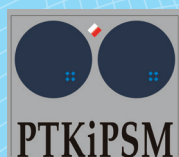
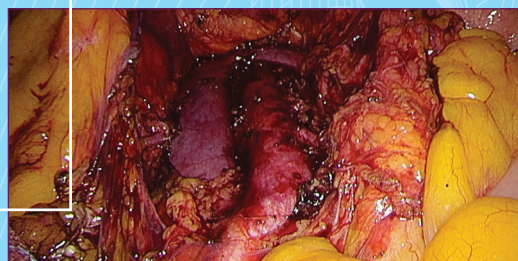
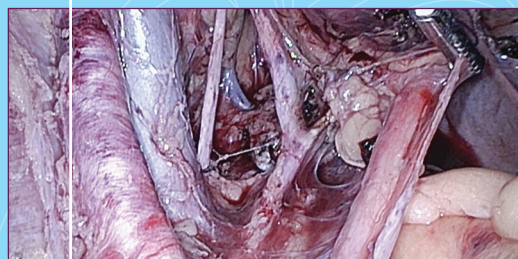
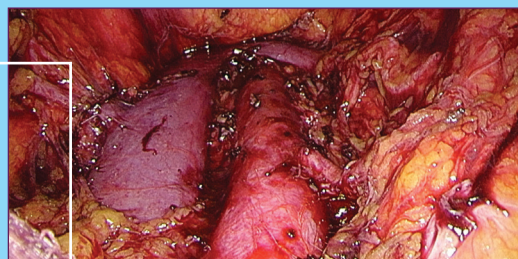


Current Gynecologic Oncology

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. 139 Lokalizacja raków jajnika związanych z endometrią w poszczególnych strukturach jamy brzusznej i miednicy
- s. 145 Kluczowe problemy procesu leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy w świetle wspólnych ustaleń ESMO, ESGO i ESTRO z grudnia 2015 roku
- s. 156 Salinomycyna – przełom w leczeniu raka jajnika?
- s. 162 Czynniki podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) nowym potencjalnym celem terapeutycznym w ginekologii onkologicznej
- s. 168 Pierwotny rakowiak jajnika w obrębie dojrzałego potworniaka torbielowatego
- s. 174 Przypadkowe rozpoznanie nowotworu nabłonkowatokomórkowego trofoblastu bezpośrednio po porodzie – opis przypadku
- s. 178 Rak jelita czy rak jajnika? Niejednoznaczne rozpoznanie i niestandardowe leczenie z dobrym efektem. Studium przypadku
- s. 183 Intensywne leczenie onkologiczne u starszych chorych – czy to ma sens? Analiza przypadku



Current Gynecologic Oncology

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

Publisher:

Małgorzata Pachecka

Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Biurowisko Tłumaczeń Lingua Line

Proofreading:

Marta Durczyńska,

Marcin Mruwczynski

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

Redaktor Naczelny

Editor-in-Chief

Antoni Basta

Kraków

Zastępca Redaktora Naczelnego

Vice Editor-in-Chief

Kazimierz Pityński

Kraków

Sekretarz Redaktora

Secretary of the Editor

Inga Ludwin

Kraków

Zespół Redakcyjny

Editorial Staff

Jan Bahyrycz

Tomasz Banaś

Artur Ludwin

Jan Skupień

Komitet Honorowy

Honorary Committee

Jörg Baltzer

Niemcy

Janusz Emerich

Gdańsk

Jan Kornafel

Wrocław

Joseph G. Schenker

Jerozolimka

Jerzy Stelmachów

Warszawa

Krzysztof Urbański

Kraków

Komitet Naukowy

Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum

Nowy Jork

Paweł Basta

Kraków

Mariusz Bidziński

Warszawa

Andrzej Bienkiewicz

Łódź

Paweł Blecharz

Kraków

Lubomir Bodnar

Warszawa

Marek Budner

Berlin

Tenqiz Charkviani

Tbilisi

Piotr Chłosta

Kraków

Gerald Gitsch

Fryburg

Robert Jach

Kraków

Kazimierz Karolewski

Kraków

Vesna Kesić

Belgrad

Paweł Knapp

Białystok

Zbigniew Kojs

Kraków

Jan Kotarski

Lublin

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Maria Marchetti

Padwa

Janusz Marcickiewicz

Göteborg

Anna Markowska

Poznań

Janina Markowska

Poznań

Radosław Mądry

Poznań

Raj Naik

London

Anita Olejek

Bytom

Ryszard Poręba

Tychy

Denis Querleu

Tuluza

Piotr Richter

Kraków

Andrzej Roszak

Poznań

Hüseyin Sahinbas

Bochum

Stefan Sajdak

Poznań

Włodzimierz Sawicki

Warszawa

Jalid Sehouli

Berlin

Jan Stencil

Bratysława

Jacek Sznurkowski

Gdańsk

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Laszlo Ungar

Gynor

Ignace Vergote

Leuven

Rene Verheijen

Utrecht

Ludmyla Vorobyeva

Kijów

Holger Wehner

Wielmshaven

Łukasz Wicherek

Bydgoszcz

Spis treści

Table of contents

Czasopismo jest indeksowane
w bazach: EBSCO, EMBASE,
Exeley, Google Scholar,
Index Copernicus,
MNI SW, POL-index,
Polish Scientific
Journals Database,
Polskiej Bibliografii
Lekarskiej i Scopus.

Zasady
prenumeraty
na stronie 182

Copyright 2016
by Medical
Communications

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

Zdjęcia na okładce
wykorzystano dzięki uprzejmości
i za zgodą Dra Marcina Miśka.

PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 139

Elżbieta Stasienko, Łukasz Wicherek

Lokalizacja raków jajnika związanych z endometriozą
w poszczególnych strukturach jamy brzusznej i miednicy
*Endometriosis-associated ovarian carcinoma site
in particular structures of the abdominal cavity
and the pelvis* 139

PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS 145

Katarzyna Kryniowska, Jacek Jan Sznurkowski

Kluczowe problemy procesu leczenia raka błony śluzowej
trzonu macicy w świetle wspólnych ustaleń ESMO,
ESGO i ESTRO z grudnia 2015 roku
*Key problems in the treatment of endometrial cancer
in the light of ESMO-ESGO-ESTRO Consensus
of December 2015* 145

Adam Huczynski, Janina Markowska, Rodryg Ramlau, Stefan Sajdak, Sebastian Szubert, Katarzyna Stencel

Salinomycyna – przełom w leczeniu raka jajnika?
*Salinomycin – a breakthrough in the treatment
of ovarian cancer?* 156

Karolina Król, Jacek Jan Sznurkowski

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka
z domeną 7 (Egfl7) nowym potencjalnym celem
terapeutycznym w ginekologii onkologicznej
*Epidermal growth factor-like domain-containing
protein 7 (Egfl7) as a new potential target for therapy
in gynecologic oncology* 162

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS 168

Nageswar Sahu, Narahari Agasti, Urmila Senapati

Primary ovarian carcinoid tumor arising within
a mature cystic teratoma
*Pierwotny rakowiak jajnika w obrębie dojrzałego
potwornika torbielowatego* 168

Hyun Young Kwon, Jung-Woo Park

Incidentally diagnosed epithelioid trophoblastic
tumor immediately after delivery: a case report
*Przypadkowe rozpoznanie nowotworu
nabłonkowatokomórkowego trofoblastu
bezpośrednio po porodzie – opis przypadku* 174

Bożena Cybulska-Stopa, Krzysztof Koper, Joanna Streb, Piotr J. Wysocki

Rak jelita czy rak jajnika? Niejednoznaczne rozpoznanie
i niestandardowe leczenie z dobrym efektem.
Studium przypadku
*Bowel or ovarian cancer? Ambiguous diagnosis
and non-standard treatment with good outcomes.
A case report* 178

Bożena Cybulska-Stopa, Joanna Streb, Krzysztof Koper, Piotr J. Wysocki

Intensywne leczenie onkologiczne u starszych chorych –
czy to ma sens? Analiza przypadku
*Intensive anticancer therapy in elderly patients –
does it make sense? A case report* 183

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 189

Elżbieta Stasienko¹, Łukasz Wicherek^{1,2}

Lokalizacja raków jajnika związanych z endometriozą w poszczególnych strukturach jamy brzusznej i miednicy

Endometriosis-associated ovarian carcinoma site in particular structures of the abdominal cavity and the pelvis

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Polska

² Katedra i Klinika Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Elżbieta Stasienko, Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 535 535 045, e-mail: elzbieta.stasienko@gmail.com

¹ Clinical Department of Gynecologic Oncology, Prof. Francis Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

² Department of Oncology, Radiotherapy and Oncological Gynecology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Elżbieta Stasienko, Clinical Department of Gynecologic Oncology, Prof. Francis Łukaszczyk Oncology Center, dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 535 535 045, e-mail: elzbieta.stasienko@gmail.com

Streszczenie

Cel: Celem badania było określenie częstotliwości transformacji złośliwej *endometrioma* w strukturach narządowych jamy brzusznej i miednicy. **Materiał i metody:** Korzystając ze szpitalnej bazy danych, przeanalizowaliśmy wyniki histopatologiczne pacjentek z rakiem jajnika, które były operowane między 2004 a 2012 rokiem w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. U 69 chorych spełniających kryteria Sampsona potwierdziliśmy endometriozę i raka jajnika w jednym preparacie tkankowym. Po dokładnej analizie protokołów operacyjnych oraz wyników histopatologicznych ustaliliśmy obecność utkania raka i endometriozy w: przydatkach, przegrodzie odbytniczno-pochwowej, esicy i odbytnicy, powłokach brzusznych, pęcherzu moczowym. **Wyniki:** Endometrioza związana z utkaniem raka występowała w przydatkach u 30 pacjentek (44,7%), w przegrodzie odbytniczno-pochwowej – u 25 (37,3%), w powłokach jamy brzusznej – u 7 (10,4%), w esicy lub odbytnicy – u 3 (4,5%), a w obrębie pęcherza moczowego – u 2 (3%); u 2 chorych ogniska endometriozy występowały w kilku lokalizacjach. **Podsumowanie:** Różnice między pacjentkami z rakami jajnika związanymi i niezwiązanymi z endometriozą – dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego, typu histopatologicznego oraz rokowania – skłaniają do poszukiwania nowych metod lub nowych schematów znanych terapii.

Słowa kluczowe: endometrioza, rak jajnika, FIGO

Abstract

Aim: The aim of the study was to determine the frequency of the malignant *endometrioma* transformation in the structures of the abdominal cavity organs and the pelvis. **Material and methods:** Making use of the hospital database, we have analyzed histopathological results of patients with ovarian carcinoma operated on between 2004 and 2012 at the Oncology Center in Bydgoszcz. In the case of 69 patients meeting the Sampson criteria, endometriosis and ovarian carcinoma were confirmed in one tissue sample. Following a thorough analysis of operation reports and histopathological results, we have observed the presence of carcinoma texture and endometriosis in: the adnexa, rectovaginal septum, sigmoid colon and the rectum, abdominal integuments, urinary bladder. **Results:** Endometriosis related to the texture of the carcinoma was present in the adnexa of 30 patients (44.7%), in the rectovaginal septum – in 25 (37.3%), in abdominal integuments – in 7 (10.4%), in the sigmoid colon or rectum – in 3 (4.5%) and within the urinary bladder – in 2 (3%); in the case of 2 patients, endometriosis was focused in several sites. **Summary:** Differences between patients with ovarian carcinomas, either associated with endometriosis or not – concerning the degree of clinical advancement, histopathological type and prognosis – induce one to search for new methods and new schemes of known therapies.

Key words: endometriosis, ovarian carcinoma, FIGO

WSTĘP

Sztwierdzona w licznych badaniach korelacja między endometriozą a rakiem nie jest zależnością prostą. Do dzisiaj nie ustalono jednolitych wytycznych postępowania z pacjentkami z endometriozą we wszystkich umiejscowieniach.

Według klasycznej klasyfikacji Martiusa endometriozę ze względu na lokalizację można podzielić na *endometriosis genitalis interna*, *endometriosis genitalis externa* oraz *endometriosis extragenitalis*. *Endometriosis genitalis interna* występuje w mięśniach macicy lub jajowodzie, *endometriosis genitalis externa* – w pozostałych częściach narządu płciowego, z kolei w przypadku *endometriosis extragenitalis* zmiany endometriotyczne występują poza narządami płciowymi.

W klasyfikacji ENZIAN, odnoszącej się do endometriozy głęboko naciekającej (*deep infiltrating endometriosis*, DIE), przyporządkowano umiejscowienie ognisk do wydzielonych przedziałów anatomicznych⁽¹⁾. Przedział A obejmuje ogniska w pochwie i przegrodzie odbytniczo-pochwowej, przedział B – ogniska w więzadłach krzyżowo-maciczyńskich aż do ścian miednicy, przedział C – ogniska w esicy i odbytnicy. Skala ENZIAN to skala opisowa, uwzględniająca zarówno istnienie zmiany, jak i głębokość inwazji. Poza wymienionymi przedziałami anatomicznymi klasyfikacja ta opisuje ogniska ektopowego endometrium w zależności od miejsca ich występowania jako: FA – adenomioza, FB – endometrioza pęcherza moczowego, FU – endometrioza moczowodu, FI – endometrioza ściany jelita powyżej esicy oraz FO – naciekanie pozostałych struktur anatomicznych, np. powłok brzusznych.

Endometrioza występująca na zewnątrz miednicy jest zjawiskiem rzadkim, jednak w literaturze można znaleźć doniesienia o endometriozie układu oddechowego, endometriozie osierdzia czy bliźnie po operacjach z dostępu laparotomijnego^(2,3). Obecnie uważa się, że endometriotyczne podłoże należy podejrzewać w przypadku każdego nawracającego, comiesięcznego bólu u kobiety w wieku rozrodczym.

MATERIAŁ I METODY

Rekrutacja uczestniczek badania polegała na przeszukiwaniu elektronicznej bazy pacjentów leczonych w latach 2004–2012 w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Kryterium włączenia do badania było współistnienie endometriozy i raka jajnika w jednym pooperacyjnym preparacie tkankowym, co znajdowało odzwierciedlenie w wyniku badania histopatologicznego. Preparaty – wykonane w sposób standardowy, utrwalone w formalinie, zatopione w parafinie, wybarwione hematoksyliną i eozyną – poddano ponownej ocenie histopatologicznej, w której potwierdzono raka jajnika współistniejącego z endometriozą. Endometriozę i raka jajnika zdefiniowano według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia. Ostatecznie do badania zostało włączonych 69 pacjentek operowanych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

INTRODUCTION

The correlation between endometriosis and carcinoma observed in many studies is not a simple one. Clear guidelines concerning the procedure as regards the patients with endometriosis in all the sites have not been established yet.

According to the classical classification by Martius, endometriosis due to the site may be divided into *endometriosis genitalis interna*, *endometriosis genitalis externa* and *endometriosis extragenitalis*. *Endometriosis genitalis interna* is present in the uterus or the Fallopian tube, *endometriosis genitalis externa* – in the remaining parts of the reproductive organ, while in the case of *endometriosis extragenitalis*, endometriotic lesions are present outside the reproductive organs.

The ENZIAN classification related to deep infiltrating endometriosis (DIE) classified the site of the foci to the separated anatomical ranges⁽¹⁾. Range A covers the foci in the vagina and the rectovaginal septum, range B – foci in the uterosacral ligaments up to the pelvic walls, range C – foci in the sigmoid colon and the rectum. The ENZIAN scale is descriptive, taking into account both the existence of the lesion and the depth of the invasion. Apart from the specified anatomical ranges, the classification also describes foci of the ectopic endometrium depending on the site as: FA – adenomyosis, FB – urinary bladder endometriosis, FU – ureter endometriosis, FI – endometriosis of the bowel wall above the sigmoid colon and FO – infiltration of other anatomical structures, e.g. abdominal integuments.

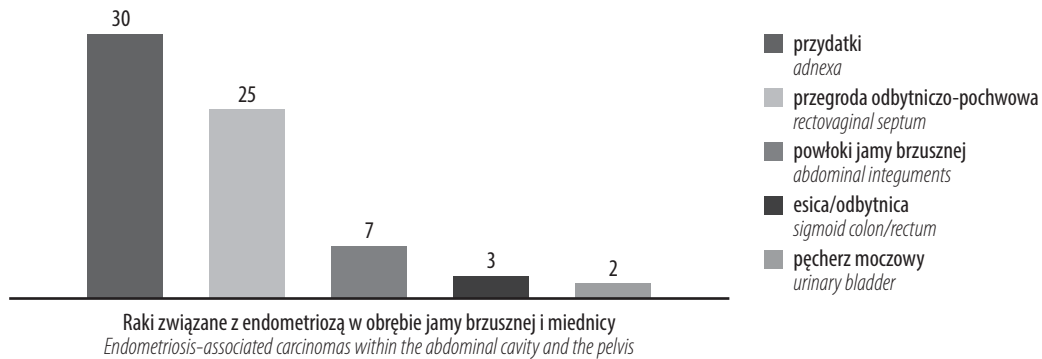
Endometriosis present outside the pelvis is rare, however, the literature presents some findings concerning respiratory tract endometriosis, pericardial endometriosis or endometriosis in a scar following a laparotomy^(2,3). It is currently deemed that endometriotic origin should be sought in the case of every recurring, monthly pain in a woman at a productive age.

MATERIAL AND METHODS

Recruitment of women for the study was based on browsing an e-database of patients treated in the period 2004–2012 at the Oncology Center in Bydgoszcz. Inclusion criterion was the concomitant endometriosis and ovarian carcinoma in one postoperative tissue sample, which was reflected in the histopathological result. Samples – prepared in a standard manner, preserved in formalin, paraffin-embedded, dyed with hematoxylin and eosin – were subject to re-histopathological assessment which proved concomitant ovarian carcinoma and endometriosis. Endometriosis and ovarian carcinoma were defined according to the criteria of the World Health Organization. Finally, 69 patients were included in the study, who were operated on in the Oncology Center in Bydgoszcz.

WYNIKI

Wśród 69 pacjentek, u których potwierdziliśmy współistnienie endometriozy i raka jajnika w jednym pooperacyjnym preparacie histopatologicznym, utkanie endometriozy i raka jajnika najczęściej obserwowaliśmy w przydatkach – 30 osób (44,7%). U 25 chorych (37,3%) utkanie to wystąpiło w obrębie przegrody odbytniczno-pochwowej, u 7 (10,4%) – w powłokach jamy brzusznej, u 3 (4,5%) – w esicy lub odbytnicy, u 2 (3%) – w obrębie pęcherza moczowego (ryc. 1, tab. 1–3). Tylko w 2 przypadkach ogniska endometriozy występowały w kilku lokalizacjach; tych pacjentek nie wzięliśmy pod uwagę w obliczeniach.



Ryc. 1. Umiejscowienie raków związanych z endometriozą w obrębie jamy brzusznej i miednicy
Fig. 1. Endometriosis-associated ovarian carcinoma site in the abdominal cavity and the pelvis

RESULTS

From among 69 patients with observed concomitant endometriosis and ovarian carcinoma in one postoperative histopathological sample, the texture of the endometriosis and ovarian carcinoma was most often observed in the adnexa – 30 people (44.7%). In 25 patients (37.3%) the texture was present within the rectovaginal septum, in 7 (10.4%) – in abdominal integuments, in 3 (4.5%) – in the sigmoid colon or rectum, in 2 (3%) – within the urinary bladder (Fig. 1, Tabs. 1–3). Only in 2 case, endometriosis foci were present in several sites; those patients were not taken into account in the calculations.

	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Rak endometrialny <i>Endometrial carcinoma</i>	23 (39,0%)	-	10 (16,1%)	-
Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	10 (16,1%)	-	6 (9,6%)	-
Rak surowiczy <i>Serous carcinoma</i>	-	-	12 (19,3%)	-
Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	-	-	1 (1,6%)	-

Tab. 1. Podział raków jajnika związanych z endometriozą jajnikową pod względem zaawansowania klinicznego według FIGO
Tab. 1. Division of endometriosis-associated ovarian carcinomas in terms of clinical advancement according to FIGO

	Rak endometrialny <i>Endometrial carcinoma</i>	Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	Rak surowiczy <i>Serous carcinoma</i>	Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>
Rak w endometriozie w bliźnie po laparotomii <i>Carcinoma in the endometriosis in the laparotomy scar</i>	2 (28,6%)	3 (42,8%)	2 (28,6%)	-

Tab. 2. Typy histopatologiczne raków w endometriozie w bliźnie po laparotomii
Tab. 2. Histopathological types of carcinomas in the endometriosis in the laparotomy scar

	G1	G2	G3
Rak endometrialny <i>Endometrial carcinoma</i>	26 (37,7%)	6 (8,7%)	4 (5,8%)
Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	-	3 (4,3%)	15 (21,7%)
Rak surowiczy <i>Serous carcinoma</i>	-	-	14 (20,3%)
Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	-	1 (1,4%)	-

Tab. 3. Zróżnicowanie histopatologiczne raków związanych z endometriozą
Tab. 3. Histopathological differentiation of endometriosis-associated carcinomas

W tab. 1 uwzględniliśmy podział raków według klasyfikacji FIGO wyłącznie dla raków jajnika związanych z endometriozą, wykluczaliśmy zaś raki powstałe w ognisku endometriozy w bliźnie po laparotomii.

OMÓWIENIE

Pomimo niekwestionowanych dowodów na istnienie możliwości transformacji złośliwej z pierwotnie łagodnej zmiany endometriotycznej ryzyko jest relatywnie niskie, na poziomie 0,3–0,8%^(4,5). Thomsen i wsp. wykazali, że bezdzietne kobiety z potwierdzoną endometriozą i zmianą większą niż 9 cm oraz komponentą lity wewnątrz torbieli, po 45. roku życia, z endometriozą zdiagnozowaną po menopauzie i hiperestrogenizmem mogą mieć podwyższone ryzyko zachorowania na raka jajnika związanego z endometriozą⁽⁶⁾.

Raki powstające na podłożu endometriozy to głównie raki typu I; najczęstsze są raki endometrialne i jasnokomórkowe. Charakterystyka kliniczna tych guzów różni się od charakterystyk innych raków jajnika przede wszystkim stopniem zaawansowania klinicznego (FIGO) w momencie rozpoznania, czasem zachorowania (zazwyczaj chorują kobiety przed menopauzą), poziomem CA-125 w chwili rozpoznania i lepszym rokowaniem⁽⁷⁾. Autorzy wielu prac wykazali, że kobiety ze zdiagnozowanym rakiem jajnika powstałym na podłożu endometriozy stanowiły grupę osób młodszych, u których zaawansowanie kliniczne guza było mniejsze, a grading – niższy w porównaniu z pacjentkami chorującymi na inne typy raków jajnika^(8,9). Mangili i wsp. zaobserwowali, iż w grupie kobiet z rakiem jajnika powstałym na podłożu endometriozy diagnozę stawiano średnio 7 lat wcześniej niż w przypadku innych raków jajnika⁽¹⁰⁾. W badaniu, które przeprowadzili Bounous i wsp., raki jajnika związane z endometriozą były wykrywane znamiennej wcześniej i warunkowały lepsze przeżycie całkowite (*overall survival*, OS), jednak decydującym czynnikiem rokowniczym pozostawał stopień zaawansowania klinicznego⁽¹¹⁾. Duża grupa pacjentek z rakiem i towarzyszącą mu endometriozą podawała w wywiadzie klasterowy ból zlokalizowany w miednicy (85%). Ponad 2/3 raków jajnika zdiagnozowanych w I stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO stanowiły raki niesurowicze, którym w większości przypadków towarzyszyła uchwytyna w badaniach diagnostycznych, symptomatyczna zmiana o charakterze endometriotycznym w przydatkach. U chorych z endometriozą w wywiadzie, ze względu na brak odpowiednio czulej i specyficznej metody diagnostycznej lub testu biochemicznego, zaleca się obecnie czujny *follow-up*⁽¹²⁾.

Raki jajnika, w których budowie udowodniono wzrost związany z ektopową tkanką endometrialną, mogą być odrębnymi podtypami nabłonkowych raków jajnika o odmiennej charakterystyce. Podobnie jednak jak w raku jajnika bez współistniejącej endometriozy

Tab. 1 includes the division of carcinomas according to the FIGO classification only for endometriosis-associated ovarian carcinomas, carcinomas created in the endometriosis focus in the scar following laparotomy were excluded.

DISCUSSION

Despite the unquestionable evidence that there is a possibility for malignant transformation from the previously benign endometrial lesion, the risk is relatively low, at the level of 0.3–0.8%^(4,5). Thomsen *et al.* showed that childless women with observed endometriosis and a lesion bigger than 9 cm and solid component inside the cyst, older than 45, with endometriosis diagnosed after menopause and hyperestrogenism may show a higher risk of suffering from endometriosis-associated ovarian carcinoma⁽⁶⁾. Carcinomas created on the basis of endometriosis are mainly type I carcinomas; the most frequent are endometrial cancers and clear-cell carcinomas. The clinical characteristic of these tumors differs from the characteristic of other ovarian carcinomas, mainly as regards the clinical advancement (FIGO) at the time of diagnosis, the time of falling ill (most often women in the pre-menopausal period), the level of CA-125 at the time of diagnosis and better prognosis⁽⁷⁾. The authors of many papers have shown that women with a diagnosed ovarian carcinoma with endometriosis origin were a group of younger people with a lower clinical advancement of the tumor and the grading was lower as compared to the patients suffering from other types of ovarian carcinomas^(8,9). Mangili *et al.* observed that in the group of women with an ovarian carcinoma with endometriosis origin the diagnosis was given approximately 7 years earlier than in the case of other types of ovarian carcinomas⁽¹⁰⁾. In the study carried out by Bounous *et al.*, endometriosis-associated ovarian carcinomas were detected far earlier and conditioned better overall survival (OS), yet the decisive cancer factor was the degree of clinical advancement⁽¹¹⁾. A large group of patients with concomitant carcinoma and endometriosis stated the history of a cluster pain located in the pelvis (85%). Over 2/3 of ovarian carcinomas diagnosed in the 1st degree of clinical advancement according to FIGO were non-serous carcinomas and the majority were with a concomitant symptomatic lesion visible upon diagnostics, with endometriosis nature in the adnexa. In the case of patients with endometriosis in the history, owing to the lack of appropriately sensitive and specific diagnostic method or a biochemical testing, a detailed follow-up is currently recommended⁽¹²⁾.

An ovarian carcinoma, the structure of which has a proven growth related to the ectopic endometrium, may be separate subtypes of epithelial ovarian carcinomas of varied characteristics. As in the case of an ovarian carcinoma without a concomitant endometriosis, the prognosis depends on the degree of clinical advancement. It should be emphasized that in the light of the current

rokowanie zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. Należy podkreślić, że w świetle aktualnych danych kobiety z rakiem współistniejącym z endometriozą stanowią oddzielną grupę pacjentek, niemniej poddaje się je standardowej terapii raka jajnika. Ze względu na ciągłe hipotetyczny charakter teorii na temat czynników prowadzących zarówno do endometriozy, jak i do karcynogenezy u kobiet chorujących na endometriozę nadal brak indywidualizowanego postępowania terapeutycznego. Laparoskopowa wizualizacja zmian mogących odpowiadać endometriozie bez ich biopsji ma ograniczoną wartość diagnostyczną, ale brak potwierdzenia takich zmian w trakcie laparoskopii umożliwia z dużym prawdopodobieństwem wykluczenie tej jednostki chorobowej⁽¹³⁾. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) potwierdzić diagnozę endometriozy można jedynie pozytywnym rozpoznaniem histopatologicznym, niemniej brak potwierdzającego rozpoznania histopatologicznego charakterystycznej zmiany po zabiegu chirurgicznym jej nie wyklucza⁽¹²⁾. Dlatego większość towarzystw i grup naukowych zajmujących się tym schorzeniem rekomenduje postępowanie zmierzające do chirurgicznej resekcji zmian po zakończeniu rozrodu lub po menopauzie.

PODSUMOWANIE

Gdy porówna się dystrybucję endometriozy w poszczególnych strukturach jamy brzusznej i miednicy z dystrybucją endometriozy współistniejącej z rakiem, można zauważyć nadreprezentację endometriozy współistniejącej z rakiem w przegrodzie odbytniczo-pochwowej. Współwystępowanie raka jajnika z endometriozą powoduje wcześniejszą manifestację objawów, więc przypadki te są wykrywane we wcześniejszych stopniach zaawansowania. Wśród raków współistniejących z endometriozą częstszy jest rak endometrialny, a rzadszy – surowiczy, co ma implikacje terapeutyczne i rokownicze.

Poznanie i zrozumienie biologii raków związanych z endometriozą mogą się przyczynić do prewencji transformacji złośliwej poprzez uprzednią ścisłą diagnostykę zmian łagodnych i bardziej radykalne ich leczenie, wcześniejsze ustalenie rozpoznania i wdrożenie leczenia celowanego^(14,15). Różnice między pacjentkami z rakami jajnika związanymi i niezwiązanymi z endometriozą – dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego, typu histopatologicznego oraz rokowania – skłaniają do poszukiwania nowych metod lub nowych schematów znanych terapii.

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.

data, women with a carcinoma and concomitant endometriosis constitute a separate group of patients, yet they are subject to a standard ovarian carcinoma therapy. Owing to the continuous hypothetical nature of the theory concerning the factors leading to both endometriosis and carcinogenesis in women suffering from endometriosis, there is still a lack of an individual therapeutic procedure.

A laparoscopic visualization of the lesions which may correspond to endometriosis without their biopsy is of a limited diagnostic value, yet lack of confirmation of such lesions upon laparoscopy makes it highly possible to exclude this disease entity⁽¹³⁾. In accordance with the current guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) the diagnosis of endometriosis may only be confirmed with a positive histopathological diagnosis, nevertheless, lack of a confirming histopathological diagnosis of a characteristic lesion following a surgical procedure does not exclude it⁽¹²⁾. Therefore, the majority of associations and scientific groups involved in this ailment recommend a procedure aimed at surgical resection of the lesions following reproduction or menopause.

SUMMARY

Comparing the distribution of endometriosis in particular structures of the abdominal cavity and the pelvis and the distribution of concomitant endometriosis and carcinoma, one may observe an overrepresentation of concomitant endometriosis and carcinoma in the rectovaginal septum. The concomitance of an ovarian carcinoma and endometriosis causes an earlier manifestation of the symptoms, so these cases are detected in early stages of advancement. Among concomitant carcinomas and endometriosis, an endometrial carcinoma is more frequent, a less frequent one is a serous carcinoma, which has some therapeutic and prognosis implications.

Knowing and understanding the biology of endometriosis-associated carcinomas may contribute to the prevention of malignant transformation through the previous strict diagnosis of benign lesions and a more radical treatment, earlier diagnosis and targeted therapy implementation^(14,15). Differences between patients with ovarian carcinomas, either associated with endometriosis or not – concerning the degree of clinical advancement, histopathological type and prognosis – induce one to search for new methods and new schemes of known therapies.

Conflict of interest

The authors claim neither financial nor personal relations with other persons or organizations, which could adversely affect the content of the publication, or claim their right thereto.

Piśmiennictwo / References

1. Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U *et al.*: [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 275–281.
2. Plodeck V, Sommer U, Baretton GB *et al.*: A rare case of pancreatic endometriosis in a postmenopausal woman and review of the literature. *Acta Radiol Open* 2016; 5: 2058460116669385.
3. Andrade MT, de Freitas CVM, Câmara SFC *et al.*: Umbilical nodule with cyclical bleeding: a case report and literature review of atypical endometriosis. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; 2016: 7401409.
4. Moll UM, Chumas JC, Chalas E *et al.*: Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 537–539.
5. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS: Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023–1028.
6. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K *et al.*: Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016. DOI: 10.1111/aogs.13010.
7. Kondi-Pafiti A, Papakonstantinou E, Iavazzo C *et al.*: Clinicopathological characteristics of ovarian carcinomas associated with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 479–483.
8. Lim MC, Chun KC, Shin SJ *et al.*: Clinical presentation of endometrioid epithelial ovarian cancer with concurrent endometriosis: a multicenter retrospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 398–404.
9. Wang S, Qiu L, Lang JH *et al.*: Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 413.e1–413.e5.
10. Mangili G, Bergamini A, Taccagni G *et al.*: Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 403–407.
11. Bounous VE, Ferrero A, Fuso L *et al.*: Endometriosis-associated ovarian cancer: a distinct clinical entity? *Anticancer Res* 2016; 36: 3445–3449.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C *et al.*; European Society of Human Reproduction and Embryology: ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412.
13. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS: Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111: 1204–1212.
14. Giudice LC: Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 2389–2398.
15. Eskenazi B, Warner ML: Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235–258.

Katarzyna Kryniewska¹, Jacek Jan Sznurkowski²

Kluczowe problemy procesu leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy w świetle wspólnych ustaleń ESMO, ESGO i ESTRO z grudnia 2015 roku

Key problems in the treatment of endometrial cancer in the light of ESMO-ESGO-ESTRO Consensus of December 2015

¹ Oddział Ginekologii Onkologicznej, Gdynskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK, Gdynia, Polska. Ordynator: dr n. med. Mirosław Dudziak

² Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jacek Jan Sznurkowski, Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel.: +48 583 493 190, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

¹ Department of Gynecologic Oncology, Gdynia Oncology Center, PCK Marine Hospital, Gdynia, Poland. Head of the Department: Mirosław Dudziak, MD, PhD

² Department of Oncologic Surgery, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland. Head of the Department: Professor Janusz Jaśkiewicz, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Jacek Jan Sznurkowski, MD, PhD, Department of Oncologic Surgery, Medical University of Gdańsk, Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Poland, tel.: +48 583 493 190, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Streszczenie

W grudniu 2015 roku przedstawiciele Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology*, ESMO), Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (*European Society of Gynaecological Oncology*, ESGO) oraz Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (*European Society for Radiotherapy and Oncology*, ESTRO) zebrali się w celu opracowania wspólnego stanowiska dotyczącego aktualnych metod diagnostyki, leczenia operacyjnego i uzupełniającego raka błony śluzowej trzonu macicy. W trakcie konferencji powstał wielostronicowy dokument, w którym zidentyfikowano kluczowe problemy diagnostyczno-terapeutyczne, zamieszczono aktualne wyniki badań wraz z oceną poziomu ich wiarygodności naukowej, a następnie zaprezentowano ustalone w drodze głosowania wspólne stanowisko ekspertów z określeniem siły zaleceń i uzasadnieniem. Celem niniejszej pracy było syntetyczne przedstawienie aktualnych zaleceń ekspertów ESMO, ESGO i ESTRO polskiemu czytelnikowi w sytuacji braku krajowych rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy. Minimalne (niezbędne) postępowanie przedoperacyjne obejmuje: badanie kliniczne, w tym ocenę pachwin, badanie we wziernikach, badanie dwuręczne, badanie *per rectum*, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i przepony, a jeśli są wskazania – badanie ultrasonograficzne transrektalne, jak również ocenę ryzyka zespołu Lyncha, gdy nie planuje się usuwać jajników kobietom z FIGO I przed 45. rokiem życia. Podstawowy protokół operacyjny to proste wycięcie macicy wraz z przydatkami. Limfadenektomia systematyczna obejmująca węzły miedniczne i okołoaortalne powinna zostać wykonana u wszystkich pacjentek (niezależnie od typu histopatologicznego) z prawdopodobnym FIGO IIIA, IIIB i FIGO II oraz w rakach nieendometrioidalnych FIGO I. W raku endometrioidalnym FIGO I, w zależności od stopnia różnicowania histopatologicznego (gradingu) i inwazyjności nowotworu, mierzonej głębokością naciekania mięśniówki (*myometrial invasion*, MI), pacjentki podzielono na trzy przedoperacyjne grupy ryzyka: grupa o niskim ryzyku – G1/G2 i MI < 50%, w której można odstąpić od limfadenektomii systematycznej; grupa o pośrednim ryzyku – G1/G2, MI > 50% lub G3, MI < 50%, w której limfadenektomię można rozważyć; grupa wysokiego ryzyka – G3 i MI > 50%, w której limfadenektomia powinna być wykonywana obligatoryjnie. Wycięcie sieci większej należy wykonać wyłącznie w raku surowiczym i w mięsakoraku. Stratyfikacja chorych do leczenia adiuwantowego opiera się na cechach patologicznych, takich jak grading, MI, FIGO, inwazyjność przestrzeni limfatycznej. Adaptacja ustaleń konsensusu ESMO, ESGO i ESTRO do warunków polskich oraz stworzenie krajowych rekomendacji diagnostyki i leczenia raka endometrium jest pilną potrzebą.

Słowa kluczowe: rak endometrium, rak trzonu macicy, rekomendacje, leczenie chirurgiczne, leczenie adiuwantowe, radioterapia

Abstract

In December 2015, representatives of the European Society for Medical Oncology (ESMO), the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) gathered to achieve a consensus on the current diagnostic methods as well as surgical and adjuvant treatment in endometrial cancer. During the conference, a multipage document identifying the key diagnostic and therapeutic problems, containing current findings together with the level of their scientific credibility was developed, followed by presenting expert consensus achieved by voting as well as a summary of evidence supporting each recommendation. The aim of the paper was to summarize the current ESMO, ESGO and ESTRO expert guidelines for a Polish reader in the absence of national recommendations on the diagnosis and treatment of endometrial cancer. The minimum (essential) preoperative management involves: clinical examination, including inguinal examination, speculum examination, bimanual examination, rectal examination, abdominal and transvaginal ultrasound, and, if indicated, transrectal ultrasound as well as risk assessment for Lynch syndrome if no ovariectomy is planned in FIGO stage I patients under the age of 45. A simple hysterectomy with the removal of the adnexa is the primary surgical protocol. Systematic lymphadenectomy involving pelvic and para-aortic lymph nodes should be performed in all patients (regardless of the histopathological type) with apparent FIGO stage IIIA, IIIB and FIGO stage II as well as in non-endometrioid apparent FIGO stage I cancers. In FIGO stage I endometrioid cancer, depending on the histopathological grade and the invasiveness, which is measured by myometrial invasion (MI), patients should be stratified into three preoperative risk groups: low risk – G1/G2 and MI < 50%, where systematic lymphadenectomy is not needed; intermediate risk – G1/G2, MI > 50% or G3, MI < 50%, where lymphadenectomy can be considered; high risk – G3 and MI > 50%, where lymphadenectomy is obligatory. The excision of the greater omentum should be performed only in serous cancer and carcinosarcoma. Stratification of patients for adjuvant treatment is based on pathological features, such as grading, MI, FIGO, lymphovascular space invasion. There is an urgent need to adapt the ESMO-ESGO-ESTRO consensus to Polish conditions as well as to develop national recommendations for the diagnosis and treatment of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, recommendations, surgical treatment, adjuvant treatment, radiation therapy

WSTĘP

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest najczęstszym ginekologicznym nowotworem złośliwym w krajach rozwiniętych. Współczynnik zachorowalności wynosi 13,6/100 tysięcy kobiet. W 2012 roku w Europie odnotowano 100 tysięcy nowych przypadków raka endometrium. Szacuje się, że ryzyko populacyjne raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi 1,71%⁽¹⁾. Średni wiek zachorowania to 63 lata. Mimo że choroba dotyka głównie kobiety starsze, zdarzają się także przypadki zachorowań przed 40. rokiem życia (4%)⁽²⁾. U 80% pacjentek rak rozpoznawany jest we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego, dla którego mediana 5-letniego czasu przeżycia wynosi 95%⁽³⁾.

Klasycznie raka błony śluzowej trzonu macicy dzieli się na dwa typy: typ I – gruczolakorak endometrioidalny (80–90% wszystkich rozpoznań) oraz typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny, do którego zalicza się raka surowiczego, raka jasnokomórkowego, guzy niezróżnicowane i mieszane (*malignant mixed Mullerian tumor*, MMMT).

Dziedziczne występowanie raka endometrium (głównie typ I) dotyczy kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością – *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC). Do czynników ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy należą: otyłość i nadwaga (często jako komponenty zespołu metabolicznego), nierództwo, niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników), cukrzyca, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku perimenopauzalnym.

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in developed countries. The incidence rate is 13.6/100,000 women. A total of 100,000 new cases of endometrial cancer were reported in 2012 in Europe. The estimated population risk of endometrial cancer is 1.71%⁽¹⁾. The mean age at diagnosis is 63 years. Although the disease affects mostly older women, cases of cancer before the age of 40 years also occur (4%)⁽²⁾. In 80% of patients endometrial cancer is diagnosed at an early clinical stage, for which the median 5-year survival is 95%⁽³⁾.

Endometrial cancer is usually classified into two types: type I – endometrioid adenocarcinoma (80–90% of all diagnosed cases) and type II – non-endometrioid cancer, which includes serous cancer, clear cell cancer, undifferentiated and mixed tumors (malignant mixed Mullerian tumor, MMMT).

Hereditary endometrial cancer (mainly type I) is usually seen in women with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC). Risk factors for endometrial cancer include obesity and overweight (often as components of the metabolic syndrome), nulliparity, infertility (including polycystic ovary syndrome related infertility), diabetes, early onset of menstruation, late menopause, hormone replacement therapy, estrogen-secreting tumors as well as treatment with tamoxifen in postmenopausal women.

PREOPERATIVE MANAGEMENT

Histopathological diagnosis is based on histopathological assessment of endometrial specimens obtained during

POSTĘPOWANIE PRZEDOPERACYJNE

Rozpoznanie histopatologiczne ustalane jest na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium, biopsji celowanej przeprowadzonej podczas histeroskopii lub klasycznego diagnostycznego skrobienia jamy macicy, poprzedzonego oceną ultrasonograficzną macicy z pomiarem grubości błony śluzowej⁽⁴⁾.

Wynik histopatologiczny powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym (rak endometrioidalny/ nieendometrioidalny) i o stopniu zróżnicowania histopatologicznego – grading (raki endometrioidalne). Stopień zróżnicowania określa się na podstawie odsetka utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) – rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej; rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej; rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej⁽⁴⁾.

Przed podjęciem leczenia należy określić próbny radiologiczno-kliniczny stopień zaawansowania według FIGO (staging). Ma to na celu identyfikację przypadków, w których choroba nie jest lokalna czy regionalna, ale przekracza granicę narządu rodowego i/lub występują przerzuty odległe. Chore z przerzutami do jamy brzusznej i/lub pachwin, a także z naciekami na pęcherz moczowy i/lub odbytnicę powinny być w pierwszej kolejności kierowane do leczenia systemowego⁽⁴⁾.

Jeżeli przyjrzeć się nowej klasyfikacji FIGO (tab. 1), widać, że większość informacji potrzebnych do przeprowadzenia przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby (stagingu) pochodzą będzie z badania dwuręcznego, badania *per rectum*, badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej, USG przezpochwowego (*transvaginal ultrasonography*, USG TV), względnie transrektalnego, oraz ze zwykłego badania klinicznego, do którego należy m.in. ocena węzłów chłonnych pachwinowych. Badanie dwuręczne i we wziernikach może ujawnić obecność przerzutów do pochwy czy przymacicz. USG TV pozwala ocenić głębokość naciekania mięśnia macicy i ewentualne naciekanie podścieliska kanału szyjki macicy, a także przerzuty do przydatków bądź naciekanie ściany pęcherza moczowego. Badanie *per rectum* jest źródłem informacji o potencjalnym zajęciu śluzówki odbytnicy⁽⁴⁾.

Ponieważ coraz więcej młodych kobiet choruje na raka błony śluzowej trzonu macicy, przed podjęciem decyzji o zakresie leczenia operacyjnego konieczna staje się też ocena ryzyka przynależności do rodziny z zespołem Lyncha.

Do grupy o wysokim ryzyku zaliczają się pacjentki z rakiem jelita grubego (zdiagnozowanym w przeszłości) i/lub rakiem endometrium (rozpoznanym obecnie), u których stwierdzono niestabilność mikrosatelitarną lub wykryto w badaniach immunohistochemicznych brak ekspresji białek produkowanych przez geny mutatorowe. Mogą to być również chore, których krewny pierwszego stopnia zachorował na raka jelita grubego i/lub endometrium przed 60. rokiem życia albo ma udokumentowaną przez genetyka przynależność do rodziny z zespołem Lyncha. Wreszcie mogą to być pacjentki,

biopsy (conventional diagnostic uterine curettage or guided biopsy during hysteroscopy) as an extended diagnosis following ultrasound uterine assessment with the measurement of endometrial thickness⁽⁴⁾.

Histopathological findings should provide information on the histological type (endometrioid/non-endometrioid cancer) and grade (endometrioid cancers). Histological grade is based on the proportion of solid growth pattern in relation to glandular component (forming tubules) – well-differentiated carcinoma (G1): <5% of solid growth pattern; moderately differentiated carcinoma (G2): 6–50% of solid growth pattern; poorly differentiated carcinoma (G3): >50% of solid growth pattern⁽⁴⁾.

Preliminary FIGO radiological and clinical staging should be performed prior to treatment onset to identify cases, where the disease is no longer local or regional, but it extends beyond the limits of the reproductive organ and/or distant metastases occur. Patients with abdominal and/or inguinal metastases as well as those with urinary bladder and/or rectal invasion should initially receive systemic treatment⁽⁴⁾.

According to the new FIGO classification (Tab. 1), most data needed for preoperative staging are available after bimanual examination, rectal examination, abdominal and transvaginal, optionally, transrectal ultrasonography as well as standard clinical evaluation, which includes e.g. inguinal lymph node assessment. Bimanual and speculum examination can reveal the presence of vaginal or parametrial metastases. Transvaginal ultrasound scan allows for an assessment of the depth of myometrial invasion and potential cervical canal stroma invasion as well as metastases to the adnexa or bladder wall invasion. Rectal examination provides information on the potential rectal mucosa involvement⁽⁴⁾.

Due to the increasing number of young women affected by endometrial cancer, it is necessary to perform risk assessment for Lynch syndrome before deciding on the extent of surgical treatment.

The high-risk group further includes patients with colorectal cancer (previously diagnosed) and/or endometrial cancer (currently diagnosed), who were diagnosed with microsatellite instability or were immunohistochemically negative for the expression of proteins produced by mutator genes. These can also be patients whose first-degree relative was diagnosed with colorectal and/or endometrial cancer before the age of 60 years or has genetically documented family history of Lynch syndrome. Finally, this group can include patients, whose first- or second-degree relative is a carrier of mutator gene mutation (Tab. 2)⁽⁴⁾.

In summary, it can be concluded that the minimal (necessary) preoperative management involves:

1. clinical assessment, including inguinal evaluation;
2. speculum examination;
3. bimanual examination;
4. rectal examination;
5. abdominal ultrasound;

których krewny pierwszego lub drugiego stopnia jest nosicielem mutacji w genach mutatorowych (tab. 2)⁽⁴⁾.

Podsumowując, należy stwierdzić, że minimalne (niezbędne) postępowanie przedoperacyjne obejmuje:

1. badanie kliniczne, w tym ocenę pachwin;
2. badanie we wzornikach;
3. badanie dwuręczne;
4. badanie *per rectum*;
5. USG jamy brzusznej;
6. USG przezpochwowe, a jeśli są wskazania – USG transrektalne;
7. ocenę ryzyka zespołu Lyncha, w tym wykonanie badań immunohistochemicznych u kobiet przed 45. rokiem życia, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo FIGO I, a plan leczenia nie uwzględnia usunięcia jajników⁽⁴⁾.

Jeżeli planujemy limfadenektomię w typie endometrioidalnym raka błony śluzowej trzonu macicy, a nie mamy możliwości przeprowadzenia śródoperacyjnej oceny histopatologicznej głębokości naciekania mięśnia trzonu i zajęcia podścieliska kanału szyjki, konieczne jest wykonanie przed operacją eksperckiego USG

6. transwaginal, and, if indicated, transrectal ultrasound;
7. risk assessment for Lynch syndrome, including immunohistochemical staining endometrial tissue in females under 45 years with apparent FIGO stage I and if ovariectomy is not considered⁽⁴⁾.

If lymphadenectomy is planned in endometrioid type of endometrial cancer, but intraoperative histopathological assessment of the depth of myometrial invasion and cervical canal stroma invasion is not available, then it is necessary to perform preoperative expert transvaginal ultrasound or pelvic magnetic resonance imaging (MRI) for radiological assessment of both these factors⁽⁴⁾.

ROLE OF LYMPHADENECTOMY IN ENDOMETRIAL CANCER

Randomized ASTEC trial⁽⁵⁾ and a study conducted by Benedetti Panici *et al.*⁽⁶⁾ published in 2009 and 2008 demonstrated that lymphadenectomy has no prognostic value in endometrial cancer. Both publications have aroused controversy for several years. Concerns were raised about

FIGO 2009	
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy Tumor strictly limited to the body of the uterus
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki No invasion or myometrial invasion <50%
IB	Nacieki obejmuje ≥50% mięśniówki Myometrial invasion ≥50%
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę Cervical stromal invasion, but not beyond uterus
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie Local and/or regional invasion
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki Tumor involves serosa and/or adnexa
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacic Vaginal and/or parametrial involvement
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych Pelvic and/or para-aortic lymph node involvement
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy Pelvic lymph node involvement
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajęciem lub nie węzłami chłonnymi miednicy The cancer has spread to the para-aortic lymph nodes, with or without spread to the regional pelvic lymph nodes
IV	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty Involvement of bladder and/or rectal mucosa and/or distant metastasis
IVA	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy Involvement of bladder and/or rectal mucosa
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych Distant metastases including abdominal and/or inguinal lymph node metastases

Tab. 1. Klasyfikacja zaawansowania raka błony śluzowej trzonu macicy według FIGO

Tab. 1. FIGO staging for endometrial cancer

Warianty kliniczne wysokiego prawdopodobieństwa zespołu Lyncha Clinical variants for high risk of Lynch syndrome	
1.	Pacjentki z rakiem endometrium lub rakiem jelita grubego ze stwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną lub wykrytym w badaniach immunohistochemicznych brakiem ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 Patients with endometrial cancer or colorectal cancer, who were diagnosed with microsatellite instability or were immunohistochemically negative for the expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteins
2.	Pacjentki z krewnym pierwszego stopnia, który zachorował na raka endometrium lub jelita grubego przed 60. rokiem życia albo ma udokumentowaną przez genetyka (profesjonalne poradnictwo genetyczne) przynależność do rodziny z zespołem Lyncha Patients whose first-degree relative was diagnosed with colorectal and/or endometrial cancer before the age of 60 years or has genetically documented (professional genetic counseling) family history of Lynch syndrome
3.	Pacjentki, których krewny pierwszego lub drugiego stopnia jest nosicielem mutacji w genach mutatorowych Patients, whose first- or second-degree relative is a carrier of mutator gene mutation

Tab. 2. Kryteria wysokiego ryzyka występowania zespołu Lyncha
Tab. 2. Criteria for high risk of Lynch syndrome

przezpochwowego lub rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej w celu oceny radiologicznej obu wspomnianych wyżej czynników⁽⁴⁾.

ROLA LIMFADENEKTOMII W RAKU ENDOMETRIUM

Opublikowane w 2009 i 2008 roku randomizowane badania ASTEC⁽⁵⁾ oraz Benedettiiego Paniciego i wsp.⁽⁶⁾ wykazały, że limfadenektomia nie ma znaczenia prognostycznego w raku błony śluzowej trzonu macicy. Obie publikacje przez kilka lat wzbudzały kontrowersje; stawiano im zarzuty, że nie zawierają odpowiedniej reprezentacji przypadków z grupy wysokiego ryzyka oraz że liczba usuwanych węzłów była zbyt mała. Wszelkie wątpliwości rozwiało badanie typu *matched-pair study* z 2014 roku⁽⁷⁾, które objęło przypadki raka błony śluzowej trzonu macicy należące wyłącznie do grupy wysokiego ryzyka. Okazało się, że nawet w tej populacji pacjentek usuwanie węzłów chłonnych nie korelowało z czasem przeżycia.

Limfadenektomia jest elementem pełnej oceny stopnia zaawansowania klinicznego. Nie polepsza rokowania chorych – służy wyłącznie do właściwego dopasowania leczenia adiuwantowego. Ryzyko wycięcia węzłów chłonnych podejmuje się albo po to, by uniknąć radioterapii czy znacznie ograniczyć jej zakres (dotyczy pacjentek, u których nie zostaną znalezione przerzuty), albo po to, by dobrać odpowiednią radioterapię i adekwatne leczenie systemowe (dotyczy chorych z wykrytymi przerzutami)⁽⁴⁾.

LECZENIE OPERACYJNE

Protokół podstawowy

Leczenie chirurgiczne raka błony śluzowej trzonu obejmuje proste wycięcie macicy wraz z przydatkami, bez mankietu pochwy i przymacicz (nawet przy zajęciu kanału szyjki), a także bez badania cytologicznego płynu otrzewnowego⁽⁴⁾. Można odstąpić od usuwania jajników u kobiet przed 45. rokiem życia, u których rozpoznano *adenocarcinoma*

the lack of appropriate representation of high risk cases and an insufficient number of resected lymph nodes. However, all doubts were dispelled by a 2014 matched-pair study⁽⁷⁾, which included only high risk cases of endometrial cancer. It was found that lymphadenectomy did not correlate with survival even in this patient population. Lymphadenectomy is a component of a complete assessment of the clinical stage. It does not improve prognosis, but is only used for an appropriate adjustment of adjuvant therapy. The risk of lymphadenectomy is taken either to avoid/reduce radiation therapy (in patients with no detected metastases) or to choose appropriate radiation therapy and adequate systemic treatment (in patients with detected metastases)⁽⁴⁾.

SURGICAL TREATMENT

Primary protocol

Surgical treatment of endometrial cancer involves simple hysterectomy with adnexal removal without vaginal cuff and parametria (even in cervical canal involvement) as well as with no peritoneal fluid cytology⁽⁴⁾.

Oophorectomy might be avoided in women under the age of 45 diagnosed with G1 endometrioid adenocarcinoma with radiological FIGO stage IA or FIGO stage IA confirmed by an emergency examination, with no risk factors for Lynch syndrome or hereditary breast and ovarian cancer syndrome. If a decision is made to leave the ovaries, it is important to always remove both fallopian tubes.

Radical hysterectomy can be performed only in patients with apparent FIGO stage IIIB and in selected FIGO stage IVA patients. In both cases it is performed as a component of cytoreduction, which requires arrangements made by the interdisciplinary team planning anticancer therapy. Fertility-sparing treatment is possible only in patients with endometrial hyperplasia with atypia or well-differentiated (G1) endometrioid adenocarcinoma, whose pelvic MRI or expert transvaginal ultrasound absolutely excluded myometrial invasion (MI). Such patients can

endometrioides G1 z radiologicznym lub potwierdzonym w badaniu doraźnym FIGO IA, bez czynników ryzyka zespołu Lyncha lub zespołu dziedzicznego raka piersi – jajnika. Istotne jest, żeby w przypadku decyzji o pozostawieniu jajników zawsze usuwać oba jajowody.

Radykalne wycięcie macicy można wykonać jedynie u chorych z prawdopodobnym FIGO IIIB i w wybranych przypadkach FIGO IVA. W obu sytuacjach jest to element cytoredukcji, wymagający uzgodnień w interdyscyplinarnym zespole planującym leczenie onkologiczne.

Leczenie oszczędzające płodność jest możliwe jedynie u chorych z hiperplazją endometrium z atypią lub dobrze zróżnicowanym rakiem endometrioidalnym (*adenocarcinoma endometrioides* G1), u których w rezonansie magnetycznym miednicy albo eksperckim USG przezpochwowym całkowicie wykluczono naciekanie mięśniówki macicy (*myometrial invasion*, MI). Takie pacjentki można poddać 6-miesięcznej terapii hormonalnej – po niej konieczna jest ponowna weryfikacja histopatologiczna skuteczności leczenia⁽⁴⁾.

Zakres limfadenektomii

We wszystkich przypadkach, w których konieczne jest wykonanie limfadenektomii, powinna ona obejmować zarówno węzły chłonne miedniczne, jak i okołoaortalne do poziomu żyły nerkowej lewej⁽⁴⁾.

Analiza rozsiewu limfatycznego w raku trzonu macicy przeprowadzona przez zespół badaczy z Mayo Clinic pod kierownictwem Marianiego⁽⁸⁾ wykazała, że 70% pacjentów z rozsiewem raka w układzie limfatycznym ma zajęte węzły chłonne okołoaortalne. U 80% chorych z zajętymi węzłami okołoaortalnymi występują przerzuty do ich górnego piętra, czyli w obszarze pomiędzy tętnicą krękową dolną a żyłą nerkową lewą. Co ciekawe, w 60% takich przypadków nie są zajęte węzły chłonne okołoaortalne poniżej tętnicy krękowej dolnej, a w 71% nie stwierdza się przerzutów do jednoimiennych węzłów chłonnych miednicznych.

Adekwatność limfadenektomii

Według konsensusu ESMO, ESGO i ESTRO limfadenektomię można uznać za adekwatną, gdy liczba usuniętych węzłów chłonnych jest większa niż 10–12⁽⁴⁾. Uzasadnienie opiera się na danych zaczerpniętych z historycznych jednoosobowych prac retrospektywnych wskazujących na znaczenie prognostyczne takiej właśnie liczby usuwanych węzłów^(9–12). Wydaje się jednak, że skoro limfadenektomia nie ma znaczenia prognostycznego, to definiowanie jej adekwatności na podstawie wyników prac sugerujących wpływ usuwania węzłów na rokowanie chorych jest kontrowersyjne.

Znacznie większe wymagania istnieją w ośrodkach amerykańskich, gdzie za adekwatną uznaje się limfadenektomię, w której liczba usuniętych węzłów chłonnych przekracza 20. W 2006 roku Chan i wsp.⁽¹³⁾ wykazali, że dopiero

receive 6-month hormonal therapy, followed by a necessary histopathological review of therapeutic efficacy⁽⁴⁾.

Extent of lymphadenectomy

Pelvic and para-aortic lymph nodes up to the level of the left renal vein should be excised in all cases requiring lymphadenectomy⁽⁴⁾.

An analysis of the lymphatic spread in endometrial cancer, which was performed by a team of researchers from Mayo Clinic under the direction of Mariani⁽⁸⁾, has shown involved para-aortic lymph nodes in 70% of patients with lymphatic cancer spread. Metastases to upper para-aortic lymph nodes (the region between the inferior mesenteric artery and the left renal vein) were found in 80% of patients with cancer positive para-aortic lymph nodes. Interestingly, the lack of invasion to the para-aortic lymph nodes located below the inferior mesenteric artery and bilateral pelvic lymph nodes was observed in 60% and 71% of such cases, respectively.

Adequacy of lymphadenectomy

According to the ESMO-ESGO-ESTRO consensus, lymphadenectomy can be considered adequate if the number of removed lymph nodes is higher than 10–12⁽⁴⁾. The rationale is based on data from previous single-centre retrospective studies demonstrating the prognostic value of such number of resected lymph nodes^(9–12). However, it appears that since lymphadenectomy has no prognostic value, defining its adequacy based on studies suggesting an impact of this procedure on patient's prognosis seems to be controversial.

Significantly higher requirements have been implemented in US centers. In 2006, Chan *et al.*⁽¹³⁾ demonstrated that probability of detection of single metastasis reaches an acceptable range of 80 to 100% only when more than 20 nodes are removed – thus such number is considered adequate.

Indications for lymphadenectomy

An assessment of lymph node involvement should be performed in all patients (regardless of the histopathological type) with apparent FIGO stage IIIA and IIIB as well as FIGO stage II. However, the matter is not that simple in apparent FIGO stage I disease. While the risk of metastases to the lymphatic system is more than 38% in non-endometrioid carcinomas (which fully justifies nodal staging), the same risk ranges between 5.5% and 30% in endometrioid cancers and significantly depends on histological grade and the depth of myometrial invasion (MI)⁽⁴⁾.

Therefore, three preoperative risk groups have been distinguished among apparent FIGO stage I cases, depending on the biological activity of the tumor (grading) and its invasiveness measured based on myometrial invasion (MI):

przy tak dużej liczbie prawdopodobieństwo wykrycia pojedynczego przerzutu mięsień się w akceptowalnym przedziale od 80 do 100%.

Wskazania do limfadenektomii

Ocena zajęcia węzłów chłonnych powinna zostać przeprowadzona u wszystkich pacjentek (niezależnie od typu histopatologicznego) z prawdopodobnym FIGO IIIA i IIIB, a także FIGO II. W odniesieniu do prawdopodobnego FIGO I sprawa nie jest już tak prosta. O ile bowiem w typach nieendometrioidalnych ryzyko przerzutów do układu limfatycznego przekracza 38% (co całkowicie uzasadnia staging węzłowy), o tyle w grupie raków endometrioidalnych waha się ono między 5,5% a 30% oraz jest mocno zależne od stopnia zróżnicowania histopatologicznego nowotworu (gradingu) i od głębokości naciekania mięśniówki trzonu macicy (MI)⁽⁴⁾.

Dlatego przypadki prawdopodobnego FIGO I, w zależności od biologicznej aktywności nowotworu (gradingu) i jego inwazyjności, mierzonej głębokością nacieku (MI), podzielono na trzy przedoperacyjne grupy ryzyka:

1. grupa o niskim ryzyku – pacjentki z rakiem o niskiej złośliwości biologicznej (G1/G2) i małej inwazyjności (MI < 50%) – można odstąpić od limfadenektomii systematycznej;
2. grupa o ryzyku pośrednim – pacjentki z rakiem o niskiej złośliwości biologicznej (G1/G2), ale dużej inwazyjności (MI > 50%) lub dużej złośliwości biologicznej (G3), ale małej inwazyjności (MI < 50%) – można rozważyć limfadenektomię systematyczną;
3. grupa o wysokim ryzyku – pacjentki z nowotworem o wysokiej złośliwości biologicznej (G3) i dużej inwazyjności (MI > 50%) – limfadenektomia systematyczna powinna być wykonywana obligatoryjnie.

Wycięcie sieci większej w leczeniu chirurgicznym raka trzonu

Zgodnie z konsensusem ESMO, ESGO i ESTRO usunięcie sieci większej należy wykonać wyłącznie w raku surowiczym trzonu macicy i w mięsakoraku. W pozostałych nieendometrioidalnych typach histologicznych, np. raku jasnokomórkowym, nie jest to obecnie konieczne⁽⁴⁾.

Jeżeli w obrębie sieci nie stwierdza się zmian makroskopowych podejrzanych o proces nowotworowy, usunięcie sieci jest elementem oceny stopnia zaawansowania. Wówczas zaleca się proste podokrężnicze wycięcie sieci większej. Jeżeli zaś w obrębie sieci stwierdza się obecność zmian rakowych, jej wycięcie staje się zabiegiem cytotredukcijnym. Wtedy oprócz sieci należy usunąć wiązadła żołądkowo-poprzecznicze i żołądkowo-śledzionowe. Warto zaznaczyć, że w przypadku występowania przerzutów w obrębie sieci mamy do czynienia z FIGO IVB i wykonywanie limfadenektomii systematycznej w tej grupie chorych jest bezzasadne.

1. low-risk group – patients with cancers of low histopathological grade (G1/G2) and low invasiveness (MI < 50%) – no need for systematic lymphadenectomy;
2. intermediate-risk group – patients with cancers of low histopathological grade (G1/G2), but high invasiveness (MI > 50%) or high histopathological grade (G3), but low invasiveness (MI < 50%) – systematic lymphadenectomy could be considered;
3. high-risk group – patients with cancers of high histopathological grade (G3) and high invasiveness (MI > 50%) – lymphadenectomy is obligatory.

Excision of the greater omentum in the surgical treatment of endometrial cancer

According to the ESMO-ESGO-ESTRO consensus, excision of the greater omentum should be performed only in serous endometrial carcinoma and uterine carcinosarcoma, whereas it is not necessary in other non-endometrioid histological types, such as clear-cell carcinoma⁽⁴⁾.

If no macroscopic lesions suspicious of neoplastic process are found in the greater omentum, its resection is performed as a part of staging. In this case, infracolic omentectomy is recommended. If neoplastic lesions are found within the greater omentum, its resection becomes a part of cytoreductive procedure. In this case, radical resection including gastrocolic and gastrosplenic ligaments is required. It is worth noting that greater omentum metastases indicate FIGO stage IVB thus systematic lymphadenectomy is unjustified in this group of patients.

Role of laparoscopy in endometrial cancer

Minimally invasive surgery plays an increasing role in the operative treatment of endometrial cancer due to a large proportion of obese patients as well as the continuously growing popularity of laparoscopy and robot-assisted surgery. Currently, laparoscopy is recommended for patients with apparent FIGO stage I if the cancer belongs to the group of endometrioid carcinomas of low or moderate risk of metastases to lymph nodes. Laparoscopy can be considered in patients with apparent FIGO stage II and FIGO stage I in the high-risk group⁽⁴⁾. Minimally invasive surgical treatment is particularly recommended in obese patients due to the possibility of avoiding complications associated with postoperative wound healing⁽¹⁴⁾.

Sentinel lymph node algorithm in endometrial cancer

It involves an injection of 4 mL methylene blue or indocyanine green (ICG) into the cervical stroma (superficial and deep injection at 3 and 9 o'clock) for lymphatic mapping. All suspicious lymph nodes are excised during the surgical procedure, regardless of mapping. If no lymph nodes

Miejsce laparoskopii w raku trzonu

W leczeniu operacyjnym raka błony śluzowej trzonu macicy coraz większa rola przypada chirurgii małoinwazyjnej, ze względu na duży odsetek kobiet otyłych oraz stale upowszechnianie się laparoskopii i chirurgii robotowej. Obecnie laparoscopia jest rekomendowana w przypadku pacjentek z prawdopodobnym FIGO I, jeśli rak należy do grupy raków endometrioidalnych z niskim lub pośrednim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych. Laparoscopia może być rozważana u chorych z prawdopodobnym FIGO II oraz FIGO I w grupie wysokiego ryzyka⁽⁴⁾. Chirurgia małoinwazyjna jest szczególnie zalecana u osób otyłych, z uwagi na możliwość uniknięcia powikłań związanych z gojeniem się ran pooperacyjnych⁽¹⁴⁾.

Algorytm węzła wartownika w raku trzonu

Polega na podaniu około 4 ml błękitu metylenowego albo zieleni indocyjaninowej (*indocyanine green*, ICG) do podścieliska szyjki macicy (wkłucie powierzchniowe i głęboko na godzinie 3 i 9) w celu mapowania węzłów chłonnych. W trakcie zabiegu operacyjnego wycina się wszystkie podejrzane węzły – niezależnie od mapowania. Jeżeli w jednej ze stron miednicy nie wybarwił się żaden węzeł (brak mapowania), należy wykonać jednostronną limfadenektomię miedniczną. Limfadenektomię okołoaortalną przeprowadza się według uznania operatora⁽¹⁵⁾. Algorytm znalazł się w rekomendacjach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2015 roku. Dotyczy wyłącznie grupy chorych o niskim ryzyku przerzutów i ma niską kategorię zaleceń (kategoria 3.), ze względu na brak prospektywnych randomizowanych badań⁽¹⁶⁾.

LECZENIE ADIUWANTOWE

Stratyfikacja pacjentek do odpowiedniego leczenia adiuwantowego opiera się na cechach patologicznych tkanki rakowej, a w wybranych sytuacjach bierze się pod uwagę wiek chorej.

Część danych patologicznych jest dostępna już przed zabiegiem operacyjnym. Należą do nich typ histopatologiczny i stopień zróżnicowania dla raków endometrioidalnych. Pozostałe informacje pochodzą z histopatologicznego badania śródoperacyjnego (w warunkach polskich to rzadkość) i/lub pooperacyjnego.

Trzeba pamiętać, że poza cechami pT, pN, pM (określającymi ostateczny stopień FIGO) oraz głębokością naciekania mięśniówki (MI) konieczna jest obecnie informacja o inwazji przestrzeni limfatycznej (*lymphovascular space invasion*, LVSI).

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia adiuwantowego przedstawiono w tab. 3 i 4.

are stained (no mapping) on one side of the pelvis, homolateral unilateral pelvic lymphadenectomy should be performed. Para-aortic lymphadenectomy is performed at the discretion of the surgeon⁽¹⁵⁾. The algorithm was included in the 2015 National Comprehensive Cancer Network recommendations. It applies only to patients at low risk of metastasis and has a low level of recommendation (category 3) due to the lack of prospective randomized trials⁽¹⁶⁾.

ADJUVANT THERAPY

Stratification of patients for appropriate adjuvant therapy is based on pathological features of tumor tissue. In certain cases, patient's age is taken into consideration. Some of the pathological data are available already before the surgical treatment. These include the histological type and the degree of differentiation of endometrioid carcinomas (grading). Other information comes from intraoperative (rarely performed in Poland) and/or postoperative histopathological examination of excised tissue specimen.

It should be remembered that apart from pT, pN, pM categories (defining the final FIGO stage) as well as myometrial invasion (MI), it is necessary to obtain information on lymphovascular space invasion (LVSI).

Detailed information on adjuvant therapy is presented in Tabs. 3 and 4.

SUMMARY

The preoperative management should include clinical evaluation (bimanual examination, speculum examination, inguinal-femoral lymph node assessment) as well as key radiological tests (transvaginal ultrasound, transrectal ultrasound, abdominal ultrasound) that will allow for preoperative disease staging. Ovary-sparing surgery can be considered in young women (<45 years) with probable low stage endometrioid carcinoma (FIGO stage I) following the exclusion of Lynch syndrome.

A simple hysterectomy with adnexal removal is the primary surgical protocol. Systematic lymphadenectomy (always including the pelvic and para-aortic lymph nodes up to the level of the left renal vein) is obligatory in all patients (regardless of the histopathological type) with apparent FIGO stage IIIA, IIIB and FIGO stage II as well as in non-endometrioid apparent FIGO stage I cancers.

In apparent FIGO stage I endometrioid cancer, the degree of histopathological differentiation and the depth of myometrial invasion (MI) are of key importance in deciding whether to perform lymphadenectomy. If intraoperative histopathological assessment of MI is not available, this parameter should be preoperatively evaluated based on expert transvaginal ultrasound or diffusion-weighted MRI. Lymphadenectomy is not necessary in patients with G1/G2 and MI < 50%. Lymphadenectomy could be considered in patients with G1/G2, MI > 50% or G3, MI < 50%. Lymphadenectomy is obligatory in patients with G3 and MI > 50%.

PODSUMOWANIE

Postępowanie przedoperacyjne powinno obejmować ocenę kliniczną (badanie dwuręczne, badanie we wzornikach, ocenę węzłów pachwinowo-udowych) i niezbędne badania radiologiczne (USG TV, USG transrektalne, USG jamy brzusznej), które pozwolą na ustalenie przedoperacyjnego stopnia zaawansowania choroby. U młodych kobiet (<45 lat) z prawdopodobnym niskim zaawansowaniem raka typu endometrioidalnego (FIGO I) można rozważyć oszczędzenie jajników po uprzednim wykluczeniu ryzyka zespołu Lyncha. Podstawowy protokół operacyjny to proste wycięcie macicy wraz z przydatkami. Limfadenektomia systematyczna

The excision of the greater omentum is recommended only in serous cancer and uterine carcinosarcoma. Minimally invasive surgery is recommended in patients with apparent FIGO stage I if the cancer belongs to the group of endometrioid type of endometrial cancer with low-to-moderate risk of lymph node metastasis. This approach is particularly recommended in obese patients.

Stratification of patients for adjuvant treatment is based on four pathological parameters: grading, the depth of myometrial invasion, FIGO stage and LVSI. Abandonment of lymphadenectomy in high-risk group of endometrial cancer exposes some patients to extended and unnecessary adjuvant radiation therapy.

Grupa ryzyka Risk group	Postępowanie Management
NISKIEGO LOW FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, <50% inwazji mięśniówki, LVSI negatywna FIGO I, endometrioid G1/G2, <50% MI, LVSI negative	Obserwacja Follow-up
POŚREDNIEGO INTERMEDIATE FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, >50% inwazji mięśniówki, LVSI negatywna FIGO I, endometrioid G1/G2, >50% MI, LVSI negative	A. Brachyterapia A. Brachytherapy B. Obserwacja, gdy wiek <60 lat B. Follow-up for patients aged <60 years
POŚREDNIEGO WYSOKIEGO INTERMEDIATE HIGH • FIGO I, rak endometrioidalny G3, <50% inwazji mięśniówki, niezależnie od statusu LVSI FIGO I, endometrioid G3, <50% MI, regardless of LVSI status • FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, LVSI pozytywna, niezależnie od statusu inwazji mięśniówki FIGO I endometrioid G1/G2, LVSI positive, regardless of MI status	1. Wykonano staging węzłowy (brak przerzutów): 1. Surgical nodal staging performed, node negative: A. Brachyterapia A. Brachytherapy B. Obserwacja, gdy wiek <60 lat B. Follow-up for patients aged <60 lat 2. Nie wykonano stagingu węzłowego: 2. No surgical nodal staging: A. Adiuwantowa teleradioterapia, gdy LVSI pozytywna A. Adjuvant external beam radiation therapy (EBRT) for LVSI positive B. Wyłącznie brachyterapia dla G3 i LVSI negatywnej B. Only brachytherapy for G3 and LVSI negative 3. Leczenie systemowe: korzyści są niepewne, wyniki badań klinicznych – zachęcające 3. Systemic therapy is of uncertain benefit; clinical studies are encouraging
WYSOKIEGO HIGH FIGO I, rak endometrioidalny G3, >50% inwazji mięśniówki, niezależnie od statusu LVSI FIGO I, endometrioid G3, >50% MI, regardless of LVSI status	1. Wykonano staging węzłowy (brak przerzutów): 1. Surgical nodal staging performed, node negative: A. Adiuwantowa teleradioterapia na ograniczone pole A. Adjuvant EBRT with limited field B. Adiuwantową brachyterapię można rozważyć jako alternatywę w celu ochrony przed wznową w pochwie B. Adjuvant brachytherapy may be considered as an alternative to decrease vaginal recurrence C. Leczenie systemowe w trakcie badań klinicznych C. Adjuvant systemic therapy is under investigation 2. Nie wykonano stagingu węzłowego: 2. No surgical nodal staging: A. Adiuwantowa teleradioterapia A. Adjuvant EBRT B. Sekwencyjna chemioterapia adiuwantowa może być rozważona w celu wydłużenia czasu bez progresji choroby i czasu przeżycia swoistego dla nowotworu B. Sequential adjuvant chemotherapy may be considered to improve progression-free survival (PFS) and cancer-specific survival (CSS) C. Coraz więcej dowodów na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad stosowaniem samodzielnej chemioterapii lub teleradioterapii C. There is more evidence to support giving chemotherapy and EBRT in combination rather than either treatment modality alone

Tab. 3. Stratyfikacja pacjentek do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO I)

Tab. 3. Stratification of patients for adjuvant therapy (endometrioid FIGO stage I cancer)

Grupa ryzyka Risk group	Postępowanie Management
FIGO II FIGO II	<p>1. Węzły chłonne negatywne: 1. Node negative: A. G1–2, LVSI negatywna: brachyterapia A. Grade 1–2, LVSI negative: brachytherapy B. G3 lub LVSI jednoznacznie pozytywna: B. Grade 3 or LVSI unequivocally positive: i. Rekomenduj teleradioterpię na ograniczone pole i. Recommend limited field EBRT ii. Rozważ <i>boost</i> brachyterapii ii. Consider brachytherapy boost iii. Użycie chemioterapii jest w trakcie badań iii. Chemotherapy is under investigation</p> <p>2. Brak stajingu węzłowego: 2. No surgical nodal staging: A. Rekomenduj teleradioterapię A. EBRT is recommended B. Należy rozważyć <i>boost</i> brachyterapii B. Consider brachytherapy boost C. G3 lub LVSI jednoznacznie pozytywna: należy rozważyć sekwencyjną chemioterapię C. Grade 3 or LVSI unequivocally positive: sequential adjuvant chemotherapy should be considered</p>
FIGO III, rak endometrioidalny, R = 0 FIGO III, endometrioid, R = 0	<p>1. Zalecana jest teleradioterapia w celu: 1. EBRT is recommended to: A. Redukcji ryzyka wznów w miednicy mniejszej A. Decrease pelvic recurrence B. Wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (<i>progression-free survival, PFS</i>) B. Improve PFS C. Wydłużenia czasu przeżycia pacjentów (<i>overall survival, OS</i>) C. Improve overall survival (OS)</p> <p>2. Chemioterapia jest zalecana w celu wydłużenia PFS i czasu przeżycia specyficznego dla raka (<i>cancer-specific survival, CSS</i>) 2. Chemotherapy is recommended to improve PFS and CSS</p> <p>3. Coraz więcej dowodów na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad leczeniem pojedynczą metodą u pacjentek z FIGO III 3. There is more evidence to support giving chemotherapy and EBRT in combination rather than either alone in stage III disease: A. IIIA: Należy rozważyć chemioterapię i radioterapię z pól zewnętrznych (<i>external beam radiation therapy, EBRT</i>) A. IIIA: Chemotherapy and EBRT to be considered B. IIIB: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT B. IIIB: Chemotherapy and EBRT to be considered C. IIIC1: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT C. IIIC1: Chemotherapy and EBRT to be considered D. IIIC2: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT na poszerzone pole D. IIIC2: Chemotherapy and extended field EBRT to be considered</p>
Nieendometrioidalne (rak surowiczy, rak jasnokomórkowy, guzy nieodróżniane lub mięsakaraki) Non-endometrioid (serous, clear cell or uterine carcinoma or carcinosarcoma)	<p>1. Rak jasnokomórkowy lub surowiczy, pełna ocena zaawansowania: 1. Serous and clear cell carcinoma after comprehensive staging: A. Należy rozważyć chemioterapię; wyniki badań klinicznych są zachęcające A. Consider chemotherapy; clinical trials are encouraging B. Stopień zaawansowania IA, LVSI negatywna: rozważ brachyterapię pochwy, jeśli zrezygnujesz z chemioterapii B. Stage IA, LVSI negative: consider vaginal brachytherapy without chemotherapy C. Stopień zaawansowania ≥IB: oprócz chemioterapii należy rozważyć teleradioterapię, szczególnie w przypadkach z pozytywnymi węzłami chłonnymi C. Stage ≥IB: EBRT may be considered in addition to chemotherapy, especially for node-positive disease</p> <p>2. Mięsakorak i guzy nieodróżniane: 2. Carcinosarcoma and undifferentiated tumors: A. Zalecana jest chemioterapia A. Chemotherapy is recommended B. Można rozważyć teleradioterapię; wyniki badań klinicznych są zachęcające B. Consider EBRT; clinical trials are encouraging</p>

Tab. 4. Stratyfikacja pacjentek do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO > I oraz rak nieendometrioidalny)
Tab. 4. Stratification of patients for adjuvant therapy (endometrial FIGO > I cancer and non-endometrioid cancer)

(obejmująca zawsze węzły miedniczne i okołoaortalne do poziomu żyły nerkowej lewej) powinna zostać wykonana obligatoryjnie u wszystkich pacjentek (niezależnie od typu histopatologicznego) z prawdopodobnym FIGO IIIA, IIIB i FIGO II oraz w przypadkach raków nieendometrioidalnych FIGO I.

W raku endometrioidalnym FIGO I kluczowe dla podjęcia decyzji o wykonaniu limfadenektomii są stopień zróżnicowania histopatologicznego i głębokość naciekania mięśniówki trzonu. Jeżeli w ośrodku leczącym nie ma możliwości śródoperacyjnej histopatologicznej oceny MI, przed zabiegiem operacyjnym należy oszacować ten parametr, wykonując eksperyckie USG TV lub rezonans magnetyczny z dyfuzją. Pacjentki z G1/G2 i MI < 50% nie wymagają limfadenektomii. W grupie z G1/G2, MI > 50% lub G3, MI < 50% można rozważyć limfadenektomię. U chorych z G3 i MI > 50% limfadenektomia powinna być wykonywana obligatoryjnie.

Wycięcie sieci większej jest zalecane wyłącznie w raku surowiczym i w mięsakoraku.

Chirurgię małoinwazyjną rekomenduje się w przypadku pacjentek z prawdopodobnym FIGO I, jeśli rak należy do grupy raków endometrioidalnych z niskim i pośrednim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych. Ta metoda jest szczególnie zalecana u otyłych chorych.

Stratyfikacja pacjentek do leczenia adiuwantowego opiera się na czterech cechach patologicznych: stopniu zróżnicowania, głębokości naciekania mięśniówki trzonu macicy, stopniu zaawansowania FIGO oraz LVSI. Niewykonanie limfadenektomii w grupie wysokiego ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy naraża chore na niepotrzebną radioterapię uzupełniającą lub jej poszerzony zakres.

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. WHO: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [cited 3 April 2015].
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY *et al.*: Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662.

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.

3. National Cancer Institute: Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional> [cited 1 April 2015].
4. 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.
5. ASTEC study group; Kitchener H, Swart AM, Qian Q *et al.*: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
6. 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.
7. Coronado PJ, Fasero M, Baquedano L *et al.*: Impact of the lymphadenectomy in high-risk histologic types of endometrial cancer: a matched-pair study. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 703–712.
8. 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.
9. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM *et al.*: Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 92–97.
10. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q *et al.*: Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 457.e1–457.e5; discussion 457.e5–457.e6.
11. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B *et al.*: Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3668–3675.
12. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD *et al.*: Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29–33.
13. Chan JK, Cheung MK, Huh WK *et al.*: Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823–1830.
14. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM *et al.*: Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5331–5336.
15. Darai E, Dubernard G, Bats AS *et al.*: Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54–59.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.

Adam Huczynski¹, Janina Markowska², Rodryg Ramlau²,
Stefan Sajdak³, Sebastian Szubert³, Katarzyna Stencel²

Received: 12.10.2016
Accepted: 04.11.2016
Published: 30.11.2016

Salinomycyna – przełom w leczeniu raka jajnika?

Salinomycin – a breakthrough in the treatment of ovarian cancer?

¹ Zakład Biochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Poznań, Polska

² Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

³ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań

¹ Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Poznań, Poland

² Department of Oncology, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

³ Department of Gynecologic Surgery, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Department of Oncology, Poznań University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, Poland

Streszczenie

Uważa się, że główną przyczyną chemiooporności, przerzutów i nawrotów raka jajnika są komórki macierzyste raka. Jest to obecna w guzie mała populacja komórek (stanowiąca mniej niż 2% jego masy), których właściwości pozwalają im przetrwać chemo- i radioterapię. Komórki te mają zdolność do samoodnowy, nie podlegają apoptozie, wykazują nadekspresję genów *ABC* kodujących białka transportowe, enzymu *ALDH1A1* i korzystają z różnych szlaków sygnalowania (*Wnt*, *Notch*, *Hedgehog*). Komórki macierzyste raka można zidentyfikować oraz izolować z guza na podstawie charakterystycznych biomarkerów (*CD44+*, *CD133+*, *CD117+*, *BMI1*, *Oct-4*, *nestyna*). Wykazano, że salinomycyna, antybiotyk uzyskany ze *Streptomyces albus*, eliminuje komórki macierzyste raka, które są odporne na leczenie cytostatykami. Salinomycyna powoduje apoptozę tych komórek poprzez wiele mechanizmów, w tym poprzez zakłócenie jonowego bilansu Na^+/K^+ w błonach biologicznych, hamowanie szlaku *Wnt* i oporności na działanie transporterów, wzrost aktywności kaspaz, aktywację szlaku *MAPKp38* oraz hamowanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego *NF-κB*. Salinomycyna jest aktywna w wielu rodzajach nowotworów. Może okazać się przełomem w terapii nowotworów chemioopornych.

Słowa kluczowe: komórki macierzyste raka, rak jajnika, salinomycyna

Abstract

It is believed that cancer stem cells are the primary cause of cancer chemotherapy resistance, metastasis and relapse. The cancer stem cells form a small population of cells present in the tumor (accounting for less than 2% of the tumor mass) and have properties which enable them to survive chemo- and radiotherapy. These cells have the ability to self-renew, do not undergo apoptosis, display overexpression of the *ALDH1A1* enzyme and *ABC* genes which encode transport proteins, and furthermore make use of various signaling pathways (*Wnt*, *Notch*, *Hedgehog*). Cancer stem cells may be identified and isolated from the tumor based on the characteristic biomarkers (*CD44+*, *CD133+*, *CD117+*, *BMI1*, *Oct-4*, *nestin*). It has been demonstrated that salinomycin, an antibiotic obtained from *Streptomyces albus*, eliminates cancer stem cells, which are resistant to treatment with cytostatics. Salinomycin causes apoptosis of these cells through a number of mechanisms, including the disruption of the Na^+/K^+ ion balance in biological membranes, inhibition of the *Wnt* pathway and resistance to transporters, increase in the activity of caspases, activation of the *MAPKp38* pathway and inhibition of the nuclear transcription factor *NF-κB*. Salinomycin has an effect on many types of cancer. It may turn out to be a breakthrough in the therapy of chemotherapy-resistant cancers.

Key words: cancer stem cells, ovarian cancer, salinomycin

WSTĘP

Mimo postępów biologii molekularnej oraz identyfikacji mechanizmów związanych ze wzrostem, podziałem, przerzutowaniem i odpowiedzią na chemioterapię odsetek 5-letnich przeżyć w zaawansowanym raku jajnika wynosi zaledwie 30–50%⁽¹⁾. Choć 50–70% pacjentek po operacji cytoredukcyjnej i następnej chemioterapii uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie, to 80% z nich doznaje nawrotu choroby, która jest bardziej agresywna i oporna na leczenie chemiczne^(2,3).

KOMÓRKI MACIERZYSTE RAKA – WŁAŚCIWOŚCI

Obecnie uważa się, że główną przyczyną nawrotów raka, jego chemooporności i przerzutów są komórki macierzyste raka (*cancer stem cells*, CSCs). Jest to mała populacja komórek, stanowiąca mniej niż 2% masy guza. Często komórki te nazywa się komórkami inicjującymi raka (*cancer initiating cells*, CICs), ponieważ różnorodność fenotypów histologicznych raka jajnika wskazuje, że ich komórka pierwotna ma cechy multipotencjalne, charakterystyczne dla komórek pnia^(4–7).

CSCs w tkankach raka jajnika jako pierwsi wykryli Bapat i wsp.⁽⁸⁾ W ostatnich 10 latach badania nad CSCs są coraz liczniejsze i zyskują większą rolę strategiczną w leczeniu nowotworów. Wykazano, że CSCs mają szereg właściwości, które pozwalają im przetrwać w niedogodnych warunkach. Do takich cech należą:

- zdolność do samoodnowy, związana głównie z ekspresją onkogenu *BMi1*, który bierze udział w syntezie czynników transkrypcyjnych^(7,9);
- przebywanie w stanie nieaktywnym, jako *dormant cells* (drzemiące komórki), z których większość znajduje się w fazie G0/G1^(10–12);
- brak apoptozy regulowanej za pomocą p53 i *BMi1* – utrata supresorowego p53 w rakach jajnika koreluje z opornością wielolekową, a wyciszenie *BMi1* zwiększa wrażliwość na cytostatyki, w tym na cisplatynę^(5,6);
- nadekspresja genów *ABC* (*ATP-binding cassette family*) kodujących białka transportowe, np. P-gp i ABCG2 (*breast cancer resistance protein*, BCRP), związana z opornością na paklitaksel i doksorubicynę – mechanizm działania tych białek polega na „wypompowaniu” leku z komórki^(4,6,10,11,13);
- zdolność do naprawy DNA^(10,12);
- ekspresja i aktywność dehydrogenazy aldehydowej (ALDH1A1), enzymu utleniającego aldehydy, związana z opornością na taksany i platynę – ALDH1A1 uczestniczy także w konwersji retinolu do kwasu retinowego, kierując szlakami różnicowania; uważa się również, że ma związek z chemoopornością jajnikowych CSCs^(3,14,15);
- możliwość wykorzystania różnych szlaków sygnałowania, w tym kanonicznego Wnt/ β -katenina, Notch

INTRODUCTION

Despite progress in molecular biology and the identification of mechanisms associated with the growth, division, metastasis and response to chemotherapy, the 5-year survival rate in advanced ovarian cancer is only 30–50%⁽¹⁾.

Although 50–70% of patients achieve a complete response to treatment after cytoreduction surgery and subsequent chemotherapy, 80% of patients experience a relapse in which the disease is more aggressive and resistant to chemotherapy^(2,3).

CANCER STEM CELLS – PROPERTIES

It is currently believed that the primary cause of cancer relapse, chemotherapy resistance and metastasis are cancer stem cells (CSCs). It is a small population of cells which accounts for less than 2% of the tumor mass. These cells are often called cancer initiating cells (CICs), since the variety of histological phenotypes of ovarian cancer indicates that the original cell is multipotential, this being a characteristic feature of stem cells^(4–7).

CSCs were first discovered in ovarian cancer tissues by Bapat *et al.*⁽⁸⁾ Over the last decade there has been an increasing number of studies on CSCs, which have played a growing strategic role in cancer treatment. It has been demonstrated that CSCs have a number of properties which enable them to survive in unfavorable conditions. These include:

- the ability to self-renew, associated primarily with the expression of the *BMi1* oncogene, which participates in the synthesis of transcription factors^(7,9);
- maintaining a state of inactivity as dormant cells, the majority of which are in the G0/G1 phase^(10–12);
- the lack of apoptosis regulated by p53 and *BMi1* – the loss of suppressive p53 in ovarian cancer correlates with multi-drug resistance and silencing *BMi1* increases sensitivity to cytostatics, including cisplatin^(5,6);
- overexpression of *ABC* genes (*ATP-binding cassette family*), which encode transport proteins, e.g. P-gp and ABCG2 (*breast cancer resistance protein*, BCRP), associated with resistance to paclitaxel and doxorubicin – the mechanism of action of these proteins pumps the drug out of the cell^(4,6,10,11,13);
- ability to repair DNA^(10,12);
- expression and activity of aldehyde dehydrogenase (ALDH1A1), an enzyme which oxidizes aldehydes, associated with resistance to taxanes and platinum; ALDH1A1 also takes part in the conversion of retinol to retinoic acid, directing the differentiation pathways; it is also believed to be associated with chemotherapy resistance of ovarian CSCs^(3,14,15);
- ability to use various signaling pathways for survival, including the canonical Wnt/ β -catenin, Notch and Hedgehog – the Wnt/ β -catenin pathway regulates growth and

i Hedgehog, w celu przeżycia – szlak Wnt/ β -katenina reguluje wzrost i zapewnia zdolność do samoodnowy CSCs, Notch wpływa nie tylko na przeżywalność, lecz także na interakcje CSCs z innymi komórkami, a Hedgehog uczestniczy w proliferacji i różnicowaniu CSCs^(4,10,14,16).

MARKERY KOMÓREK MACIERZYSTYCH RAKA

Komórki macierzyste raka można zidentyfikować oraz izolować na podstawie specyficznych biomarkerów. Liczne badania na liniach komórkowych i modelach zwierzęcych wykazały, że do najczęściej wykrywanych molekularnych markerów jajnikowych CSCs należą: CD44, CD133, CD117, Oct-4 (POUSF1) i nestyna.

CD44 jest glikoproteiną powierzchni komórek. Bierze udział w adhezji komórkowej. Wiąże składowe macierzy komórkowej i poprzez jej degradację CSCs zyskują potencjał przerzutowy. CD44 wzmacnia syntezę GSH (glutationu), przez co CSCs nabywają właściwości neutralizujące wolne rodniki tlenowe (*reactive oxygen species*, ROS) i prezentują złośliwy fenotyp. Ponadto CD44 przez interakcję z kwasem hialuronowym przy udziale czynnika transkrypcyjnego Nanog powoduje chemiooporność CSCs, która została potwierdzona zarówno w hodowlach komórkowych, jak i na modelach zwierzęcych^(3,8,12,17–21).

CD133 jest przezbłonową glikoproteiną uczestniczącą w transporcie leków. W badaniach tkanek pochodzących z raka jajnika wykazano większą ekspresję CD133 w rakach nawrotowych i przerzutowych niż w ogniskach pierwotnych. Stwierdzono korelację ze złą prognozą w raku jajnika^(3,17,22,23).

CD117 (c-Kit) jest receptorem kinazy tyrozynowej typu III, występującym również na komórkach embrionalnych i komórkach *dormant cells*. Marker ten związany jest z opornością na leczenie chemiczne raka jajnika^(3,6,17).

BMI1, Oct-4 (POUSF1), nestyna są białkami stanowiącymi portret markerowy CSCs w raku jajnika. BMI1 wykazuje aktywność proteasomu. Uczestniczy w samoodnowie CSCs, podobnie jak Oct-4 (czynnik transkrypcyjny) i nestyna, składnik białek włóknistych cytoszkieletu komórki. Wszystkie te białka związane są z opornością na leczenie cytostatykami^(12,17,24).

Według Shah i Landena⁽⁴⁾ nie ma dotąd zgody co do uniwersalnego markera lub zespołu markerów pozwalających zidentyfikować populację CSCs oporną na leczenie raka jajnika; unikają one bowiem terapii cytostatykami na wiele sposobów, opisanych powyżej. Niemniej gromadzi się coraz więcej dowodów na to, że istnienie terapii eradycznej CSCs jest możliwe.

Massard i wsp.⁽¹⁰⁾ twierdzą, że CSCs – będące przyczyną niepowodzeń w leczeniu – należy albo doprowadzić do zróżnicowania w dojrzałe formy, albo wyeliminować. Eliminacja CSCs wydaje się realna w przypadku leczenia salinomycyną.

ensures the self-renewal of CSCs, Notch affects not only the survival of CSCs, but also their interactions with other cells. Hedgehog participates in the proliferation and differentiation of CSCs^(4,10,14,16).

CANCER STEM CELL MARKERS

Cancer stem cells may be identified and isolated based on specific biomarkers. Numerous studies on cell lines and animal models have demonstrated that the most commonly detected molecular markers of ovarian CSCs include: CD44, CD133, CD117, Oct-4 (POUSF1) and nestin.

CD44 is a cell surface glycoprotein. It participates in cell adhesion. CD44 binds the components of the cell matrix and through its degradation CSCs achieve a metastatic potential. The CD44 glycoprotein increases the synthesis of GSH (glutathione), due to which CSCs acquire the ability to neutralize reactive oxygen species (ROS) and present the malignant phenotype. In addition, CD44 interacts with hyaluronic acid with the use of the Nanog transcription factor; as a result, CD44 causes chemotherapy resistance in CSCs, which has been confirmed both in cell cultures and in animal models^(3,8,12,17–21).

CD133 is a transmembrane glycoprotein participating in drug transport. Studies on ovarian cancer tissues demonstrated a higher expression of CD133 in relapse and metastatic cancers than in primary lesions. A correlation with poor prognosis for ovarian cancer was found^(3,17,22,23).

CD117 (c-Kit) is a type III tyrosine kinase receptor which is also present in embryonic cells and dormant cells. This marker is associated with ovarian cancer chemotherapy resistance^(3,6,17).

BMI1, Oct-4 (POUSF1) and nestin are proteins constituting the marker picture of ovarian CSCs. BMI1 displays the activity of a proteasome. It participates in CSC renewal, similarly to Oct-4 (transcription factor) and nestin, a component of fibrous proteins of the cell cytoskeleton. All of these proteins are associated with resistance to cytostatics^(12,17,24).

According to Shah and Landen⁽⁴⁾ there has been no consensus so far regarding a universal marker or collection of markers which permit the identification of a cancer stem cell population resistant to ovarian cancer therapy; this is because these cells evade cytostatic therapy using the various methods described above. However, a growing body of evidence has been accumulated showing that CSC eradication therapy is possible.

Massard *et al.*⁽¹⁰⁾ claim that CSCs, which are the cause of treatment failure, should be either allowed to differentiate into mature forms or eliminated. The elimination of CSCs seems possible with the use of salinomycin.

SALINOMYCIN – PROPERTIES, ANTICANCER ACTION

Salinomycin is an ionophore antibiotic (an ion carrier). It was first isolated from the bacterial strain *Streptomyces*

SALINOMYCYN – WŁAŚCIWOŚCI, DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE

Salinomycyna jest antybiotykiem jonoforowym (nośnikiem jonowym). Po raz pierwszy została wyizolowana ze szczepu bakteryjnego *Streptomyces albus* przez Miyazakiego i wsp.⁽²⁵⁾ w 1974 roku w Japonii, podczas badań przesiewowych nad antybiotykami. Salinomycyna zakłóca bilans jonowy Na⁺/K⁺ w błonach biologicznych, co prowadzi do apoptozy komórek. W roku 2009 Gupta i wsp.⁽²⁶⁾ ogłosili, iż antybiotyk ten jest blisko 100 razy bardziej efektywny w eradykacji komórek macierzystych raka piersi niż taksol. W roku 2010 Naujokat i wsp.⁽²⁷⁾ wykryli, że salinomycyna indukuje apoptozę w opornych na leczenie chemiczne komórkach białaczki. Następnie Lu i wsp.⁽²⁸⁾ wykazali, że indukcja apoptozy komórek nowotworowych w przewlekłej białaczce limfocytarnej odbywa się na drodze hamowania szlaku sygnalizacyjnego Wnt, który odgrywa rolę w samoodnawianiu się komórek macierzystych^(4,10,29). Salinomycyna wykazuje oporność na działanie transporterów przezbłonowych ABC – ze względu na wielkość cząsteczki (75 kDa) – a zatem nie ulega wydalaniu („wypompowaniu”) z komórki. Poza tym ma hamujący wpływ na MDR1^(11,30,31). Opisano także, że salinomycyna powoduje różnicowanie się CSCs i na tej drodze może doprowadzać do ich eliminacji. Udowodniono, że CSCs odporne na działanie taksolu, 5-fluorouracylu i cisplatyny są podatne na działanie salinomycyny⁽²⁶⁾.

W przeglądzie Antoszczaka i Huczyńskiego⁽³²⁾ została opisana aktywność przeciwnowotworowa salinomycyny w wielu typach raka – zarówno na liniach komórkowych, jak i w modelach zwierzęcych oraz u ludzi.

Pionierem w leczeniu nowotworów salinomycyną jest prof. Cord Naujokat z Heidelbergu, który leczył 40-letnią kobietę z przerzutowym rakiem piersi oraz 82-letnią kobietę z rozsianym rakiem sromu i uzyskał dobrą odpowiedź na leczenie⁽²⁷⁾. Objawy uboczne terapii salinomycyną są niewielkie: drżenie rąk i przemijająca łagodna tachykardia w czasie 30–60 minut po podaniu leku⁽²⁷⁾.

AKTYWNOŚĆ SALINOMYCYN W RAKU JAJNIKA

Parajuli i wsp.⁽³³⁾ w 2013 roku wykazali, że salinomycyna niszczy CSCs jajnika odporne na cisplatynę w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Droga, którą odbywa się eliminacja CSCs, to wzrost ekspresji receptora śmierci DR5 (*death receptor 5*) i kaspazy 8, enzymu wykonawczego apoptozy. Ta sama grupa badaczy wskazała również na inną drogę eliminacji CSCs w komórkach raka jajnika opornych na cisplatynę. Podanie salinomycyny do linii komórkowych *in vitro* i *in vivo* hamowało jądrowy czynnik transkrypcyjny (NF-κB) biorący udział w apoptozie⁽³⁴⁾. Podobne badania przeprowadzili Zhang i wsp.⁽³⁵⁾ na sześciu ludzkich liniach komórkowych raka jajnika opornych na leczenie cisplatyną; stosowali różne dawki salinomycyny w czasie 24–72 godzin.

albus by Miyazaki *et al.*⁽²⁵⁾ in 1974 in Japan during antibiotic screening studies. Salinomycin disrupts the Na⁺/K⁺ ion balance in biological membranes, which leads to cell apoptosis. In 2009 Gupta *et al.*⁽²⁶⁾ announced that this antibiotic was nearly 100 times more effective in the eradication of breast cancer stem cells than taxol. In 2010 Naujokat *et al.*⁽²⁷⁾ discovered that salinomycin induced apoptosis in leukemia cells resistant to chemotherapy. Subsequently, Lu *et al.*⁽²⁸⁾ demonstrated that the induction of apoptosis of cancer cells in chronic lymphocytic leukemia occurred through the inhibition of the Wnt signaling pathway, which plays a role in the self-renewal of stem cells^(4,10,29). Salinomycin displays resistance to the action of the ABC transmembrane transporters due to the size of the molecule (75 kDa), thanks to which it is not pumped out of the cell. Apart from that it inhibits MDR1^(11,30,31). It has also been reported that salinomycin causes CSCs to differentiate and may lead to their elimination through this mechanism. It has been proved that CSCs which are resistant to taxol, 5-fluorouracil and cisplatin are sensitive to salinomycin⁽²⁶⁾.

A review by Antoszczak and Huczyński⁽³²⁾ reports anticancer activity of salinomycin in many types of cancer – in cell lines, animal models as well as people.

A pioneer in the treatment of cancer with salinomycin is Professor Cord Naujokat from Heidelberg, who treated a 40-year-old woman with metastatic breast cancer and an 82-year-old woman with diffuse vulvar cancer and achieved a good treatment response⁽²⁷⁾. The side effects of the therapy are small – hand tremor and transient mild tachycardia within 30–60 minutes of the administration of the drug⁽²⁷⁾.

ACTIVITY OF SALINOMYCIN IN OVARIAN CANCER

In 2013 Parajuli *et al.*⁽³³⁾ demonstrated that salinomycin destroyed ovarian CSCs resistant to cisplatin *in vitro* and *in vivo*. The route to eliminate CSCs leads through an increase in the expression of the death receptor 5 (DR5) and caspase 8, an apoptosis execution enzyme. The same group of researchers also indicated another route of elimination of ovarian cancer stem cells resistant to cisplatin. The administration of salinomycin to *in vitro* and *in vivo* cell lines inhibited the nuclear transcription factor (NF-κB), which takes part in apoptosis⁽³⁴⁾. Zhang *et al.*⁽³⁵⁾ conducted similar research on six human ovarian cancer cell lines resistant to cisplatin; they used various doses of salinomycin within 24–72 hours. The proportion of cells which underwent apoptosis depended on the dose and duration of action of salinomycin. Apoptosis was present in all the cell lines. The authors believe that the induction of apoptosis in CSCs is caused by the activation of MAPKp38, a signaling pathway for cascade-activated enzymes which take part in the differentiation and apoptosis of cells.

In another study, cells with the CD44⁺ and CD117⁺ markers, which are characteristic of CSCs, were isolated from an ovarian cancer cell line culture (OVCAR-3). Various doses

Odsetek komórek ulegających apoptozie zależał od dawki i czasu działania salinomycyny oraz dotyczył wszystkich linii komórkowych. Autorzy uważają, że indukcja apoptozy w CSCs jest spowodowana aktywacją szlaku MAPKp38 – ścieżki sygnalizacyjnej kaskadowo aktywowanych enzymów biorących udział w różnicowaniu i apoptozie komórek.

W innym badaniu z hodowli linii komórkowej raka jajnika (OVCAR-3) wyizolowano komórki o markerach CD44⁺ i CD117⁺, charakterystyczne dla CSCs. Dodawano różne dawki salinomycyny i paklitakselu – kombinacja ta powodowała zahamowanie wzrostu komórek⁽³⁶⁾. Kaplan i Teksen⁽³⁷⁾ przeprowadzili na tej samej linii komórkowej raka jajnika (OVCAR-3) badania z salinomycyną. Inkubacja z salinomycyną zabijała 40% komórek raka, aktywując apoptozę, ale nie wpływała na normalne komórki (grupa kontrolna). Stwierdzono wzrost ekspresji genu apoptotycznego *Bax* i kaspazy 3 (aktywowanej przez kaspazę 8) oraz spadek ekspresji genu antyapoptotycznego *Bcl-2*.

Jak przedstawiono wyżej, salinomycyna jest aktywna w wielu nowotworach. Są podstawy, aby zastosować ją u chorych na raka jajnika. Może to stanowić przełom w leczeniu pacjentek opornych na terapię stosowanymi wcześniej cytostatykami z chorobą nawrotową i przerzutową.

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. Ferlay J, Soerjomataram J, Ervik M *et al.*: Ovarian cancer statistics. IARC, 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [cited 16 January 2015].
2. Chen J, Wang J, Zhang Y *et al.*: Observation of ovarian cancer stem cell behavior and investigation of potential mechanisms of drug resistance in three-dimensional cell culture. *J Biosci Bioeng* 2014; 118: 214–222.
3. Craveiro V, Yang-Hartwich Y, Holmberg JC *et al.*: Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment. *Cancer Med* 2013; 2: 751–762.
4. Shah MM, Landen CN: Ovarian cancer stem cells: are they real and why are they important? *Gynecol Oncol* 2014; 132: 483–489.
5. Niero EL, Rocha-Sales B, Lauand C *et al.*: The multiple facets of drug resistance: one history, different approaches. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 37.
6. Tomao F, Papa A, Rossi L *et al.*: Emerging role of cancer stem cells in the biology and treatment of ovarian cancer: basic knowledge and therapeutic possibilities for an innovative approach. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 48.
7. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB *et al.*: Cancer stem cells – perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339–9344.
8. Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB *et al.*: Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 3025–3029.
9. Visvader JE, Lindeman GJ: Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 717–728.
10. Massard C, Deutsch E, Soria JC: Tumour stem cell-targeted treatment: elimination or differentiation. *Ann Oncol* 2006; 17: 1620–1624.

of salinomycin and paclitaxel were added and this combination inhibited cell growth⁽³⁶⁾. Kaplan and Teksen⁽³⁷⁾ conducted salinomycin studies on the same ovarian cancer cell line (OVCAR-3). Incubation with salinomycin killed 40% of the cancer cells by activating apoptosis, but it did not affect normal cells (the control group). An increase in the expression of the pro-apoptotic gene *Bax* and caspase 3 (activated by caspase 8) and a decrease in the expression of the anti-apoptotic gene *Bcl-2* were found.

As presented above, salinomycin has an effect on many cancers. Evidence suggests that it can be used in patients with ovarian cancer. This may represent a breakthrough in the treatment of patients with relapse or metastatic cancer resistant to a previously used cytostatic therapy.

Conflict of interest

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

11. Dean M, Fojo T, Bates S: Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 275–284.
12. Zhou N, Wu X, Yang B *et al.*: Stem cell characteristics of dormant cells and cisplatin-induced effects on the stemness of epithelial ovarian cancer cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 2495–2504.
13. Klonisch T, Wiechec E, Hombach-Klonisch S *et al.*: Cancer stem cell markers in common cancers – therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2008; 14: 450–460.
14. Kurman RJ, Shih IM: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 433–443.
15. Liao J, Qian F, Tchabo N *et al.*: Ovarian cancer spheroid cells with stem cell-like properties contribute to tumor generation, metastasis and chemotherapy resistance through hypoxia-resistant metabolism. *PLoS One* 2014; 9: e84941.
16. Prud'homme GJ: Cancer stem cells and novel targets for antitumor strategies. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2838–2849.
17. Zeng J, Ruan J, Luo L *et al.*: Molecular portraits of heterogeneity related to cancer stem cells in human ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 29–35.
18. Yu ZH, Liu T, Zhao YH *et al.*: Cisplatin targets the stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor type 4 axis to suppress metastasis and invasion of ovarian cancer-initiating cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 4637–4644.
19. Catalano V, Turdo A, Di Franco S *et al.*: Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 522–532.
20. Nagano O, Okazaki S, Saya H: Redox regulation in stem-like cancer cells by CD44 variant isoforms. *Oncogene* 2013; 32: 5191–5198.
21. Bourguignon LY, Peyrollier K, Xia W *et al.*: Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 17635–17651.
22. Silva IA, Bai S, McLean K *et al.*: Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival. *Cancer Res* 2011; 71: 3991–4001.
23. Bapat SA: Human ovarian cancer stem cells. *Reproduction* 2010; 140: 33–41.
24. Neradil J, Veselska R: Nestin as a marker of cancer stem cells. *Cancer Sci* 2015; 106: 803–811.

25. Miyazaki Y, Shibuya M, Sugawara H *et al.*: Salinomycin, a new polyether antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1974; 27: 814–821.
26. Gupta PB, Onder TT, Jiang G *et al.*: Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645–659.
27. Naujokat C, Fuchs D, Opelz G: Salinomycin in cancer: a new mission for an old agent. *Mol Med Rep* 2010; 3: 555–559.
28. Lu D, Choi MY, Yu J *et al.*: Salinomycin inhibits Wnt signaling and selectively induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 13253–13257.
29. Eyler CE, Rich JN: Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2839–2845.
30. Riccioni R, Dupuis ML, Bernabei M *et al.*: The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 45: 86–92.
31. Kim JH, Yoo HI, Kang HS *et al.*: Salinomycin sensitizes antimetabolic drugs-treated cancer cells by increasing apoptosis via the prevention of G2 arrest. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 98–103.
32. Antoszczak M, Huczyński A: Anticancer activity of polyether ionophore-salinomycin. *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15: 575–591.
33. Parajuli B, Shin SJ, Kwon SH *et al.*: Salinomycin induces apoptosis *via* death receptor-5 up-regulation in cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2013; 33: 1457–1462.
34. Parajuli B, Lee HG, Kwon SH *et al.*: Salinomycin inhibits Akt/NF- κ B and induces apoptosis in cisplatin resistant ovarian cancer cells. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 512–517.
35. Zhang B, Wang X, Cai F *et al.*: Antitumor properties of salinomycin on cisplatin-resistant human ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*: involvement of p38 MAPK activation. *Oncol Rep* 2013; 29: 1371–1378.
36. Chung H, Kim YH, Kwon M *et al.*: The effect of salinomycin on ovarian cancer stem-like cells. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 261–268.
37. Kaplan F, Teksen F: Apoptotic effects of salinomycin on human ovarian cancer cell line (OVCAR-3). *Tumour Biol* 2016; 37: 3897–3903.

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) nowym potencjalnym celem terapeutycznym w ginekologii onkologicznej

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) as a new potential target for therapy in gynecologic oncology

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk, Polska. Ordynator: dr n. med. Maciej Świerblewski

² Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jacek Jan Sznurkowski, Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Polska, tel.: +48 583 493 190, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

¹ Department of Oncologic Surgery, University Clinical Centre, Gdańsk, Poland. Head of the Department: Maciej Świerblewski, MD, PhD

² Department of Oncologic Surgery, Medical University of Gdańsk, Poland. Head of the Department: Professor Janusz Jaśkiewicz, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Jacek Jan Sznurkowski, MD, PhD, Department of Oncologic Surgery, Medical University of Gdańsk, Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Poland, tel.: +48 583 493 190, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Streszczenie

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) to białko sekrecyjne kodowane przez gen, którego ekspresja występuje w komórkach śródbłonna naczyń; Egfl7 pełni tam funkcję kluczowego regulatora angiogenezy – zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w procesach patologicznych. Obecność Egfl7 potwierdzono także w komórkach centralnego układu nerwowego oraz w kilku nowotworach złośliwych. Badania *in vitro* wykazały, że ekspresja Egfl7 w raku piersi i płuca u myszy obniża endotelialną ekspresję cząsteczek adhezji międzykomórkowej ICAM-1 i cząsteczek adhezji komórkowej naczyń VCAM-1, zapobiegając przenikaniu limfocytów przez naczynia krwionośne i ich migracji do gniazd nowotworowych. Zasugerowano, że rakowe Egfl7 może promować ucieczkę nowotworu spod nadzoru immunologicznego przez tłumienie aktywacji komórek śródbłonna i hamowanie diapedezy. Ekspresja Egfl7 w nowotworach ginekologicznych nie była dotychczas analizowana. Cel pracy stanowiło przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli tego biomarkera w onkologii ze szczególnym uwzględnieniem jego potencjału terapeutycznego. Podjęcie badań nad ekspresją Egfl7 w nowotworach ginekologicznych może w przyszłości skutkować powstaniem nowych terapii antyangiogennych i/lub opartych na czynnikach biologicznych.

Słowa kluczowe: Egfl7, rak, angiogeneza, immunoterapia, diapedeza

Abstract

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) is a secretive gene-encoded protein expressed in endothelial cells of blood vessels, where it plays an essential role in regulating angiogenesis both in physiologic conditions as well as pathologic processes. Egfl7 has also been confirmed to be present in the cells of the central nervous system and several malignant tumors. *In vitro* studies have shown Egfl7 expression in breast and lung cancer in mice to downregulate endothelial expression of intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecules (VCAM-1), thus preventing lymphocytes from penetrating blood vessels and migrating to tumor nests. It has been suggested that cancer-associated Egfl7 may promote the escape of cancer from the immune system's control by suppressing activation of endothelial cells and inhibiting diapedesis (leukocyte extravasation). Egfl7 expression in gynecologic cancers has not yet been investigated. The aim of this study is to present and discuss the current state of knowledge as regards this biomarker's role in oncology, with particular emphasis on its therapeutic potential. Future research into Egfl7 expression in gynecologic cancers may facilitate development of new anti-angiogenic and/or biological therapies.

Key words: Egfl7, cancer, angiogenesis, immunotherapy, diapedesis

ROLA Egfl7 W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) był początkowo opisywany jako białko o masie 30 kDa, podlegające ekspresji wyłącznie w komórkach śródbłonna naczyniowego⁽¹⁾. Obecnie wiadomo, że jest ono produkowane także m.in. przez neurony dorosłych myszy, co sugeruje szerszy zakres funkcji, wychodzący poza układ naczyniowy⁽²⁾. Analiza ludzkiego Egfl7 wykazała istnienie trzech izoform, podlegających transkrypcji z różnych promotorów⁽³⁾.

U kręgowców gen *Egfl7* koduje dwie aktywne biologicznie formy miRNA: miR-126 i miR-126*, które odgrywają istotną rolę zarówno w rozwoju układu sercowo-naczyniowego, jak i w stanach patologicznych: chorobach sercowo-naczyniowych oraz nowotworach złośliwych⁽⁴⁾.

W trakcie życia osobniczego stężenie Egfl7 zachowuje względnie stały poziom. Oznaczalne stężenia tego białka utrzymują się w części naczyń płucnych oraz naczyń serca, nerek, wątroby, macicy. Zwiększenie ekspresji Egfl7 może wiązać się ze stanami fizjologicznymi (np. w naczyniach macicy podczas ciąży) i patologicznymi, takimi jak uszkodzenie naczyń tętniczych, uraz niedokrwienny⁽⁵⁾, lite guzy nowotworowe⁽⁶⁾.

Egfl7 jest zaangażowane w proces angiogenezy. Do rozwoju naczyń krwionośnych przyczyniają się dwa różne mechanizmy: waskulogeneza, czyli powstawanie naczyń krwionośnych *de novo* z komórek progenitorowych, i angiogeneza – tworzenie nowych naczyń krwionośnych z istniejących wcześniej⁽⁷⁾.

Angiogeneza to bardzo uporządkowany, starannie regulowany, wieloetapowy proces. Warunkiem prawidłowego tworzenia funkcjonalnych naczyń krwionośnych jest współdziałanie komórek śródbłonna ścian naczynia i mięśni gładkich⁽⁸⁾. Relacje między tymi dwoma typami komórek są regulowane pośrednio przez czynniki wzrostu oraz bezpośrednio przez interakcje na poziomie komórka–komórka i komórka–macierz pozakomórkowa. Wydzielany przez komórki śródbłonna czynnik Egfl7 pełni ważną funkcję regulacyjną w rekrutacji komórek mięśni gładkich i komórek endotelium do tubulogenezy, czyli formowania naczynia i tworzenia jego światła^(1,6,9). Stymuluje migrację komórek śródbłonna jako pojedynczy czynnik lub poprzez kompleksy z cząstkami macierzy pozakomórkowej, z którą wykazuje ścisły związek i której skład cząsteczkowy wpływa na morfogenezę naczyń⁽¹⁰⁾.

Egfl7 odgrywa istotną rolę w angiogenezie zarówno w warunkach prawidłowych, jak i patologicznych⁽¹¹⁾. Podwyższona ekspresja Egfl7 występuje w naczyniach tkanek proliferujących, obniżona – w większości rozwiniętych naczyń zaopatrujących prawidłowe, dojrzałe tkanki⁽⁶⁾.

Egfl7 zapewnia optymalne środowisko do prawidłowej migracji komórek endotelialnych. O istotności udziału Egfl7 w procesie angiogenezy świadczy badanie, w którym oceniono rozwój naczyń krwionośnych

THE ROLE OF Egfl7 IN THE HUMAN BODY

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) was originally described as a protein with molecular weight of 30 kDa, expressed exclusively in endothelial cells⁽¹⁾. Currently, it is known to be produced also e.g. by neurons of adult mice, suggesting its functions to span beyond the vascular system⁽²⁾. Analysis of human Egfl7 has shown three isoforms of the protein to exist, transcribed from different promoters⁽³⁾. In vertebrates, *Egfl7* gene encodes two biologically active forms of miRNA, namely miR-126 and miR-126*, that play an important role both in development of the cardiovascular system and in some pathologic conditions, including cardiovascular diseases and malignant neoplasms⁽⁴⁾.

The concentration of Egfl7 remains relatively stable throughout an organism's life, with measurable concentrations of the protein persisting in subsets of lung, heart, kidney, liver, and uterine vessels. Increased Egfl7 expression may be related to physiologic conditions (e.g. blood vessels in the pregnant uterus) as well as pathologic ones, including damage of arterial vessels, ischemic injury⁽⁵⁾, or solid cancer tumors⁽⁶⁾.

Egfl7 is involved in the process of angiogenesis. There are two mechanisms that contribute to the development of blood vessels: vasculogenesis, i.e. the formation of blood vessels *de novo* from progenitor cells, and angiogenesis, that is the formation of new blood vessels from pre-existing ones⁽⁷⁾.

Angiogenesis is a very ordered, carefully controlled, multi-staged process. The prerequisite for normal formation of functional blood vessels is the cooperation of endothelial cells of vascular walls and smooth muscles⁽⁸⁾. The relationship between these two cell types is controlled indirectly by growth factors, and directly by interactions on cell-to-cell and cell-to-extracellular matrix levels. Egfl7, secreted by endothelial cells, plays an important regulatory role in recruiting smooth muscle cells and endothelial cells for tubulogenesis, or the formation of a blood vessel and its lumen^(1,6,9). It promotes migration of endothelial cells as a stand-alone factor, or via complexes containing particles of extracellular matrix which it is closely associated with, and whose molecular composition affects the morphogenesis of blood vessels⁽¹⁰⁾. Egfl7 is crucial in angiogenesis in normal and pathologic conditions⁽¹¹⁾. Increased Egfl7 expression is present in the vessels of proliferating tissues, whereas decreased – in the majority of developed vessels supplying healthy, mature tissues⁽⁶⁾.

Egfl7 provides optimal microenvironment for normal migration of endothelial cells. The important role of Egfl7 in the process of angiogenesis was confirmed by a study examining the development of blood vessels in the tissue of mice with mutated *Egfl7* gene. It demonstrated that

w tkankach myszy ze zmutowanym genem *Egfl7*. Wykazano, że u takich osobników zasięg unaczynienia w poszczególnych tkankach był zmniejszony lub osiągniany z opóźnieniem, a morfogeneza naczyń – nieprawidłowa⁽¹⁰⁾. Udział *Egfl7* w procesie kiełkowania naczyń krwionośnych przedstawiono schematycznie na ryc. 1⁽⁶⁾.

Egfl7 A NOWOTWORY

W tkankach kilku nowotworów złośliwych, takich jak jelita grubego, glejak wielopostaciowy, rak piersi i rak wątroby, odnotowano endogenną ekspresję *Egfl7* w komórkach raka – przy śladowym poziomie tego białka w endotelium nieprawidłowych naczyń rakowych⁽¹²⁾. Opisywany w badaniach naukowych związek *Egfl7* z cechami kliniczno-patologicznymi pacjentów oraz czasem przeżycia i czasem do wznowy nie jest jednoznaczny.

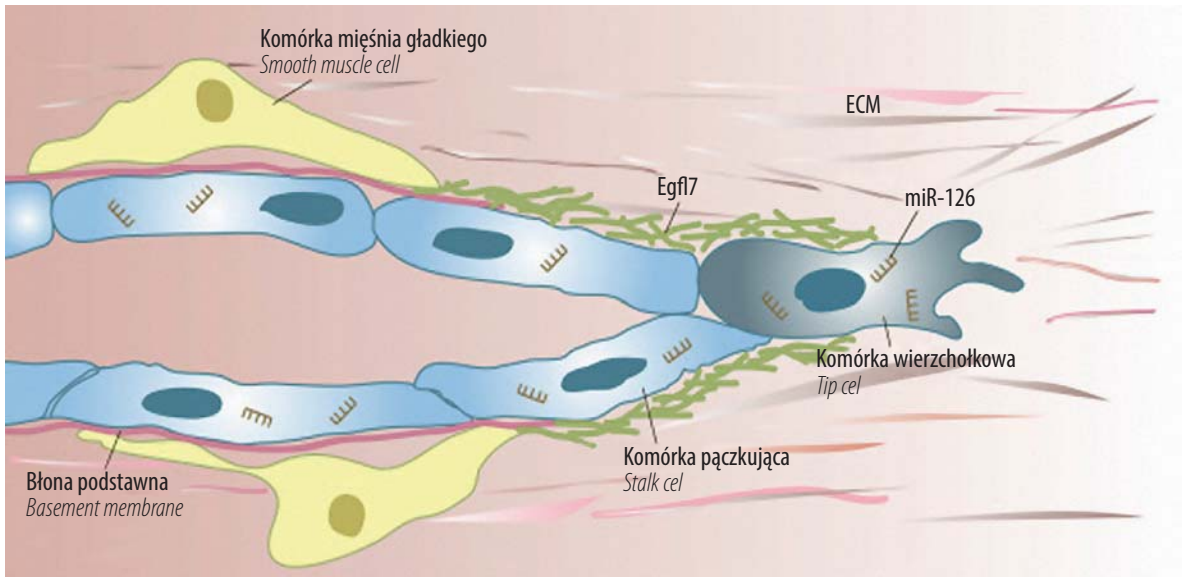
W przypadku raka jelita grubego dwie niezależne analizy wykazały, że ekspresja *Egfl7* ulega deregulacji. Wysoki poziom ekspresji transkryptów *Egfl7* był skorelowany z bardziej zaawansowanym stadium choroby i z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Nie stwierdzono jednak związku z całkowitym przeżyciem pacjentów i czasem wolnym od progresji choroby⁽¹³⁾.

in such organisms the extent of vascularization in given tissues was decreased, or achieved later than normal, and vascular morphogenesis was defective⁽¹⁰⁾. The role of *Egfl7* in the process of vascular sprouting has been schematically presented in Fig. 1⁽⁶⁾.

Egfl7 AND NEOPLASMS

In tissues of several malignant solid tumors, such as colorectal cancer, glioblastoma, breast cancer, and liver cancer, cancer endogenous expression of *Egfl7* has been notified, with a trace level of the protein exhibited in the endothelium of the abnormal, cancer vessels⁽¹²⁾. The association of *Egfl7* with clinicopathological features of the disease, and patients' prognosis is not clear.

For colorectal cancer, two independent analyses have demonstrated *Egfl7* expression to be deregulated. The elevated level of *Egfl7* transcript was correlated with more advanced disease stage and the presence of lymph node metastases. However, no correlation with overall patient survival and progression-free survival was found⁽¹³⁾. *Egfl7* is expressed in cells of primary hepatocellular carcinoma, and high levels of this protein were associated with reduced patient survival time⁽¹⁴⁾.



Proces kiełkowania komórek śródbłonna zachodzi dzięki skoordynowanej aktywności komórek wierzchołkowych (*tip cells*) i komórek pączkujących (*stalk cells*). Komórki z wypustkami (*tip cells*) kiełkują w kierunku źródła sygnału (VEGF) i prowadzą kiełkowanie w środowisku macierzy pozakomórkowej. Komórki pączkujące, namnażając się, umożliwiają progresję procesu kanalizacji, tworzenia błony podstawnej i rekrutacji komórek mięśni gładkich. *Egfl7* znajduje się w środowisku macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix*, ECM), gdzie oddziałuje na komórki pączkujące; inne składniki ECM, takie jak miR-126 i miR-126* (oba kodowane w genie *Egfl7*), mają zdolność wiązania się z licznymi cząstkami mRNA w komórce i w ten sposób wpływają na proliferację oraz przebieg procesu kiełkowania w ramach angiogenezy.

The process of endothelial sprouting occurs due to the coordinated activity of tip and stalk cells.

Tip cells sprout towards a VEGF signal source in the extracellular matrix. Stalk cells, proliferating, facilitate the progression of canalization process, formation of the basement membrane, and recruitment of smooth muscle cells.

Egfl7 is found in extracellular matrix environment, where it affects stalk cells. Other extracellular matrix components, such as miR-126 and miR-126 (both encoded in Egfl7 gene), have the ability to bind numerous mRNA particles within a cell, thus influencing the proliferation and the course of the sprouting process in angiogenesis.*

Ryc. 1. Udział *Egfl7* w procesie kiełkowania śródbłonna naczyń krwionośnych⁽⁶⁾

Fig. 1. The role of *Egfl7* in the process of vascular endothelial cell sprouting⁽⁶⁾

Egfl7 ulega ekspresji w komórkach pierwotnego raka wątroby, a wysokie poziomy tego białka były związane ze skróceniem czasu przeżycia pacjentów⁽¹⁴⁾.

W grupie glejaków wysokie poziomy Egfl7 w tkance guza korelowały ze stopniem zróżnicowania nowotworu, indeksem Ki67 i gęstością naczyń mikrokrążenia, ale nie miały znaczenia prognostycznego⁽¹⁵⁾.

Podsumowując wymienione powyżej nieliczne badania, można stwierdzić, że zwiększona ekspresja Egfl7 – choć koreluje z wieloma niekorzystnymi czynnikami kliniczno-patologicznymi, takimi jak zaawansowanie choroby, przerzuty do węzłów chłonnych czy niski stopień zróżnicowania guza – nie wykazała negatywnego znaczenia prognostycznego z wyjątkiem małej grupy chorych z pierwotnym rakiem wątroby^(13–17).

Przeciwstawne wyniki zawiera pojedyncza publikacja dotycząca raka piersi, w której odnotowano korelację endogennej ekspresji Egfl7 z wysokim stopniem zróżnicowania histopatologicznego nowotworu i lepszym rokowaniem pacjentów⁽¹⁸⁾. Co więcej, wykazano, że w rakach piersi ekspresja Egfl7 była wyższa w przypadku mniejszych zmian oraz w przypadku raka *in situ*, bez towarzyszącej inwazji podścieliska⁽¹⁸⁾. W rakach z wysoką ekspresją Egfl7 odnotowano mniejszą tendencję do przerzutowania do węzłów chłonnych. Ekspresja Egfl7 prawdopodobnie nie zapewnia przewagi wzrostu komórkom raka piersi, które ją wytwarzają.

Potencjalne ochronne działanie Egfl7 w raku piersi wymaga oczywiście weryfikacji w niezależnych badaniach, podobnie jak negatywna korelacja tego biomarkera z czasem przeżycia chorych na raka wątrobowokomórkowego⁽¹⁴⁾.

Większość dotychczasowych obserwacji sugeruje rolę Egfl7 w progresji raka, ale bezpośrednia rola analizowanego czynnika w tym procesie nadal pozostaje niejasna. Jedynymi wspólnymi cechami odnotowanymi podczas wszystkich badań nad Egfl7 w tkance rakowej, niezależnie od jej typu, są nieoczekiwana obecność tego biomarkera w komórkach raka (rakowa endogenna deregulacja Egfl7) oraz słaba reprezentacja w komórkach śródbłonna naczyń zębłu.

Najaktualniejsze doniesienia z dziedziny nauk podstawowych sugerują, iż Egfl7 jest endogennym regulatorem aktywacji komórek śródbłonna, który ulega ekspresji w komórkach nowotworowych w celu ochrony guza przed układem immunologicznym gospodarza⁽¹⁹⁾. Badanie *in vitro* wykazało, że w komórkach raka sutka i raka płuc u myszy Egfl7 hamuje ekspresję ICAM-1 i VCAM-1, co wpływa negatywnie na proces adhezji i migracji limfocytów przez ścianę naczynia krwionośnego. A zatem Egfl7 hipotetycznie może wpływać na ucieczkę raka spod nadzoru układu immunologicznego gospodarza przez hamowanie diapedezy w guzie nowotworowym⁽¹⁹⁾. Pośrednim wykładnikiem takiego działania może być negatywna korelacja między ekspresją Egfl7 w komórkach raka a liczbą limfocytów naciekających jego gniazda – *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs).

In the glioblastoma group, high Egfl7 levels in cancer tissue were correlated with the tumor's grade, Ki67 index, and intratumoral microvascular density, yet they were of no prognostic value⁽¹⁵⁾.

Summarizing the few available studies mentioned above, it may be concluded that increased Egfl7 expression, despite correlating with multiple adverse clinical and pathologic factors, such as disease advancement, metastases to lymph nodes, or high tumor grade, has not been demonstrated to be of negative prognostic value, except for the small group of patients suffering from primary hepatocellular carcinoma^(13–17).

Contradictory results are reported in one paper on breast cancer noting the correlation of endogenous Egfl7 expression with low grade of the tumor and a better prognosis for the patients⁽¹⁸⁾. Moreover, it has demonstrated Egfl7 expression in breast cancer to be higher for smaller lesions and *in situ* lesions without stromal response⁽¹⁸⁾. In cancers with elevated Egfl7 expression, smaller tendency for metastasizing to lymph nodes was noted. Presumably, Egfl7 expression does not provide breast cancer cells growth advantage.

The potential protective effect of Egfl7 in breast cancer certainly requires verification by independent studies, similarly to the biomarker's negative correlation with survival time in patients suffering from hepatocellular cancer⁽¹⁴⁾.

The majority of existing studies suggest some role of Egfl7 in the progression of cancer, yet its direct impact remains unclear. The only common features noted in all studies regarding the presence of Egfl7 in cancer tissue regardless of its type include the unexpected presence of this biomarker in cancer cells (endogenous Egfl7 deregulation in cancer) and its poor representation in endothelial cells of stromal blood vessels.

The latest reports in the field of basic research seemingly suggest Egfl7 to be an endogenous regulator of activation of endothelial cells, expressed in neoplastic cells to protect the tumor against the host's immune response⁽¹⁹⁾. *In vitro* research has shown that in mice cells of breast and lung cancer Egfl7 inhibits ICAM-1 and VCAM-1 expression, thereby adversely influencing the process of adhesion and lymphocyte migration through vessel wall. Hence, Egfl7 may hypothetically contribute to the cancer's escape from the host's immunosurveillance by inhibiting diapedesis in the tumor⁽¹⁹⁾. Such mechanism's indirect exponent may be the negative correlation existing between Egfl7 expression in cancer cells and the number of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

Egfl7 AND GYNECOLOGIC CANCERS

The effect of Egfl7 on diapedesis in cancer may have huge therapeutic potential, particularly in gynecologic cancers. In ovarian, endometrial, and uterine cancer a strong correlation has been demonstrated to exist between patient survival time and the intensity of CD8+ cell infiltration

Egfl7 A NOWOTWORY GINEKOLOGICZNE

Oddziaływanie Egfl7 na diapedezę w raku może mieć ogromne znaczenie terapeutyczne zwłaszcza w odniesieniu do nowotworów ginekologicznych. W raku jajnika, endometrium i szyjki macicy wykazano silny związek między czasem przeżycia pacjentów a intensywnością nacieków z komórek CD8+ i wskaźnikami CD8+/FOXP3+, CD8+/CD4+. Wyjątek stanowił rak sromu, w którym TILs nie miały znaczenia prognostycznego⁽²⁰⁾.

Ekspresja Egfl7 w nowotworach ginekologicznych nie była dotychczas oceniana. Wydaje się zatem, iż przedstawienie aktualnego stanu wiedzy powinno być sygnałem do podjęcia badań nad tym obiecującym biomarkerem – zwłaszcza że prowadzone są już badania przedkliniczne i kliniczne, które zakładają możliwość antyangiogennej terapii przeciwnowotworowej przy użyciu przeciwciał anti-Egfl7⁽²¹⁾. Badania te są ukierunkowane na określenie wpływu terapii kombinowanej złożonej z przeciwciał anti-Egfl7 i bewacyzumabu na unaczynienie guza i jego wzrost⁽²¹⁾. Oczekuje się, że terapia anti-Egfl7 w połączeniu z terapią anti-VEGF umożliwi dodatkowo zahamowanie angiogenezy w przypadku większości typów raków.

Jeżeli jeszcze udałoby się wykazać negatywny wpływ endogennej ekspresji Egfl7 na diapedezę, terapia anti-Egfl7 byłaby drogą do zwiększenia potencjału cytotoxicznego komórek immunokompetentnych w tkance rakowej i wzmocnienia nadzoru immunologicznego nad chorobą.

Ocena gęstości naczyń w guzie i jej powiązania z Egfl7, a także badania nad molekułami adhezyjnymi ICAM i VCAM pozwolą w przyszłości sprawdzić, czy „endotelialna” funkcja Egfl7 dotyczy tkanki rakowej.

WNIOSKI

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domena 7 jest nowym, obiecującym celem terapeutycznym w onkologii. Występowanie Egfl7 w nowotworach ginekologicznych nie zostało dotychczas poznane. Podjęcie badań nad tym biomarkerem może utworzyć drogę do skuteczniejszych terapii antyangiogennej i/lub immunoterapii.

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. Soncin F, Mattot V, Lionneton F *et al.*: VE-statin, an endothelial repressor of smooth muscle cell migration. *EMBO J* 2003; 22: 5700–5711.
2. Schmidt MHH, Bicker F, Nikolic I *et al.*: Epidermal growth factor-like domain 7 (EGFL7) modulates Notch signalling and affects neural stem cell renewal. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 873–880.

and CD8+/FOXP3+, CD8+/CD4+ indicators. Vulvar cancer is an exception, with TILs being of no prognostic value here⁽²⁰⁾.

Egfl7 expression in gynecologic cancers has not yet been examined. In the light of the current state of knowledge, research on this promising biomarker is required in this area, especially because of several preclinical and clinical trials currently in progress that raise hope of antiangiogenic cancer therapy utilizing anti-Egfl7 antibodies⁽²¹⁾. The trials in question are aimed at determining the effect of a therapy combining anti-Egfl7 antibodies and bevacizumab on the vascularity of the tumor and its growth⁽²¹⁾. It is expected that anti-Egfl7 therapy combined with VEGF-targeted therapy will allow to inhibit angiogenesis in most cancers. Additionally, if negative effect of endogenous Egfl7 expression on diapedezer were demonstrated, anti-Egfl7 therapy would be a way of increasing the cytotoxic potential of immunocompetent cells in cancer tissue, thus improving immune control over the disease. Assessment of a tumor's vascular density and its association with Egfl7 as well as studies on ICAMs and VCAMs will presumably help to determine whether the “endothelial” function of Egfl7 is relevant for cancer tissue.

CONCLUSIONS

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) is a new, promising target for therapy in oncology. The presence of Egfl7 in gynecologic cancers has not yet been investigated. Studies of this biomarker may pave the way for the development of more effective anti-angiogenic therapies and/or immunotherapy.

Conflict of interest

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

3. Fish JE, Santoro MM, Morton SU *et al.*: miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008; 15: 272–284.
4. van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R *et al.*: Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1577–1585.
5. Campagnolo L, Leahy A, Chitnis S *et al.*: EGFL7 is a chemoattractant for endothelial cells and is up-regulated in angiogenesis and arterial injury. *Am J Pathol* 2005; 167: 275–284.
6. Parker LH, Schmidt M, Jin SW *et al.*: The endothelial-cell-derived secreted factor *Egfl7* regulates vascular tube formation. *Nature* 2004; 428: 754–758.
7. Risau W: Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671–674.
8. Papetti M, Herman IM: Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C947–C970.
9. Schmidt M, Paes K, De Mazière A *et al.*: EGFL7 regulates the collective migration of endothelial cells by restricting their spatial distribution. *Development* 2007; 134: 2913–2923.

10. Schmidt M, De Mazière A, Smyczek T *et al.*: The role of Egfl7 in vascular morphogenesis. *Novartis Found Symp* 2007; 283: 18–28; discussion 28–36, 238–241.
11. Fitch MJ, Campagnolo L, Kuhnert F *et al.*: *Egfl7*, a novel epidermal growth factor-domain gene expressed in endothelial cells. *Dev Dyn* 2004; 230: 316–324.
12. Pawłowski M: Immunohistochemiczna ocena ekspresji Egfl7 w tkance surowiczego raka jajnika. Rozprawa doktorska GUMed, Gdańsk 2015. Available from: <http://pbc.gda.pl/Content/49029/doktorat%20PAW%C5%81OWSKI%20Maciej.pdf>.
13. Díaz R, Silva J, García JM *et al.*: Deregulated expression of miR-106a predicts survival in human colon cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 794–802.
14. Wu F, Yang LY, Li YF *et al.*: Novel role for epidermal growth factor-like domain 7 in metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 1839–1850.
15. Huang CH, Li XJ, Zhou YZ *et al.*: Expression and clinical significance of EGFL7 in malignant glioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1737–1743.
16. Fan C, Yang LY, Wu F *et al.*: The expression of Egfl7 in human normal tissues and epithelial tumors. *Int J Biol Markers* 2013; 28: 71–83.
17. Li JJ, Yang XM, Wang SH *et al.*: Prognostic role of epidermal growth factor-like domain 7 protein expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2011; 125: 1152–1157.
18. Fader AN, Java J, Ueda S *et al.*; Gynecologic Oncology Group (GOG): Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 225–232.
19. Delfortrie S, Pinte S, Mattot V *et al.*: Egfl7 promotes tumor escape from immunity by repressing endothelial cell activation. *Cancer Res* 2011; 71: 7176–7186.
20. Sznurkowski JJ: Znaczenie prognostyczne komórek immunokompetentnych naciekających guzy nowotworowe w rakach narządu płciowego. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 150–156.
21. Nichol D, Stuhlmann H: EGFL7: a unique angiogenic signaling factor in vascular development and disease. *Blood* 2012; 119: 1345–1352.

Nageswar Sahu¹, Narahari Agasti², Urmila Senapati¹

Primary ovarian carcinoid tumor arising within a mature cystic teratoma

Pierwotny rakowiak jajnika w obrębie dojrzałego potworniaka torbielowatego

¹ Department of Pathology, Kalinga Institute of Medical Sciences (KIMS), KIIT University, Bhubaneswar, Odisha, India

² Department of Obstetrics and Gynaecology, Kalinga Institute of Medical Sciences (KIMS), KIIT University, Bhubaneswar, Odisha, India

Correspondence: Dr Nageswar Sahu, Assistant Professor, Department of Pathology, Kalinga Institute of Medical Sciences (KIMS), KIIT University, Bhubaneswar, Odisha, India, Pin-751024, tel.: +919437657807, e-mail: nageswar.sahu@yahoo.in

Abstract

Primary carcinoid tumor of the ovary in association with a mature cystic teratoma is very rare. Preoperative diagnosis of this tumor is difficult, particularly in the absence of symptoms of carcinoid syndrome. Here, we report a case of a premenopausal woman who underwent operative treatment due to an ovarian mass. The ovary was cystic with a solid mural nodule. Microscopically, the cyst wall revealed features of mature teratoma while the nodule showed features of a low-grade insular carcinoid. Synaptophysin and CD56 were positive. Ki67 index was low. No evidence of primary gastrointestinal or respiratory malignancy was found. The histologic and immunohistochemical characteristics of this tumor, its intimate association with a mature cystic teratoma and the absence of primary malignancy elsewhere were compatible with the diagnosis of a primary ovarian insular carcinoid tumor. This case is reported to raise the awareness of a rare tumor entity among the pathology and gynecologic communities.

Key words: ovary, mature cystic teratoma, primary carcinoid

Streszczenie

Pierwotny rakowiak jajnika w obrębie dojrzałego potworniaka torbielowatego to bardzo rzadki nowotwór. Rozpoznanie takiej zmiany w ramach diagnostyki przedoperacyjnej jest trudne, szczególnie wobec braku objawów zespołu rakowiaka. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki w wieku przedmenopauzalnym leczonej operacyjnie z powodu zmiany w obrębie jajnika. Zaobserwowano torbielowato zmieniony jajnik z litym przyściennym guzkiem. Obraz mikroskopowy wykazał cechy dojrzałego potworniaka z guzkiem odpowiadającym rakowiakowi wyspowemu o niskim stopniu złośliwości. Uzyskano dodatni wynik dla synaptofizyny i CD56; wskaźnik Ki67 był niski. Nie potwierdzono obecności pierwotnego nowotworu w przewodzie pokarmowym ani układzie oddechowym. Charakterystyka histopatologiczna i immunohistochemiczna zmiany, jej ścisły związek z dojrzałym potworniakiem torbielowatym oraz brak pierwotnej zmiany złośliwej w innej lokalizacji sugerowały rozpoznanie pierwotnego rakowiaka wyspowego jajnika. Celem prezentacji przypadku jest podniesienie świadomości patologów i ginekologów w zakresie rzadkich nowotworów.

Słowa kluczowe: jajnik, dojrzały potworniak torbielowaty, pierwotny rakowiak

INTRODUCTION

Primary ovarian carcinoids are rare, accounting for 0.3% of all carcinoid tumors⁽¹⁾. In 1939, Stewart *et al.* reported the first case of carcinoid tumor arising in an ovarian teratoma⁽²⁾. The occasion of a carcinoid tumor arising from mature cystic teratoma (MCT) is very rare with a very small number of published cases⁽³⁾. Therefore, the coexistence of a carcinoid tumor inside a mature ovarian cystic teratoma is of high clinical interest and poses a diagnostic challenge. We report a case of a 42-year-old woman diagnosed with primary carcinoid tumor of the ovary arising in mature cystic teratoma.

CASE HISTORY

A 42-year-old woman presented with intermittent right sided abdominal pain. On examination, there was a right lower abdominal mass. Ultrasound (US) revealed a hypoechoic space-occupying lesion (SOL) in the right pelvic region measuring 8.1 × 5.8 cm, suggesting ovarian endometriosis. Hysterectomy with right salpingo-oophorectomy was done. Size: the ovary was cystic measuring 8.5 × 8 × 7 cm. The outer surface was smooth with congested blood vessels. Cyst content was pultaceous, with hair shaft and bony tissue.

There was a well-circumscribed solid nodule measuring 1.6 × 1.4 × 1 cm in the cyst wall (Fig. 1).

Light microscopy: The cyst wall revealed different components of mature cystic teratoma, such as keratinized stratified squamous epithelium, dermal appendages, intestinal epithelium, thyroid follicles, muscle and bony tissue. The solid nodule in the cyst wall showed a well-circumscribed tumor that seems to be originating from the intestinal epithelium (Fig. 2). Cells were arranged mostly in solid nests and in an acinar pattern with a thick calcified intraluminal secretion. The tumor cells had homogenous round to oval nuclei with stippled chromatin and abundant granular eosinophilic cytoplasm (Fig. 3). Mitosis and necrosis were not identified. Focal extracellular mucin was noted.

On the basis of the nuclear feature, a neuroendocrine tumor was suggested. Immunohistochemistry: Chromogranin (Fig. 4) was negative, synaptophysin (Fig. 5) and CD56 (Fig. 6) were strongly positive. Ki67 index was low (<2%) (Fig. 7).

A diagnosis of mature cystic teratoma with (low-grade) primary carcinoid of the ovary was given. The uterus, cervix and fallopian tube were within normal limits. The appendix, colon, rectum and other parts of the intestinal tract did not reveal any significant pathology. The patient did not have clinical symptoms of carcinoid syndrome.



Fig. 1. Gross – cyst wall with nodule (circle)

DISCUSSION

Mature cystic teratomas (MCT) represent 10–20% of all ovarian neoplasms. They are characterized by benign histologic features. The co-existence of a malignancy within a mature teratoma, as in the present case, is often reported as “teratoma with malignant transformation” (TMT).

TMT is an extremely rare phenomenon, being reported only in 1–3% of teratomas⁽³⁾. The most common malignant change in a dermoid cyst is squamous cell carcinoma. Other malignancies arising in MCT are adenocarcinoma, thyroid carcinoma, sebaceous carcinoma, malignant melanoma, and sarcoma. The occasion of a carcinoid tumor arising from MCT is very rare with a very small number

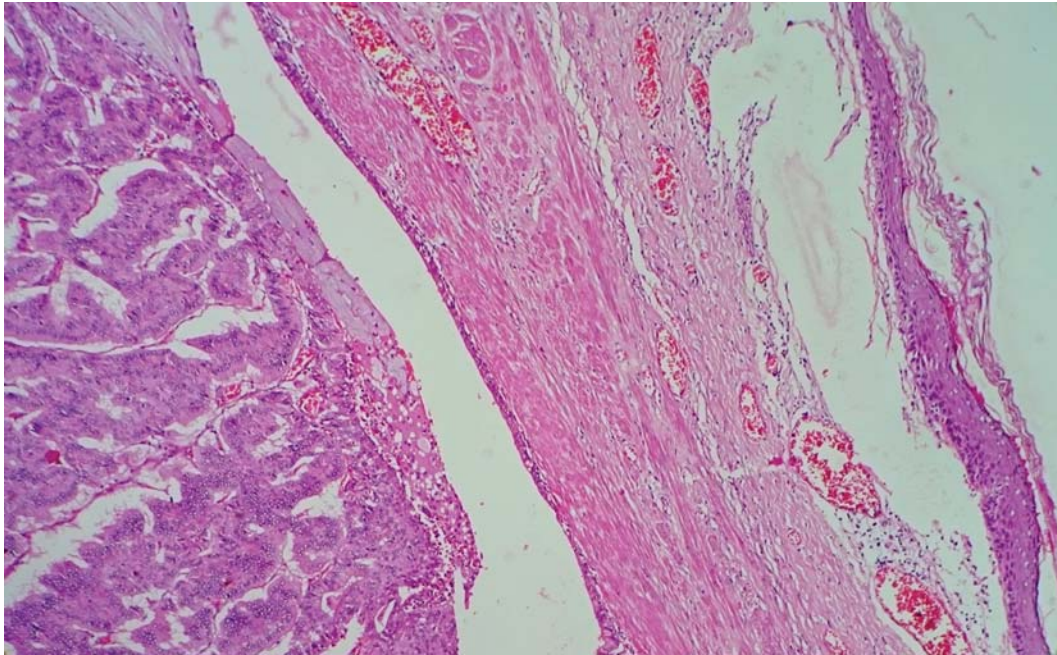
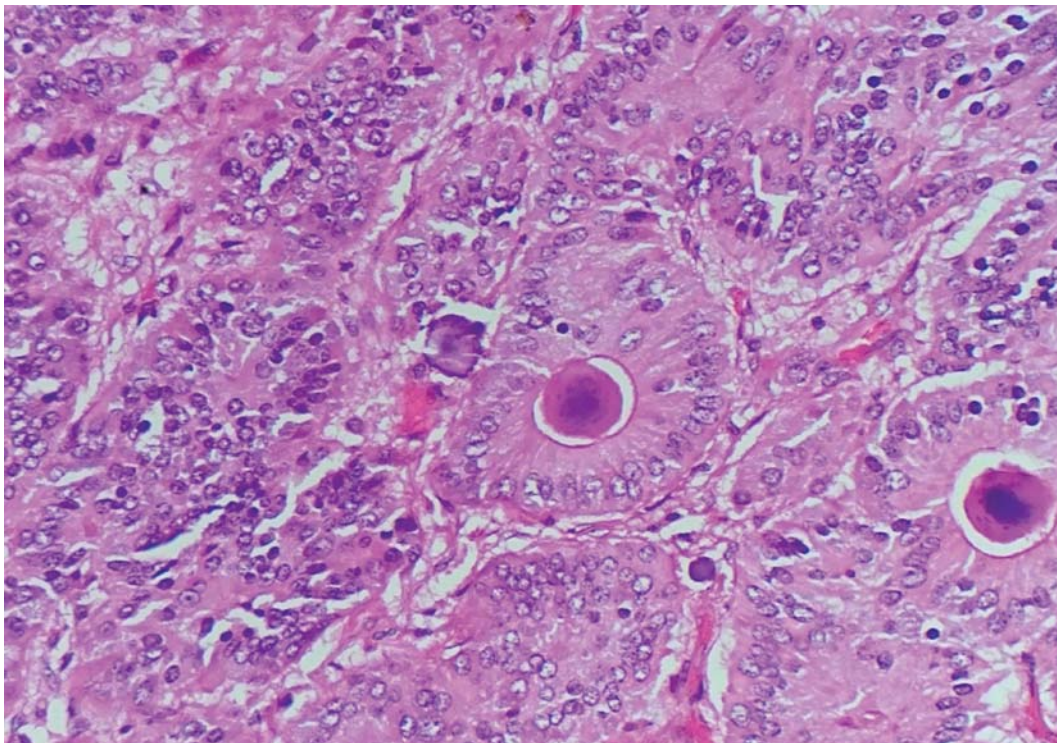


Fig. 2. H&E, 100× – squamous lining of cyst wall with underlying tumor



170 | Fig. 3. H&E, 400× – acinar & nesting pattern with calcified secretion and stippled chromatin

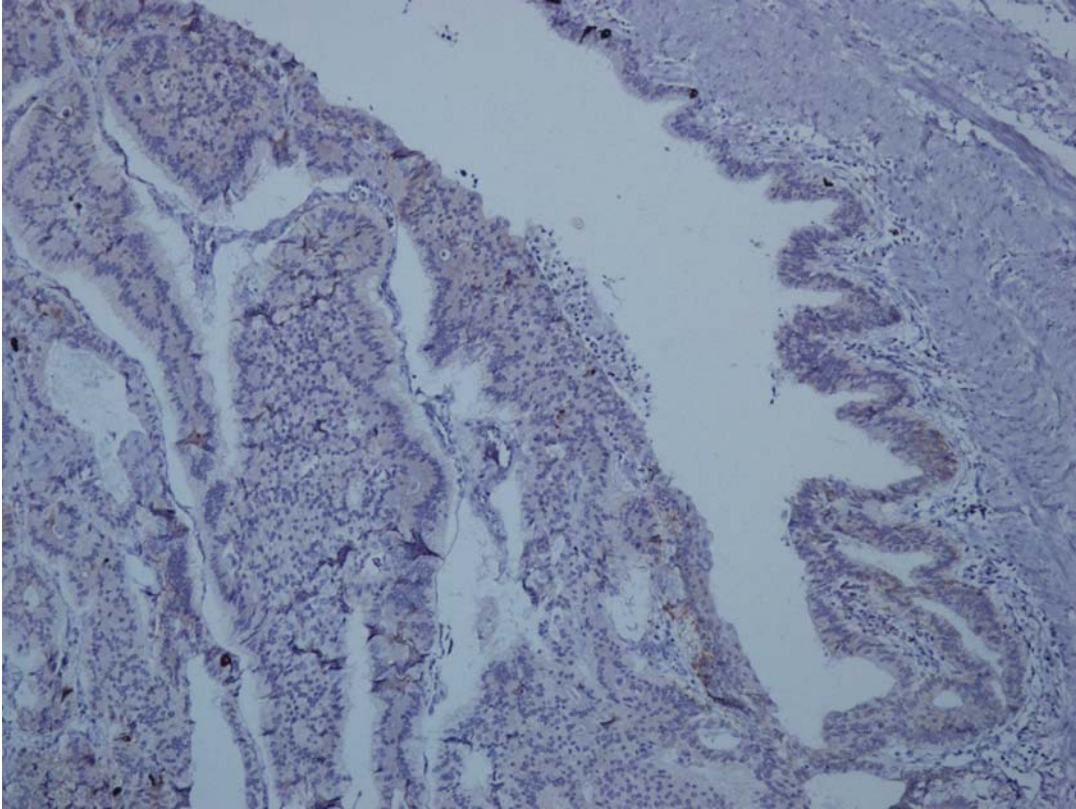


Fig. 4. Chromogranin-negative

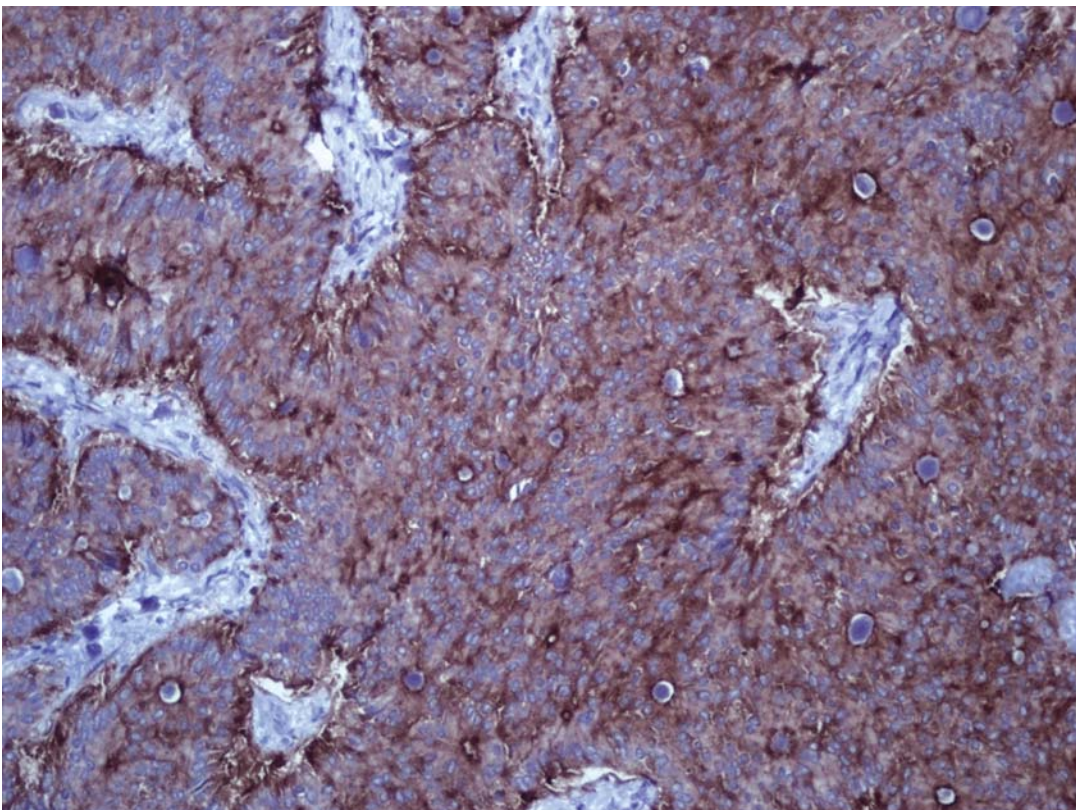


Fig. 5. Synaptophysin-positive

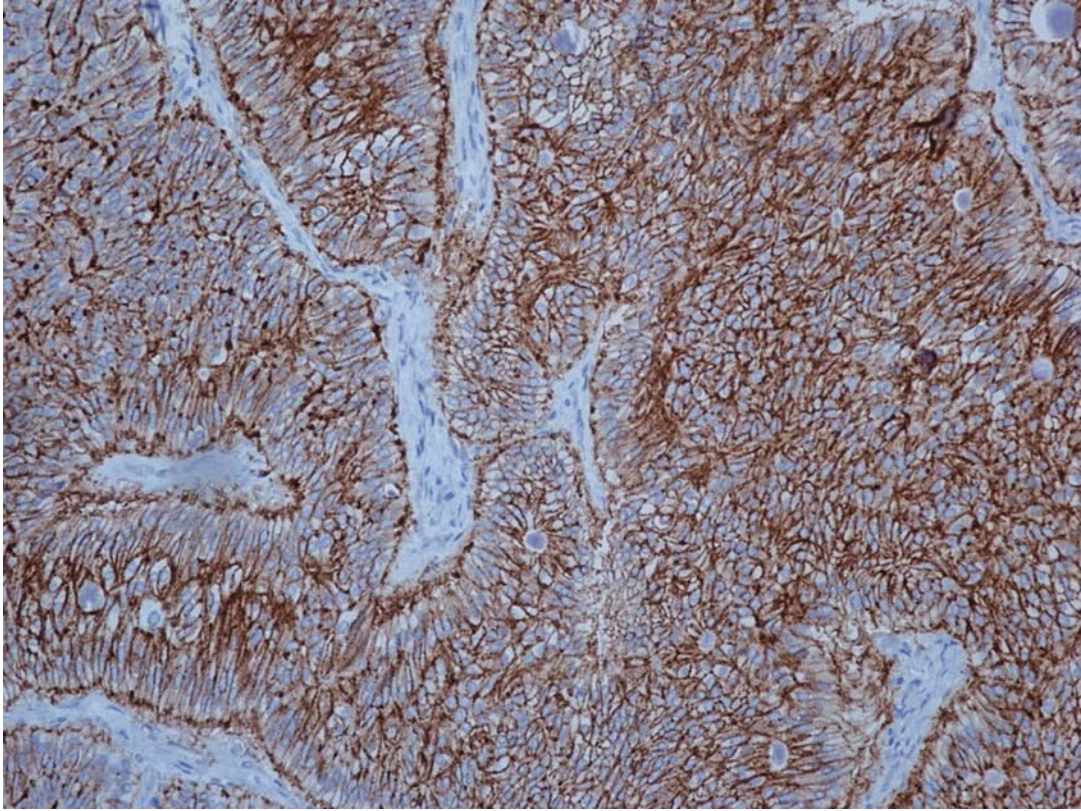


Fig. 6. CD56-positive

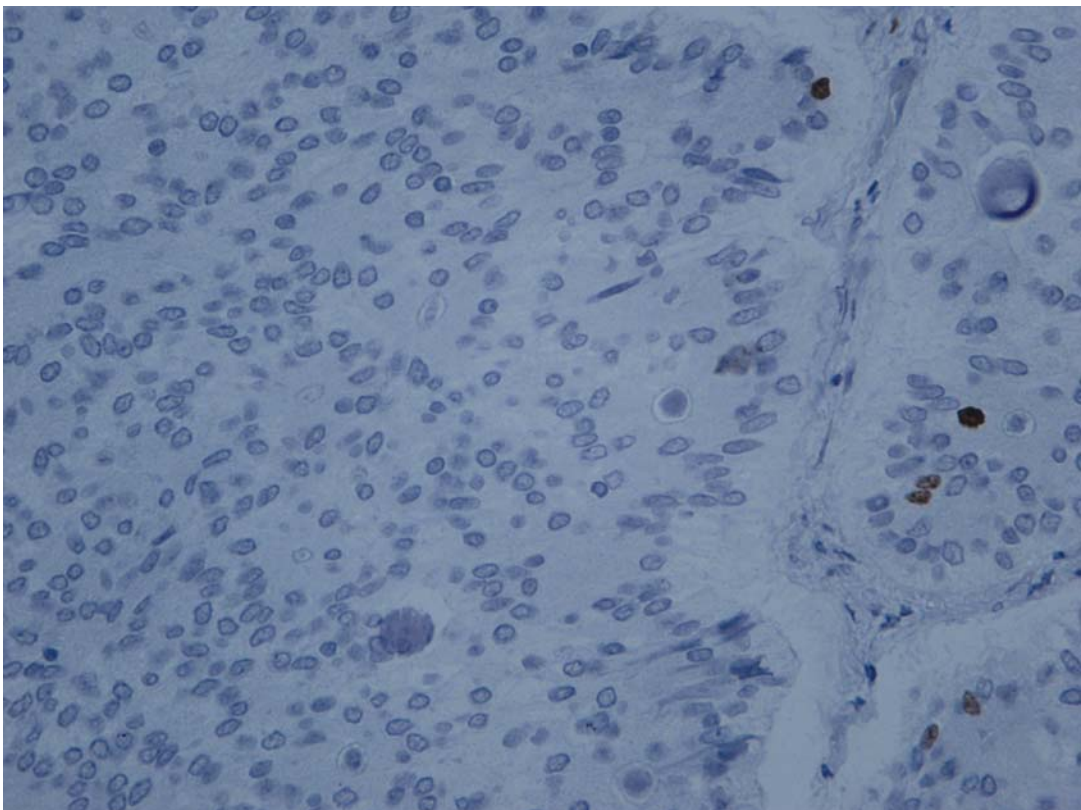


Fig. 7. Ki67 index <2%

of published cases⁽³⁾. Carcinoid tumors constitute only 0.3% of all ovarian neoplasms; thus they may remain undiagnosed until the time of surgery⁽¹⁾. Primary ovarian carcinoid is probably more frequent than it has been reported⁽⁴⁾.

Carcinoid tumor can be seen in the ovary as a metastasis of a primary tumor located in the gastrointestinal tract or elsewhere, as a component of mature cystic teratoma or as a primary pure neoplasm of this organ⁽¹⁾. The large majority of primary ovarian carcinoids are unilateral, but in 16% of cases the contralateral ovary is involved by a cystic teratoma or a mucinous neoplasm⁽⁵⁾. In contrast, metastatic carcinoids are nearly always bilateral and scattered tumor deposits are present throughout both ovaries⁽⁶⁾. In the present case, the contralateral ovary and peritoneal surface appeared normal on US and during surgery. The established criteria used for differentiating metastatic tumors of the ovary from primary ovarian tumors are still helpful: tumor bilaterality, presence of multiple ovarian nodules and the finding of a primary tumor in the gastrointestinal tract, all favor metastasis to the ovary⁽⁷⁾. The additional presence of teratoma or other surface epithelial tumors, an absence of blood vessels or lymphatic invasion, and confinement to single ovary, as seen in our case, strongly supports a primary ovarian origin⁽⁸⁾. The prognosis in primary carcinoid (whether pure or a component of mature cystic teratoma) is very good, whereas metastatic carcinoids have poor outcome⁽¹⁾.

Talerman divided primary ovarian carcinoid tumors into four types: the insular type, trabecular type, strumal carcinoid and mucinous type⁽⁹⁾. Insular carcinoid tumors are the most widely recognized and the most common type of ovarian carcinoid. Primary insular carcinoid tumors of the ovary are usually found in association with or as a part of mature cystic teratoma, but may also originate within solid teratoma or mucinous tumors. Our case, mostly showing solid nests and acinar pattern with secretion, belongs to the insular type.

Neuroendocrine tumors are graded according to World Health Organization (2010) as low-grade, intermediate-grade or high-grade depending on the proliferative index measured by mitotic rate and Ki67 index⁽¹⁰⁾. The present case showed well-organized architecture, with minimal cytologic atypia, no mitosis, no necrosis and low Ki67 (<2%) index, which can be best classified as “well-differentiated (low-grade).”

Carcinoid tumors secrete a wide variety of neurohumoral substances, such as serotonin, histamine, tachykinin, bradykinin, kallikrein, corticotrophin, substance-P, motilin, and prostaglandins. Persistent systemic exposure to large quantities of these hormones and biogenic amines can result in carcinoid syndrome, the classical triad of flushing

of upper extremities and face, wheezing, and diarrhea. Usually, systemic exposure does not occur with an intestinal carcinoid until it has metastasized, because of efficient hepatic metabolism of secreted substances⁽¹⁾. However, primary ovarian carcinoid tumors can cause these symptoms directly, because their venous drainage bypasses the portal venous system. In our case, the patient did not present with any features of carcinoid syndrome.

CONCLUSION

This case adds to the rare reports in the literature of a carcinoid tumor occurring in a mature cystic teratoma. It is difficult to make a diagnosis of malignant transformation in MCT of the ovary preoperatively. Extensive histological sampling is crucial to make the diagnosis. The clinician and pathologist should be aware of the malignant transformation when faced with an ovarian dermoid cyst for early and appropriate treatment.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organization, which might negatively affect the content of this publication or claim authorship right to this publication..

References

1. Sharma R, Biswas B, Wahal SP *et al.*: Primary ovarian carcinoid in mature cystic teratoma: a rare entity. *Clin Cancer Investig J* 2014; 3: 80–82.
2. Stewart MJ, Willis RA, De Saran GSW: Argentaffine carcinoma (carcinoid tumour) arising in ovarian teratomas: a report of two cases. *J Pathol Bacteriol* 1939; 49: 207–212.
3. Petousis S, Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C *et al.*: Mature ovarian teratoma with carcinoid tumor in a 28-year-old patient. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013: 108582.
4. Serinsöz E, Sertçelik A, Atabekoğlu C *et al.*: Carcinoid tumor arising in a mature cystic teratoma. *Journal of Ankara Medical School* 2002; 24: 83–86.
5. Robboy SJ, Scully RE, Norris HJ: Carcinoid metastatic to the ovary. A clinicopathologic analysis of 35 cases. *Cancer* 1974; 33: 798–811.
6. Buis CCM, van Doorn HC, Dinjens WNM *et al.*: Mucinous carcinoid of the ovary: report of a case with metastasis in the contralateral ovary after ten years. *Rare Tumors* 2010; 2: e39.
7. Huang Y, Kumarapeli A, Chen F *et al.*: Primary mucinous carcinoid of the ovary arising in a mature cystic teratoma: a case report with review of the literature. *N A J Med Sci* 2012; 5: 239–242.
8. Baker PM, Oliva E, Young RH *et al.*: Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 557–568.
9. Talerman A: Carcinoid tumors of the ovary. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 107: 125–135.
10. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D *et al.*: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707–712.

Incidentally diagnosed epithelioid trophoblastic tumor immediately after delivery: a case report

Przypadkowe rozpoznanie nowotworu nabłonkowatokomórkowego trofoblastu bezpośrednio po porodzie – opis przypadku

Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea
Correspondence: Jung-Woo Park, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University College of Medicine, 26 Daeshingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea, tel.: +82-51-240-5090, e-mail: mdpjw1216@gmail.com

Abstract

Epithelioid trophoblastic tumor is a rare malignant lesion of gestational trophoblastic disease, and constitutes an abnormal proliferation of placental trophoblasts. Patients with epithelioid trophoblastic tumor are usually of reproductive age, and have had previous gestations including full-term deliveries, molar pregnancies and abortions. The interval between antecedent gestational events and the diagnosis of epithelioid trophoblastic tumor usually ranges from 0 to 264 months (mean, 84 months). Herein, we report a 42-year-old Korean woman (gravida 2, para 2). At 38 weeks of gestation, she underwent a repeat cesarean section and then hysterectomy due to uterine atony. She was incidentally diagnosed with epithelioid trophoblastic tumor, and postoperatively no metastatic disease was observed. The patient presented no clinical evidence of tumor recurrence for 5 years after surgery. This case is remarkable because epithelioid trophoblastic tumor is a rare disease, and the diagnosis of epithelioid trophoblastic tumor followed immediately after delivery.

Key words: epithelioid trophoblastic tumor, gestational trophoblastic disease, rare tumor, uterine neoplasm

Streszczenie

Nowotwór nabłonkowatokomórkowy trofoblastu (*epithelioid trophoblastic tumor*) to rzadka złośliwa postać ciążyowej choroby trofoblastycznej. Charakteryzuje się nieprawidłowym rozrostem komórek trofoblastu. Zmiany tego typu rozpoznaje się u kobiet w wieku rozrodczym z ciążą w wywiadzie, zarówno donoszoną, jak i przedwcześnie zakończoną, również z zaśnięciem gromiastym. Czas między ciążą a rozpoznaniem nowotworu nabłonkowatokomórkowego trofoblastu wynosi od 0 do 264 miesięcy (średnio 84 miesiące). Przedstawiamy przypadek 42-letniej pacjentki z Korei (*gravida 2, para 2*), u której w 38. tygodniu ciąży wykonano cięcie cesarskie, a następnie histerektomię ze względu na atonię macicy. Przypadkowo rozpoznano nowotwór nabłonkowatokomórkowy trofoblastu, a po zabiegu nie zaobserwowano przerzutów. Pacjentka nie wykazywała cech nawrotu przez 5 lat po zabiegu. Prezentowany przypadek jest szczególny, ponieważ nowotwór nabłonkowatokomórkowy trofoblastu to rzadkość, a rozpoznano go bezpośrednio po porodzie.

Słowa kluczowe: nowotwór nabłonkowatokomórkowy trofoblastu, ciążyowa choroba trofoblastyczna, rzadki nowotwór, nowotwór macicy

INTRODUCTION

Gestational trophoblastic disease (GTD) constitutes an abnormal proliferation of placental trophoblasts, and exhibits specific pathogenesis and clinical features⁽¹⁾. The modified classification of GTD by the World Health Organization defines complete and partial hydatidiform moles as benign lesions of GTD, and invasive moles, choriocarcinoma (CC), and epithelioid trophoblastic tumors (ETT) as malignant lesions of GTD. ETT is difficult to recognize as a trophoblastic disease because of its very low incidence, and its growth pattern that simulates a poorly differentiated carcinoma and other GTDs^(1,2). Most cases of ETT occur in women who are of reproductive age and have a prior gestational history. The reported interval between the previous gestation and the diagnosis of the tumor ranges from 0 to 264 months (mean, 84 months)⁽³⁻⁵⁾. ETT found in the immediate postpartum period is extremely rare; it has been reported only once previously⁽⁵⁾. Here we report a case of ETT found immediately after delivery.

CASE REPORT

A 42-year-old Korean woman (gravida 2, para 2) was transferred to our hospital for antenatal care because she was pregnant at an advanced maternal age and had gestational diabetes mellitus. Her obstetric history was uncomplicated: she had delivered by cesarean sections earlier, 4 and 5 years before, and we had no prior knowledge of her other medical history. Preoperatively, her serum HbA1C level (5.7%) and other laboratory findings were unremarkable. At 38 weeks of gestation, she underwent a repeat cesarean section, and a healthy infant weighting 5010 g was delivered. Unexpectedly, during surgery, we saw the lower uterine segment bloated with active bleeding and uterine atony. Therefore, we made a decision to perform hysterectomy to control bleeding; there were no postoperative complications.

Grossly, the uterus appeared to have nonspecific findings (Fig. 1). Pathological examination revealed that a minute portion of the endometrium exhibited aberrant proliferation of trophoblasts, and these tumor cells were epithelioid with occasional mitotic figures (Fig. 2A). On immunohistochemical staining, these cells were strongly positive for p63 (Fig. 2B) and CD10 (Fig. 2C). In addition, the proliferation index, as assessed by the Ki-67 labeling index, was higher than 10%, and lymphocytic infiltration was not conspicuous (Fig. 2D). These histological and immunohistochemical findings were consistent with features of ETT.

Postoperatively, computed tomography of the abdomen, pelvis and chest was performed for ruling out metastases. It revealed no significant findings. Although the preoperative serum-*B*-human chorionic gonadotropin levels of the patient were not checked, the postoperative

levels were normal. She was followed-up regularly every 3 months by blood tests for complete blood cell count, liver and kidney function tests and chest radiography. There was no clinical evidence of tumor recurrence for 5 years after surgery.

DISCUSSION

ETT is a rare tumor composed of chorionic-type intermediate trophoblasts, and was initially described as an atypical choriocarcinoma in patients with lung metastases in 1998 by Whin and Kurman^(1,2,6,7). Patients with ETT are usually of reproductive age, ranging from 15 to 50 years of age (mean, 34.9 years), and have had previous gestations, including, full-term deliveries (67%), molar pregnancies (16%) and abortions (16%)^(6,8). The interval between the antecedent gestational events and the diagnosis of ETT ranges from 0 to 264 months (mean, 84 months)⁽⁵⁾. It is extremely rare to find ETT immediately after delivery, as was the case with our patient^(5,9). Tab. 1 compares the intervals from antecedent pregnancies in several case reports of ETT before 2016^(1,3-5,9,10). Tab. 2 compares the previous history, documented in the literature published in English, which summarizes the factors of mixed GTD. It documents the shortest intervals from antecedent pregnancy for mixed GTD cases before 2015, the shortest of which was 7 months after term delivery⁽⁸⁾.

The most common symptom of ETT is abnormal vaginal bleeding. Other symptoms are amenorrhea and irregular menstruation^(2,5). Fifty percent of ETTs are located in the lower uterine segment of the cervix; 30%, in the uterine corpus; and 20%, in extrauterine sites including the lungs and the small bowel⁽⁴⁾. It is reported that 25% of patients with ETT develop metastases, most frequently in the lungs. Ten percent of patients die of the disease. Therefore, exact diagnosis is very important⁽²⁾.

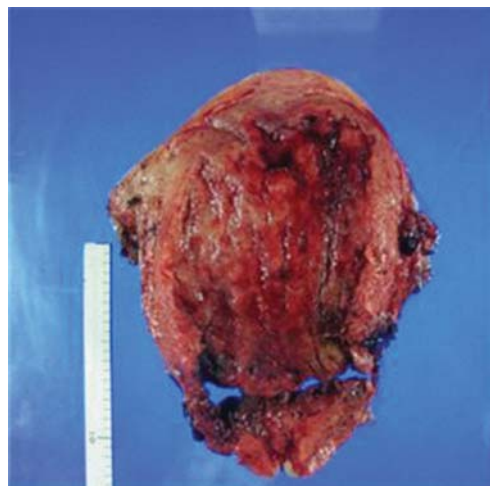


Fig. 1. Grossly, this uterus appeared to have nonspecific findings after hysterectomy for treatment of bleeding due to uterine atony

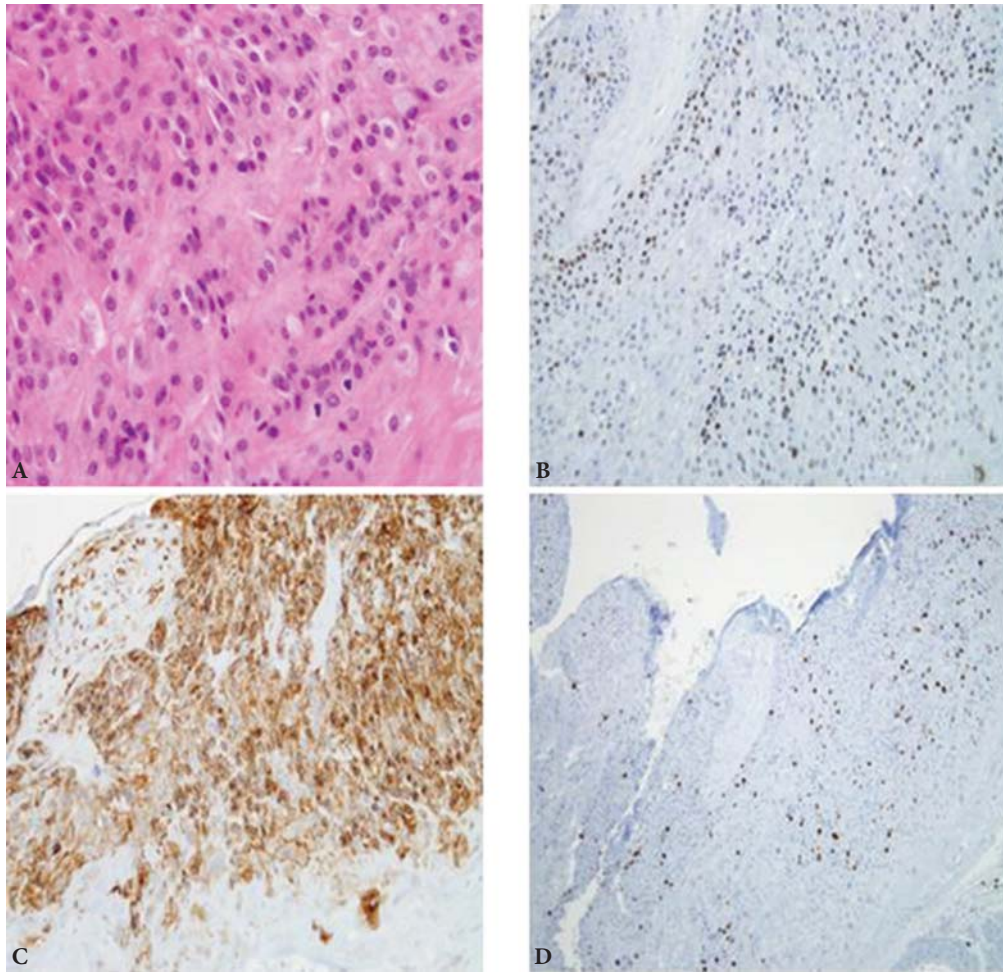


Fig. 2. Pathological examination, these tumor cells were epithelioid with occasional mitotic figures (A, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). On immunohistochemical staining, these cells were strongly positive for p63 (B, $\times 400$) and CD10 (C, $\times 400$). In addition, the proliferation index, as assessed by the Ki-67 labeling index, was higher than 10%, and lymphocytic infiltration was not conspicuous (D, $\times 400$)

Reference Number	Age (years)	Antecedent pregnancy	Interval from antecedent pregnancy (months)
5	36	Term	0
9	45	Nulliparous	0
4	36	Hydatidiform mole	12
2	32	Artificial abortion	12
5	24	Term	20
5	28	Term	26
5	33	Abortion	26
5	38	Abortion	36
1	44	Term	48
9	41	Term	48
5	37	Term	72
5	39	Abortion	144
10	43	Term	156
5	40	Term	168
5	44	Term	264

176 Tab. 1. Cases of ETT in women of reproductive age with prior gestation

Reference Number	Age (years)	Antecedent pregnancy	Interval from antecedent pregnancy (months)	Mixed GTD (proportion of component)
8	20	Term	7	ETT + Focal areas CC
8	32	Artificial abortion	12	ETT + Focal CC
8	41	Cesarean delivery	12	ETT + PSTT (not mentioned)
8	15	Complete mole	12	ETT + Focal areas PSTT
8	50	Complete mole	36	1/3 CC + 2/3 ETT
8	39	Term	84	ETT + Focal areas CC + Focal areas PSTT

GTD – gestational trophoblastic disease; **ETT** – epithelioid trophoblastic tumor; **CC** – choriocarcinoma; **PSTT** – placental site trophoblastic tumor.

Tab. 2. Cases of mixed gestational trophoblastic disease (GTD) in women of reproductive age with prior gestation

ETT can be misdiagnosed as other forms of GTD or as squamous cell carcinoma of the cervix because of the resemblance in behavior and the epithelioid appearance of tumor cells. Immunohistochemical staining for cytokeratin 18 and inhibin helps to distinguish ETT from these forms of disease, as these markers are positive in ETT but negative in squamous cell carcinoma^(2,11). Additionally, the Ki-67 proliferative index can be useful for differential diagnosis, because it is low in placental site trophoblastic tumor (PSTT) (15–25%) and ETT (10–25%), but relatively high (>50%) in squamous cell carcinoma and CC⁽¹²⁾. Raised serum β -hCG levels in most cases of ETT are associated with a large mass and high mitotic activity^(2,9). In addition, p63 is expressed in chorionic-type intermediate cells of ETT, but not in PSTT⁽⁸⁾.

In summary, we have reported an ETT found incidentally in a patient undergoing hysterectomy for treatment of uterine atony. As is seen in Tabs. 1 and 2, ETT is associated with a prior gestational history, but its pathogenesis is yet unclear. Additional cases need to be studied to determine the relationship between the occurrence of ETT and previous gestations. Therefore, our patient deserves attention not only because she had a rare disease, but also because she was diagnosed with ETT immediately after delivery by cesarean section.

Conflict of interest

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

References

- Liu Q, Shi QL, Zhang JM *et al.*: Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: a report of. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 729–730.
- Meydanli MM, Kucukali T, Usubutun A *et al.*: Epithelioid trophoblastic tumor of the endocervix: a case report. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 219–224.
- Madhu B, Gerbi R, Nabila R: Epithelioid trophoblastic tumor and its diagnostic dilemmas: a rare case report. *Gynecol Oncol Case Rep* 2011; 2: 42–43.
- Oldt RJ 3rd, Kurman RJ, Shih IM: Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol* 2002; 161: 1033–1037.
- Shen X, Xiang Y, Guo L *et al.*: Analysis of clinicopathologic prognostic factors in 9 patients with epithelioid trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1124–1130.
- Shih IM, Kurman RJ: The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 31–47.
- Shih IM, Kurman RJ: Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998; 29: 27–33.
- Shih IM, Kurman RJ: Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1393–1403.
- Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ: Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999; 30: 687–694.
- Sung WJ, Shin HC, Kim MK *et al.*: Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Korean J Pathol* 2013; 47: 67–73.
- Vencken PM, Ewing PC, Zweemer RP: Epithelioid trophoblastic tumour: a case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1307–1308.
- Zhang X, Zhou C, Yu M *et al.*: Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor of the uterus following a term pregnancy: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7254–7259.

Bożena Cybulska-Stopa^{1,2}, Krzysztof Koper^{3,4}, Joanna Streb^{1,2}, Piotr J. Wysocki^{1,2}

Rak jelita czy rak jajnika? Niejednoznaczne rozpoznanie i niestandardowe leczenie z dobrym efektem. Studium przypadku

Bowel or ovarian cancer? Ambiguous diagnosis and non-standard treatment with good outcomes.
A case report

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

³ Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Polska

⁴ Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Bożena Cybulska-Stopa, Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel.: +48 12 424 89 12, e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

¹ Department of Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kraków, Poland

² Department of Clinical Oncology, University Hospital, Kraków, Poland

³ Department of Chemotherapy, Prof. Francis Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

⁴ Department of Oncology, Radiotherapy and Oncological Gynecology, Nicolaus Copernicus University, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Bożena Cybulska-Stopa, Department of Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, Poland, tel.: +48 12 424 89 12, e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

Streszczenie

Leczenie pacjentów z chorobą nowotworową staje się w ostatnich latach coraz bardziej skomplikowane i jest dla onkologów dużym wyzwaniem. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek 54-letniej chorej leczonej z powodu raka gruczołowego jelita cienkiego – po pierwotnym zabiegu operacyjnym i chemioterapii uzupełniającej – u której stwierdzono rozsiew procesu nowotworowego w obrębie jamy brzusznej. Początkowo zastosowano chemioterapię według schematu XELOX, a następnie wykonano zabieg wielonarządowej resekcji w interdyscyplinarnym zespole chirurgiczno-ginekologicznym oraz wdrożono chemioterapię dootrzewnową w hipertermii (HIPEC). Leczenie było powikłane upośledzonym gojeniem rany i powstaniem przetoki skórno-jelitowej. Obecnie chora pozostaje w obserwacji, bez cech wznowy procesu nowotworowego. Rany po zabiegu i przetokach są zagojone, przewód pokarmowy funkcjonuje prawidłowo.

Słowa kluczowe: HIPEC, leczenie interdyscyplinarne, rak jajnika, rak jelita cienkiego

Abstract

The treatment of patients with cancer has recently become more complex and challenging for oncologists. The paper presents a case of a 54-year-old woman treated due to small bowel adenocarcinoma, who underwent primary surgical procedure and adjuvant therapy, and who developed intra-abdominal cancer dissemination. Initially, XELOX regimen was administered, followed by multiorgan resection performed by an interdisciplinary team of gynecologists and surgeons as well as hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The therapy was complicated by impaired wound healing and an enterocutaneous fistula. Currently, the patient is under a follow-up and shows no evidence of recurrence. The wounds after the surgery and fistulas are healed, normal gastrointestinal function is preserved.

Key words: HIPEC, interdisciplinary therapy, ovarian cancer, small bowel cancer

WSTĘP

Leczenie pacjentów z chorobą nowotworową staje się w ostatnich latach coraz bardziej skomplikowane i jest dla onkologów dużym wyzwaniem. Za sprawą nowych terapii i procedur z jednej strony można wydłużyć życie chorym, z drugiej jednak pojawia się ogromna liczba powikłań i problemów, często zupełnie nowych i nieznanych, z którymi należy się zmierzyć w codziennej praktyce. Sytuacja ta wskazuje na konieczność ciągłej edukacji oraz współpracy i wymiany doświadczeń między lekarzami różnych specjalności.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięcioletnia chora została przyjęta w maju 2010 roku do oddziału chirurgicznego z powodu narastających objawów niedrożności. W trybie pilnym poddano pacjentkę leczeniu operacyjnemu. W trakcie zabiegu, po stwierdzeniu rozległego guza obejmującego jelito cienkie, wykonano częściową resekcję jelita. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka gruczołowego G2, pT4N0Mx. Z uwagi na wielkość guza i niekorzystne czynniki rokownicze zastosowano chemioterapię uzupełniającą: sześć kursów 5-fluorouracylu z leukoworyną (5-FU + LV) według Mayo – bez powikłań.

Chora pozostawała w obserwacji. Systematycznie wykonywano badania fizykalne, oznaczenie markera CEA oraz tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej i miednicy. W październiku 2012 roku odnotowano znaczny wzrost stężenia CEA (37 ng/ml), a w pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) stwierdzono liczne, rozsiane zmiany nowotworowe w całej jamie brzusznej i miednicy (średnica zmian do 65 mm). Badanie kolonoskopowe wykazało obecność guzków śródściennych w esicy. Badanie histopatologiczne tych zmian potwierdziło obecność komórek gruczołakoraka G2. Ustalono rozpoznanie rozsiewu raka, najprawdopodobniej z punktem wyjścia w jelicie cienkim. Ze względu na wysoki stopień sprawności pacjentki (ECOG/Zubrod 1) podjęto decyzję o zastosowaniu chemioterapii XELOX (oksaliplatyna z kapecytabiną). Chora otrzymała sześć serii leczenia, powikłanych polineuropatią czuciowo-ruchową o nasileniu G2 w zakresie kończyn dolnych.

W kontrolnej TK jamy brzusznej i miednicy zaobserwowano prawie całkowitą remisję uprzednio opisywanych guzków. Jedyną niepokojącą zmianą był litoturbielowaty guz lewych przydatków o średnicy 10 cm. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono normalizację poziomu CEA i dwukrotnie podwyższony poziom CA-125. Chorą konsultowano ginekologicznie – wysunięto podejrzenie pierwotnego raka jajnika. Z tego powodu pacjentka została zakwalifikowana do wielonarządowej resekcji w interdyscyplinarnym zespole chirurgiczno-ginekologicznym.

INTRODUCTION

The treatment of patients with cancer has recently become increasingly complex and challenging for oncologists. Although new therapies and procedures allow for extending patient's survival time, multiple complications and problems, including those completely new and unknown, are faced and dealt with in daily medical practice. This situation indicates the need for continuous education as well as cooperation and exchange of experience between doctors of different specialties.

CASE REPORT

A 54-year-old woman was admitted to the department of surgery in May 2010 due to increasing symptoms of ileus. The patient underwent an urgent surgical intervention, which involved partial intestinal resection after revealing a large tumor in the small intestine. Histopathological examination indicated G2 adenocarcinoma staged as pT4N0Mx. Six courses of 5-fluorouracil with leucovorin (5-FU + LV) (Mayo Clinic regimen) were administered due to the size of the tumor and poor prognosis. No complications occurred. The patient remained under follow-up. Regular physical examinations, CEA marker tests and abdominal/pelvic CT scans were performed. Significantly increased CEA levels (37 ng/mL) were observed as well as multiple disseminated neoplastic lesions (up to 65 mm in diameter) throughout the abdominal cavity and pelvis were revealed by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in October 2012. Colonoscopy detected intramural tumors in the sigmoid colon. Histopathology confirmed the presence of G2 adenocarcinoma cells. Cancer spread, most likely of small intestinal origin, was diagnosed. Considering the patient's high performance status (ECOG/Zubrod 1), a decision was made to implement oxaliplatin and capecitabine (XELOX) chemotherapy. The patient received six courses complicated by G2 sensory-motor polyneuropathy of the lower extremities.

A follow-up abdominal and pelvic CT showed a nearly complete remission of tumors. A solid-cystic left uterine adnexal tumor with a diameter of 10 cm was the only lesion that raised concern. Laboratory findings showed normalized CEA levels and a two-fold rise in CA-125. The patient attended a gynecologic consultation – a suspicion of primary ovarian cancer was raised. Consequently, the patient was qualified for multiorgan resection performed by an interdisciplinary team of gynecologists and surgeons.

In July 2013, modified posterior exenteration (radical hysterectomy with salpingo-oophorectomy, anterior resection of the rectum, resection of the sigmoid colon, resection of the pelvic peritoneum, end-to-end gastrointestinal anastomosis, protective loop colostomy), pelvic and paraaortic lymphadenectomy (up to the level of

W lipcu 2013 roku wykonano zmodyfikowane wytrzymanie tylne (radykalne usunięcie macicy z przydatkami, przednią resekcją odbytnicy, resekcją esicy, usunięcie otrzewnej miednicy, zespolenie koniec do końca w obrębie przewodu pokarmowego, kolostomię dwulurową protekcyjną), limfadenektomię miedniczą i okołoaortalną (do poziomu żyły nerkowej lewej), resekcję sieci, resekcję nacieków na torebkę wątroby w obrębie prawego płata, resekcją otrzewnej z prawej kopuły przepony i bocznych ścian jamy brzusznej. Przeprowadzono makroskopowo radykalną cytoredukcję (CCR0 według Sugarbaker'a). Okołooperacyjnie zastosowano chemioterapię dootrzewnową w hipertermii opartą na cisplatynie. Przebieg pooperacyjny był powikłany zakażeniem w obrębie rany. Dzięki celowanej antybiotykoterapii uzyskano ustąpienie objawów. W 20. dobie po operacji chorą wypisano do domu.

W badaniu histopatologicznym obraz mikroskopowy i immunohistochemiczny odpowiadał przerzutom raka gruczołowego jelita do obu jajników, macicy, sieci i odbytnicy. Z uwagi na wynik badania histopatologicznego postanowiono kontynuować chemioterapię. Zastosowano sześć kursów 5-FU + LV według Mayo – bez powikłań (oksalipłaty nie podawano ze względu na utrzymującą się neuropatię czuciowo-ruchową o nasileniu G2). W czasie chemioterapii pacjentka była ponownie hospitalizowana w oddziale chirurgicznym – z powodu zaburzenia gojenia się rany po laparotomii. Wdrożono leczenie zachowawcze, co pozwoliło uzyskać poprawę, i kontynuowano chemioterapię. Po zakończeniu chemioterapii i wykluczeniu w badaniu TK choroby resztkowej (styczeń 2014 roku) odtworzono ciągłość przewodu pokarmowego. W piątym tygodniu po rekonstrukcji pojawiły się objawy przetoki (skórno-jelitowej) w ranie. Zastosowano postępowanie zachowawcze: przemoczki z maścią Mikulicza. Po 2 miesiącach rany wygojono.

Obecnie pacjentka pozostaje w obserwacji – bez cech wznowy procesu nowotworowego w badaniu klinicznym, badaniach obrazowych i laboratoryjnych (październik 2016 roku). Przewód pokarmowy funkcjonuje prawidłowo, rany po zabiegach i przetokach są zagojone, nie obserwuje się biegunek. Chora jest w bardzo dobrym stanie ogólnym, wróciła do pracy zawodowej.

OMÓWIENIE

Opisany przypadek unaocznia, jak ważna w codziennej praktyce jest kontrola chorych po leczeniu onkologicznym, ale także ukazuje rolę i potrzebę współpracy między lekarzami różnych specjalności.

Dostępne dane literaturowe nie precyzują jednoznacznie metod leczenia pooperacyjnego, rodzaju wykonywanych badań ani częstości kontroli po leczeniu z powodu nowotworów jelita cienkiego ani też postępowania w razie nawrotów czy rozsiewu choroby⁽¹⁻³⁾. W przedstawionym przypadku leczenie uzupełniające, schemat badań

the left renal vein), resection of the omentum, resection of right hepatic lobe capsule infiltration, resection of the peritoneum on the right diaphragmatic dome and lateral abdominal walls were performed. A macroscopically radical cytoreduction (CCR0 according to Sugarbaker's criteria) was performed. Perioperative hyperthermic intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy was implemented. The postoperative period was complicated by wound infection. Symptom regression was achieved after targeted antibiotic therapy. The patient was discharged home on day 20 post surgery.

Microscopic analysis of histological and immunohistochemical sections revealed intestinal adenocarcinoma metastases to both ovaries, uterus, omentum and rectum. A decision was made to continue chemotherapy due to the histopathological findings. Six courses of 5-FU + LV (Mayo Clinic regimen) were administered (oxaliplatin was not administered due to persistent G2 sensory-motor neuropathy). No complications occurred. During chemotherapy, the patient was readmitted to the department of surgery due to impaired laparotomy wound healing. Conservative treatment was implemented, which led to improvement and allowed for chemotherapy continuation. Once chemotherapy was completed and residual disease was excluded based on CT (January 2014), the continuity of the gastrointestinal tract was restored. Symptoms of (enterocutaneous) fistula within the wound occurred five weeks after reconstruction. Conservative treatment was initiated: dressing with Mikulicz ointment. The wounds healed after 2 months.

Currently, the patient is under a follow-up and shows no evidence of recurrence, as confirmed by clinical, imaging and laboratory testing (October 2016). Normal gastrointestinal function is preserved, the wounds after surgeries and fistulas are healed and no diarrhea is observed. The patient is in a very good overall condition and has resumed work.

DISCUSSION

The described case shows the importance of patient follow-up after anticancer therapy in daily medical practice as well as emphasizes the role of and the need for cooperation between doctors of different specialties.

The available literature data does not clearly specify surgical treatment modalities, the type of diagnostic tests, the frequency of follow-up after intestinal cancer therapy or the management in recurrent or spreading disease⁽¹⁻³⁾. In the presented case, adjuvant therapy, the follow-up schedule and the initial chemotherapy were the same as in colorectal cancer^(4,5). Such management allowed for a rapid detection of neoplastic process recurrence as well as the use of effective first-line chemotherapeutic regimen.

A completely new problem occurred when advanced ovarian cancer was suspected based on the available clinical data. The peritoneal spread of ovarian cancer is associated

kontrolnych i początkowa chemioterapia były zatem analogiczne jak w przypadku raka jelita grubego^(4,5). Takie postępowanie przełożyło się na szybkie wykrycie wznowy procesu nowotworowego oraz zastosowanie skutecznego schematu chemioterapii w pierwszej linii leczenia.

Zupełnie inny problem powstał w momencie wysunięcia podejrzenia zaawansowanego raka jajnika, na co wskazywały dostępne dane kliniczne. Rozsiew raka jajnika do otrzewnej wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Metodą potencjalnie pozwalającą na poprawę rokowania chorych na raka jajnika z rozsiewem do otrzewnej jest przeprowadzenie maksymalnej cytoredukcji z pozostawieniem resztkowych zmian nowotworowych nie większych niż 2,5 mm (CCR1). Wyniki leczenia są tym lepsze, im mniejsze rozmiary mają przerzuty do otrzewnej oraz im mniejszy jest obszar, na którym występują.

Dodatkową opcję stanowi zastosowanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC). Po zabiegu operacyjnym chemioterapeutyk jest podawany dootrzewnowo w sposób ciągły w obwodzie zamkniętym w warunkach podwyższonej temperatury⁽⁶⁻¹²⁾. Nie jest to leczenie standardowe, aczkolwiek wyniki jednego z badań randomizowanych III fazy wskazują na przydatność takiego postępowania w terapii zaawansowanego raka jajnika⁽¹³⁾. W omawianym przypadku radykalny zabieg operacyjny z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii wydawał się optymalną opcją leczenia.

Leczenie uzupełniające chorych po dużych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej i miednicy jest dla onkologów wyzwaniem. Wysokie ryzyko powikłań i skąpe dane literaturowe uzasadniają takie postępowanie mogą stanowić problem dla niedoświadczonych zespołów, które w obawie przed eskalacją działań niepożądanych będą rezygnować z chemioterapii pooperacyjnej. W przypadku opisywanej pacjentki główne problemy związane były z zaburzonym gojeniem rany pooperacyjnej oraz pojawieniem się przetok skórno-jelitowych. Odpowiednie leczenie i pielęgnacja pozwoliły jednak na całkowite wygojenie ran, nie dopuściły do rozwoju poważniejszych powikłań i umożliwiły przeprowadzenie systemowego leczenia pooperacyjnego.

Wydaje się, że efektywna terapia onkologiczna wymaga funkcjonowania zespołów interdyscyplinarnych zajmujących się leczeniem skojarzonym i mających doświadczenie w prowadzeniu chorych po dużych zabiegach operacyjnych. Daje to możliwość szybkiego reagowania w razie wystąpienia powikłań, a co za tym idzie – szansę nie tylko na dłuższe życie pacjentów, lecz także na dobrą jakość tego życia.

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.

with poor prognosis. Maximal cytoreduction leaving residual cancer not larger than 2.5 mm (CCR1) is a method that may improve prognosis in patients with peritoneal spread of ovarian cancer. The smaller the size of peritoneal metastases and the affected area, the better the treatment outcomes.

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an additional therapeutic option. It involves a continuous intraperitoneal administration of a chemotherapeutic agent in a closed system under hyperthermic conditions following surgical treatment⁽⁶⁻¹²⁾. This is not standard therapy, however, one of phase III randomized studies indicates the usefulness of this type of therapeutic management in advanced ovarian cancer⁽¹³⁾. In the discussed case, radical procedure combined with HIPEC seemed to be an optimal therapeutic option.

Adjuvant therapy in patients after major abdominal and pelvic surgeries poses a challenge for oncologists. The high risk of complications and sparse literature data supporting such therapeutic management might pose a problem for inexperienced teams of specialists, who will abandon postoperative chemotherapy for fear of increased adverse effects. In the described case, major problems were related to impaired postoperative wound healing and the occurrence of enterocutaneous fistulas. However, appropriate treatment and care resulted in complete healing of wounds as well as allowed to avoid serious complications and implement postoperative systemic treatment.

It seems that effective anticancer therapy requires the functioning of interdisciplinary teams engaged in combined treatment and experienced in the management of patients after major surgical procedures. This allows for a quick intervention in case of complications, and thus a chance for an improvement in survival time and quality of life for these patients.

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.

Piśmiennictwo / References

1. Young JI, Mongoue-Tchokote S, Wieghard N *et al.*: Treatment and survival of small-bowel adenocarcinoma in the United States: a comparison with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 306–315.
2. Overman MJ, Kopetz S, Lin E *et al.*: Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol* 2010; 49: 474–479.
3. Dabaja BS, Suki D, Pro B *et al.*: Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004; 101: 518–526.
4. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A *et al.*: Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory* 2014; 64: 415–435.

5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
6. Riss S, Mohamed F, Dayal S *et al.*: Peritoneal metastases from colorectal cancer: patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 931–937.
7. Chua TC, Robertson G, Liauw W *et al.*: Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1637–1645.
8. Ibeanu OA, Bristow RE: Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 Suppl 1: S1–S11.
9. Bristow RE: Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 1–3.
10. Chang SJ, Bristow RE: Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 483–492.
11. Deraco M, Baratti D, Laterza B *et al.*: Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 4–9.
12. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D *et al.*: Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 315–325.
13. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E *et al.*: Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1570–1575.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Bożena Cybulska–Stopa^{1,2}, Joanna Streb^{1,2}, Krzysztof Koper^{3,4}, Piotr J. Wysocki^{1,2}

Intensywne leczenie onkologiczne u starszych chorych – czy to ma sens? Analiza przypadku

Intensive anticancer therapy in elderly patients – does it make sense? A case report

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

³ Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Polska

⁴ Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Bożena Cybulska–Stopa, Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków,

tel.: +48 12 424 89 12, e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

¹ Department of Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kraków, Poland

² Department of Clinical Oncology, University Hospital, Kraków, Poland

³ Department of Chemotherapy, Prof. Francis Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

⁴ Department of Oncology, Radiotherapy and Oncological Gynecology, Nicolaus Copernicus University, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Bożena Cybulska–Stopa, Department of Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, Poland, tel.: +48 12 424 89 12, e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

Streszczenie

Leczenie onkologiczne pacjentów w podeszłym wieku jest ogromnym wyzwaniem dla lekarza, ponieważ u starszych chorych nie wszystkie stosowane metody terapii poprawiają samopoczucie, łagodzą dolegliwości czy korzystnie wpływają na rokowanie. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek 75-letniej chorej z rozpoznaniem zaawansowanego raka jajnika, u której pomimo podeszłego wieku zastosowano intensywne leczenie onkologiczne: zabieg operacyjny (zmodyfikowane wytrzewienie tylne z usunięciem otrzewnej miednicy i nacieków na otrzewną przepony wraz z jej fragmentem, subtotalną kolektomią, resekcją sieci, śledziony, fragmentu żołądka wraz z więzadłem żołądkowo-poprzecznym i stomią końcową w obrębie jelita krętego) oraz chemioterapię uzupełniającą. Ciężkie powikłania, które wystąpiły w trakcie terapii, nie były bezpośrednio związane z leczeniem, lecz wynikały z braku należytej opieki nad chorą podczas jej pobytu w domu.

Słowa kluczowe: chory w podeszłym wieku, rak jajnika, leczenie onkologiczne, geriatryka onkologiczna

Abstract

Anticancer therapy in elderly patients poses a great challenge for doctors since not all available therapeutic modalities can improve the wellbeing, alleviate symptoms or improve prognosis in this patient population. The paper presents a case of a 75-year-old woman diagnosed with advanced ovarian cancer who, despite advanced age, received intensive anticancer therapy, i.e. surgical treatment (modified posterior exenteration with the resection of pelvic peritoneum and tumor invasion in the diaphragmatic peritoneum along with its fragment, subtotal colectomy, resection of the omentum, spleen and gastric fragment along with the gastro-transverse ligament and an end ileostomy) as well as adjuvant chemotherapy. Severe complications occurring during treatment were not directly related to the therapy, but resulted from the lack of proper patient care in a home setting.

Key words: elderly patient, ovarian cancer, anticancer therapy, geriatric oncology

WSTĘP

Leczenie onkologiczne starszych chorych jest ogromnym wyzwaniem dla lekarza, ponieważ u takich pacjentów nie wszystkie stosowane metody terapii poprawiają samopoczucie, łagodzą dolegliwości czy korzystnie wpływają na rokowanie. Dodatkowo grupa chorych w podeszłym wieku jest niezwykle różnorodna – nie tylko pod względem ogólnego stopnia sprawności, liczby i nasilenia chorób dodatkowych, lecz także pod względem wyznawanej filozofii życiowej, oczekiwań oraz możliwości udźwignięcia określonej interwencji medycznej i problemów z nią związanych. Osoby starsze często borykają się z problemami zdrowotnymi, ale również z trudnościami ekonomicznymi, gospodarczymi czy społecznymi. Powoduje to izolację chorych w podeszłym wieku od świata zewnętrznego, co z kolei prowadzi do obniżenia skuteczności leczenia i znacznego pogorszenia jakości życia tych pacjentów.

OPIS PRZYPADKU

Siedemdziesięcioletnia chora została przyjęta do oddziału ratunkowego z powodu stanu podniedrożnościowego. W badaniu fizykalnym palpacyjnie wyczuwalne były liczne zmiany guzowate w obrębie jamy brzusznej. W wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono zmiany nowotworowe w okolicy jajnika prawego (średnica 80 mm) i lewego (55 × 40 mm). Ponadto w sieci uwidoczono mnogie zmiany guzowate, największe o wymiarach 115 × 40 mm i 80 × 60 mm, prawdopodobnie naciekające ścianę jamy brzusznej, przylegające do pętli jelita cienkiego i do poprzecznicy. Zmiany bezpośrednio przylegały do żołądka. Dodatkowo w krezce, wnęce wątroby, okołożołądkowo i przyaortalnie stwierdzono liczne powiększone węzły chłonne o średnicy do 15 mm. W badaniach laboratoryjnych obserwowano nieznaczny leukocytozę i trombocytozę, prawidłową funkcję nerek i wątroby; LDH 2693 U/l (N 331–618), CA-125 2710 U/ml (N <35), CEA 2,59 ng/ml (N <3), CA-19-9 26 U/ml (N <37).

W ramach oddziału ratunkowego zastosowano leczenie zachowawcze. Po ustąpieniu objawów podniedrożności pacjentkę przekazano do leczenia onkologicznego.

Całokształt obrazu klinicznego wskazywał na zaawansowaną postać raka jajnika. Z uwagi na dobry stan ogólny chorej, brak chorób dodatkowych i zagrażającą w każdej chwili niedrożność podjęto decyzję o przeprowadzeniu w pierwszej kolejności zabiegu operacyjnego. Pacjentkę operowano w trybie planowym. Wykonano zmodyfikowane wytrzewienie tylne – radykalne usunięcie macicy z przydatkami, przednią resekcję odbytnicy, resekcję esicy, usunięcie otrzewnej miednicy, subtotalną kolektomię, resekcję sieci, resekcję otrzewnej przepony wraz z jej fragmentem. Dodatkowo wykonano resekcję fragmentu żołądka, resekcję śledziony wraz z więzadłem żołądkowo-poprzecznym oraz stomię końcową w obrębie jelita krętego. Stopień radykalności chirurgicznej

INTRODUCTION

Anticancer therapy in elderly patients poses a great challenge for doctors since not all available therapeutic modalities can improve the wellbeing, alleviate symptoms or improve prognosis in this patient population. Additionally, the group of elderly patients is very diverse, not only in terms of the overall performance status, the number and the severity of comorbidities, but also in terms of life philosophy, expectations as well as the ability to cope with certain medical interventions and their complications. Elderly patients often struggle with health, economic and social problems. This results in the isolation of elderly patients from the outside world, which in turn leads to limited treatment efficacy and a significant deterioration of the quality of life of these patients.

CASE REPORT

A 75-year-old woman was admitted to the emergency department due to sub-obstructive manifestations. Multiple abdominal nodular lesions were palpated during physical examination. Chest, abdominal and pelvic CT revealed neoplastic lesions in the region of the right (80 mm in diameter) and the left (55 × 40 mm) ovary. Furthermore, multiple nodular lesions (up to 115 × 40 mm and 80 × 60 mm), possibly invading the abdominal wall and adjacent to the intestinal and the transverse colon, were detected in the omentum. The lesions were directly adjacent to the stomach. Additionally, multiple enlarged lymph nodes up to 15 mm in diameter were identified in the mesentery, the hepatic hilum as well as in the perigastric and paraaortic regions. Laboratory findings showed leukocytosis and thrombocytosis, normal renal and liver function; LDH 2,693 U/L (N 331–618), CA-125 2,710 U/mL (N <35), CEA 2.59 ng/mL (N <3), CA-19-9 26 U/mL (N <37).

Conservative treatment was implemented in the emergency department. Once the sub-obstructive manifestations resolved, the patient was referred for anticancer treatment.

The overall clinical picture was indicative of advanced ovarian cancer. Due to the good general condition of the patient, the lack of comorbidities and a direct risk of obstruction, a decision was made to first perform a surgical procedure. The patient underwent an elective surgery. Modified posterior exenteration, i.e. radical hysterectomy with salpingo-oophorectomy, anterior resection of the rectum, resection of the sigmoid colon and pelvic peritoneum, subtotal colectomy, resection of the omentum as well as diaphragmatic peritoneum along with its fragment, was performed. Additionally, resection of gastric fragment and spleen with the gastro-transverse ligament and an end ileostomy were performed. The degree of cytoreduction (surgical radicality) was defined as CCR1 (in accordance with Sugarbaker). The postoperative

cytoredukcji określono jako CCR1 (według Sugarbakera). Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, chora w stanie dobrym została wypisana do domu w 18. dobie po zabiegu. Pacjentkę zakwalifikowano do standardowej chemioterapii uzupełniającej – paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna AUC 5 co 3 tygodnie – którą rozpoczęto w 19. dobie po zabiegu operacyjnym. Tolerancja bezpośrednia była dobra. Dwa tygodnie po podaniu chemioterapii chora trafiła do oddziału internistycznego z powodu ciężkiej niewydolności nerek – kreatynina 1149,2 μmol/l oraz wysokiego stężenia potasu – 8,84 mmol/l. Zastosowano intensywne leczenie: nawodnienie, wymuszoną diurezę i leki obniżające stężenie potasu. W ciągu 2 dni uzyskano poprawę stanu ogólnego pacjentki oraz normalizację parametrów nerkowych i stężenia potasu.

Ze względu na wystąpienie ostrej niewydolności nerek, którą początkowo wiązano z podaniem chemioterapii, zdecydowano o modyfikacji leczenia i zastosowaniu „łagodniejszego” schematu: paklitaksel w dawce 60 mg/m² i karboplatyna AUC 2 co tydzień. W trakcie chemioterapii dwukrotnie zanotowano neutropenię o nasileniu G2 i neuropatię obwodową o nasileniu G1 – powikłania o nasileniu pozwalającym na kontynuację leczenia. Terapię zakończono po 6 tygodniach, z uwagi na znaczne osłabienie, zaburzenia elektrolitowe, narastającą niedokrwistość, zaburzenia odżywiania i postępujące ogólne wyniszczenie. Pacjentkę przeniesiono do oddziału internistycznego, skąd po wyrównaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych została przekazana do oddziału paliatywnego, gdzie poprzez odpowiednie nawodnienie i leczenie żywieniowe uzyskano niezwykle szybko poprawę stanu ogólnego.

Zebrano szczegółowy wywiad na temat dotychczasowego leczenia i występujących w jego trakcie powikłań. Okazało się, że chora miała znaczne trudności z pielęgnacją stomii jelitowej i wymianą worka stomijnego. Nie mogła liczyć na pomoc rodziny, ponieważ domownicy wychodzili do pracy i zostawała sama na 10–12 godzin. Doszła do wniosku, że jeśli przez ten czas nie będzie pić ani jeść, to nie będzie mieć kłopotu z poruszaniem się, odklejaniem się worka i ewentualną koniecznością jego wymiany. Przy obecności stomii na jelicie krętym takie postępowanie – pacjentka ograniczyła przyjmowanie pokarmów i płynów do 500 ml na dobę – doprowadziło do bardzo szybkiego i gwałtownego odwodnienia, które było przyczyną ostrej niewydolności nerek, mylnie zinterpretowanej jako powikłanie związane ze stosowaniem chemioterapii. Po tym zdarzeniu pacjentka nie ograniczała już tak bardzo przyjmowania płynów, ale starała się jak najmniej jeść pod nieobecność członków rodziny. Na pytanie, dlaczego nie zgłaszała swoich problemów, odpowiadała, że nie chciała być dla nikogo ciężarem i stwarzać dodatkowych kłopotów. Była też przekonana, iż córka nie może zostawić pracy, żeby się nią opiekować, ani nie ma innej możliwości zorganizowania opieki w ciągu dnia. Co ciekawe, córka, z którą także rozmawiano, była zupełnie nieświadoma problemów matki. Nie zdawała sobie również sprawy z zagrożenia, jakie

period was uneventful, and the patient was discharged home on day 18 post surgery.

She was classified for standard adjuvant chemotherapy, i.e. paclitaxel 175 mg/m² and carboplatin 5 AUC every 3 weeks, which was initiated on day 19 post surgery. The patient showed good direct tolerance. Two weeks after the administration of chemotherapy, the patient was admitted to the department of internal medicine due to severe kidney failure – creatinine 1,149.2 μmol/L and high potassium levels – 8.84 mmol/L. Intensive treatment was implemented: hydration, forced diuresis and potassium-lowering therapy. Improvement in patient's general condition as well as normalization of renal parameters and potassium levels were achieved after two days.

Due to the acute renal failure, which was initially considered to be associated with chemotherapy, a decision was made to modify the treatment and include a less intensive regimen, i.e. paclitaxel 60 mg/m² and carboplatin 2 AUC every week. During chemotherapy, G2 neutropenia and G1 peripheral neutropenia (complications the severity of which allowed for treatment continuation) were observed twice. The therapy was discontinued after 6 weeks due to significant asthenia, electrolyte imbalance, increasing anemia, eating disorders and general progressive emaciation. The patient was transferred to an internal ward and, after restoring fluid and electrolyte balance, to a palliative ward, where appropriate hydration and nutritional therapy resulted in a very rapid improvement in general condition.

Detailed medical history on previous treatment and its complications was collected. It was found that the patient had significant difficulty managing the intestinal ostomy and replacing the ostomy pouch. The patient could not receive help from her relatives since all family members left for work leaving her by herself for 10 to 12 hours. Therefore, she decided to withdraw from consuming fluids and food for this period of time to avoid trouble getting around, problems with pouch adherence or the possible need for replacement. In the case of ileostomy, such activities (the patient limited fluid and food intake to 500 mL a day) resulted in a very rapid dehydration, which caused acute renal failure, which was misinterpreted as chemotherapy complication. After this incident, the patient no longer limited the intake of fluids, but she continued to eat as little as possible in the absence of her family members. When asked why she did not report her problems, the patient replied that she did not want to be a burden and cause additional problems. She was also convinced that her daughter could not resign from work to take care of her or arrange daycare. Interestingly, the daughter admitted in the interview that she was completely unaware of her mother's problems. She was also unaware of the risk associated with the lack of appropriate hydration and nutrition. It seemed to her that poor well-being and progressive emaciation are normal in an elderly person receiving such an intensive therapy.

niesie ze sobą brak odpowiedniego nawodnienia i żywienia chorej. Wydawało się jej, że przy tak intensywnym leczeniu złe samopoczucie i postępujące wyniszczenie u osoby w podeszłym wieku jest normalnym zjawiskiem.

Od zabiegu operacyjnego upłynął prawie rok. Pacjentka jest w dobrej formie, bez cech wyniszczenia i wznowy procesu nowotworowego. Ma zapewnioną stałą pomoc lekarską i pielęgniarską oraz opiekę z pomocy społecznej.

OMÓWIENIE

Dzięki danym z badań klinicznych wiadomo, że w leczeniu chorych na raka jajnika najważniejszymi czynnikami mającymi wpływ na całkowity czas przeżycia są stopień zaawansowania choroby i zakres radykalności pierwotnego zabiegu operacyjnego. Przeprowadzone badania wskazują na statystycznie znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia u pacjentek, u których wykonano zabieg całkowitej cytoredukcji w trakcie pierwszego zabiegu operacyjnego⁽¹⁻⁶⁾. Kolejnym czynnikiem wpływającym na wydłużenie czasu przeżycia jest zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej⁽⁷⁻¹³⁾.

Dostępne dane literaturowe nie określają jednoznacznie, jak intensywnie należy leczyć chore w podeszłym wieku z rozpoznaniem rakiem jajnika. Istnieją jednak przesłanki wskazujące na to, że w przypadku starszych pacjentek w dobrym stanie ogólnym i bez dodatkowych obciążeń standardowe leczenie może dać podobny efekt jak u chorych młodszych, nie powodując przy tym znacznego wzrostu powikłań⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Mając na względzie te dane i bardzo dobry stan ogólny prezentowanej chorej, pomimo jej zaawansowanego wieku podjęto decyzję o zastosowaniu intensywnego, aczkolwiek standardowego leczenia onkologicznego. Jak się okazało, to nie kwalifikacja do leczenia czy jego powikłania, ale brak odpowiedniej pielęgnacji pacjentki podczas jej pobytu w domu stanowił największy problem i był przyczyną wcześniejszego zakończenia chemioterapii. Niewiedza, bezradność i swoisty brak wyobraźni – zarówno ze strony chorej, jak i jej bliskich – przyczyniły się do rozwoju bardzo poważnych powikłań, bezpośrednio zagrażających życiu.

Odpowiedź autorów na pytanie postawione w tytule pracy: „Intensywne leczenie onkologiczne u starszych chorych – czy to ma sens?” brzmi zatem: „Tak, ale pod warunkiem właściwej kwalifikacji pacjentów do leczenia onkologicznego i zapewnienia dobrej opieki medycznej nie tylko w szpitalu, lecz także w domu”. Szczególną uwagę należy zwrócić na to, jak chory i jego opiekunowie funkcjonują w warunkach domowych, czy mają odpowiednie warunki socjalne, czy nie potrzebują pomocy innych osób lub instytucji. Nie wolno również zapominać o ciągłej edukacji pacjentów i ich rodzin w zakresie możliwych powikłań leczenia, niepokojących objawów i sposobów radzenia sobie z nimi. Tylko połączenie prawidłowego leczenia z właściwą pielęgnacją i zapewnieniem dobrego funkcjonowania w sferze psychospołecznej może przynieść korzyści osobom w podeszłym wieku z rozpoznaniem zaawansowanej choroby nowotworowej.

It has been almost a year since the surgery. The patient is in good condition, with no signs of emaciation or cancer recurrence. She is under constant medical and nursing supervision as well as receives social assistance.

DISCUSSION

It is known from clinical studies that the stage of the disease and the degree of radicality of the primary surgery are the two main factors affecting the overall survival in patients with ovarian cancer. The conducted studies indicate statistically significantly increased overall survival in patients who underwent total cytoreduction during their first surgery⁽¹⁻⁶⁾. Postoperative chemotherapy is another factor increasing survival time⁽⁷⁻¹³⁾.

The available literature data does not clearly specify the intensity of therapy in elderly patients with ovarian cancer. There is, however, evidence showing that the effect of standard therapy in elderly patients in good general condition and with no additional comorbidities can be similar to that in younger patients, with no significant increase in complications⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Considering this data as well as the very good overall condition of the patient, we decided to use intensive standard anticancer therapy despite her advanced age. As it turned out, it was not qualification for therapy or its complications, but the lack of appropriate patient care in a home setting that proved to be the major problem and the reason for premature chemotherapy discontinuation. The lack of knowledge, helplessness and the lack of imagination shown by both the patient herself and her family contributed to the development of very serious directly life-threatening complications.

Therefore, our answer to the question in the title, i.e. “Intensive anticancer therapy in elderly patients – does it make sense?” is “Yes, provided that appropriate patient qualification for anticancer therapy as well as proper medical care both in hospital and home setting are ensured.” Particular attention should be paid to the functioning of the patient and their family at home, their social conditions and their need for assistance provided by other persons or institutions. The importance of continuous education of patients and their families in relation to the possible therapy complications, alarming symptoms and the methods of management in case they occur should also be noted. Only a combination of proper treatment and care with good psychosocial functioning can bring benefits in elderly patients with advanced cancer.

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.

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. Ibeanu OA, Bristow RE: Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 Suppl 1: S1–S11.
2. Bristow RE: Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 1–3.
3. Chang SJ, Bristow RE: Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 483–492.
4. Deraco M, Baratti D, Laterza B *et al.*: Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 4–9.
5. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D *et al.*: Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 315–325.
6. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL *et al.*: Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 390–396.
7. du Bois A, Lück HJ, Meier W *et al.*; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320–1329.
8. du Bois A, Weber B, Rochon J *et al.*; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; Ovarian Cancer Study Group; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens: Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1127–1135.
9. Pfisterer J, Weber B, Reuss A *et al.*; AGO-OVAR; GINECO: Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1036–1045.
10. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF *et al.*: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
11. Piccart MJ, Bertelsen K, James K *et al.*: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699–708.
12. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE *et al.*; Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
13. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A *et al.*; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682–1691.
14. Tew WP: Ovarian cancer in the older woman. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 354–361.
15. Langstraat C, Aletti GD, Cliby WA: Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer: a delicate balance requiring individualization. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 187–191.
16. Edmonson JH, Su J, Krook JE: Treatment of ovarian cancer in elderly women. *Mayo Clinic-North Central Cancer Treatment Group studies.* *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 615–617.

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

Regulamin ogłaszania prac w „**Current Gynecologic Oncology**” znajduje się także na stronie internetowej czasopisma www.ginekologia.com.pl, w zakładce **Regulamin ogłaszania prac**.

Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

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

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

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

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

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

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

Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

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

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

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

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

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

Preparation of original papers, reviews and case reports

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

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

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

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

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

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

Statement of Human and Animal Rights

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

Świadoma zgoda na udział w badaniu

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

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

Deklaracja dotycząca konfliktu interesów

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

Układ prac

Strona tytułowa – pierwsza strona publikacji – zawiera tytuł pracy, pełne imię i nazwiska Autorów, ich miejsca pracy, w tym nazwę ośrodka, miasto i kraj. Kolejne cyfry arabskie umieszczone po nazwisku jako przypis górny wskazują afiliację, np. Agata Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital...

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* 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 Kowalska¹, Justyna Nowak²:

¹ Department of Gynecologic Oncology, University...

² Department of Imaging Diagnostics, Hospital...

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

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

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

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

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

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

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

Conclusions – presented clearly, in the form of one or a few sentences. **Information about the conflict of interest** – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.

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

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

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

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

Przykłady cytowań:

• artykuł:

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

• prace opublikowane jedynie z numerem DOI:

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

• książka:

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

• rozdział w książce:

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

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

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

Przesyłanie prac do Redakcji

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

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

Procedura recenzowania

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

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

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

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

Example references:

• articles:

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

• papers published with a DOI number only:

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

• books:

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

• chapters in books:

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

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

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

Delivering the manuscripts

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

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

Peer-review procedure

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

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

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

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

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

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

Rzetelność naukowa

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

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

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

Prawa autorskie

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

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

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

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

Scientific reliability

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

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

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

Copyright

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