Malaysia (HUSM). Permission to review patients’ medical records was granted by the Director of HUSM.

Malignancy	Frequency (n)	Percentage (%)
No	98	79.7
Yes	25	20.3
Total	123	100

Tab. 1. Malignant and non-malignant form of GTD diagnosed at HUSM

Classification	Frequency (n)	Percentage (%)
Hydatidiform mole*	98	79.7
Choriocarcinoma	3	2.4
PTD	22	17.9
Total	123	100

\* Hydatidiform mole includes both partial and complete mole.

Tab. 2. Types of GTD according to clinical diagnosis at HUSM

Diagnosis	Frequency (n)	Percentage (%)
Partial mole	64	52.1
Complete mole	56	45.5
Choriocarcinoma	3	2.4
Total	123	100

Tab. 3. Types of GTD according to histopathological diagnosis at HUSM

Type	Frequency (n)	Percentage (%)
Persistent trophoblastic disease	22	17.9
Choriocarcinoma	3	2.4
Total	25	20.3

Tab. 4. Types of gestational trophoblastic neoplasia in HUSM

All patients with GTD treated between January 2002 and December 2011 were included in the study, and medical records were traced from the Hospital Record and Archive Office. To narrow down the search, the following diagnosis keywords in accordance with the International Classification of Diseases (ICD-9 and ICD-10) were used: “Hydatidiform Mole,” “Persistent Trophoblastic Disease,” “Choriocarcinoma” and “Invasive Mole.” For standardization, the FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)/WHO 2003 staging for gestational trophoblastic neoplasia was used and confirmed by HPE. Patients with non-gestational choriocarcinoma or with other concurrent cancer and incomplete data were excluded. All relevant data including patient demography (age, parity, race, occupation, body mass index – BMI and present status), diagnosis, risk factors (pre-treatment serum beta hCG level, size of uterus at presentation by clinical and ultrasound assessment, associated hypertension and thyrotoxicosis at presentation), ultrasound findings, obstetric and gynecologic history, medical history, family history, drug history, signs and symptoms, pre-treatment radiological findings, staging, primary treatment and follow-up were entered into the Data Collection form and analyzed. Statistical data analysis was performed using the computer IBM® SPSS® Statistics version 22.0 software.

Variables	GTD (n = 123)			
	Benign (Partial/complete mole) (n = 98)		Malignant (Choriocarcinoma/PTD) (n = 25)	
	Mean (SD)	Frequency (%)	Mean (SD)	Frequency (%)
Age [years]	33.50 (10.21)		38.84 (11.02)	
Ethnicity: • Malay • non-Malay		90 (91.80) 8 (8.20)		24 (96.00) 1 (4.00)
Education level: • below tertiary • tertiary & above		30 (60.00) 20 (40.00)		96 (77.41) 28 (22.59)
Occupation: • employed • unemployed		85 (86.70) 13 (13.30)		6 (24.00) 19 (76.00)
Parity	3.49 (3.04)		4.72 (3.47)	
Age of menarche [years]	13.11 (1.21)		12.80 (0.87)	
Weight [kg]	57.15 (11.29)		57.67 (10.38)	
Last child birth [years]	3.62 (3.68)		6.24 (6.82)	
Pre-β-HCG	302081.42 (423863.97)		274176.32 (225835.26)	
Uterine clinical size	15.80 (3.23)		16.56 (3.58)	
Uterine size on ultrasound	11.51 (2.82)		11.52 (2.87)	
Molar diameter	7.31 (2.34)		7.52 (2.80)	
Previous miscarriage: • no • yes		86 (87.80) 12 (12.20)		23 (92.00) 2 (8.00)
Previous OCP: • no • yes		92 (93.90) 6 (6.10)		24 (96.00) 1 (4.00)
Thecal cyst: • no • yes		92 (93.90) 6 (6.10)		21 (84.00) 4 (16.00)

Tab. 5. Descriptive statistics of variables of factors associated with GTD

## RESULTS

### The prevalence of different types of GTDs

A total of 123 cases were diagnosed with GTD during ten years, including 98 cases of benign and 25 cases of malignant GTD (Tab. 1). Among the benign forms of GTD, there were 53 (43.1%) patients with partial hydatidiform mole and 45 (36.6%) with complete hydatidiform mole diagnosed clinically (Tab. 2) and confirmed by HPE (Tab. 3). Malignant form of GTD accounted for a total of 25 (20.3%) cases, including PTD in 22 (17.9%) and choriocarcinoma in 3 (2.4%) patients (Tab. 4).

### Risk factors for malignant vs. premalignant condition

The risk factors of malignant disease included age, ethnicity, pre-treatment hCG level, parity, child birth spacing, uterine size, size of molar tissue, history of molar pregnancy, previous use of oral contraceptives and the presence of theca lutein cyst (Tab. 5). Among the risk factors, age was strongly correlated with malignant GTD. It was found that the risk of malignant GTD increased by 5% with every year of life (Tab. 6).

### The outcomes of suction and curettage, MTX regimen and EMA-CO regimen in patients with gestational trophoblastic neoplasia treated at HUSM

We analyzed the outcomes in two major treatment groups, namely MTX (methotrexate) regimen and EMA-CO (etoposide, methotrexate, and dactinomycin alternating with cyclophosphamide and vincristine) regimen. A total of 22 patients received MTX as a single agent therapy and all of them were diagnosed with PTD; there were 19 patients with FIGO stage I disease, one patient with FIGO stage II disease, one patient with stage III and one with stage IV disease. Stage II and III patients needed second-line chemotherapy with actinomycin D and achieved full recovery; 19 stage I patients received single-agent MTX and complete recovery was achieved in 12 patients, resulting in a success rate of 63% when used a single agent in stage I disease. There were 7 patients with stage I disease who failed to achieve satisfactory response with MTX alone and eventually required actinomycin D (37%) to achieve complete recovery. In this study, 3 patients diagnosed with choriocarcinoma, including 2 patients with stage I disease, received EMA-CO regimen. One of them had hysterectomy done prior to treatment with EMA-CO and another received only EMA-CO after evacuation. Another patient

Variables	Crude $\beta$	Crude OR (95% CI)	Wald (df)	p-value
Age	0.05	1.05 (1.01, 1.10)	4.92 (1)	0.027
Parity	0.12	1.13 (0.98, 1.29)	2.96 (1)	0.085
Weight	0.01	1.00 (0.97, 1.05)	0.04 (1)	0.833
B-HCG	<0.001	1.00 (1.00, 1.00)	0.10 (1)	0.751
Age of menarche	-0.26	0.77 (0.50, 1.18)	1.45 (1)	0.228
Uterus (ultrasonography)	0.001	1.00 (0.86, 1.17)	<0.001 (1)	0.986
Molar diameter	0.04	1.04 (0.87, 1.24)	0.15 (1)	0.695
Thecal cyst:				
• no		1.00		
• yes	-1.07	2.92 (0.76, 11.28)	2.42 (1)	0.12
Last child birth:				
• 1-4 years		1.00		
• $\geq 5$ years	1.40	4.06 (1.52, 10.87)	7.80 (1)	0.005
Previous miscarriage	-0.47	0.62 (0.13, 2.98)	0.35 (1)	0.554
Previous OCP	-0.45	0.64 (0.07, 5.56)	0.17 (1)	0.685

Tab. 6. Risk factors for malignant form of GTD in HUSM based on simple logistic regression analysis

had stage IV disease with brain and liver metastasis. She was primarily started on EMA-CO, but eventually died. The remaining 2 patients had complete remission after treatment with EMA-CO. The outcomes in patients with GTD indicate complete recovery rate of 98%.

## DISCUSSION

The study included all patients with any form of GTD seen and primarily managed at HUSM over the period of ten years, from 1<sup>st</sup> January 2002 to 31<sup>st</sup> December 2011. A total of 160 patients' records were reviewed and 123 records were selected, studied and analyzed according to inclusion and exclusion criteria. All the records were reviewed following the described methodology.

The prevalence of GTD differs dramatically in different regions. The incidence is higher in Asia and Latin America compared to North America and Europe.

GTD (hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, placental-site trophoblastic tumour) is a rare entity in the UK, with a calculated incidence of 1/714 live births compared to a recorded rate of 0.2 to 1.5 per 1,000 live births in Europe and North American region. There is evidence of ethnic variation in the incidence of GTD in the UK, with a higher incidence in Asian compared with non-Asian women (1/387 versus 1/752 live births). However, these figures may under-represent the true incidence of the disease due to reporting problems, particularly in regard to partial moles<sup>(2)</sup>. GTN may develop after a molar pregnancy, a non-molar pregnancy or a live birth. The incidence after a live birth is estimated at 1/50,000. Due to the rarity of the problem, an average consultant obstetrician and gynecologist may deal with only one new case of molar pregnancy every second year<sup>(3)</sup>. It is now easier to diagnose GTD (particularly hydatidiform mole) in the first trimester as a result of hCG determinations and/or sonography (particularly transvaginal). Indeed, these two tests (beta subunit hCG and sonography) are invaluable

in the diagnosis, management, and follow-up of GTD tumours. Urine or serum levels of hCG correspond to the number of viable tumour cells.

In HUSM, the prevalence was similar to the national rate, i.e. about 2.5 per 1,000 pregnancies on average for the past ten years.

Among 98 cases of benign GTD, there were 53 (43.1%) patients with partial hydatidiform mole and 45 (36.6%) with complete hydatidiform mole diagnosed clinically and confirmed by histopathological evaluation. Malignant GTD accounted for a total of 25 (20.3%) patients, including 22 (17.9%) patients with PTD and 3 (2.4%) patients with choriocarcinoma.

According to histopathological diagnosis, 64 (52%) patients had partial hydatidiform mole on tissue evaluation followed by complete hydatidiform mole in 56 patients (45.5%) and the remaining 3 patients had histopathological diagnosis of choriocarcinoma.

It is known that approximately 15% of patients after evacuation of complete mole develop PTD<sup>(4)</sup>, and the risk of developing PTD after a partial hydatidiform mole is about 2 to 4%. In this study, 11 (20.8%) patients with partial hydatidiform mole eventually developed PTD and another 11 (24.4%) patients from complete hydatidiform mole group developed PTD. All of the patients had follow-up at our Molar clinic HUSM after suction and curettage (S&C), serial serum hCG monitoring was done, almost all of these patients were diagnosed with PTD due to plateauing serum hCG level three to six weeks after S&C; 2 patients had persistent per vaginal bleeding; patients from both groups required single-agent MTX and, occasionally, second-line chemotherapy with actinomycin D. All patients were diagnosed using the RCOG criteria recommended for the diagnosis of PTD. The reported incidence of choriocarcinoma is approximately 2 to 5% in all cases of GTD. In North America and Europe, the incidence is around 1 in 10,000 to 1 in 40,000 pregnancies, and it is much higher in Asian countries, i.e. 1:6,000. Choriocarcinoma following a hydatidiform

mole is a more common occurrence. In this study, 3 patients (2.4%) developed gestational choriocarcinoma over the period of 10 years, as confirmed by histopathological diagnosis.

All patients recruited in this study were diagnosed and classified according to FIGO 2009<sup>(5)</sup> anatomical staging system for GTD. Most patients (119, 96.7%) had stage I disease, with the tumor confined to the uterus. They were followed by stage II and stage III patients (with one patient each), and finally there were 2 (1.6%) patients with stage IV disease and brain metastasis.

Our review showed that the majority of our cases were benign GTDs, predominantly partial hydatidiform mole, followed by complete hydatidiform mole. Malignant cases accounted for less than half of our total GTD population, with the majority of PTDs and only 3 cases of choriocarcinoma. This finding certainly reflects on the general opinion that most GTDs are benign with a handful of them being malignant.

The patients' age ranged between 18 and 54 years. The peak incidence of benign disease was found in age between 20 and 30 years (90%), while the peak incidence of malignant disease was found to be in the range of 40 to 50 years (90%); most patients in the benign group were aged less than 30 years, whereas those in the malignant group were mostly above 40 years of age. The mean age in this benign group was 33.5 years and the mean age in the malignant group was 38.84 years. Multiple logistic regression analysis showed that there was a significant association between age and malignancy. It was found that the risk of developing malignant GTD increased by 5% with every year of life (95% confidence interval, CI 1.01, 1.10). The risk increased by 5% with every year of life in 95% of the study population ( $p = 0.029$ ). Again, it is seen that age is a significant factor for developing malignant GTN<sup>(6)</sup>.

The highest incidence of malignant GTD occurred in the high parity group, mean para was 4.72, 57% of patients were para 5 and above; according to some studies, multiparity is a risk factor for GTN<sup>(5)</sup>. However, in this study the correlation of parity with GTN was not statistically significant ( $p \leq 0.085$ ).

The level of pre-treatment serum beta hCG has long been associated with the increased risk of malignant GTD. In this study, the mean pre-treatment hCG level was similar in both benign and malignant group: 302,081 IU/L and 274,176 IU/L, respectively. However, 80% of women who were destined to develop malignant disease had initial hCG level of 200,000 IU/L or more<sup>(7,8)</sup>.

In this study, the interval since last child birth was analyzed to determine the association with malignant disease. The mean interval was 3.62 years in the benign group and 6.24 years in the malignant group. It appears that mothers who were pregnant again after a period of more than 6 years were at a risk of developing malignant disease ( $p \leq 0.005$ ); however, not many studies have actually looked into the interval between pregnancies as an independent risk factor,

and this finding needs to be correlated with maternal age at the time of conception, which was not done in this study. The measurement of uterine size and the size of the molar tissue was done by ultrasound, with the largest diameter expressed in centimeters (cm). The mean uterine size prior to evacuation was similar in both groups: 11.52 cm in benign group and 11.52 cm in malignant group, while the largest diameter of molar tissue was 7.31 cm in benign group and 7.52 cm in malignant group. There was no significant correlation between uterine size or the size of molar tissue and malignant disease in this study, which corresponds to other similar studies<sup>(9)</sup>.

The presence of theca lutein cyst was evaluated using ultrasound to identify the relationship with malignant disease, with cysts with the largest diameter >4 cm included in the analysis<sup>(10)</sup>. Only 6.1% patients in the benign group had theca lutein cyst compared to 16% of patients with lutein cyst in the malignant group ( $p \leq 0.12$ ). Some studies suggest the association between lutein cyst and malignancy<sup>(11)</sup>; however, there is need for a large scale study to prove this association with significance.

Twelve patients (12.20%) in the benign group and 2 patients (8%) in the malignant group had previous history of miscarriage. Similar rates of miscarriage were observed in both groups, and therefore previous miscarriage did not appear to be statistically significant in increasing the risk of malignant GTD.

According to studies, previous history of molar pregnancy increases the risk of molar pregnancy by 1 to 2%<sup>(7,12)</sup>; however, it does not appear to specifically cause persistent disease in future. In this study, none of the patients in the benign group had previous history of molar pregnancy and 2 patients (8%) in the malignant group had previous molar pregnancy. The relationship between previous molar pregnancy and malignant GTD failed to reach any statistical significance in this study.

Oral contraceptives appear to increase the relative risk of molar pregnancy by 1.1 to 2.6%<sup>(10)</sup>; however, they do not appear to increase the risk of malignant GTN<sup>(9)</sup>. In this study, 6 patients (6.1%) who had benign disease were on oral contraceptives (OCP) previously and only one woman in the malignant group was using OCPs. The use of OCPs did not appear to increase the risk of malignant GTD; however, we did not take the type or duration of OCP use into consideration in this study due to unavailable information, thus we are unable to safely conclude if the use of OCPs really increases the risk of malignant disease.

Among all the associated risk factors discussed above, patient's age appears to be the most important and a significant risk factor for malignant GTD. It was statistically proven in 95% of the study population that the risk of developing malignant GTD increases by 5% with every year of life (95% CI,  $p \leq 0.029$ ).

All 123 patients with GTD were treated primarily with S&C. After evacuation of molar tissue it was sent for histopathological examination, based on which further management was planned.



Among these patients, 65 patients (52.8%) recovered completely without needing any further intervention. They were followed up for at least 6 months and serial hCG monitoring was done, with no signs of persistent disease.

Twenty-eight (22.8%) patients required repeated S&C after their primary S&C, they had no complications due to the repeated procedure. The mean uterine size measured by ultrasound was 11.5 cm for 28 patients who had repeated S&C, and 8.1 cm for those who underwent one S&C. It is the policy of the department to subject patients to repeated S&C routinely if the uterine size of more than 10 cm in greatest diameter, which is equivalent to a 16 week size uterus, is found on clinical examination.

There were 22 (17.8%) patients who eventually developed PTD after having S&C as primary treatment. They were followed up at the Molar clinic HUSM after the primary treatment and were diagnosed with PTD according to the FIGO criteria (2000). There were no additional complications noted during S&C in this group of patients.

Three patients (2.4%) were diagnosed with choriocarcinoma following histopathological examination of molar tissue after the primary S&C. All three patients were subsequently treated with high-risk EMA-CO regimen.

MTX is the treatment of choice in low risk GTN cases. Complete remission was achieved in 90.2% of stage I patients and 62.8% of low-risk stage II and III patients<sup>(13)</sup>.

There were 7 (31.8%) patients with stage I disease who failed to achieve satisfactory response with MTX alone and eventually required actinomycin D. These patients recovered completely from the disease. In a trial comparing single-agent MTX versus actinomycin D in patients with low-risk GTN, remission rate for MTX was 53% compared to 69% with actinomycin D<sup>(14)</sup>.

However, due to better tolerability, easy and convenient administration and lesser side effects with an acceptable rate of remission, MTX is still preferred as a first-line therapy in low-risk patients. Higher WHO risk score<sup>(4,15)</sup> and clinical-pathologic diagnosis of choriocarcinoma are both associated with an increased risk of resistance to single-agent therapy<sup>(16)</sup>. EMA-CO regimen is the treatment of choice in most high-risk cases, including metastatic disease and patients with high risk based on modified prognostic WHO scoring as adapted by FIGO (2012). EMA-CO had 83% remission rate in patients with metastatic disease and high risk score<sup>(9)</sup>. Other studies reported much higher success rates with the

use of EMA-CO in high-risk patients, with complete remission achieved in 90% of patients with high-risk GTD<sup>(17)</sup>. In this study, 3 patients with choriocarcinoma, including 2 stage I patients, received EMA-CO regimen.

One of these patients had emergency hysterectomy done prior to treatment with EMA-CO due to massive per vaginal bleeding, while another patients received only EMA-CO after S&C. Both patients had choriocarcinoma confirmed by histopathological evaluation.

Another patient had stage IV disease with brain and liver involvement. She was started on EMA-CO, but eventually died. The remaining 2 patients achieved complete remission after treatment with EMA-CO.

The success rate of EMA-CO in high-risk patients at our center remains good as seen in previous studies. EMA-CO is well tolerated and it is rarely suspended due to toxicity. Considering high success rates, it is expected to remain the gold standard at least for the coming years.

In the total group of 123 patients, we have recorded an impressive complete recovery rate of 98.4%, while 2 patients (1.6%) with stage IV disease died. In general, patients with GTD have good prognosis compared to other malignancies. The disease is very chemosensitive, and thus easily treatable. Furthermore, owing to advances in imaging equipment and readily available tumor markers, the diagnosis of GTD can be made early, which is essential for successful treatment.

## CONCLUSION

In this study, significant risk factors included age, high parity, and long interval since last child birth. Most patients had FIGO stage I disease, and the response to single-agent MTX treatment allowed for acceptable outcomes. Other patients, who received second-line therapy, also had a complete recovery. Stage II and III patients achieved complete remission with the EMA-CO regimen. MTX remains our first-line treatment in low-risk patients, but the use of actinomycin also proved beneficial in cases of resistance. This study supports the use of EMA-CO in high-risk patients.

### Conflict of interest

*All other authors declare no potential conflict of interest.*

### Acknowledgments

*School of Medical Sciences, University Sains Malaysia.*

## References

1. Soper JT, Mutch DG, Schink JC; American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 575–585.
2. Savage P, Williams J, Wong SL et al.: The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000–2009. *J Reprod Med* 2010; 55: 341–345.
3. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M et al.: Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 22–26.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP: Presentation and management of molar pregnancy. In Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS (eds.): *Gestational Trophoblastic Disease*. Chapman & Hall, London 1997: 127–142.
5. Ngan HYS, Chan KKL, Tam KF: Gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynaecol* 2006; 16: 93–99.
6. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR et al.: Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1016–1020.
7. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM et al.: Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 112–122.
8. Muller CY, Cole LA: The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 663–672.
9. Costa HL, Doyle P: Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 579–585.
10. Lurain JR: Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 531–539.
11. Moodley M, Tunkyi K, Moodley J: Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patients. A South African experience. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 234–239.
12. Sebire NJ, Seckl MJ: Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *BMJ* 2008; 337: a1193.
13. Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP et al.: Evaluating methotrexate treatment in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 353–357.
14. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW et al.: First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007102.
15. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR: Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 677–681.
16. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS et al.: Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143 Suppl 2: 79–85.
17. Kim BW, Cho H, Kim H et al.: Human chorionic gonadotrophin regression rate as a predictive factor of postmolar gestational trophoblastic neoplasm in high-risk hydatidiform mole: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 100–105.

## Mean platelet volume to lymphocyte ratio as a novel marker in patients with breast cancer who underwent curative resection

Stosunek średniej objętości płytek krwi do liczby limfocytów jako nowy marker u chorych na raka piersi po pierwotnym zabiegu operacyjnym

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Correspondence: Hayriye Şahinli, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Şehit Ömer Halisdemir Street, Altındağ, Ankara, Turkey, tel.: 05326934969, e-mail: dr.hayriye@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1561-9346>

### Abstract

**Background:** Platelets play an essential role in cancer progression and metastasis. Mean platelet volume (MPV) is considered to be an effective marker for platelet activation. There is a positive correlation between lymphopenia and cancer prognosis. This study aimed to determine the prognostic significance of MPV/lymphocyte ratio (MPVLR) in breast cancer patients undergoing curative resection. **Methods:** Data of 139 breast cancer patients who underwent curative resection between January 2013 and December 2018 were analyzed retrospectively. The chi-square test evaluated the relationship between MPVLR and clinicopathological variables. MPVLR was obtained by dividing MPV by lymphocyte count. The Kaplan–Meier log-rank test assessed the correlation between MPVLR and disease-free survival (DFS). **Results:** The median follow-up was 41 (13–66) months. The best predicted optimal cut-off value for MPVLR by receiver operating characteristic (ROC) analysis was 4.34 (sensitivity 0.556, specificity 0.727). Patients were categorized into two groups as high MPVLR (>4.34) and low MPVLR (<4.34). The DFS rate in the elevated MPVLR group was significantly lower than in the low MPVLR group ( $p = 0.038$ ). Multivariate analysis was not performed because only MPVLR was found significant for DFS in univariate analysis. We found a significant correlation between MPVLR and platelet to lymphocyte ratio (PLR) and MPV level. **Conclusion:** DFS was significantly shorter in patients with elevated MPVLR level. We believe that MPVLR can be used as a new prognostic marker in breast cancer patients undergoing curative resection.

**Keywords:** breast cancer, mean platelet volume, mean platelet volume to lymphocyte ratio, platelets

### Streszczenie

**Wstęp:** Płytki krwi odgrywają istotną rolę w progresji raka i tworzeniu przerzutów. Średnią objętość płytek krwi (*mean platelet volume*, MPV) uznaje się za skuteczny marker aktywacji płytkowej. Istnieje dodatnia korelacja między limfopenią a rokowaniem u chorych na raka. Celem badania było określenie znaczenia prognostycznego stosunku średniej objętości płytek krwi do liczby limfocytów (*MPV/lymphocyte ratio*, MPVLR) u chorych z rakiem piersi poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu. **Metody:** Analizą retrospektywną objęto dane 139 pacjentek z rakiem piersi poddanych pierwotnej operacji w okresie od stycznia 2013 do grudnia 2018 roku. W celu oceny związku między wartością wskaźnika MPVLR a zmiennymi kliniczno-patologicznymi wykorzystano test chi-kwadrat. Wartość wskaźnika MPVLR otrzymano, dzieląc wartość MPV przez liczbę limfocytów. W celu oceny korelacji między wartością MPVLR a czasem przeżycia wolnego od choroby zastosowano test log-rank z estymatorem Kaplana–Meiera. **Wyniki:** Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 (13–66) miesięcy. Najlepszy przewidywany optymalny punkt odcięcia dla wskaźnika MPVLR na krzywej ROC (*receiver operating characteristic*) wynosił 4,34 (czułość 0,556, specyficzność 0,727). Pacjentki podzielono na dwie grupy: z wysoką (>4,34) i niską wartością MPVLR (<4,34). Czas przeżycia wolny od choroby był istotnie krótszy w grupie z podwyższonym wskaźnikiem MPVLR w porównaniu z grupą z niskim wskaźnikiem MPVLR ( $p = 0,038$ ). Nie przeprowadzono analizy wielowymiarowej, gdyż w analizie jednowymiarowej jedynie wskaźnik MPVLR wykazywał istotność pod kątem czasu przeżycia wolnego od choroby. Autorzy stwierdzili istotną korelację między wskaźnikiem MPVLR a stosunkiem płytek krwi do limfocytów (*platelet to lymphocyte ratio*, PLR) i poziomem MPV. **Wniosek:** Czas przeżycia wolny od choroby był istotnie krótszy u chorych z wyższymi wartościami wskaźnika MPVLR. Zdaniem autorów wskaźnik MPVLR można stosować jako nowy prognostyczny marker u chorych na raka piersi leczonych operacyjnie.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, średnia objętość płytek krwi, stosunek średniej objętości płytek krwi do liczby limfocytów, płytki krwi

## INTRODUCTION

**B**reast cancer is the most common cancer among women worldwide and is the leading cause of cancer-related death in women. The prognosis for breast cancer is still poor, despite improvements in adjuvant chemotherapy and hormonal therapy. The prognosis of patients depends on various factors such as patient-specific characteristics (performance, age, race, etc.), tumor biology (tumor diameter, nodal status, histological grade), and gene expression profiles<sup>(1)</sup>. However, these factors are insufficient to determine prognosis. Although adjuvant systemic treatment has been successful in reducing mortality, most patients cannot be treated appropriately or are overtreated. Affordable and reliable prognostic factors are critical in determining the risk of recurrence in these patients.

The immune system plays an essential role in preventing the development and progression of cancer<sup>(2)</sup>. Lymphocytes that make up 30% of circulating white blood cells are effector cells of cellular immunity to tumor cells<sup>(3)</sup>. Studies have concluded that low lymphocyte count is associated with poor prognosis in many cancers<sup>(4)</sup>.

Platelets have been reported to play a positive role in tumor angiogenesis and metastatic dissemination. High platelet count is a poor prognostic factor in many cancer types<sup>(5-7)</sup>. Mean platelet volume (MPV) is the most commonly used method for measuring platelet diameter in clinical practice. MPV is also an indicator of platelet function and activation. It is also associated with various inflammatory conditions<sup>(8)</sup>. This parameter is a simple and inexpensive test that is routinely measured. It has practical and prognostic importance in some diseases. Elevated MPV levels have been determined in various cancers such as hepatocellular carcinoma, ovarian cancer, colon cancer, lung, and breast cancer<sup>(9-12)</sup>.

No studies have investigated the prognostic value of MPV/lymphocyte ratio (MPVLR) in patients with localized breast cancer. In this study, we aimed to investigate the prognostic value of the MPVLR in patients with curative resection of breast cancer.

## METHODS

The study included 139 patients who underwent curative resection for breast cancer between January 2013 and December 2018. Data were obtained retrospectively from electronic records and patient files. Male patients, patients with metastasis at diagnosis, patients with carcinoma in situ, patients with bilateral breast cancer, a history of preoperative treatment, autoimmune diseases, dialysis patients and patients with heart failure were not included in the study. Adjuvant treatment was performed according to the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines. The clinicopathological features of the patients were recorded. Estrogen and progesterone receptor status were evaluated via immunohistochemistry (IHC). Receptor expression scores above 0 were accepted as positive. IHC and fluorescence *in situ*

hybridization assessed human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status. IHC score of 3 or at least a 2.2-fold stronger HER2 signal relative to the centromere enumeration probe for chromosome 17 (CEP-17) signal in the tumor cells were considered HER2 positive. MPVLR was obtained by dividing MPV by lymphocyte count.

This study was in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

## Statistical analysis

SPSS 20.0 (IBM Corporation, New York, NY) program was used for all statistical analyses. MPV, MPVLR, and MPVPR (MPV/platelet ratio) levels were determined before the initiation of any adjuvant treatment. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to find the ratio reflecting the highest sensitivity and specificity. The median value was taken as the cut-off value for platelet to lymphocyte ratio (PLR). The chi-square test evaluated the correlation between MPVLR and clinicopathological characteristics. Disease-free survival (DFS) was calculated from the time of diagnosis until the relapse of the disease. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method. Independent prognostic factors were identified via univariate analysis, using a long rank test to identify any independent variables associated with DFS.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

One hundred thirty-nine patients were analyzed in this study. The median age of the patients at the time of diagnosis was 54 (22–88) years. The median follow-up was

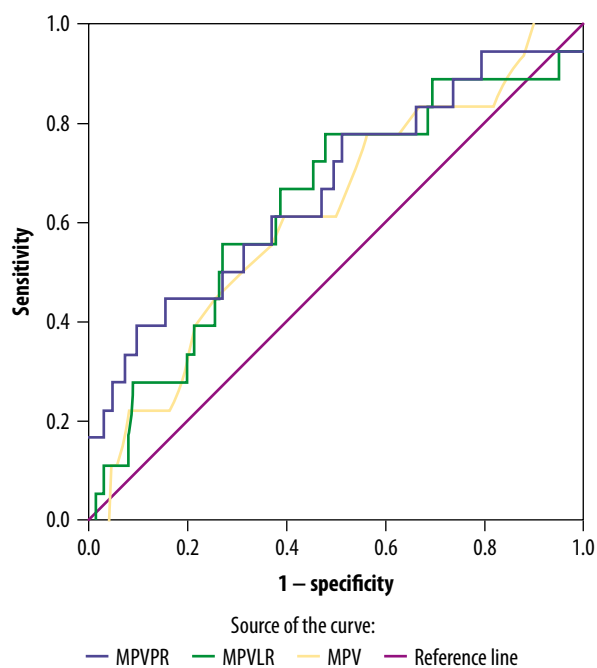


Fig. 1. ROC curve analysis of DFS for MPVLR, MPVPR and MPV

Characteristics	MPVLR		
	<4.34	>4.34	p value
<b>Age [years]:</b> • ≤50 • >50	40 57	17 25	0.933
<b>Tumor size [cm]:</b> • <2 cm • ≥2 cm	29 68	14 28	0.687
<b>Estrogen receptor:</b> • negative • positive	14 83	9 33	0.308
<b>Progesterone receptor:</b> • negative • positive	17 80	13 29	0.077
<b>HER2:</b> • negative • positive	62 35	32 10	0.156
<b>Lymph node involvement:</b> • negative • positive	55 42	20 22	0.324
<b>Grade:</b> • 1, 2 • 3	67 30	27 15	0.580
<b>MPV [fL]:</b> • <8.75 • >8.75	64 33	20 22	0.042
<b>MPVPR:</b> • <3.18 • >3.18	68 29	23 19	0.081
<b>PLR:</b> • <126 • >126	65 32	4 38	<0.001

MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte count ratio; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; MPV – mean platelet volume; MPVPR – mean platelet volume to platelet ratio; PLR – platelet to lymphocyte ratio.

Tab. 1. Clinicopathological characteristics of patients stratified by MPVLR

41 (13–66) months. Recurrence occurred in 18 (12.9%) patients during follow-up. The best cut-off values for MPV, MPVPR, and MPVLR were determined by ROC analysis and categorized into two groups (Fig. 1). The best cut-off values for MPV, MPVPR and MPVLR determined by ROC analysis were 8.75 (sensitivity 0.556, specificity 0.628), 3.18 (sensitivity 0.556, specificity 0.686), 4.34 (sensitivity 0.556, specificity 0.727), respectively (Fig. 1). The median value was taken as the cut-off value for PLR (<126 vs. ≥126). Patients were categorized into two groups as high MPVLR (>4.34) and low MPVLR (<4.34), according to MPVLR. Of the 139 patients, 97 were in the low MPVLR group, and 42 were in the high MPVLR group. When the relationship between MPVLR and clinicopathological characteristics was assessed, a significant correlation was found for MPV ( $p = 0.042$ ) and PLR ( $p < 0.001$ ). There was no correlation between other clinicopathological characteristics (Tab. 1). Univariate analysis revealed significant impact only for MPVLR on DFS (Tab. 2). Median DFS was 60 months in high-MPVLR patients, whereas the median DFS was not detected in patients in the low-MPVLR group (Fig. 2). Progression-free survival (PFS) in the third year was 65.8% in patients with elevated MPVLR and 96.3% in patients with low MPVLR. The DFS rate in the elevated MPVLR

group was significantly lower than in the low MPVLR group ( $p = 0.038$ ) (Fig. 2).

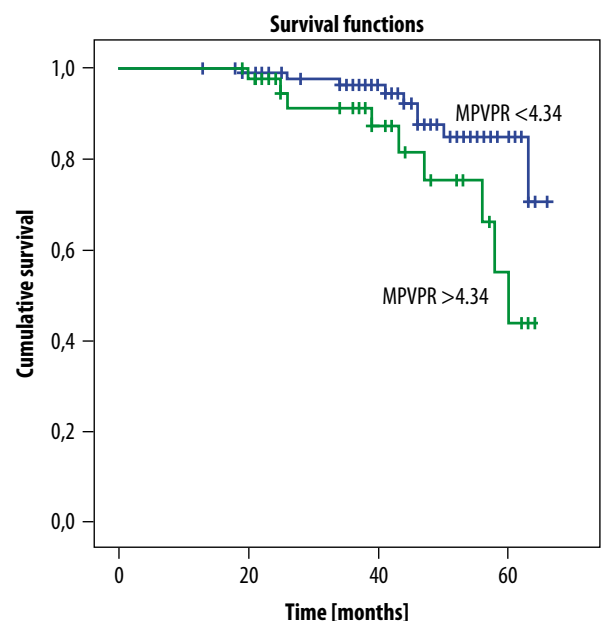


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of DFS stratified by MPVLR in breast cancer patients

Characteristics	Number of patients (n)	p value
<b>Age [years]:</b> • ≤50 • >50	57 82	0.87
<b>Tumor size:</b> • <2 cm • ≥2 cm	43 96	0.198
<b>Lymph node involvement:</b> • yes • no	64 75	0.154
<b>Estrogen receptor:</b> • positive • negative	116 23	0.841
<b>Progesterone receptor:</b> • positive • negative	109 30	0.999
<b>HER2:</b> • positive • negative	45 94	0.443
<b>PLR:</b> • <126 • ≥126	69 70	0.817
<b>MPV [fL]:</b> • <8.75 • >8.75	84 55	0.120
<b>MPVPR:</b> • ≤3.18 • >3.18	91 48	0.095
<b>MPVLR</b> • ≤4.34 • >4.34	97 42	0.038
<b>HER2</b> – human epidermal growth factor receptor 2; <b>PLR</b> – platelet to lymphocyte ratio; <b>MPV</b> – mean platelet volume; <b>MPVPR</b> – mean platelet volume to platelet ratio; <b>MPVLR</b> – mean platelet volume to lymphocyte count ratio.		

Tab. 2. Clinicopathological characteristics: univariate analyses of disease-free survival in breast cancer

## DISCUSSION

This is the first study showing the prognostic significance of MPVLR in patients with breast cancer who underwent curative resection. DFS was shorter in patients with high MPVLR (MPVLR >4.34) than in patients with low MPVLR (<4.34). Recent studies have shown that the host inflammatory response plays a role in tumor development and progression. The inflammatory response has a crucial role in tumor micro-environment and tumor formation<sup>(13)</sup>. Serum biomarkers of inflammation are readily obtained by peripheral blood sampling. Complete blood count (CBC) is routinely performed in cancer patients. The prognostic significance of some biomarkers such as platelet count, MPV, PLR, and NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) has been determined in many cancers<sup>(14,15)</sup>. Lymphocytes are the main components of the immune system. Tumor-infiltrating lymphocytes are the main components of the antitumor immune microenvironment<sup>(16)</sup>. Studies have shown that lymphocytes can recognize and kill tumor cells and release various cytokines to activate the host immune system. Therefore, low lymphocyte count is an indicator of poor prognosis in cancer patients<sup>(4)</sup>. Studies have concluded that platelets play a role in cancer metastasis and angiogenesis. Thrombocytosis is an indicator of poor prognosis in many cancer types such as stomach

cancer, pancreas cancer, colorectal cancer, ovarian cancer and endometrial cancer<sup>(17-19)</sup>. MPV is an index showing a mean platelet diameter and platelet activity. Platelet diameter shows platelet activity better than platelet number<sup>(20)</sup>. MPV level is correlated with poor prognosis in various malignancies, such as breast cancer, endometrial cancer and advanced gastric cancer<sup>(21,22)</sup>. PLR is known to have prognostic importance in many cancers<sup>(23)</sup>. PLR has also been shown to be a poor prognostic factor in breast cancer<sup>(24)</sup>. The presence of MPV, which is a better indicator of platelet activity rather than platelet in PLR, will make it a stronger prognostic marker. There was no correlation between DFS and commonly recognized prognostic factors such as tumor size, receptor status or lymph node involvement in the study group<sup>(1)</sup>. We believe that the main reason for this is the small number of patients and the short follow-up period. Our study has some limitations, such as a short follow-up period, a single-center and retrospective study. In conclusion, this study is the first to show that elevated MPVLR may be important prognostic marker for disease-free survival in breast cancer patients undergoing curative resection. MPVLR is easily accessible and easily calculated from routine hematological parameters. However, further studies are needed for it to be used as a prognostic marker in practice.

**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.

**References**

1. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ et al.: The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* 2016; 10: 702.
2. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC et al.: Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493–e503.
3. Mellman I, Coukos G, Dranoff G: Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480–489.
4. Zhou XL, Zhu WG, Zhu ZJ et al.: Lymphopenia in esophageal squamous cell carcinoma: relationship to malnutrition, various disease parameters, and response to concurrent chemoradiotherapy. *Oncologist* 2019; 24: e677–e686.
5. Chen N, Li W, Huang K et al.: Increased platelet-lymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 24 studies. *Oncotarget* 2017; 8: 32356–32369.
6. Gu X, Gao XS, Cui M et al.: Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 49878–49887.
7. Olsson AK, Cedervall J: The pro-inflammatory role of platelets in cancer. *Platelets* 2018; 29: 569–573.
8. Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Mikhailidis DP et al.: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47–58.
9. Cho SY, Yang JJ, You E et al.: Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. *Platelets* 2013; 24: 375–377.
10. Kemal Y, Demirağ G, Ekiz K et al.: Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 515–518.
11. Mutlu H, Berk V, Karaca H et al.: Treatment regimen with bevacizumab decreases mean platelet volume in patients with metastatic colon cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 546–548.
12. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M et al.: Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 214–219.
13. Balkwill F, Mantovani A: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539–545.
14. Zhang F, Chen Z, Wang P et al.: Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumour Biol* 2016; 37: 9323–9331.
15. Arigami T, Okumura H, Matsumoto M et al.: Analysis of the fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma: a promising blood marker of tumor progression and prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1702.
16. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21: 137–148.
17. Suzuki K, Aiura K, Kitagou M et al.: Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 847–853.
18. Qiu J, Yu Y, Fu Y et al.: Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 651–657.
19. Li MM, Yue CX, Fu S et al.: Platelet volume is reduced in metastasing breast cancer: blood profiles reveal significant shifts. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 9067–9072.
20. Kurtul A, Acikgoz SK: Usefulness of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio for predicting angiographic no-reflow and short-term prognosis after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2017; 120: 534–541.
21. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H et al.: Platelet indices may be useful in discrimination of benign and malign endometrial lesions, and early and advanced stage endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5397–5400.
22. Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polińska B et al.: Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 401623.
23. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S et al.: Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 672.
24. Zhu Y, Si W, Sun Q et al.: Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 1023–1030.

Hanna Wiśniewska<sup>1</sup>, Aneta Cymbaluk-Płowska<sup>1</sup>, Paula Gargulińska<sup>1</sup>, Radosław Skibko<sup>1</sup>,  
Sebastian Kwiatkowski<sup>2</sup>, Zbigniew Kojs<sup>3</sup>, Anita Chudecka-Głaz<sup>1</sup>

Received: 04.11.2019

Accepted: 18.11.2019

Published: 29.11.2019

## Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy – trudny problem diagnostyczno-terapeutyczny

### Vaginal intraepithelial neoplasia – a difficult diagnostic and therapeutic problem

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

<sup>2</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, Prof. PUM, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel./faks: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Surgery and Gynecologic Oncology of Adults and Adolescents, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland

<sup>3</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, National Research Institute, Branch in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Associate Professor Anita Chudecka-Głaz, MD, PhD, Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Poland, tel./fax: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

#### Streszczenie

Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy jest rzadkim, zwykle bezobjawowym stanem, wywołanym głównie infekcją wirusami brodawczaka ludzkiego. Charakteryzuje się obecnością zmian dysplastycznych w obrębie nabłonka, z których może się rozwinąć rak inwazyjny pochwy. Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy występuje najczęściej u kobiet po 50. roku życia, w szczycie pochwy i jest wielomiejscowa. Zwykle jest rozpoznawana u pacjentek, które w przeszłości zostały poddane histerektomii, zwłaszcza z powodu wewnątrz nabłonkowych zmian w obrębie szyjki macicy. Obecnie nie ma jednolitych wytycznych, w jaki sposób należy prowadzić chore z wewnątrz nabłonkową neoplazją pochwy. Istnieją różne sposoby terapii, których skuteczność zależy od wielu czynników. Podjęte leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do każdej pacjentki, zaakceptowane przez nią i przeprowadzone w doświadczonym ośrodku. Celem niniejszej publikacji był przegląd piśmiennictwa na temat diagnostyki, leczenia, częstości występowania oraz ryzyka progresji wewnątrz nabłonkowej neoplazji pochwy do raka inwazyjnego. Klinicysta powinien mieć świadomość, jaką skutecznością cechują się różne opcje leczenia, aby móc wybrać najbardziej odpowiednią metodę i zastosować ją w odpowiednim momencie. Autorzy przeszukali bazę danych PubMed do stycznia 2020 roku, używając następujących słów kluczowych: śródnabłonkowa neoplazja pochwy/VaIN, dysplazja pochwy, testy DNA HPV, cytologia, kolposkopia, histerektomia, leczenie, wirus brodawczaka ludzkiego; dodatkowo przeszukali też odnośniki do pobranych artykułów.

**Słowa kluczowe:** wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy, wirus brodawczaka ludzkiego, częstość występowania, leczenie

#### Abstract

Vaginal intraepithelial neoplasia is a rare, usually asymptomatic condition mainly caused by human papillomavirus infection. It is characterized by the presence of epithelial dysplasia, which may give rise to invasive vaginal cancer. Vaginal intraepithelial neoplasia most often develops in women over 50 years of age, it usually occurs at the vaginal vault and is multifocal. The condition is usually diagnosed in patients with a history of hysterectomy, especially due to intraepithelial cervical lesions. There are currently no uniform guidelines to specify the management in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. There are various treatment options, the efficacy of which depends on multiple factors. Treatment should be adjusted individually for each patient, accepted by the patient and implemented in an experienced center. The aim of this paper was to review the literature on the diagnosis, treatment, incidence and the risk of progression of vaginal intraepithelial neoplasia into invasive cancer. Clinicians should know the efficacy of different treatment options in order to be able to choose the best treatment strategy and implement it at the right time. We searched through the PubMed database for papers published up to January 2020 using the following keywords: vaginal intraepithelial neoplasia/VaIN, vaginal dysplasia, HPV DNA tests, cytology, colposcopy, hysterectomy, treatment, human papillomavirus. We additionally searched through links to the downloaded articles.

**Keywords:** vaginal intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, incidence, treatment



## WPROWADZENIE

**W**ewnętrznabłonkowa neoplazja to zespół zmian morfologicznych m.in. nabłonka wielowarstwowego płaskiego, z których może się rozwinąć inwazyjny rak płaskonabłonkowy. Może występować na szyjce macicy (wewnętrznabłonkowa neoplazja szyjki macicy – *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN), w pochwie (wewnętrznabłonkowa neoplazja pochwy – *vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN), w obrębie sromu (wewnętrznabłonkowa neoplazja sromu – *vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), a także w innych lokalizacjach, takich jak okolica odbytu (wewnętrznabłonkowa neoplazja odbytu – *anal intraepithelial neoplasia*, AIN), penisa (wewnętrznabłonkowa neoplazja penisa – *penile intraepithelial neoplasia*, PIN) czy jamy ustnej<sup>(1)</sup>. Wewnętrznabłonkowa neoplazja pochwy jest zwykle bezobjawowym, rzadkim stanem przednowotworowym, wywołanym infekcją niektórymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV). Zlokalizowana jest najczęściej w szczycie pochwy, ma charakter wielogniskowy i stwierdza się ją u kobiet w różnym wieku, zwykle po 50. roku życia<sup>(2-6)</sup>. Częstość występowania VaIN jest mniejsza od częstości podobnych zmian wewnętrznabłonkowych występujących na szyjce macicy oraz od zmian w obrębie sromu<sup>(2,3,7)</sup>. Częstość VaIN jest w rzeczywistości nieznana; szacuje się, że zapadalność na VaIN wynosi 0,2–2/100 000 kobiet/rok<sup>(8)</sup>. Wewnętrznabłonkowa neoplazja pochwy często wiąże się z obecnością innych typów neoplazji wewnętrznabłonkowych oraz zmian złośliwych dotyczących układu rozrodczego kobiet – może ona występować równolegle z nimi bądź rozwinąć się po wcześniejszym leczeniu tych zmian<sup>(3-8)</sup>. W badaniu, które przeprowadzili Dodge i wsp., u 65% pacjentek z VaIN występował CIN, a u 10% VIN<sup>(3)</sup>. W ostatnich latach dzięki powszechnym, częściej wykonywanym badaniom przesiewowym (cytologii i kolposkopii) VaIN stała się stanem lepiej rozpoznawalnym<sup>(9)</sup>. VaIN najczęściej pojawia się u kobiet, które w przeszłości zostały poddane histerektomii – zwłaszcza z powodu wewnętrznabłonkowych zmian w obrębie szyjki macicy<sup>(2,3,5)</sup>. Średni czas rozwoju VaIN u kobiet, które miały w przeszłości wykonaną histerektomię, wynosi 13 lat<sup>(6)</sup>.

## ETIOPATOGENEZA

Do rozwoju śródnabłonkowej neoplazji pochwy oraz inwazyjnego raka pochwy często prowadzi przetrwała infekcja HPV, wywołana wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (*high-risk human papillomavirus*, HR-HPV)<sup>(10)</sup>, czyli między innymi genotypami HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68<sup>(1)</sup>. Przetrwała infekcja HR-HPV prowadzi do rozwoju stanów przednowotworowych oraz nowotworów szyjki macicy, odbytu, penisa, pochwy i sromu, a także okolicy ustno-gardłowej, w tym języka oraz migdałków<sup>(1)</sup>.

Oprócz przetrwałej infekcji wirusowej genotypami HPV o wysokim ryzyku udowodniono również wpływ innych

## INTRODUCTION

**V**aginal intraepithelial neoplasia is a set of morphological lesions (e.g. in the stratified squamous epithelium), which may give rise to invasive squamous cell carcinoma. It may involve the cervix (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), vagina (vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN), vulva (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) as well as other sites, such as the anal region (anal intraepithelial neoplasia, AIN), the penis (penile intraepithelial neoplasia, PIN), or the oral cavity<sup>(1)</sup>. Vaginal intraepithelial neoplasia is a rare, usually asymptomatic precancerous condition caused by infection with some types of human papillomavirus (HPV). It typically develops at the vaginal vault, is multifocal and found in women of all ages, usually over 50 years of age<sup>(2-6)</sup>. The incidence of VaIN is lower compared to other similar intraepithelial cervical or vulvar lesions<sup>(2,3,7)</sup>. Although the actual incidence of VaIN is unknown, its estimated incidence is 0.2–2/100,000 women/year<sup>(8)</sup>. Vaginal intraepithelial neoplasia is often associated with the presence of other types of gynecologic intraepithelial neoplasia and malignancies – it may develop simultaneously or following treatment of these lesions<sup>(3-8)</sup>. Dodge et al. showed that 65% and 10% of VaIN patients had CIN and VIN, respectively<sup>(3)</sup>. The common and more frequently performed screening (cytology and colposcopy) increased the diagnostic rates of VaIN in recent years<sup>(9)</sup>. VaIN usually develops in women with a history of hysterectomy, especially due to intraepithelial cervical lesions<sup>(2,3,5)</sup>. The mean time elapsed between hysterectomy and VaIN is 13 years<sup>(6)</sup>.

## ETIOPATHOGENESIS

Persistent HPV infection caused by high-risk human papillomavirus (HR-HPV)<sup>(10)</sup>, i.e. HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68, often leads to VaIN<sup>(1)</sup>. Persistent HR-HPV infection leads to precancerous conditions as well as cervical, anal, penile, vaginal, vulvar, oropharyngeal and tonsillar cancer<sup>(1)</sup>.

In addition to persistent HR-HPV infection, other factors, such as smoking tobacco, advanced age, low socioeconomic status, high number of sexual partners, early age of sexual initiation, exposure to diethylstilbestrol (DES), immunosuppression, positive HIV (human immunodeficiency virus) status, history of pelvic radiation therapy or hysterectomy, have also been shown to contribute to VaIN<sup>(3,5,10-14)</sup>.

A history of intraepithelial cervical lesions or HPV-associated invasive cervical cancer is an important risk factor for VaIN<sup>(3,7,11)</sup>. Hysterectomy, especially for CIN, is an important risk factor for secondary VaIN<sup>(10)</sup>. The incidence of VaIN in women after hysterectomy due to CIN is 0.9–6.8%<sup>(14)</sup>. VaIN developed in 15% of patients after hysterectomy due to invasive cervical cancer or high-grade CIN, with most lesions located at the vaginal vault<sup>(5)</sup>.

czynników na rozwój VaIN, takich jak: palenie tytoniu, starszy wiek, niski status socjoekonomiczny, duża liczba partnerów seksualnych, wczesny wiek inicjacji seksualnej, ekspozycja na dietylostilbestrol (DES), immunosupresja, nosicielstwo wirusa HIV (*human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności), stan po radioterapii miednicy mniejszej, stan po histerektomii<sup>(3,5,10-14)</sup>.

Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju VaIN jest występowanie w historii choroby pacjentki zmian wewnątrznałonkowych szyjki macicy czy też inwazyjnego raka szyjki macicy, spowodowanego przez infekcję HPV<sup>(3,7,11)</sup>. Histerektomia, zwłaszcza wykonana z powodu CIN, stanowi znaczący czynnik ryzyka rozwoju wtórnego VaIN<sup>(10)</sup>. Częstość VaIN u kobiet, które przebyły histerektomię z powodu CIN, wynosi 0,9–6,8%<sup>(14)</sup>, a w przypadku pacjentek po histerektomii z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy bądź CIN dużego stopnia do rozwoju VaIN doszło u 15% pacjentek, a zmiany były zlokalizowane głównie w szczycie pochwy<sup>(5)</sup>.

## DIAGNOSTYKA

### Cytologia

Badanie cytologiczne niewątpliwie jest jednym z najcenniejszych badań diagnostycznych w ginekologii. Kiedy w 1917 roku Jeorjos Papanicolaou opublikował w „American Journal of Anatomy” wyniki trzyletnich badań rozmazów pochodzących ze ścian pochwy zwierząt, nie zdawał sobie sprawy, że dokonał odkrycia, które w przyszłości uratuje życie wielu kobietom. W 1925 roku zaczął prowadzić badania na materiale pobranym od pacjentek, niestety brak zainteresowania wynikami jego trzyletnich badań skłonił go do rezygnacji z kontynuacji projektu na kilka lat. Dopiero w 1941 roku badanie cytologiczne zostało przyjęte i uznane za metodę diagnostyczną<sup>(15)</sup>. Cytologia stała się standardowym testem przesiewowym stosowanym do wykrywania raka szyjki macicy i zmian przednowotworowych. W celu usystematyzowania nazewnictwa w 1988 roku do oceny rozmazów wprowadzono klasyfikację obrazów cytologicznych – system Bethesda<sup>(16)</sup>.

W VaIN – podobnie jak w przypadku innych nowotworów dolnych dróg płciowych – stosuje się podział na trzy stopnie: VaIN1 reprezentuje przejściową infekcję wirusem HPV, a VaIN2/3 stanowią realne zmiany przedrakowe. W celu zmniejszenia rozbieżności między różnymi opracowaniami w 2012 roku wprowadzono nową terminologię dla nowotworów okolicy odbytniczo-genitalnej (*lower anogenital squamous terminology*, LAST). Przejściowe zmiany wirusowe w pochwie (VaIN1; *low-grade* VaIN, LG-VaIN) zostały określone jako wewnątrznałonkowe zmiany o niskim stopniu złośliwości (*low-grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL – wewnątrznałonkowa neoplazja małego stopnia), zmiany przedrakowe (VaIN2/3; *high-grade* VaIN, HG-VaIN) zostały zaś nazwane wewnątrznałonkowymi zmianami pochwy o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade squamous*

## DIAGNOSIS

### Cytology

Undoubtedly, cytology is one of the most valuable diagnostic tools in gynecology. When Georgios Papanicolaou published the results of his 3-year animal study investigating vaginal wall smears in the “American Journal of Anatomy” in 1917, he did not realize that he made a discovery that would save the lives of many women. He continued his research using samples from women in 1925; however, he abandoned the project for several years due to the lack of interest in his previous 3-year research. It was not until 1941 that cytology was accepted and considered as a diagnostic method<sup>(15)</sup>. Cytology has become a standard screening test for detecting cervical cancer and precancerous lesions. In 1988, Bethesda classification system for cytological smear diagnosis was introduced to systematize the nomenclature<sup>(16)</sup>.

As in the case of other gynecologic malignancies, three categories have been distinguished for VaIN: VaIN1 represents a transient HPV infection, while VaIN2/3 correspond to true precancerous lesions. The lower anogenital squamous terminology (LAST) was introduced in 2012 to unify the nomenclature for neoplastic lesions of the anogenital region. Transient viral vaginal lesions (VaIN1; low-grade VaIN, LG-VaIN) are defined as low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), precancerous lesions (VaIN2/3; high-grade VaIN, HG-VaIN) are referred to as high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)<sup>(17)</sup>.

Most cases of VaIN3/HSIL are preceded by abnormal cytology findings, with ASC-H (atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) being three times more common in this case than ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance). ASC-US/LSIL does not exclude HG-VaIN, VaIN2 (HSIL) in particular. Although ASC-H/HSIL was more common in women after hysterectomy, no significant difference was found between ASC-H/HSIL and ASC-US/LSIL in the subgroup of patients who underwent hysterectomy due to mild conditions or HPV-unrelated cancer (ovarian, endometrial cancer)<sup>(18)</sup>. ASC-US in vaginal cytology is a non-specific and inconclusive finding. LSIL indicates mild HPV infection. ASC-US and LSIL require more precise monitoring, strict follow-up and colposcopy. Colposcopy-guided biopsy should be performed after a year if cytology is still abnormal or immediately if the patients are HR-HPV-positive (HPV 16 or 18 in particular). After obtaining two normal results, the patients may be re-included in the general population screening group. In the case of HSIL, histopathological diagnosis should be performed immediately. In the case of normal colposcopy, but HSIL in cytology, both cytology and colposcopy should be repeated within 6–12 months. Although there are no guidelines on screening in patients after hysterectomy

*intraepithelial lesion*, HSIL – wewnątrz nabłonkowa neoplazja dużego stopnia)<sup>(17)</sup>.

Większość wyników VaIN3/HSIL jest poprzedzona nieprawidłowościami w cytologii, wynik cytologii ASC-H (*atypical squamous cells – cannot exclude HSIL* – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nie można wykluczyć zmian dużego stopnia) występuje w tym wypadku trzy razy częściej od wyniku cytologii ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance* – nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu). Wynik cytologii ASC-US/LSIL nie wyklucza HG-VaIN – szczególnie VaIN2 (HSIL). W grupie kobiet, które w przeszłości były poddane histerektomii, wyniki ASC-H/HSIL były częstsze, jednak w podgrupie kobiet, u których wykonano histerektomię z powodu łagodnych schorzeń lub nowotworów niezwiązanych z HPV (rak jajnika, rak endometrium), różnica między ASC-H/HSIL a ASC-US/LSIL nie była tak wyraźna<sup>(18)</sup>. Wynik ASC-US w cytologii pochwy jest wynikiem nieswoistym i niejednoznacznym. Wynik LSIL wskazuje na łagodne zakażenie HPV. ASC-US i LSIL wymagają dokładniejszego monitorowania, ścisłej kontroli, wykonania kolposkopii. Biopsję pod kontrolą kolposkopii należy wykonać po roku, jeśli wynik cytologii jest nadal nieprawidłowy, lub od razu, gdy pacjentki są HR-HPV-dodatnie (szczególnie HPV 16 lub 18). Po uzyskaniu dwóch prawidłowych wyników pacjentki mogą ponownie zostać włączone do grupy objętej populacyjnymi badaniami przesiewowymi. W przypadku HSIL należy od razu wykonać diagnostykę histopatologiczną. Jeśli kolposkopia jest prawidłowa, a w cytologii uzyskano wynik HSIL, należy powtórzyć cytologię i kolposkopię w ciągu 6–12 miesięcy. Nie ma wytycznych dotyczących badań przesiewowych pacjentek po histerektomii z wynikami AGC (*atypical glandular cells* – nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego) i ASC-H, wydaje się jednak, że należy je prowadzić jak pacjentki z wynikiem HSIL<sup>(19)</sup>. U pacjentek po histerektomii z powodu CIN rozpoznanie VaIN należy podejrzewać po nieprawidłowym wyniku cytologii. Badanie cytologiczne u pacjentek po histerektomii należy wykonywać co roku przez co najmniej 4–10 lat<sup>(10)</sup>. U pacjentek z VaIN1/LSIL zaleca się wykonywanie cytologii co 6 miesięcy przez 2 lata. Po dwuletniej negatywnej kontroli cytologię można wykonywać co 3 lata, natomiast jeśli podczas obserwacji zmiany się utrzymują, należy wdrożyć leczenie. U pacjentek leczonych z powodu HSIL (VaIN2/3) zaleca się wykonywanie cytologii co 6 miesięcy przez co najmniej 2 lata, a następnie co roku przez 5 lub 10 lat<sup>(10)</sup>. W przypadku pacjentek po całkowitej histerektomii z powodu łagodnych schorzeń układu rozrodczego uznaje się, że badania kontrolne są zbędne<sup>(19)</sup>. Kontrolne badania cytologiczne powinny być wykonywane przez co najmniej 20 lat po leczeniu zmian wewnątrz nabłonkowych w obrębie układu rozrodczego, takich jak CIN2, CIN3, AIS (*adenocarcinoma in situ* – gruczolakorak *in situ*)<sup>(20)</sup>.

with AGC (atypical glandular cells) and ASC-H diagnosis, it seems that they should be treated the same way as HSIL patients<sup>(19)</sup>. Patients after hysterectomy due to CIN should be suspected of VaIN after abnormal cytology. Patients after hysterectomy should undergo cytology every year for at least 4–10 years<sup>(10)</sup>. In the case of patients with VaIN1/LSIL, cytology should be performed every 6 months for 2 years. After two years of negative follow-up screening, cytology may be performed every 3 years, but if the lesions persist during the follow-up period, treatment should be implemented. Patients treated for HSIL (VaIN2/3) should undergo cytology every 6 months for at least 2 years, and then every year for 5 to 10 years<sup>(10)</sup>. No follow-up is needed in patients after total hysterectomy due to benign conditions of the reproductive tract<sup>(19)</sup>. Follow-up cytology should be performed for at least 20 years after the treatment of intraepithelial gynecologic lesions, such as CIN2, CIN3, and AIS (adenocarcinoma *in situ*)<sup>(20)</sup>.

### Vaginoscopy and histopathology

Cytology is complemented by diagnostic colposcopy, which is used for the assessment of vaginal cervix, vagina and vulva. Vaginal colposcopy (vaginoscopy) is more difficult to perform compared to cervical colposcopy due to vaginal unevenness, larger surface area and more difficult access<sup>(10)</sup>. In the case of abnormal cytology, the diagnosis should be extended to include precise colposcopic assessment of vaginal walls with the biopsy of suspicious lesions<sup>(21)</sup>. Khan et al. suggested that colposcopy with histological assessment should be performed in all women with HSIL, ASC-H or AGC vaginal cytology as well as women with HR-HPV infection persisting for  $\geq 1$  year or with ASC-US/LSIL persisting for  $\geq 1$  year<sup>(19)</sup>.

According to some researchers, vaginal lesions do not develop after hysterectomy, but are already present before surgical treatment; therefore, it is recommended that colposcopy and biopsy of the vaginal vault should be performed in all patients with a history of CIN (presently or port-treatment), high-grade lesions (CIN3) in particular, as well as patients aged  $\geq 50$  years to exclude VaIN<sup>(18)</sup>. Studies assessing the role of colposcopy in the diagnosis of VaIN are sparse in the literature and they show no clear correlation between colposcopic and histopathological findings for VaIN. In the case of large or multifocal lesions, different grades of VaIN may be diagnosed; therefore, it is important to carefully examine the entire vagina and collect biopsy specimens from sites with suspicious colposcopic appearance, especially within the first 4 years after hysterectomy<sup>(14)</sup>.

### Tests to detect HR-HPV

The role of HPV tests in the diagnosis and monitoring of VaIN is not fully established. Currently, there

## Waginoskopia i badania histopatologiczne

Metodą uzupełniającą badanie cytologiczne jest diagnostyka kolposkopowa, służąca do oceny pochwowej części szyjki macicy, pochwy i sromu. Kolposkopia pochwy (waginoskopia) jest trudniejsza do przeprowadzenia w porównaniu z kolposkopią szyjki macicy, ze względu na nierówności pochwy, większą powierzchnię oraz trudniejszy dostęp<sup>(10)</sup>. Jeśli wynik cytologii jest nieprawidłowy, należy poszerzyć diagnostykę o dokładną ocenę kolposkopową ścian pochwy z biopsją podejrzanych zmian<sup>(21)</sup>. Khan i wsp. proponują, aby u wszystkich kobiet z cytologią pochwową HSIL, ASC-H lub AGC oraz u kobiet z zakażeniem HR-HPV przetrwałym przez  $\geq 1$  rok lub z ASC-US/LSIL przetrwałym  $\geq 1$  rok wykonać kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną<sup>(19)</sup>.

Niektórzy badacze twierdzą, że zmiany w obrębie pochwy nie rozwijają się po histerektomii, lecz były obecne już przed zastosowaniem leczenia chirurgicznego, dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentek ze zmianami CIN w wywiadzie (aktualnymi lub po leczeniu) – zwłaszcza jeśli są to zmiany wysokiego stopnia (CIN3) – oraz u pacjentek, które są w wieku  $\geq 50$  lat, wykonywać kolposkopię oraz biopsję szczytu pochwy w celu wykluczenia VaIN<sup>(18)</sup>. W literaturze dostępnych jest niewiele badań oceniających znaczenie kolposkopii w diagnostyce zmian typu VaIN i nie wykazują one wyraźnej korelacji między wynikiem kolposkopii a wynikiem histopatologicznym VaIN. W przypadku obecności dużych lub wielogniskowych zmian mogą występować różne stopnie VaIN, dlatego ważne jest dokładne badanie całej pochwy z pobraniem biopsji z miejsc o podejrzanym wzorze kolposkopowym, szczególnie w ciągu pierwszych 4 lat po histerektomii<sup>(14)</sup>.

## Testy wykrywające HR-HPV

Rola testów HPV w diagnostyce oraz monitorowaniu VaIN nie jest do końca ustalona. Nie ma obecnie zatwierdzonego przez Food and Drug Administration (FDA) testu HR-HPV do zastosowania w badaniach przesiewowych w kierunku raka pochwy lub jego prekursorów. Dodatni wynik dla HR-HPV stwierdzono w 99–100% LSIL/VaIN1, w 90–96% HSIL/VaIN2/3, oraz w 64–75% inwazyjnych raków pochwy<sup>(18)</sup>. Testy wykrywające HR-HPV są wykorzystywane do monitorowania pacjentek z HG-VaIN/HSIL z nieprawidłowymi wynikami cytologii typu ASC-US, jednak pacjentki te wymagają jeszcze dokładniejszego monitorowania. Jeśli VaIN jest HR-HPV-dodatni, istnieje duże prawdopodobieństwo nawrotu oraz progresji. Testy HPV mają silną ujemną wartość predykcyjną: jeżeli pacjenci kontrolowani przez 6 miesięcy uzyskują ujemny wynik, ryzyko wystąpienia oraz nawrotu zmian wewnątrz nabłonkowych jest niewielkie<sup>(22)</sup>.

Neoplazja wewnątrz nabłonkowa pochwy jest stanem rzadkim; aktualnie nie ma wytycznych dotyczących badań przesiewowych populacji ogólnej. Badacze rekomendują badania przesiewowe w kierunku zmian

is no Food and Drug Administration (FDA)-approved HR-HPV test for vaginal cancer or its precursors. Positive HR-HPV status was found in 99–100% of LSIL/VaIN1, 90–96% of HSIL/VaIN2/3, and 64–75% of invasive vaginal cancers<sup>(18)</sup>. HR-HPV tests are used to monitor HG-VaIN/HSIL patients with abnormal cytology (ASC-US); however, more careful monitoring is needed in this group. HR-HPV-positive VaIN indicates high risk of recurrence and progression. HPV tests have a strong negative predictive value: negative 6-month follow-up indicates a low risk of development or recurrence of intraepithelial lesions<sup>(22)</sup>.

Vaginal intraepithelial neoplasia is rare, and there are currently no screening guidelines for the general population. Researchers recommend screening for intraepithelial vaginal lesions in women after hysterectomy due to cervical cancer or other gynecologic malignancies<sup>(20,23)</sup>.

## INCIDENCE

The number of detected VaIN cases has increased significantly over the past decade due to wide availability of screening<sup>(13)</sup>. Tab. 1 shows the incidence of VaIN in the vaginal vault in patients after hysterectomy for various indications. Tab. 2 shows the incidence of abnormal vaginal vault cytology findings in VaIN patients after hysterectomy for various indications.

## THE RISK OF PROGRESSION TO VAGINAL CANCER

The available studies indicate different rates of progression of vaginal intraepithelial dysplasia to invasive vaginal cancer, which range between 0% and up to 12% in the case of high-grade VIN. The rates of progression of VaIN to invasive vaginal cancer are lower compared to cervical lesions<sup>(3,4,6,8,12)</sup>. Although VaIN is characterized by a high risk of post-treatment recurrence, the risk of progression to invasive cancer is still low<sup>(11)</sup> (Tab. 3).

## TREATMENT

The treatment of VaIN often poses a difficult clinical problem. There are currently no uniform guidelines on the management in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. There are two different types of treatment of VaIN, which may be classified into four main groups: conservative treatment, pharmacotherapy, destructive techniques and surgery<sup>(11,19)</sup>. The efficacy of the methods used is varied and depends on multiple factors, such as age, menopausal status, the presence of HR-HPV, post-hysterectomy status, intraepithelial dysplasia or cervical/vulvar cancer, VaIN location, and multiplicity of lesions<sup>(9,11)</sup>. Radical surgery involving partial or total vaginectomy would be the most beneficial treatment option; however, the surgery is difficult as well as involves

<b>Badanie</b> <i>Study</i>	<b>Zmiany łagodne</b> <i>Mild lesions</i>	<b>CIN</b>	<b>Rak szyjki macicy</b> <i>Cervical cancer</i>	<b>Inne przyczyny</b> <i>Other</i>
Piscitelli et al. (1995) <sup>(24)</sup>	1,3%	–	–	–
Kalogirou et al. (1997) <sup>(25)</sup>	–	–	5–10%	–
Lin et al. (2005) <sup>(26)</sup>	14%	47% (CIN3)	39%	–
Schockaert et al. (2008) <sup>(14)</sup>	–	0,9–6,8%	–	–
Kim et al. (2009) <sup>(27)</sup>	<i>Leiomyoma</i> – 7,4% Polip endometrialny – 4,4% <i>Leiomyoma</i> – 7.4% <i>Endometrial polyp</i> – 4.4%	CIS ( <i>carcinoma in situ</i> – rak przedinwazyjny) – 26,5% CIN1 – 5,8% CIN2 – 13,2% CIN3 – 17,7% CIS ( <i>carcinoma in situ</i> – preinvasive cancer) – 26.5% CIN1 – 5.8% CIN2 – 13.2% CIN3 – 17.7%	25%	–
Zeligs et al. (2013) <sup>(13)</sup>	–	39%	–	–
Gunderson et al. (2013) <sup>(6)</sup>	Krwotok miesięczkowy – 27% Endometrioza – 14% Ból w miednicy – 12% <i>Menstrual hemorrhage</i> – 27% <i>Endometriosis</i> – 14% <i>Pelvic pain</i> – 12%	28%	18%	–
He et al. (2015) <sup>(5)</sup>	–	15%	–	–
Sopracordevole et al. (2015) <sup>(18)</sup>	15,9%	70,5%	–	Rak trzonu macicy – 11,3% Rak jajnika – 2,3% <i>Endometrial cancer</i> – 11.3% <i>Ovarian cancer</i> – 2.3%
Hodeib et al. (2016) <sup>(28)</sup>	10%	43% (CIN1, 2, 3, CIS)	–	5% – rak trzonu macicy 29% – inne 5% – <i>endometrial cancer</i> 29% – <i>other</i>
Kim et al. (2018) <sup>(11)</sup>	48,4%	20,1%	20,5%	Rak trzonu macicy – 7,4% <i>Endometrial cancer</i> – 7.4%
Cong et al. (2018) <sup>(29)</sup>	–	56,6%	30,1%	2,4% – rak trzonu macicy 1,2% – rak jajowodu 1,2% – rak jajnika 8,4% – mięśniak 2.4% – <i>endometrial cancer</i> 1.2% – <i>fallopian tube cancer</i> 1.2% – <i>ovarian cancer</i> 8.4% – <i>myoma</i>

Tab. 1. Częstość występowania zmian typu VaIN w zależności od wskazania do histerektomii

Tab. 1. The incidence of VaIN by hysterectomy indication

<b>Badanie</b> <i>Study</i>	<b>Nieprawidłowy wynik cytologii</b> <i>Abnormal cytology</i>
Kalogirou et al. (1997) <sup>(25)</sup>	42% (ASC-US)
Bansal et al. (2011) <sup>(23)</sup>	45,6% (85% ASC-US, 11,2% LSIL, 3% ASC-H, 1% HSIL)
Frega et al. (2013) <sup>(10)</sup>	83,3%
Cong et al. (2018) <sup>(29)</sup>	69,7% (20,3% ASC-US, 30,4% LSIL, 5,1% ASC-H, 13,9% HSIL)

Tab. 2. Częstość nieprawidłowych wyników cytologii u kobiet z rozpoznaniem VaIN po histerektomii wykonanej z różnych przyczyn

Tab. 2. The incidence of abnormal cytology in women diagnosed with VaIN after hysterectomy for various indications

wewnątrz nabłonkowych pochwy u kobiet, które przeszły histerektomię z powodu raka szyjki macicy lub innych raków układu rozrodczego<sup>(20,23)</sup>.

## CZĘSTOŚĆ

W ciągu ostatniej dekady z powodu dużego rozpowszechnienia badań przesiewowych znacząco wzrosła liczba wykrywanych przypadków VaIN<sup>(13)</sup>. W tab. 1 przedstawiono częstość występowania VaIN w sklepieniu pochwy u pacjentek po usunięciu macicy z różnych wskazań. W tab. 2 przedstawiono częstość nieprawidłowych wyników cytologii ze sklepień pochwy u kobiet z VaIN po histerektomii wykonanej z różnych wskazań.

## RYZIKO PROGRESJI DO RAKA POCHWY

Dostępne badania wykazują różny stopień progresji wewnątrz nabłonkowej dysplazji pochwy do inwazyjnego raka pochwy, który w różnych pracach waha się od 0% do nawet 12% w przypadku neoplazji wewnątrz nabłonkowej pochwy dużego stopnia. Współczynnik przekształcenia VaIN w raka inwazyjnego pochwy jest niższy niż w przypadku zmian dotyczących szyjki macicy<sup>(3,4,6,8,12)</sup>. VaIN cechuje się dużym prawdopodobieństwem nawrotu po leczeniu, jednak ryzyko progresji do raka inwazyjnego jest wciąż raczej niskie<sup>(11)</sup> (tab. 3).

## LECZENIE

Leczenie VaIN niejednokrotnie stanowi bardzo trudny problem kliniczny. Obecnie brak jest jednolitych wytycznych, w jaki sposób należy prowadzić pacjentki z wewnątrz nabłonkową neoplazją pochwy. Dostępne są różne sposoby leczenia VaIN, które można sklasyfikować w cztery główne grupy: leczenie zachowawcze, leczenie farmakologiczne, metody destrukcyjne oraz leczenie operacyjne<sup>(11,19)</sup>. Skuteczność używanych metod jest zróżnicowana i zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, status menopauzalny, obecność HR-HPV, stan po histerektomii, wewnątrz nabłonkowa dysplazja lub rak szyjki macicy albo sromu, lokalizacja VaIN, mnogość zmian<sup>(9,11)</sup>. Najkorzystniejszą opcją byłoby zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego, polegającego na częściowym lub całkowitym wycięciu pochwy, jest to jednak zabieg trudny i obciążony dużym ryzykiem powikłań oraz wiążący się ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentek<sup>(10)</sup>. U chorych po operacji usunięcia macicy leczenie wewnątrz nabłonkowych zmian w obrębie pochwy stanowi niezwykle trudne wyzwanie ze względu na anatomiczną bliskość pęcherza moczowego, jelit oraz wcześniejsze interwencje chirurgiczne w obrębie dróg rodnych. Zastosowane leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do chorej, zaakceptowane przez nią oraz przeprowadzone w referencyjnym, doświadczonym ośrodku<sup>(19)</sup>.

Badanie <i>Study</i>	Progresja VaIN do raka inwazyjnego pochwy <i>Progression of VaIN to invasive vaginal cancer</i>
Aho et al. (1991) <sup>(4)</sup>	9%
Sillman et al. (1997) <sup>(7)</sup>	5%
Dodge et al. (2001) <sup>(3)</sup>	2%
Massad (2008) <sup>(30)</sup>	0%
So et al. (2009) <sup>(12)</sup>	0%
Terzakis et al. (2010) <sup>(31)</sup>	0%
Zeligs et al. (2013) <sup>(13)</sup>	0%
Gunderson et al. (2013) <sup>(6)</sup>	4%
He et al. (2015) <sup>(5)</sup>	2%
Hodeib et al. (2016) <sup>(28)</sup>	12%
Kim et al. (2018) <sup>(11)</sup>	3,2%
Bogani et al. (2018) <sup>(32)</sup>	3,4%
Field et al. (2020) <sup>(33)</sup>	1,3%

Tab. 3. Częstość progresji VaIN do raka pochwy

Tab. 3. The incidence of progression of VaIN to vaginal cancer

a high risk of complications and significant reduction in the quality of life<sup>(10)</sup>. The treatment of intraepithelial vaginal lesions poses a particular challenge in post-hysterectomy patients due to the short anatomical distance to the urinary bladder, bowels and previous gynecological surgical interventions. The treatment should be adjusted individually for each patient, accepted by the patient and implemented in an experienced center<sup>(19)</sup>.

## Conservative management (follow-up)

It is not generally recommended to treat LSIL/VaIN1 lesions since these are benign lesions indicating HPV infection and they have high spontaneous regression rates. Older studies reported resolution of vaginal intraepithelial lesions in 90% of screened women<sup>(30)</sup>. More recent studies are less optimistic: Zhang et al. showed that intraepithelial lesions resolved spontaneously in 62% of women<sup>(21)</sup>, while Kim et al. reported regression in only 48.8% of women<sup>(11)</sup>. In their most recent study, Field et al. found that the efficacy of conservative LSIL treatment was 97%, but 50% of conservatively-treated HSIL cases required active therapy<sup>(33)</sup>. Follow-up may be a good solution, especially in younger patients; however, only under the condition of close monitoring and good cooperation with the patient. The management in HSIL/VaIN2/3 patients remains a dilemma<sup>(10)</sup>. The p16 immunostaining proves helpful in deciding which VaIN patients should be treated – negative staining allows for conservative management, while positive results indicate the need for active treatment<sup>(19)</sup>. Bertoli et al. estimated that p16 overexpression and the presence of HPV were found in 85.2% of intraepithelial vaginal lesions and in 66.7% of vaginal squamous cell carcinomas. The authors also reported higher p16 overexpression in HPV-positive vaginal squamous cell carcinomas compared to HPV-negative ones (89.9% vs. 38.9%)<sup>(34)</sup>. All patients with HSIL/VaIN2/VaIN3 lesions require treatment<sup>(19)</sup>.

## Postępowanie zachowawcze (obserwacja)

Zwykle nie zaleca się leczenia zmian LSIL/VaIN1, gdyż są to zmiany łagodne, informują o infekcji HPV i cechują się wysokim wskaźnikiem spontanicznej regresji. W starszych badaniach donoszono, że zmiany wewnątrz nabłonkowe w pochwie ustępowały u 90% badanych kobiet<sup>(30)</sup>. Nowsze badania nie zawierają tak optymistycznych danych: Zhang i wsp. wskazują, że zmiany wewnątrz nabłonkowe wycofały się u 62% badanych kobiet<sup>(21)</sup>, natomiast Kim i wsp. informują, że do regresji zmian doszło jedynie u 48,8% kobiet<sup>(11)</sup>. W najnowszym badaniu Field i wsp. stwierdzają, że zachowawcze prowadzenie pacjentek z LSIL cechuje się 97-procentową skutecznością, natomiast 50% przypadków HSIL leczonych zachowawczo wymagało wdrożenia aktywnej terapii<sup>(33)</sup>. Obserwacja może być dobrym wyborem – szczególnie w przypadku młodszych pacjentek, jednak pod warunkiem ścisłego monitorowania oraz dobrej współpracy z pacjentką. Prowadzenie pacjentek z HSIL/VaIN2/3 pozostaje dylematem<sup>(10)</sup>. W rozstrzygnięciu, u których pacjentek należy leczyć VaIN, pomocne okazuje się barwienie immunologiczne p16 – jego negatywny wynik pozwala na zachowawcze prowadzenie pacjentki, natomiast wynik pozytywny informuje, że powinno się wdrożyć leczenie<sup>(19)</sup>. Bertoli i wsp. szacują, że nadekspresja p16 i obecność HPV występowały w 85,2% wewnątrz nabłonkowych zmian w pochwie i w 66,7% przypadków raka płaskonabłonkowego pochwy. Stwierdzają również, że nadekspresja p16 jest wyższa w rakach płaskonabłonkowych pochwy HPV-dodatnich w porównaniu z rakami płaskonabłonkowymi pochwy HPV-ujemnymi (89,9% vs 38,9%)<sup>(34)</sup>. Pacjentki ze zmianami typu HSIL/VaIN2/VaIN3 należy leczyć w każdym przypadku<sup>(19)</sup>.

## Leczenie farmakologiczne

Jedną z metod stosowanych w leczeniu VaIN jest stosowanie leków takich jak imikwimod<sup>(34)</sup>, 5-fluorouracyl (5-FU), kwas trichlorooctowy (*trichloroacetic acid*, TCA) czy estrogeny dopochwowe<sup>(9,35)</sup>. Imikwimod jest lekiem używanym w leczeniu kłykcin oraz nowotworów układu rozrodczego związanych z infekcją HPV<sup>(36)</sup>. Dotychczasowe badania na temat leczenia imikwimodem zmian wewnątrz nabłonkowych w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu wskazują na dobre efekty terapii<sup>(34,36,37)</sup>. Haidopoulos i wsp. uzyskali regresję zmian u 57% pacjentek z HG-VaIN/VaIN2/3/HSIL leczonych 5-procentowym imikwimodem podawanym dopochwowo podczas kolposkopii<sup>(38)</sup>. Lin i wsp. stosowali 250 mg 5-procentowego imikwimodu dopochwowo (na okolicę sklepienia pochwy) co 2 dni lub co najmniej 2 razy tygodniowo w warunkach ambulatoryjnych – minimum 12 dawek. Pacjentki obserwowano przez co najmniej 6 miesięcy. W grupie pacjentek z VaIN1, VaIN2, VaIN3 (LSIL oraz HSIL) regresję zmian uzyskano u 46,1%. Grupę tę podzielono na dwie podgrupy: VaIN1/LSIL oraz VaIN2/3/HSIL. W grupie pacjentek z wyższym stopniem neoplazji wewnątrz nabłonkowej w porównaniu z grupą pacjentek z niższym

## Pharmacotherapy

Therapy with imiquimod<sup>(34)</sup>, 5-fluorouracil (5-FU), trichloroacetic acid (TCA), and intravaginal estrogens is one of the methods used in the treatment of VaIN<sup>(9,35)</sup>. Imiquimod is a drug used for the treatment of genital condylomas associated with HPV infection<sup>(36)</sup>. Research to date on the treatment of cervical, vaginal and vulvar intraepithelial lesions with imiquimod indicates good treatment outcomes<sup>(34,36,37)</sup>. Haidopoulos et al. achieved remission in 57% of HG-VaIN/VaIN2/3/HSIL patients treated with 5% imiquimod administered intravaginally during colposcopy<sup>(38)</sup>. Lin et al. used 5% intravaginal imiquimod at a dose of 250 mg (in the region of vaginal vault) at 2-day intervals or at least twice a week in an outpatient setting (at least 12 doses). The patients were under follow-up for at least 6 months. Regression of lesions was achieved in 46.1% of patients with VaIN1, VaIN2, VaIN3 (LSIL and HSIL). The group was divided into two subgroups: VaIN1/LSIL and VaIN2/3/HSIL. Higher rates of lesion regression were observed in the group of patients with a higher grade of intraepithelial neoplasia compared to patients with lower-grade intraepithelial neoplasia, i.e. 66.6% and 35%, respectively<sup>(39)</sup>. Buck et al. used 5% imiquimod intravaginal cream at a dose of 250 mg at weekly intervals for 3 weeks in VaIN patients (LSIL, HSIL) (the first 4 patients enrolled in the study received imiquimod twice weekly). Regression of lesions was achieved in 86% of women<sup>(37)</sup>. Histological regression of lesions occurred in 80% of imiquimod-treated patients described by Tainio et al. Women received 14 doses of imiquimod in the form of vaginal suppositories for 8 weeks: 12.5 mg of imiquimod per week for the first 2 weeks of therapy, followed by 12.5 mg twice a week at 3–4 day intervals for the following 6 weeks<sup>(35)</sup>. Imiquimod seems a promising and safe treatment option for patients with HG-VaIN/HSIL, is likely to cause less adverse effects than other methods, and shows similar efficacy to that of vaporization<sup>(35)</sup>. Although the use of 5-FU in the treatment of multifocal lesions and recurrent VaIN is considered a good method, the compound acts superficially, with frequent recurrences after treatment<sup>(3)</sup>. Kim et al. mainly used 5-FU cream in their study; regression of lesions occurred in 46.2% of VaIN1/LSIL patients, 50% of VaIN2/HSIL patients and none of VaIN3/HSIL patients<sup>(11)</sup>. Trichloroacetic acid (TCA) is a keratolytic agent with proven efficacy in the treatment of HPV-induced lesions<sup>(40)</sup>. There are study reports on VaIN resolution in 71.4% of patients treated with intravaginal 50% TCA applied once a week for 1–4 weeks. Follow-up at 3-month intervals was continued for a year post-treatment in all patients<sup>(26)</sup>. Rhodes et al. used various treatment procedures: estrogens, 5-FU, CO<sub>2</sub> laser vaporization, wide lesion excision, loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or vaginectomy. The use of intravaginal estrogens alone showed high efficacy in HG-VaIN/

stopniem neoplazji wewnątrz nabłonkowej zaobserwowano wyższy odsetek regresji zmian – odpowiednio 66,6% i 35%<sup>(39)</sup>. Buck i wsp. aplikowali pacjentkom z VaIN (LSIL, HSIL) przez 3 tygodnie co tydzień dopochwowo 250 mg 5-procentowego kremu z imikwimodem (4 pierwszym włączonym do badania pacjentkom imikwimod aplikowano 2 razy tygodniowo). U 86% kobiet uzyskano regresję zmian po leczeniu<sup>(37)</sup>. W grupie pacjentek leczonych imikwimodem, które opisali Tainio i wsp., u 80% doszło do histologicznej regresji zmian. Kobiety otrzymały 14 dawek imikwimodu w postaci czopków dopochwowych przez okres 8 tygodni: 12,5 mg imikwimodu na tydzień w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, a następnie 12,5 mg 2 razy w tygodniu w odstępie 3–4 dni przez kolejne 6 tygodni<sup>(35)</sup>. Imikwimod wydaje się obiecującym i bezpiecznym sposobem leczenia HG-VaIN/HSIL i prawdopodobnie powoduje mniej działań niepożądanych w porównaniu z innymi metodami, a jego skuteczność jest podobna do skuteczności waporyzacji<sup>(35)</sup>. Stosowanie 5-FU w leczeniu zmian wielogniskowych oraz nawrotów VaIN jest uważane za dobrą metodę, związek ten jednak działa powierzchownie i po leczeniu często występują nawroty<sup>(3)</sup>. Kim i wsp. w swoim badaniu wykorzystywali głównie krem z 5-FU – do regresji zmian doszło u 46,2% kobiet z VaIN1/LSIL, u 50% kobiet z VaIN2/HSIL, nie nastąpiła ona zaś u żadnej pacjentki z VaIN3/HSIL<sup>(11)</sup>. Kwas trichlorooctowy (TCA) jest środkiem keratolitycznym, o wykazanym działaniu w leczeniu zmian wywołanych przez HPV<sup>(40)</sup>. Istnieją wyniki badań informujące o ustąpieniu VaIN u 71,4% kobiet leczonych 50-procentowym TCA aplikowanym dopochwowo co tydzień przez okres 1–4 tygodni. Wszystkie pacjentki były kontrolowane co 3 miesiące przez rok po zakończeniu leczenia<sup>(26)</sup>. Rhodes i wsp. stosowali różne procedury leczenia: estrogeny, 5-FU, laserową waporyzację CO<sub>2</sub>, szerokie wycięcie zmiany, procedurę pętli elektrochirurgicznej (*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP) lub wycięcie pochwy. U pacjentek z HG-VaIN/HSIL zastosowanie samych estrogenów podawanych wewnątrz pochwy cechowało się dużą skutecznością w porównaniu z leczeniem skojarzonym (estrogen + inna metoda) i w porównaniu z zastosowaniem innych metod leczniczych – do cofnięcia zmian bądź wyleczenia doszło odpowiednio u 90% (estrogeny), 81,3% (metoda skojarzona – estrogen + inna metoda) i 71,4% (inna metoda, leczenie bez estrogenów) pacjentek<sup>(36)</sup>.

### Metody destrukcyjne

Do leczenia zmian VaIN w szczytce pochwy można zastosować brachyterapię wewnątrz pochwową, jednak badania na temat wykorzystania tej metody w leczeniu VaIN są nieliczne. Nie istnieją zalecenia, wytyczne ani rekomendacje dotyczące terapii wewnątrz nabłonkowych zmian w obrębie pochwy przy użyciu tej metody, jednak nadaje się ona szczególnie do leczenia mnogich, rozproszonych ognisk. Często stosuje się schemat leczenia podobny do stosowanego w patologii szyjki

HSIL pacjentów porównano do kombinacji terapii (estrogen + inna metoda) lub innych modalności terapeutycznych – regresja zmian lub wyleczenie zostało zgłoszone dla 90% (estrogeny), 81,3% (kombinacja: estrogeny + inna metoda), oraz 71,4% (inna metoda: bez estrogenów) pacjentów, odpowiednio<sup>(36)</sup>.

### Destructive methods

Although intravaginal brachytherapy may be used in the treatment of VaIN lesions in the vaginal vault, studies using this method in VaIN patients are sparse. There are no recommendations or guidelines for treating vaginal intraepithelial lesions using this method; however, it seems particularly useful in the treatment of multiple, disseminated lesions. A regimen similar to the one used in cervical pathologies is often used (irradiation dose of 70 Gy, 35 doses); however, efficacy was also reported for methods using Ir-192 high-dose-rate (HDR) brachytherapy in patients with VaIN<sup>(41,42)</sup>. Fraction doses are usually lower compared to those used in vaginal cancer: 40 Gy in 8 fractions twice a week (35–40 Gy given in fractions of 4.5–8.5 Gy). The dose is usually specified about 5 mm from the applicator surface<sup>(41,42)</sup>. The estimated efficacy of this treatment is over 80%<sup>(40)</sup>. Most studies on vaginal brachytherapy in HG-VaIN/HSIL report recurrence rates of 0% to up to 14%<sup>(10)</sup>. In 2019, Barcellini et al. published a study in a group of 14 women (mean age 60.5 years, mean follow-up 33.7 months) with VaIN3/HSIL receiving Ir-192 HDR brachytherapy, including 6, 3, and 1 women after hysterectomy due to cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia and mild disease, respectively. The treatment was administered twice a week for 15 days, with a mean dose of 35 Gy. Adjuvant treatment with suppositories containing hyaluronic acid and/or vitamin E was used. Patients were monitored for 6 weeks post-treatment, then evaluated at 3-month intervals for the first year, and then twice a year. The treatment was well-tolerated, with rare cases of acute toxicity, which mainly involved urological symptoms. Late adverse effects (vaginal stricture) occurred in 4 patients<sup>(43)</sup>. Despite high cure rates, it should be borne in mind that external radiotherapy and brachytherapy can be a risk factor of vaginal dysplasia<sup>(10)</sup>. CO<sub>2</sub> laser vaporization is a method of choice<sup>(35)</sup>. Ablation and/or excision of lesions may be performed during CO<sub>2</sub> laser treatment<sup>(8,10,31)</sup>. CO<sub>2</sub> laser vaporization is a good treatment option for vaginal lesions located at sites other than the vaginal vault and is preferred for sexually active women<sup>(10,44)</sup>. Studies have shown high therapeutic efficacy – 46–86% after one cycle of laser vaporization<sup>(10,22,45)</sup>. The procedure should be performed at a depth of 1.5 mm to affect the full thickness of the epithelium<sup>(10)</sup>. Laser vaporization may be one of treatment options for VaIN in women after hysterectomy as it has many advantages such as precision, repeatability, few adverse effects, and minimal blood loss<sup>(10)</sup>. Kim et al.



macy – dawka promieniowania 70 Gy, 35 dawek, chociaż opisywane są też skuteczne metody leczenia VaIN za pomocą samodzielnej brachyterapii wysokodawkowej (*high-dose-rate*, HDR) Ir 192<sup>(41,42)</sup>. Najczęściej dawki frakcyjne są mniejsze niż w przypadku leczenia raka pochwy i wynoszą 40 Gy w 8 frakcjach 2 razy w tygodniu (35–40 Gy po 4,5–8,5 Gy na frakcję). Dawka jest zazwyczaj specyfikowana około 5 mm od powierzchni aplikatora<sup>(41,42)</sup>. Skuteczność takiego leczenia ocenia się na ponad 80%<sup>(40)</sup>. Większość badań dotyczących brachyterapii pochwy w HG-VaIN/HSIL wskazuje, że odsetek nawrotów wynosi od 0% do maksymalnie 14%<sup>(10)</sup>. W 2019 roku Barcellini i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowadzonego w grupie 14 kobiet (średni wiek 60,5 roku, średni czas obserwacji 33,7 miesiąca) z VaIN3/HSIL leczonych HDR Ir 192, z których 6 przeszło histerektomię z powodu raka szyjki macicy, 3 z powodu wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy, 1 z powodu łagodnego schorzenia. Leczenie prowadzono 2 razy w tygodniu przez 15 dni, średnia otrzymana dawka wynosiła 35 Gy. Wspomagająco stosowano dopochwowo czopki z kwasem hialuronowym i/lub witaminą E. Pacjentki obserwowano przez 6 tygodni po leczeniu, a następnie badano co 3 miesiące przez pierwszy rok, później zaś 2 razy w roku. Chore dobrze tolerowały leczenie – ostra toksyczność była rzadka i obejmowała głównie problemy urologiczne. Późne działanie niepożądane – zwężenie pochwy – pojawiło się u 4 pacjentek<sup>(43)</sup>. Mimo dużego odsetka wyleczeń należy mieć na uwadze, że radioterapia zewnętrzna oraz brachyterapia bywają czynnikiem ryzyka rozwoju dysplazji pochwy<sup>(10)</sup>. Laserowa waporyzacja CO<sub>2</sub> stanowi metodę z wyboru<sup>(35)</sup>. Podczas leczenia laserem CO<sub>2</sub> można wykonać ablację i/lub wycięcie zmian<sup>(8,10,31)</sup>. Laserowa waporyzacja CO<sub>2</sub> jest dobrym sposobem leczenia zmian pochwy w lokalizacjach innych niż szczyt pochwy i jest preferowana w przypadku kobiet aktywnych seksualnie<sup>(10,44)</sup>. Badania wskazują na dużą skuteczność leczenia – 46–86% po jednym cyklu laserowej waporyzacji<sup>(10,22,45)</sup>. Aby zadziałać na całą grubość zmienionego nabłonka, zabieg wykonuje się na głębokości 1,5 mm<sup>(10)</sup>. Laserowa waporyzacja może być jedną z metod leczenia VaIN u kobiet po histerektomii, która ma wiele zalet, takich jak precyzja wykonania, powtarzalność zabiegu, mniejsza liczba działań niepożądanych, minimalna utrata krwi<sup>(10)</sup>. Kim i wsp. przy użyciu laserowej waporyzacji z dobrym skutkiem leczyli VaIN u chorych po histerektomii wykonanej z powodu różnych schorzeń. Wykazali, że wiek poniżej 48. roku życia oraz VaIN w przedsionku pochwy były czynnikami ryzyka nawrotu choroby po zastosowaniu laserowej waporyzacji<sup>(27)</sup>. Wang i wsp. oceniali efekt leczenia laserową waporyzacją u kobiet z VaIN średnio przez 22,8–27,8 miesiąca po zakończeniu terapii. Pacjentki zostały podzielone na dwie grupy: kobiety, które przeszły histerektomię z powodu CIN, oraz kobiety, które przeszły histerektomię z powodu raka szyjki macicy. Po zastosowanym leczeniu wśród kobiet po histerektomii z powodu CIN do remisji doszło u 85,7%, natomiast wśród pacjentek po histerektomii z powodu raka szyjki macicy – u 54,5%. Po leczeniu u 61,8% pacjentek utrzymywała się infekcja HR-HPV<sup>(45)</sup>. Tainio i wsp. podają, że całkowita remisja po leczeniu laserem wystąpiła aż u 90% chorych

successfully treated VaIN in patients after hysterectomy due to various indications using laser vaporization. The authors showed that age <48 years and VaIN in the vaginal vestibule were risk factors for recurrence after laser vaporization<sup>(27)</sup>. Wang et al. assessed treatment outcomes in women with VaIN treated with laser vaporization for an average of 22.8–27.8 months after the end of therapy. Patients were classified into two groups: women after hysterectomy due to CIN, and women after hysterectomy due to cervical cancer. The treatment resulted in remission in 85.7% of women after hysterectomy for CIN and 54.5% of women after hysterectomy for cervical cancer. HR-HPV infection persisted in 61.8% of patients after treatment<sup>(45)</sup>. Tainio et al. reported total remission after laser treatment in up to 90% of patients<sup>(35)</sup>. Bogani et al. used laser treatment in a group of 204 patients with VaIN. Ablation and laser resection were performed in 82.8% and 17.2% of patients, respectively. The mean follow-up period was 65 months, recurrence was observed in 17.1% of patients after resection and 18.6% of patients after laser ablation<sup>(32)</sup>.

### Surgical treatment

Surgical treatment of VaIN involves the use of LEEP or partial/total vaginectomy. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) is a surgical technique used for partial upper colpectomy in the treatment of HG-VaIN/HSIL<sup>(30)</sup>. During the procedure, vaginal mucosa and part of the submucosal tissue are excised with minimal tissue damage in the line of LEEP action. Compared to vaginectomy, LEEP is a shorter procedure and also enables sample collection for histopathology<sup>(31,46)</sup>. There are only few studies assessing LEEP in the treatment of VaIN. Fanning et al. successfully used LEEP in women with VaIN. The patients underwent follow-up cytology at 1 and 4 weeks post-surgery, and then every 3 months for about 1.8 years. None of the post-hysterectomy patients treated with LEEP had recurrence<sup>(46)</sup>. Terzakis et al. used a LEEP unit with at least 80 W output in 23 patients with VaIN. Therapeutic efficacy was assessed at 12 and 24 months after treatment completion. At 12 months, response to treatment was observed in 86.96% of patients, whereas recurrence was observed in 13.04% of patients. At 24 months, recurrent VaIN was reported in 25% of patients<sup>(31)</sup>. Partial or total vaginectomy is one of treatment options for precancerous and cancerous lesions. Total vaginectomy is not recommended, especially in sexually active women and should be limited to elderly women or patients after treatment failure with other methods<sup>(10,44)</sup>. Upper vaginectomy is a treatment of choice in patients with VaIN3/HSIL and those with VaIN in the scar after hysterectomy due to cervical cancer<sup>(10,44,47)</sup>. Indermaur et al. observed no VaIN recurrence in 88% of patients included in a 25-month follow-up<sup>(47)</sup>. Bahti et al. considered partial vaginectomy to be a safe

leczonych tą metodą<sup>(35)</sup>. Bogani i wsp. zastosowali leczenie laserowe w grupie 204 pacjentek z VaIN. U 82,8% chorych włączonych do badania wykonano ablację, u pozostałych 17,2% wycięcie zmian laserem. Pacjentki obserwowano średnio przez 65 miesięcy, nawroty odnotowano u 17,1% pacjentek po wycięciu i u 18,6% pacjentek po laserowej ablacji<sup>(32)</sup>.

### Leczenie operacyjne/chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne VaIN polega na zastosowaniu LEEP lub częściowym/całkowitym wycięciu pochwy. Procedura pętli elektrochirurgicznej (LEEP) jest metodą chirurgiczną stosowaną do częściowej górnej kolpektomii w leczeniu HG-VaIN/HSIL<sup>(30)</sup>. Podczas zabiegu wycina się błonę śluzową pochwy oraz część tkanki podśluzówkowej, z minimalnym uszkodzeniem tkanek w linii działania LEEP. Zabieg LEEP w porównaniu z waginectomią trwa krócej i również zapewnia pozyskanie materiału histopatologicznego<sup>(31,46)</sup>. Istnieje niewielka liczba badań oceniających zastosowanie LEEP w leczeniu VaIN. Fanning i wsp. stosowali LEEP u kobiet z VaIN z dobrym skutkiem. Po zabiegu u pacjentek wykonywano kontrolną cytologię w 1. i 4. tygodniu po operacji, a następnie co 3 miesiące, średnio przez 1,8 roku. U żadnej pacjentki leczonej LEEP po wcześniejszej histerektomii nie doszło do nawrotu choroby<sup>(46)</sup>. Terzakis i wsp. zastosowali u 23 pacjentek z VaIN leczenie pętlą elektrochirurgiczną o mocy minimum 80 W. Skuteczność terapii oceniano po 12 i 24 miesiącach od zakończenia leczenia. Po 12 miesiącach 86,96% pacjentek odpowiedziało na leczenie, u 13,04% doszło zaś do nawrotu choroby. Po 24 miesiącach nawrót VaIN zaobserwowano u 25% pacjentek<sup>(31)</sup>. Jedną z opcji leczenia zmian przednowotworowych i nowotworowych jest waginectomia – częściowa bądź całkowita. Całkowita waginectomia nie jest procedurą zalecaną, zwłaszcza u kobiet aktywnych seksualnie, i powinna być zarezerwowana dla grupy kobiet w starszym wieku lub leczonych bez powodzenia innymi metodami<sup>(10,44)</sup>. Waginectomia górnej części pochwy jest leczeniem z wyboru u kobiet z VaIN3/HSIL oraz ze zmianami VaIN w bliźnie po histerektomii wykonanej z powodu raka szyjki macicy<sup>(10,44,47)</sup>. Indermaur i wsp. nie zaobserwowali nawrotu VaIN u 88% pacjentek poddanych obserwacji przez 25 miesięcy<sup>(47)</sup>. Bahti i wsp. uważają częściową waginectomię za bezpieczną i skuteczną metodę leczenia VaIN. W swoim badaniu przedstawili wynik obserwacji 20 pacjentek (13 po operacji z powodu raka szyjki macicy lub CIN, 7 po operacji z powodu łagodnych schorzeń), u których wykonano częściową waginectomię z powodu VaIN<sup>(48)</sup>. U pacjentek po histerektomii, u których często dochodzi do nawrotu VaIN w szczycie pochwy, należy rozważyć wykonanie górnej częściowej waginectomii<sup>(49)</sup>.

### Konflikt interesów

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

and effective procedure for VaIN. They presented their follow-up results in 20 patients (13 patients after surgery due to cervical cancer or CIN, 7 patients after surgery due to mild conditions) after partial vaginectomy due to VaIN<sup>(48)</sup>. Partial upper vaginectomy should be considered in post-hysterectomy patients with recurrent VaIN in the vaginal vault<sup>(49)</sup>.

### 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. Ljubojevic S, Skerlev M: HPV-associated diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32: 227–234.
2. Audet-Lapointe P, Body G, Vauclair R et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 232–239.
3. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al.: Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 363–369.
4. Aho M, Vesterinen E, Meyer B et al.: Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68: 195–197.
5. He Y, Wu Y, Zhao Q et al.: [Clinical analysis of patients underwent hysterectomy for stage I cervical cancer or high grade cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015; 50: 516–521.
6. Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH et al.: A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 410.e1–410.e6.
7. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 93–99.
8. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N et al.; Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV): High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 818–824.
9. Gurumurthy M, Cruickshank ME: Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16: 306–312.
10. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutic dilemma. *Anticancer Res* 2013; 33: 29–38.
11. Kim MK, Lee IH, Lee KH: Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e6.
12. So KA, Hong JH, Hwang JH et al.: The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 232–237.
13. Zeligs KP, Byrd K, Tarney CM et al.: A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1223–1230.
14. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M et al.: Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 113.e1–113.e5.
15. Thorwald J: *Ginekologdzy*. Marginesy, Warszawa 2016.
16. Nayar R, Wilbur DC. *The Pap Test and Bethesda* 2014. “The reports of my demise have been greatly exaggerated” (after quotation from Mark Twain). *Acta Cytol* 2015; 59: 121–132.

17. 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.
18. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N et al.: Abnormal Pap smear and diagnosis of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1827.
19. Khan MJ, Massad LS, Kinney W et al.: A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: 119–125.
20. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al.; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 147–172.
21. Zhang J, Chang X, Qi Y et al.: A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 133: 80–83.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Human Papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 258–261.
23. Bansal M, Austin RM, Zhao C: Correlation of histopathologic follow-up findings with vaginal human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion Papanicolaou test results. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1545–1549.
24. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A et al.: Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 424–430; discussion 430–432.
25. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 188–191.
26. Lin H, Huang EY, Chang HY et al.: Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 651–654.
27. Kim HS, Park NH, Park IA et al.: Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 196–202.
28. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S et al.: Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 507–510.
29. Cong Q, Song Y, Wang Q et al.: A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5894801.
30. Massad LS: Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12: 16–19.
31. Terzakis E, Androutopoulos G, Zygouris D et al.: Loop electro-surgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31: 392–394.
32. Bogani G, Ditto A, Martinelli F et al.: LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers Surg Med* 2018; 50: 933–939.
33. Field A, Bhagat N, Clark S et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study of treatment and outcomes among a cohort of UK women. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24: 43–47.
34. Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FL et al.: Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer* 2019; 145: 78–86.
35. Tainio K, Jakobsson M, Louvanto L et al.: Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia – imiquimod, laser vaporisation and expectant management. *Int J Cancer* 2016; 139: 2353–2358.
36. Rhodes HE, Chenevert L, Munsell M: Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3): comparing clinical outcomes of treatment with intravaginal estrogen. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 115–121.
37. Buck HW, Guth KJ: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7: 290–293.
38. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A et al.: Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 898–902.
39. Lin CT, Qiu JT, Wang CJ et al.: Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 533–538.
40. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M et al.: Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390–392.
41. Song JH, Lee JH, Lee JH et al.: High-dose-rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat* 2014; 46: 74–80.
42. MacLeod C, Fowler A, Dalrymple C et al.: High-dose-rate brachytherapy in the management of high-grade intraepithelial neoplasia of the vagina. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 74–77.
43. Barcellini A, Lecchi M, Tenconi C et al.: High-dose-rate brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a dosimetric analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11: 146–151.
44. Atay V, Muhcu M: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Therap* 2007; 5: 19–28.
45. Wang Y, Kong WM, Wu YM et al.: Therapeutic effects of laser vaporization for vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy due to premalignant and malignant lesions. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1740–1747.
46. Fanning J, Manahan KJ, McLean SA: Loop electro-surgical extension procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1382–1385.
47. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV et al.: Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 577–580.
48. Bhati P, Samynathan K, Sebastian A et al.: Proximal partial vaginectomy for vaginal intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69 Suppl 2: 160–164.
49. Diakomanolis E, Rodolakis A, Boulgaris Z et al.: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 17–20.

Anna Markowska<sup>1</sup>, Jakub Żurawski<sup>2</sup>, Paweł Kurzawa<sup>3</sup>, Wiesława Bednarek<sup>4</sup>,  
Anna Gryboś<sup>5</sup>, Janina Markowska<sup>6</sup>

Received: 08.11.2019

Accepted: 15.11.2019

Published: 29.11.2019

## Rola witamin antyoksydacyjnych w rozwoju mięśniaków macicy – przegląd piśmiennictwa

### Role of antioxidant vitamins in the development of uterine fibroids: a literature review

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

<sup>2</sup> Zakład Immunobiochemii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>3</sup> Katedra Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>4</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>5</sup> Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>6</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej, Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

<sup>1</sup> Department of Perinatology and Women's Health, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

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

<sup>3</sup> Department of Clinical Pathology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>4</sup> Chair and Clinic of Gynecologic Oncology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>5</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Health Sciences, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

<sup>6</sup> Division of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

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

#### Streszczenie

Witaminy A, C, D i E należą do grupy antyoksydantów wykazujących związek z aktywnością przeciwnowotworową. Mięśniaki macicy stanowią grupę łagodnych monoklonalnych nowotworów o zróżnicowanej etiopatogenezie (mutacje w genach, zaburzenia hormonalne, zmiany dotyczące dróg sygnałowania, cytokin oraz czynników proangiogennych). W ostatnich latach zwrócono uwagę na plejotropową rolę witamin antyoksydacyjnych. Biorą one udział w zmniejszaniu liczby uszkodzeń DNA powodowanych działaniem wolnych rodników, hamowaniu proliferacji komórek i angiogenezy, stymulują apoptozę, a także obniżają aktywność metaloproteinaz, co wpływa na hamowanie ruchliwości komórek związanej z rozstawem procesów rozrostowych. Wykazano także możliwość eradykowania przez nie komórek macierzystych raka, będących przyczyną oporności nowotworów na terapię. Poza tym niektóre spośród nich wpływają na liczne drogi sygnałowania komórkowego oraz ekspresję innych genów. Wyniki badań dotyczące wpływu witamin antyoksydacyjnych na rozwój mięśniaków są w znacznej mierze rozbieżne. Przeprowadzone badania kohortowe (NHANES i Black Women's Health Study) również nie dały jednoznacznych wyników. Uważa się jednak, że wyższe stężenia witaminy A, C i D mogą wpływać hamująco na rozwój mięśniaków, w przeciwieństwie do witaminy E, której rola jest niejednoznaczna.

**Słowa kluczowe:** mięśniaki macicy, witaminy antyoksydacyjne: A, C, D, E

#### Abstract

Vitamins A, C, D and E are antioxidants, which are associated with anticarcinogenic activity. Uterine fibroids are a group of benign monoclonal neoplasms of various etiology and pathogenesis (gene mutations, hormonal disturbances, and changes in signaling pathways, cytokines and proangiogenic factors). In recent years, the pleiotropic role of antioxidant vitamins has caught attention. They contribute to the reduction of the amount of DNA damage caused by free oxygen radicals and inhibition of cell proliferation and angiogenesis; they also stimulate apoptosis and decrease metalloproteinase activity, which decreases cell mobility associated with the spread of neoplasms. It has also been demonstrated that antioxidant vitamins are able to eradicate cancer stem cells, which are responsible for cancer treatment resistance. Apart from that, some of them affect numerous signaling pathways and the expression of other genes. The results of different studies concerning the impact of antioxidant vitamins on the development of uterine fibroids are inconsistent to a large extent. Cohort studies (NHANES and Black Women's Health Study) did not produce any definitive results either. However, it is believed that higher levels of vitamins A, C and D may inhibit the development of uterine fibroids, unlike vitamin E, whose role is unclear.

**Keywords:** uterine fibroids, antioxidant vitamins: A, C, D, E

## WSTĘP

**E**tiopatogeneza rozwoju mięśniaków macicy – łagodnych monoklonalnych nowotworów – jest niezwykle heterogenna. Biorą w niej udział hormony płciowe (estrogeny i progesteron), cytokiny i czynniki wzrostu, macierz pozakomórkowa, komórki macierzyste, a także mutacje w genach<sup>(1-4)</sup>.

Udowodniono, że rozwój wielu nowotworów złośliwych, a także mięśniaków macicy wiąże się ze stresem oksydacyjnym<sup>(5-8)</sup>. Stres oksydacyjny jest stanem zaburzeń homeostazy między tworzeniem wolnych rodników a wydolnością przeciwutleniającą organizmu. Wytwarzanie wolnych rodników odbywa się również w trakcie fizjologicznych, ściśle kontrolowanych czynności organizmu: wzrostu, proliferacji i różnicowania komórek oraz apoptozy. Nadmierna produkcja wolnych rodników (reaktywnych form tlenu – RFT) uszkadza komórki i tkanki, powodując nieprawidłowości w strukturze DNA, zaburzenia w drogach sygnalowania i czynnikach transkrypcyjnych (jądrowy czynnik transkrypcyjny – *nuclear factor kappa B*, NF-κB), co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju nowotworu<sup>(5,6)</sup>.

W systemie obrony przed aktywnością RFT udział biorą mechanizmy antyoksydacyjne organizmu. Należą do nich enzymy antyoksydacyjne, np. peroksydaza glutationowa, katalaza i dysmutaza ponadtlenkowa, ale również systemy nieenzymatyczne: glutation i witaminy antyoksydacyjne<sup>(9-11)</sup>.

Witaminy stanowią grupę związków organicznych o działaniu plejotropowym, niezbędnym do prawidłowego metabolizmu i funkcji organizmu. Wykazano, że cechują się aktywnością przeciwzapalną, a także korzystnie wpływają na przebieg różnych nowotworów złośliwych<sup>(12-15)</sup>.

Do witamin antyoksydacyjnych należą witaminy A, C, D i E<sup>(16,17)</sup>. W badaniach wykazano, że osoczowe stężenia witamin antyoksydacyjnych mają związek z rozwojem mięśniaków. Dane te są jednak niejednoznaczne<sup>(18-20)</sup>.

## WITAMINA A

Jest rozpuszczalna w tłuszczach; do organizmu dostarczana jest z pożywieniem. Należy do retinoidów, które w sposób bezpośredni lub w wyniku metabolizmu modulują receptory jądrowe komórki, powodując transkrypcję wielu genów, wpływając na różnicowanie się komórek i procesy odpornościowe w całym organizmie. Znane są dwa typy receptorów retinoidów: RAR (*retinoic acid receptors*) – receptory dla kwasu retinowego i RXR (*retinoid X receptors*) – receptory retinoidowe X. Na liczbę receptorów wpływają ekspresja czynników wzrostowych komórki, ekspresja innych genów (np. z rodziny witaminy D<sub>3</sub>) lub toczący się proces zapalny. Witamina A może reagować z RFT w sposób pośredni, co stanowi również o jej aktywności antyoksydacyjnej<sup>(17,21,22)</sup>. Boettger-Tong i wsp. jako pierwsi zidentyfikowali w badaniach *in vitro* obecność receptorów RAR i RXR w mięśniach gładkich macicy<sup>(23)</sup>. Dodanie do hodowli retinoidów (*all-trans retinoic acid*, ATRA) hamowało proliferację zarówno komórek prawidłowych mięśni macicy, jak i mięśniaka.

## INTRODUCTION

**T**he etiology and pathogenesis of uterine fibroids – benign monoclonal neoplasms – is highly heterogeneous. Sex hormones (estrogens and progesterone), cytokines and growth factors, extracellular matrix, stem cells and gene mutations are involved<sup>(1-4)</sup>.

It has been proven that the development of many cancers and uterine fibroids is associated with oxidative stress<sup>(5-8)</sup>. Oxidative stress is a state of disordered homeostasis between the production of free radicals and the antioxidation efficiency of the body. Free radicals are also produced as a result of physiological, strictly controlled body functions such as cell growth, proliferation, differentiation and apoptosis. Excessive production of free radicals (reactive oxygen species, ROS) damages cells and tissues, causing abnormalities in DNA structure, in signaling pathways and transcription factors (nuclear factor kappa B, NF-κB), which, consequently, can lead to the development of cancer<sup>(5,6)</sup>.

Antioxidant mechanisms of the body are involved in the defense against ROS activity. These include antioxidant enzymes such as, for example, glutathione peroxidase, and superoxide catalase and dismutase; in addition, non-enzymatic agents are involved such as glutathione and antioxidant vitamins<sup>(9-11)</sup>.

Vitamins are a group of organic compounds with pleiotropic effects essential for the normal metabolism and function of the body. It has been demonstrated that vitamins display anti-inflammatory activity and improve the course of various cancers<sup>(12-15)</sup>.

Antioxidant vitamins include vitamins A, C, D and E<sup>(16,17)</sup>. Research has shown that plasma levels of antioxidant vitamins are linked to the development of fibroids. These data, however, are not definitive<sup>(18-20)</sup>.

## VITAMIN A

Vitamin A is a fat-soluble vitamin and is supplied to the body in the diet. It belongs to the group of retinoids, which modulate nuclear receptors either directly or as a result of metabolism, causing the transcription of many genes, affecting cell differentiation and immune processes in the whole body. Two types of retinoid receptors are known: retinoic acid receptors (RAR) and retinoid X receptors (RXR). The number of receptors is affected by the expression of cellular growth factors, expression of other genes (e.g. vitamin D<sub>3</sub> genes) or active inflammation. Vitamin A can react with ROS in an indirect way, which also supports its antioxidant activity<sup>(17,21,22)</sup>.

Boettger-Tong et al. were the first to identify the presence of RAR and RXR receptors in the smooth muscles of the uterus on *in vitro* studies<sup>(23)</sup>. The addition of retinoids (*all-trans retinoic acid*, ATRA) to a cell culture inhibited the proliferation of both normal uterine muscle cells and those of a fibroid. However, this response was limited to the time

Odpowiedź ta była jednak ograniczona do czasu podawania retinoidu. Raport ten wskazuje jednak na związek pomiędzy rozwojem mięśniaka a podażą retinoidów. W badaniach tkanek macicy pochodzących od operowanych kobiet oznaczono stężenia karotenoidów należących do grupy prowitaminy A. Stwierdzono ich zróżnicowaną obecność w różnych patologiach macicy oraz różnych fazach cyklu miesięcznego. Dane te wspierają również rolę witaminy A w rozwoju mięśniaków<sup>(24)</sup>. Martin i wsp. przedstawili analizę amerykańskiego badania NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), obejmującą 887 kobiet w wieku 20–49 lat, dotyczącą wpływu składników odżywczych na rozwój mięśniaków macicy. Stwierdzono istotną statystycznie zależność ( $p = 0,02$ ) między zwiększonym spożyciem witaminy A a obniżonym ryzykiem rozwoju mięśniaków. Dane te uzyskano na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez kobiety<sup>(25)</sup>. Badanie prospektywne (Black Women's Health Study) nad rolą witaminy A w rozwoju mięśniaków u 6627 amerykańskich kobiet oparto na analizie danych uzyskanych w badaniach ultrasonograficznym i histologicznym po operacji. W odniesieniu do części spośród tych kobiet wyniki wskazują, że to witamina A ma właściwości hamujące rozwój mięśniaków, a nie związki należące do prowitamin A (karotenoidy)<sup>(26)</sup>.

### WITAMINA C (KWAS ASKORBINOWY)

Jest rozpuszczalna w wodzie. W płynach ustrojowych występuje w postaci anionu askorbinowego. Jej źródłem dla człowieka jest pożywienie.

Witamina C cechuje się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi: zmiata wolne rodniki, wykazuje działanie przeciwzapalne, wpływa na przekazywanie sygnałowania komórkowego i cykl komórkowy, zmniejsza liczbę uszkodzeń DNA indukowanych przez RFT, a także moduluje jego naprawę. Bierze udział w regeneracji innych antyoksydantów:  $\beta$ -karotenu i  $\alpha$ -tokoferolu z ich postaci rodnikowych. Wykazano, że witamina C w wyższych stężeniach może mieć aktywność prooksydacyjną<sup>(27,28)</sup>.

Badania z ostatnich lat wykazały, że witamina C może eradykować komórki macierzyste raka (*cancer stem cells*, CSCs), będące przyczyną oporności nowotworów złośliwych na leczenie<sup>(29)</sup>.

Wyniki badań dotyczących związku witaminy C z rozwojem lub redukcją rozmiaru istniejących mięśniaków są niejednoznaczne. Według włoskiego epidemiologa Parazziniego i wsp. skład diety wpływa na rozwój mięśniaków. Wyniki elektronicznych baz danych opracowane przez tych uczonych wskazują, że spożycie owoców i warzyw zielonych wywiera wpływ ochronny na rozwój mięśniaków, jednak przyjmowanie witaminy C nie wykazuje takiego związku<sup>(20)</sup>. Wise i wsp. zaobserwowali, że spożycie owoców cytrusowych (źródło witaminy C) wpływało na niższą zachorowalność na mięśniaki macicy (skorygowany iloraz ryzyka – *incidence rate ratio*, IRR 0,92,  $p = 0,01$ )<sup>(26)</sup>.

Wspomniane już w tym artykule badanie NHANES z udziałem kobiet z mięśniakami macicy potwierdzonymi w badaniu ultrasonograficznym lub w histopatologicznym po operacji wskazuje nie tylko na istotną zależność między niskim

when the retinoid was being administered. Nevertheless, this study indicates an association between the development of a fibroid and the supply of retinoids. In a study on uterine tissues collected during surgery, the levels of carotenoids belonging to the provitamin A group were assayed. Varying degrees of presence of these compounds were observed in different pathologies of the uterus and phases of the menstrual cycle. These data also support the role of vitamin A in the development of fibroids<sup>(24)</sup>.

Martin et al. presented an analysis of the U.S. NHANES study (National Health and Nutrition Examination Survey) covering 887 women aged 20–49 years, regarding the influence of nutrients on the development of uterine fibroids. A statistically significant relationship was found ( $p = 0.02$ ) between increased vitamin A consumption and reduced fibroid risk. These data were obtained through a questionnaire completed by the women<sup>(25)</sup>. A prospective study on the role of vitamin A in the development of uterine fibroids in 6,627 American women (Black Women's Health Study) was based on ultrasound and postoperative histologic data. The results for some of these women indicate that it is vitamin A that inhibits the development of fibroids, not provitamin A compounds (carotenoids)<sup>(26)</sup>.

### VITAMIN C (ASCORBIC ACID)

Vitamin C is a water-soluble vitamin. It occurs in body fluids in the form of ascorbate anion. Food is the source of vitamin C for humans.

Vitamin C is characterized by strong antioxidant properties: it removes free radicals, displays anti-inflammatory activity, affects cellular signaling and cell cycle, reduces the amount of DNA damage induced by ROS and modulates DNA repair. It also takes part in the regeneration of other antioxidants:  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol from their radical forms. It has been demonstrated that higher levels of vitamin C may have pro-oxidant properties<sup>(27,28)</sup>.

Research from recent years demonstrated that vitamin C can eradicate cancer stem cells (CSC), which are the cause of cancer treatment resistance<sup>(29)</sup>.

The results of research on the relationship between vitamin C and the development or reduction in the size of existing fibroids are inconclusive. According to the Italian epidemiologist Parazzini and his team, the composition of the diet affects the development of fibroids. The researchers analyzed electronic databases and found that fruit and green vegetable consumption has a protective effect against the development of fibroids; however, the intake of vitamin C does not show such an association<sup>(20)</sup>. Wise et al. observed that the consumption of citrus fruit (source of vitamin C) reduced the incidence of uterine fibroids (incidence rate ratio, IRR 0.92,  $p = 0.01$ )<sup>(26)</sup>.

The NHANES study already mentioned in this article involving women with uterine fibroids confirmed on ultrasound or postoperative histopathologic examination indicates a significant relationship between a low serum

surowiczym stężeniem witaminy A a wzrostem mięśniaków, ale także na jego związek – choć nieistotny statystycznie – z niskim stężeniem surowiczym witaminy C<sup>(25)</sup>.

Wyniki przedstawionych powyżej badań również wymagałyby rozwinięcia w dalszych analizach naukowych.

## WITAMINA D

Jej źródła to pożywienie oraz synteza w skórze pod wpływem światła słonecznego (UV o długości fali 295–375 nm). Z pobranej witaminy D na skutek zmian enzymatycznych w tkankach organizmu powstaje aktywny biologicznie metabolit – kalcytriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25-dihydroksycholekalcyferol). Działanie witaminy D obejmuje dwie drogi: wpływ pozagenomowy na liczne szlaki sygnałowania poprzez aktywację kinaz tyrozynowych oraz wpływ genomowy poprzez jądro receptor tej witaminy (*vitamin D receptor*, VDR), co wiąże się z regulacją ekspresji wielu genów<sup>(30)</sup>.

W licznych pracach wykazano przeciwnowotworową aktywność witaminy D. Wywiera ona działanie pleiotropowe, obejmujące następujące mechanizmy:

- hamowanie proliferacji komórkowej poprzez supresyjny wpływ na cytokiny zależne od kinaz, co skutkuje zatrzymaniem cyklu komórkowego na skutek utraty zdolności fosforylacji białek niezbędnych do przechodzenia w kolejne fazy cyklu;
- hamowanie angiogenezy poprzez stymulowanie endoteliny 1 (ET-1) i hamowanie ekspresji proangiogennej interleukiny 8 (IL-8);
- aktywację apoptozy poprzez związek z ekspresją BCL-2 i BAX;
- supresję aktywności metaloproteinaz, co ma związek z hamowaniem ruchliwości komórek poprzez białka adhezyjne<sup>(30–32)</sup>.

Badania wskazują na rolę niedoboru witaminy D w rozwoju mięśniaków macicy<sup>(19,20,26,33,34)</sup>. W amerykańskim badaniu Uterine Fibroid Study, obejmującym ponad 600 kobiet rasy czarnej i ponad 410 kobiet rasy białej będących przed menopauzą, analizowano osoczowe stężenie witaminy D i wykonywano badanie ultrasonograficzne w celu stwierdzenia mięśniaków macicy. W czasie trzyletniego okresu obserwacyjnego wykazano, że kobiety z wystarczającą ilością witaminy D cechują się o 32% mniejszym ryzykiem rozwoju mięśniaków, niezależnie od pochodzenia etnicznego<sup>(34)</sup>. Bläuer i wsp. stwierdzili, że zarówno w *myometrium* normalnym, jak i w tkance mięśniaka obecne są receptory dla witaminy D, co wskazuje na możliwość jej biologicznego oddziaływania na tkankę mięśniaka. Badania na fragmentach mięśniaka i prawidłowego *myometrium* uzyskanych w wyniku operacji potwierdziły zahamowanie proliferacji komórek mięśniaka, ale także normalnego *myometrium* w 62% komórek poddanych działaniu witaminy D<sup>(35)</sup>.

Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone u 69 pacjentek z mięśniakami macicy wykazało, że witamina D<sub>3</sub> hamuje rozwój mięśniaków (powoduje zmniejszenie ich rozmiaru) w porównaniu z placebo<sup>(36)</sup>.

vitamin A level and fibroid growth; it also shows a link, though not statistically significant, between low serum vitamin C concentration and fibroid growth<sup>(25)</sup>.

The results of studies presented above would require further scientific elaboration.

## VITAMIN D

The sources of vitamin D include food and cutaneous synthesis triggered by sunlight exposure (UV rays with a wavelength of 295–375 nm). As a result of enzymatic changes, vitamin D is transformed into a biologically active metabolite: calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25-dihydroxycholecalciferol).

Vitamin D activity involves two routes: non-genomic influence on numerous signaling pathways through the activation of tyrosine kinases, and genomic influence through the nuclear vitamin D receptor (VDR), which is associated with multiple gene expression regulation<sup>(30)</sup>.

Numerous studies have demonstrated anticancer activity of vitamin D. It has a pleiotropic action involving the following mechanisms:

- inhibition of cell proliferation through a suppressive effect on kinase-dependent cytokines, which results in cell cycle arrest due to the loss of ability for protein phosphorylation essential for the transition to the consecutive stages of the cycle;
- inhibition of angiogenesis through the stimulation of endothelin 1 (ET-1) and inhibition of proangiogenic interleukin 8 (IL-8) expression;
- activation of apoptosis through a link with BCL-2 and BAX activation;
- suppression of metalloproteinase activity, which is associated with the inhibition of cell mobility by adhesion proteins<sup>(30–32)</sup>.

Research indicates a role of vitamin D deficiency in the development of uterine fibroids<sup>(19,20,26,33,34)</sup>. In the U.S. Uterine Fibroid Study involving more than 600 black and over 410 white premenopausal women, plasma vitamin D levels were analyzed and ultrasound examination was performed in order to determine the presence of uterine fibroids. During a three-year follow-up period it was demonstrated that women with sufficient vitamin D levels are characterized by a 32% lower risk of fibroid development, regardless of their ethnic origin<sup>(34)</sup>.

Bläuer et al. found that both normal myometrial tissue and fibroid tissue include vitamin D receptors, which indicates the possibility of a biological effect of vitamin D on the fibroid tissue. Studies on fibroid fragments and normal myometrium obtained during surgery confirmed the inhibition of not only fibroid cell proliferation, but also that of normal uterine tissue in 62% of cells exposed to vitamin D<sup>(35)</sup>.

A prospective clinical study performed in 69 patients with uterine fibroids demonstrated that vitamin D<sub>3</sub> inhibits the development of fibroids (causes them to reduce in size) compared to placebo<sup>(36)</sup>.

Podobną opinię, że suplementacja witaminy D<sub>3</sub> może stanowić nieinwazyjną opcję leczenia mięśniaków, prezentują również autorzy innych badań<sup>(33–35,37)</sup>.

## WITAMINA E

Rozpuszczalna w tłuszczach witamina E dostarczana jest do organizmu z pożywieniem. W zależności od budowy chemicznej obejmuje osiem różnych związków, w skład których wchodzi tokoferole i tokotrienole. Aktywnością antyoksydacyjną cechują się tokoferole, znajdujące się w błonach komórkowych, które reagują z rodnikami nadtlenkowymi. Chronią one przed mutagennym działaniem RFT i uszkodzeniami DNA. Najbardziej aktywnym biologicznie związkiem jest  $\alpha$ -tokoferol. Mechanizm molekularny tokoferoli dotyczy modulacji ekspresji genów poprzez zmianę aktywności dróg sygnalowania komórek związanych z działaniem niektórych enzymów, w tym cyklooksyzogenazy 2, mających związek z proliferacją komórek i angiogenezą<sup>(18,19)</sup>.

Wyniki badań dotyczące wpływu witaminy E na rozwój mięśniaków są niejednoznaczne<sup>(18,20,26)</sup>.

W cytowanych badaniach kohortowych kobiet, w tym NHANES oraz Black Women's Health Study, spożywana witamina E nie ma związku z rozwojem mięśniaków<sup>(26)</sup>. Ciebiera i wsp. prezentują odmienne obserwacje. W grupie 162 kobiet z mięśniakami macicy oznaczali stężenie surowiczego  $\alpha$ -tokoferolu oraz wykonywali badanie ultrasonograficzne. Oprócz poznanych i ustalonych czynników ryzyka rozwoju mięśniaków (wiek, wskaźnik masy ciała, rodność) wyższe surowicze stężenia  $\alpha$ -tokoferolu stwierdzano u kobiet z mięśniakami macicy. Według tych autorów wyższe surowicze stężenie  $\alpha$ -tokoferolu może dotyczyć rozwoju mięśniaków u kobiet rasy białej<sup>(18)</sup>.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

1. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F et al.: Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46: 3–11.
2. Moravsek MB, Yin P, Coon JS 5<sup>th</sup> et al.: Paracrine pathways in uterine leiomyoma stem cells involve insulinlike growth factor 2 and insulin receptor A. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1588–1595.
3. Mäkinen N, Kämpjärvi K, Frizzell N et al.: Characterization of *MED12*, *HMGA2*, and *FH* alterations reveals molecular variability in uterine smooth muscle tumors. *Mol Cancer* 2017; 16: 101.
4. Markowska A, Bednarek W, Jach R et al.: Uterine fibroids: a new insight into an old problem. *Eur J Gynaecol Oncol* 2019; 40: 915–918.
5. D'Souza LC, Mishra S, Chakraborty A et al.: Oxidative stress and cancer development: are noncoding RNAs the missing links? *Antioxid Redox Signal* 2020. DOI: 10.1089/ars.2019.7987.
6. Sakanyan V: Reactive chemicals and electrophilic stress in cancer: a minireview. *High Throughput* 2018; 7: pii: E12. DOI: 10.3390/ht7020012.

Authors of other studies express a similar opinion that vitamin D<sub>3</sub> supplementation may represent a non-invasive fibroid treatment option<sup>(33–35,37)</sup>.

## VITAMIN E

Vitamin E is a fat-soluble vitamin and is supplied to the body in the diet. Depending on chemical structure, it can be one of eight different compounds, which include tocopherols and tocotrienols. Antioxidant activity is found in tocopherols, which are present in cellular membranes and react with superoxide radicals. Tocopherols protect against mutagenic effects of ROS and against DNA damage. The most biologically active compound in this group is  $\alpha$ -tocopherol. The molecular mechanism of action for tocopherols involves gene expression modulation by changing signaling pathway activity for cells associated with the action of certain enzymes related to cell proliferation and angiogenesis, including cyclooxygenase-2<sup>(18,19)</sup>.

The results of research on the impact of vitamin E on the development of fibroids are inconclusive<sup>(18,20,26)</sup>.

In the quoted cohort studies, including NHANES and Black Women's Health Study, the consumption of vitamin E is unrelated to the development of fibroids<sup>(26)</sup>. Ciebiera et al. present different observations. They determined serum  $\alpha$ -tocopherol levels of 162 women with uterine fibroids and performed ultrasound scans. Apart from the already discovered and established risk factors for uterine fibroids (age, body mass index, parity), higher serum levels of  $\alpha$ -tocopherol were found in women with uterine fibroids. According to these authors a higher serum level of  $\alpha$ -tocopherol may be associated with the development of fibroids in white women<sup>(18)</sup>.

### 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.*

7. Markowska A, Mardas M, Gajdzik E et al.: Oxidative stress markers in uterine fibroids tissue in pre- and postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42: 725–729.
8. Pejić S, Todorović A, Stojilković V et al.: Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrium of patients with polyps, myoma, hyperplasia and adenocarcinoma. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 149.
9. Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
10. Lauridsen C: From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system. *Poult Sci* 2019; 98: 4240–4246.
11. He L, He T, Farrar S et al.: Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 532–553.
12. Fields AL, Soprano DR, Soprano KJ: Retinoids in biological control and cancer. *J Cell Biochem* 2007; 102: 886–898.
13. Sanusi RS: Outcome of combined neoadjuvant chemotherapy and vitamin A in advanced cervical carcinoma: a randomized double-blind clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 2213–2218.



14. Zhang DM, Luo Y, Yishake D et al.: Prediagnostic dietary intakes of vitamin A and  $\beta$ -carotene are associated with hepatocellular-carcinoma survival. *Food Funct* 2020; 11: 759–767.
15. Ben Fradj MK, Mrad Dali K, Kallel A et al.: Interaction effects of plasma vitamins A, E, D, B9, and B12 and tobacco exposure in urothelial bladder cancer: a multifactor dimensionality reduction analysis. *Nutr Cancer* 2019; 71: 1382–1389.
16. Borek C: Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 333–341.
17. Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ et al.: Serum retinol and risk of overall and site-specific cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) study. *Am J Epidemiol* 2019. pii: kwz226. DOI: 10.1093/aje/kwz226.
18. Ciebiera M, Szymańska-Majchrzak J, Sentkowska A et al.: Alpha-tocopherol serum levels are increased in Caucasian women with uterine fibroids: a pilot study. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6793726.
19. Ciebiera M, Włodarczyk M, Ciebiera M et al.: Vitamin D and uterine fibroids – review of the literature and novel concepts. *Int J Mol Sci* 2018; 19. pii: E2051. DOI: 10.3390/ijms19072051.
20. Parazzini F, Di Martino M, Candiani M et al.: Dietary components and uterine leiomyomas: a review of published data. *Nutr Cancer* 2015; 67: 569–579.
21. Álvarez R, Vaz B, Gronemeyer H et al.: Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chem Rev* 2014; 114: 1–125.
22. Bosetti M, Sabbatini M, Calarco A et al.: Effect of retinoic acid and vitamin D3 on osteoblast differentiation and activity in aging. *J Bone Miner Metab* 2016; 34: 65–78.
23. Boettger-Tong H, Shipley G, Hsu CJ et al.: Cultured human uterine smooth muscle cells are retinoid responsive. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215: 59–65.
24. Czacuga-Semeniuk E, Wolczyński S: Dietary carotenoids in normal and pathological tissues of corpus uteri. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 283–290.
25. Martin CL, Huber LR, Thompson ME et al.: Serum micronutrient concentrations and risk of uterine fibroids. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 915–922.
26. Wise LA, Radin RG, Palmer JR et al.: Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1620–1631.
27. Halliwell B: Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475: 29–35.
28. Chen Q, Espey MG, Krishna MC et al.: Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13604–13609.
29. Satheesh NJ, Samuel SM, Büsselberg D: Combination therapy with vitamin C could eradicate cancer stem cells. *Biomolecules* 2020; 10. pii: E79. DOI: 10.3390/biom10010079.
30. Christakos S, Dhawan B, Verstuyf A et al.: Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365–408.
31. Mun MJ, Kim TH, Hwang JY et al.: Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk for female reproductive cancers: a meta-analysis. *Maturitas* 2015; 81: 256–265.
32. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S: Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res* 2015; 75: 1–52.
33. Sabry M, Halder SK, Allah AS et al.: Serum vitamin D<sub>3</sub> level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013; 5: 93–100.
34. Baird DD, Hill MC, Schectman JM et al.: Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013; 24: 447–453.
35. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T et al.: Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 2009; 91: 1919–1925.
36. Hajhashemi M, Ansari M, Haghollahi F et al.: The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency. *Caspian J Intern Med* 2019; 10: 125–131.
37. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A et al.: Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril* 2015; 104: 698–706.

Hasan Turan<sup>1</sup>, Caglar Helvacioğlu<sup>1</sup>, Celal Akdemir<sup>1</sup>, Fatih Barutcu<sup>1</sup>,  
Arzu Algun Gedik<sup>2</sup>, Aytul Hande Yardimci<sup>3</sup>

Received: 12.11.2019  
Accepted: 22.11.2019  
Published: 29.11.2019

## Pelvic kidney: a challenging abnormality for surgeons

### Nerka miedniczna: anomalia stanowiąca wyzwanie dla chirurgów

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Istanbul Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> Department of Pathology, Health Sciences University Istanbul Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup> Department of Radiology, Health Sciences University Istanbul Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

Correspondence: Caglar Helvacioğlu, Istanbul Teaching and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Balıklı Kazlıçesme Yolu no:1 Zeytinburnu, Istanbul, Turkey, tel.: 0090 505 953 36 48, e-mail: caglarhel@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-6247-2383

#### Abstract

**Objective:** Pelvic kidney is the most common congenital renal anomaly with an incidence of 1 in 1,000 to 1 in 2,000. A pelvic kidney can be encountered at pelvic or paraaortic lymphadenectomy. **Case:** A 70-year-old female patient undergoing pelvic-paraaortic lymphadenectomy due to serous endometrial cancer. Due to the known right pelvic kidney, lymphadenectomy was more difficult and gentle. **Conclusion:** Preoperative evaluation of the pelvic kidney is important to avoid any complications during surgery. Lymphadenectomy should be more careful in patients with pelvic kidney.

**Keywords:** pelvic kidney, lymphadenectomy, gynecology

#### Streszczenie

**Cel:** Nerka miedniczna, stwierdzana podczas limfadenektomii miedniczej lub okołoaortalnej, jest najczęstszą wrodzoną anomalią nerkową, przy czym częstość występowania tego zaburzenia szacuje się na 1/1000 do 1/2000. **Opis przypadku:** 70-letnia kobieta operowana metodą limfadenektomii miedniczo-okołoaortalnej z powodu surowiczego raka endometrium. Z uwagi na obecność prawej nerki miedniczej zabieg limfadenektomii był utrudniony. **Wniosek:** Ocena przedoperacyjna nerki miedniczej ma duże znaczenie, gdyż pozwala na uniknięcie powikłań śródoperacyjnych. U pacjentów z tą anomalią zabieg limfadenektomii należy przeprowadzać z zachowaniem szczególnej ostrożności.

**Słowa kluczowe:** nerka miedniczna, limfadenektomia, ginekologia

## INTRODUCTION

**C**ongenital abnormalities of the kidney and the urinary tract are rare. Renal ectopy is a common congenital anomaly of kidney and urinary tract. The incidence of renal ectopy is 1/1,000–5,000 in general population<sup>(1,2)</sup>. The etiology involves aborted ascent of the fetal kidney from its pelvic position. Pelvic kidney is located in the true pelvis and is usually a unilateral phenomenon<sup>(3)</sup>. Pelvic kidney may be associated with obstructive hydronephrosis and vesicoureteral reflux with infection or pain, but almost all cases are clinically silent. This condition comprises several anatomic anomalies, including unilateral urethral intersection of the midline, anteriorly placed renal pelvises, and atypically placed renal vessels or aberrant renal blood vessels, all of which increase the difficulty of surgery. We describe a patient with previously known pelvic kidney, undergoing surgery for serous endometrial carcinoma, and the management of the case.

## CASE

A 70-year-old patient who was diagnosed with serous endometrial cancer by biopsy, was referred to our clinic. She had essential hypertension regulated by angiotensin converting enzyme blocker. There were no abnormal findings in her blood count or blood biochemical analysis. A total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic-paraaortic lymphadenectomy and omentectomy was performed. Lymphadenectomy procedure was performed with some difficulties due to the right pelvic kidney (Fig. 1). First, the right kidney was mobilized from the caecum and other pelvic connections, then renal vessels and ureter of right kidney were sharply and gently dissected. After obtaining a sufficient exposure, it was easier to perform lymphadenectomy. Operation was completed without any visible residual disease or complications. Serous adenocarcinoma was diagnosed in final pathology reports. Pathology results showed that myometrial invasion was 90%. A total of 46 lymph nodes were resected. The number of pelvic and paraaortic lymph nodes was 24 and 22, respectively. Micrometastases were detected in two left obturator lymph nodes and in one paraaortic lymph node at the level of inferior mesenteric artery. The patient was referred for adjuvant chemotherapy and radiotherapy with the diagnosis of stage IIIC2 serous endometrial cancer.

## DISCUSSION

Pelvic kidney is a relatively rare abnormality of the urinary tract in gynecologic cancer patients who undergo surgery. In daily practice, many surgeons operate on pelvic kidney patients for different types of diseases; however, there are limited publications presenting such experience. This case is important to raise the awareness of medical professionals who

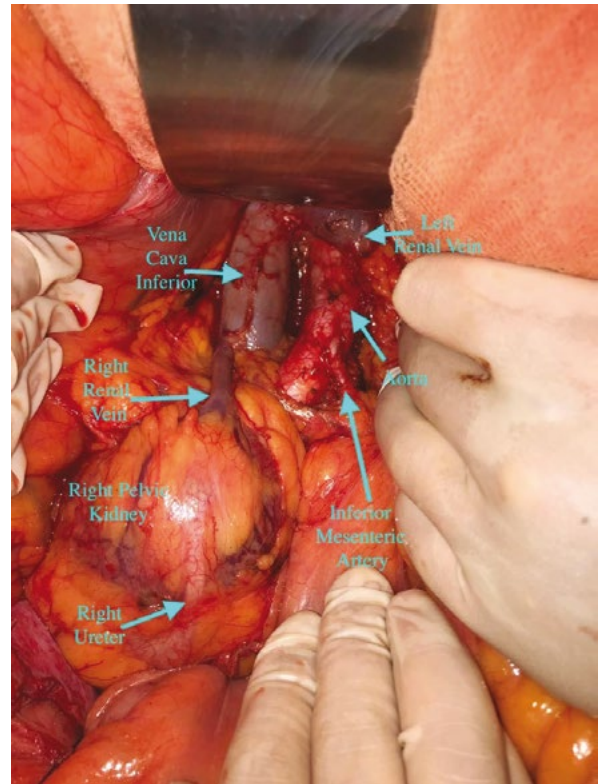


Fig. 1. Intraoperative picture of pelvic kidney and anatomical structures after lymphadenectomy

treat a pelvic kidney patient. Preoperative evaluation is very important for planning the surgical approach (Fig. 2). Adamakis et al. described two cases of pelvic kidney coexisting with bladder cancer treated with radical cystectomy and extended lymphadenectomy<sup>(4)</sup>. The authors used computed tomography (CT) before surgery. In our patient, we performed magnetic resonance imaging (MRI) to obtain information on myometrial invasion of endometrial tumor. Both CT and MRI are very helpful for a surgeon to discuss the vasculature of the kidney, anatomic placement of the ureter and renal pelvis.

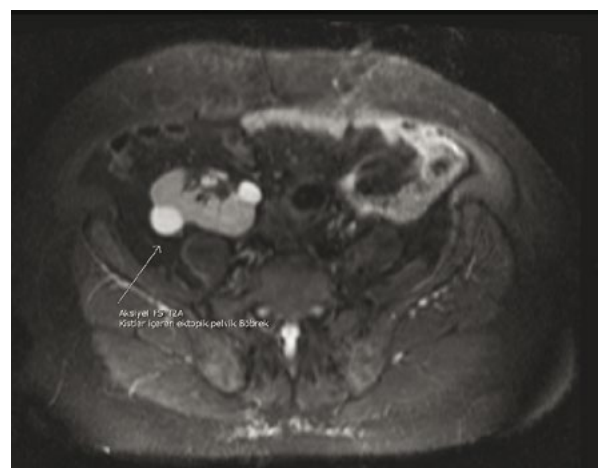


Fig. 2. Axial T2A MRI of pelvic kidney

Three-dimensional CT and angiography are also recommended for these patients. A pelvic kidney can be diagnosed as an adnexal mass or mistaken as a bulky lymph node during preoperative imaging. Bader et al. described two cases of pelvic kidney mimicking bulky lymph nodes at pelvic lymphadenectomy in gynecologic cancer patients<sup>(5)</sup>. During the lymphadenectomy procedure, maximum care should be given to preserve kidney's vessels and ureteral anatomy. In this patient, we performed pelvic and paraortic lymphadenectomy. As the authors described in their cases, before resecting lymph nodes we identified renal vessels and dissected the ureter near to the bladder connection<sup>(4,5)</sup>. The surgery was completed without any complications. To conclude, pelvic kidney is a challenging anatomic variation in gynecologic oncology patients who undergo surgical staging. A surgeon has to be aware of urinary tract and vessel abnormalities. Gentle dissection of renal vessels and ureter is mandatory for these patients. Surgical team should make maximum effort in order not to harm the urinary tract and renal vessels.

### Conflict of interest

*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..*

### References

1. Sheih CP, Liu MB, Hung CS et al.: Renal abnormalities in school-children. *Pediatrics* 1989; 84: 1086–1090.
2. Friedland GW, Deveries PA, Nino-Murica M et al.: Congenital anomalies of the kidney. In: Pollack HM (ed.): *Clinical Urography*. WB Saunders, Philadelphia 1990: 578–653.
3. Bauer SB: Anomalies of the upper urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED et al. (eds.): *Campbell's Urology*. 8<sup>th</sup> ed., WB Saunders, Philadelphia 2002: 1885–1924.
4. Adamakis I, Pournaras C, Katafigiotis I et al.: Radical cystectomy and lymphadenectomy to two patients with pelvic kidney: surgical pitfalls and considerations. *Case Rep Med* 2013; 2013: 841806.
5. Bader AA, Tamussino KF, Winter R: Ectopic (pelvic) kidney mimicking bulky lymph nodes at pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 873–875.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

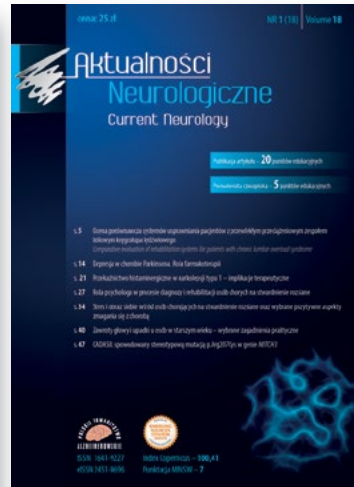
1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

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

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
  - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Santander Bank Polska S.A. 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637. For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Santander Bank Polska S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: PL 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637 SWIFT Code/IBAN: WBKPPLPP. Please provide a precise address and nominative data.
  - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

# Zapraszamy do publikowania prac oraz prenumeraty

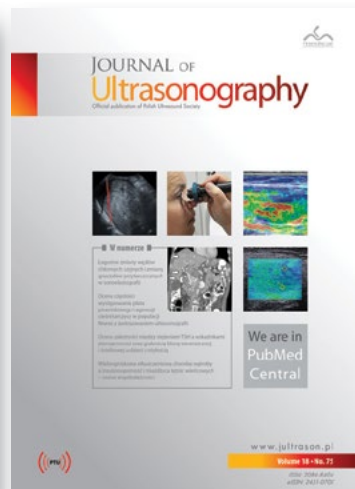
Czasopismo adresowane do lekarzy pediatrów i lekarzy medycyny rodzinnej – profesjonalistów zainteresowanych najnowszymi doniesieniami naukowymi, przygotowywane na najwyższym edytorskim, graficznym i redakcyjnym poziomie.



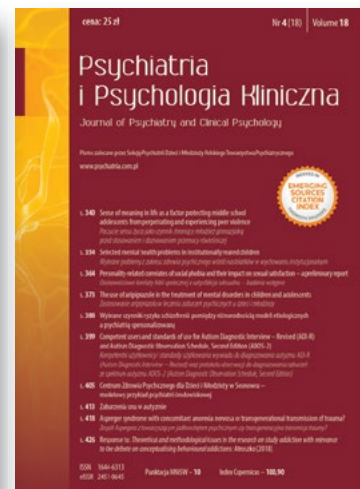
Kwartalnik o niekwestionowanej renomie na rynku polskich czasopism z zakresu neurologii, współtworzony przez znamienitych Autorów – uznanych profesorów, ale także młodych, świetnie rokujących adeptów medycyny.



Jedyny periodyk w Polsce poświęcony kompleksowemu leczeniu chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiet, oficjalny organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.



Dwujęzyczny naukowy organ Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, promujący ultrasonografię w środowisku lekarzy różnych specjalności.



Czasopismo naukowe o profilu ogólnopsychiatrycznym, publikujące zarówno prace kliniczne, dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń psychicznych, jak i prace przedstawiające badania translacyjne oraz z pogranicza psychiatrii i innych dziedzin, takich jak neurologia, geriatria, pediatria, kardiologia czy diabetologia.

## Publikacje:

Marcin Mruwczyński  
Tel.: 501 235 577  
E-mail: marcin.mruwczyński@medical.pl

## Reklama:

Katarzyna Rokosz  
Tel.: 501 507 044  
E-mail: katarzyna.rokosz@medical.pl

## Prenumerata:

Irena Pachecka  
Tel.: 501 235 588  
E-mail: irena.pachecka@medical.pl

# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

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

### Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

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

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

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

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

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

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

### Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Statement of Human and Animal Rights

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

**Świadoma zgoda na udział w badaniu**

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

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

**Deklaracja dotycząca konfliktu interesów**

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

**Układ prac**

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

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

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

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

**Streszczenie** – druga strona publikacji – powinno zawierać: w pracy oryginalnej i poglądowej minimum 200, a maksimum 250 słów, w opisie przypadku i doniesieniu wstępnym minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej i doniesienia wstępnego: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski. W przypadku pozostałych rodzajów publikacji taki układ nie obowiązuje. W streszczeniu opisu przypadku oprócz celu i krótkiego opisu historii choroby należy zawrzeć konkluzję – informację o znaczeniu klinicznym prezentowanego przypadku. W streszczeniu nie stosuje się skrótów. Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Konflikt interesów występuje w sytuacji, gdy przynajmniej jeden z Autorów artykułu ma powiązania, np. finansowe, z instytucjami (poprzez inwestycje, zatrudnienie, doradztwo, honoraria itp.), które mogą mieć wpływ na jego niezależność i obiektywność. W przypadku opracowań zawierających ocenę produktów częściowo lub całkowicie sponsorowanych przez firmy komercyjne Autorzy są zobowiązani ujawnić ten fakt w Liście przewodnim.

**Statement of Informed Consent**

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

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

**Conflict of Interest Statement**

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

**Layout of manuscripts**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Conflict of interest exists when at least one of authors is connected, e.g. financially (by investments, employment, counseling, royalties etc.) with the institutions which might have an influence on his/her independence and objectivity. If a paper assesses particular products that are partially or entirely sponsored by commercial companies, the authors are obliged to disclose this fact in the Cover letter.

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

Przykłady cytowań:

• artykuł:

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

• prace opublikowane jedynie z numerem DOI:

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

• książka:

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

• rozdział w książce:

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

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

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

#### Przesyłanie prac do Redakcji

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

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

#### Procedura recenzowania

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

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

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

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

Example references:

• articles:

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

• papers published with a DOI number only:

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

• books:

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

• chapters in books:

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

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

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

#### Delivering the manuscripts

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

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

#### Peer-review procedure

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

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

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



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

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

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

#### Rzetelność naukowa

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

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

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

#### Prawa autorskie

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

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

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

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

#### Scientific reliability

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

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

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

#### Copyright

“**Current Gynecologic Oncology**” is an open journal, available online on, among others, [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). The journal allows the author(s) to hold the copyright and retain publishing rights without restrictions. When deciding to publish an article in “**Current Gynecologic Oncology**”, the author consents to its redistribution on the aforementioned terms and guarantees that the article does not infringe the rights of the third party.