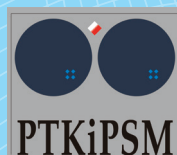
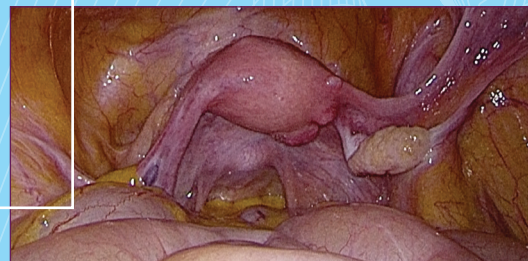


Current Gynecologic Oncology

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. 197 Differential relationship between two hypoxia markers: HIF-1 α and GLUT1 and classic prognostic factors in invasive breast carcinoma
- s. 204 Nowotwory złośliwe w dojrzałych potworniakach jajnika
- s. 212 Znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych
- s. 222 Możliwości zastosowania radioterapii w leczeniu nawrotu w pochwie u chorych z nowotworami narządu rodneho
- s. 231 Histeroskopia w leczeniu oszczędzającym płodność w przypadkach rozrostów atypowych i wczesnego raka endometrium – korzyści i zagrożenia
- s. 237 Mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła szerokiego macicy – przegląd literatury i opis przypadku
- s. 247 Tłuszczakomięśniak więzadła szerokiego macicy – przegląd piśmiennictwa i opis sytuacji klinicznej



Current Gynecologic Oncology

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

Publisher:
Małgorzata Pachecka

Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

Proofreading:

Marta Durczyńska,

Marcin Mruwczynski

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

Redaktor Naczelny
Editor-in-Chief

Antoni Basta
Kraków

Zastępca Redaktora Naczelnego
Vice Editor-in-Chief

Kazimierz Pityński
Kraków

Sekretarz Redaktora
Secretary of the Editor

Inga Ludwin
Kraków

Zespół Redakcyjny
Editorial Staff

Jan Bahyrycz

Tomasz Banaś

Artur Ludwin

Jan Skupień

Komitet Honorowy
Honorary Committee

Jörg Baltzer
Niemy

Jan Kornafel
Wrocław

Jerzy Stelmachów
Warszawa

Janusz Emerich
Gdańsk

Joseph G. Schenker
Jerozolim

Krzysztof Urbański
Kraków

Komitet Naukowy
Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum
Nowy Jork

Robert Jach
Kraków

Janina Markowska
Poznań

Włodzimierz Sawicki
Warszawa

Paweł Basta
Kraków

Kazimierz Karolewski
Kraków

Radosław Mądry
Poznań

Jalid Sehouli
Berlin

Mariusz Bidziński
Warszawa

Vesna Kesić
Belgrad

Raj Naik
Londyn

Jan Stenci
Bratysława

Andrzej Bienkiewicz
Łódź

Paweł Knapp
Białystok

Anita Olejek
Bytom

Jacek Sznurkowski
Gdańsk

Paweł Blecharz
Kraków

Zbigniew Kojs
Kraków

Ryszard Poręba
Tychy

Beata Śpiewankiewicz
Warszawa

Lubomir Bodnar
Warszawa

Jan Kotarski
Lublin

Denis Querleu
Tuluza

Laszlo Ungar
Gynor

Marek Budner
Berlin

Jolanta Kupryjańczyk
Warszawa

Piotr Richter
Kraków

Rene Verheijen
Utrecht

Tenqiz Charkviani
Tbilisi

Maria Marchetti
Padwa

Andrzej Roszak
Poznań

Ludmyla Vorobyeva
Kijów

Piotr Chłosta
Kraków

Janusz Marcickiewicz
Göteborg

Hüseyin Sahinbas
Bochum

Holger Wehner
Wilhelmshaven

Gerald Gitsch
Fryburg

Anna Markowska
Poznań

Stefan Sajdak
Poznań

Łukasz Wicherek
Bydgoszcz

Spis treści

Table of contents

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

Zasady
prenumeraty
na stronie 246

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 197

**Agnieszka Żyromska, Hanna Andrusiewicz,
Joanna Łysik, Wojciech Józwicki, Tomasz Wiśniewski**

Differential relationship between two hypoxia markers:
HIF-1α and GLUT1 and classic prognostic factors
in invasive breast carcinoma

Zróżnicowana zależność pomiędzy dwoma markerami
hipoksji: HIF-1α i GLUT1 a klasycznymi czynnikami
prognostycznymi w inwazyjnym raku piersi 197

PRACE POGŁĄDOWE

REVIEWS 204

**Patrycja Ziober-Malinowska, Marcin Bobiński,
Krzysztof Kułak, Jan Kotarski, Rafał Tarkowski**

Nowotwory złośliwe w dojrzałych potworniakach jajnika
Malignancies arising in mature teratomas of the ovary 204

**Ewelina Kojs-Pasińska, Bożena Cybulska-Stopa,
Krzysztof Koper, Konrad Dziobek, Marek Dziechciowski,
Agnieszka Chamier-Cienińska, Joanna Streb,
Piotr J. Wysocki, Łukasz Wicherek**

Znaczenie neoadiujwantowej chemioterapii w leczeniu
zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych
*The role of neoadjuvant chemotherapy in the management
of advanced ovarian cancer in geriatric patients* 212

Marta Biedka, Tamara Kuźba-Kryszak, Krzysztof Koper
Możliwości zastosowania radioterapii w leczeniu nawrotu
w pochwie u chorych z nowotworami narządu rodowego
*Possibilities of using radiotherapy in the treatment
of vaginal recurrence in patients with uterine cancers* 222

**Stefan Sajdak, Anna Markowska,
Sandra Rehlis, Inga Ludwin**

Histeroskopia w leczeniu oszczędzającym płodność
w przypadkach rozrostów atypowych i wczesnego
raka endometrium – korzyści i zagrożenia
*Hysteroscopy in fertility-sparing treatment in cases
of atypical hyperplasia and early endometrial cancer –
benefits and risks* 231

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS 237

**Dobrosława L. Sikora-Szczeniak,
Grzegorz Szczeniak, Waclaw Sikora**

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła
szerokiego macicy – przegląd literatury i opis przypadku
*Leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus –
a literature review and case report* 237

Dobrosława L. Sikora-Szczeniak, Grzegorz Szczeniak

Tłuszczakomięśniak więzadła szerokiego macicy –
przegląd piśmiennictwa i opis sytuacji klinicznej
*Lipoleiomyoma of the broad ligament of the uterus –
a literature review and clinical situation report* 247

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 257

CANDIVAC®

Suplement diety

BĄDŹ ZE MNĄ INTYMNIEMIE



CANDIVAC® zawiera
lioofilizat grzybów:

- *Candida albicans*
- *Candida crusei*
- *Candida glabrata*

występujących w naturalnym
środowisku pochwy

oraz lioofilizat bakterii:

- *Propionibacterium acnes*.

CANDIVAC® jest preparatem zawierającym kombinację wybranych szczepów mikroorganizmów, które mogą korzystnie wpływać na funkcjonowanie układu moczowo-płciowego. Liofilizaty *Candida* zawarte w preparacie mogą sprzyjać ochronie organizmu przed wtargnięciem szkodliwych drobnoustrojów, wzmacniać układ odpornościowy i pomóc w przywróceniu naturalnej równowagi mikrobiologicznej pochwy.

Skład: 1 kapsułka zawiera liofilizat 5 mg substancji czynnych: *Candida albicans lysatum cryodesiccatum*, *Candida crusei lysatum cryodesiccatum*, *Candida glabrata lysatum cryodesiccatum*, *Propionibacterium acnes lysatum cryodesiccatum*. **Substancje pomocnicze – 195 mg:** *Aerosilum*, *Saccharum lactis*, *Amylum solani*. **Sposób użycia:** 1 kapsułka dziennie, na czczo przez okres 10 dni, przerwać na okres 20 dni i ponownie wznowić, podając 1 kapsułek dziennie przez okres 10 dni. Po ukończeniu wyżej wymienionego cyklu podstawowego można po 20-dniowej przerwie kontynuować stosowanie preparatu CANDIVAC®. **Zawartość opakowania:** 30 kapsulek. **Uwaga:** Preparat przeznaczony dla osób dorosłych. Podawanie preparatu dzieciom oraz kobietom w ciąży po uprzedniej konsultacji z lekarzem. Nie przekraczać zalecanej dawki do spożycia w ciągu dnia. Preparat nie może być stosowany jako substytut zróżnicowanej diety. **Przechowywać:** W suchym, ciemnym miejscu, w temperaturze 15–25°C, w miejscu niedostępnym dla dzieci. **Dystrybutor:** Magre SC, ul. Zgoda 11/38, 05-800 Pruszków. **Producent:** Bioveta, a.s., Medical Department, Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic.

Twój pacjent ma trądzik? Pomóż mu wyjść z twarzą.

Acnevac® – sposób na trądzik

Acnevac® to suplement diety zalecany do stosowania wspomagająco i profilaktycznie w chorobach skóry. Działanie preparatu opiera się na immunomodulacji, czyli wzmacnianiu układu odpornościowego organizmu poprzez podanie lizatów – wysoko oczyszczonych, nieszkodliwych części inaktywowanych mikroorganizmów – trzech opatentowanych szczepów bakteryjnych, które stanowią najczęstszą przyczynę chorób skóry, takich jak trądzik pospolity, czyrączność, wyprysk pienneżkowaty (mikrobowy).



Acnevac® zawiera liofilizat trzech mikroorganizmów:

www.acnevac.pl

Staphylococcus aureus – gronkowiec złocisty, bakteria występująca w nosie, gardle oraz na skórze ludzi i zwierząt. Od 10 do 50% populacji jest stale nosicielami tych bakterii. *S. aureus* powoduje zakażenia ropne skóry, tkanek podskórnych oraz tkanek miękkich (tj. cellulitis, zapalenie mieszków włosowych, czyrączność, liszajec). Z gronkowcem wiążą się również zatrucia pokarmowe i inne zakażenia układowe.

Staphylococcus epidermidis – bakteria z gatunku gronkowców, występuje powszechnie w jamie ustnej, nosie i gardle, w drogach moczowo-płciowych, w jelicie grubym oraz na skórze. U ludzi zdrowych nie wywołuje infekcji, niemniej może być groźna u osób z obniżoną odpornością – zwłaszcza u pacjentów z ciałem obcym.

Propionibacterium acnes – stanowi florę fizjologiczną skóry, układu pokarmowego, oddechowego oraz dróg moczowo-płciowych. U pacjentów z osłabioną odpornością może powodować zakażenia, a u młodzieży i młodych dorosłych stanowi przyczynę 80% przypadków trądziku.

Preparat Acnevac® stosuje się następująco:

Przez pierwsze 10 dni podaje się 1 kapsułkę dziennie, najlepiej na czczo. Następnie należy zrobić 20 dni przerwy, by ponownie, przez kolejne 10 dni, stosować 1 kapsułkę dziennie. Następnie znów 20 dni przerwy i ponownie stosujemy 1 kapsułkę dziennie przez 10 dni. Po zakończeniu podstawowego cyklu można kontynuować stosowanie produktu po 20-dniowej przerwie.

Agnieszka Żyromska^{1,2}, Hanna Andrusewicz³, Joanna Łysik³,
Wojciech Józwicki³, Tomasz Wiśniewski^{1,2}

Received: 06.12.2016

Accepted: 20.12.2016

Published: 30.12.2016

Differential relationship between two hypoxia markers: HIF-1 α and GLUT1 and classic prognostic factors in invasive breast carcinoma

Zróznicowana zależność pomiędzy dwoma markerami hipoksji: HIF-1 α i GLUT1 a klasycznymi czynnikami prognostycznymi w inwazyjnym raku piersi

¹ Department of Oncology and Brachytherapy, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

² Department of Radiotherapy, Prof. Francis Łukaszyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

³ Department of Tumor Pathology and Pathomorphology, Prof. Francis Łukaszyk Oncology Center, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Agnieszka Żyromska, Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 52 374 34 72, e-mail: agnieszka.zyromska@gmail.com

Abstract

Background: Tumor hypoxia is an adverse prognostic factor which promotes cancer aggressiveness and limits its radio- and chemosensitivity. **The aim of our study** was to explore the relationship between endogenous hypoxia markers and classic prognostic factors, including clinical stage and the expression of ER, PR, and HER2 in primary untreated breast carcinoma. **Methods:** A retrospective immunohistochemical analysis of archived tissue blocks collected from 153 women, who underwent total mastectomy and lymph node dissection, included the expression of two hypoxia-related proteins: HIF-1 α and GLUT1. **Results:** GLUT1 labelling index (LI) showed a positive correlation with T stage ($R = 0.18, p = 0.026$) and HER2 status ($R = 0.25, p = 0.002$), and a negative correlation with the expression of ER ($R = -0.19, p = 0.017$) and PR ($R = -0.17, p = 0.032$). HIF-1 α LI showed a positive correlation with ER expression ($R = 0.16, p = 0.045$). In the multivariate regression analysis, a different relationship between classic prognostic factors and the two tested hypoxia proteins was proven. Higher GLUT1 expression correlated with ER and PR negativity ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively) as well as with higher expression of HER2 ($p = 0.04$). HIF-1 α showed no association with PR and HER2, but a positive correlation with ER ($p = 0.02$). Neither of the hypoxia proteins was associated with a tumor grade. Only one clinical feature, T stage, correlated with both of the hypoxia markers: positively with GLUT1 ($p = 0.049$) and negatively with HIF-1 α ($p = 0.01$) expression. **Conclusions:** In breast cancer, GLUT1 expression may be considered an additional prognostic factor which correlates with an adverse status of HER2 and hormonal receptors, and indicates a more hypoxic, radio- and chemotherapy refractory profile of carcinoma.

Key words: hypoxia, HIF-1 α , GLUT1, prognostic factors, immunohistochemistry

Streszczenie

Tło: Hipoksja w guzie nowotworowym stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny, ogranicza jego promienio- i chemio-wrażliwość oraz promuje bardziej agresywny przebieg choroby. Przewidywanie rokowania i odpowiedzi na leczenie wymaga wiedzy o związku hipoksji z uznanymi czynnikami prognostycznymi. **Celem badania** było określenie zależności pomiędzy endogennymi markerami hipoksji w pierwotnym przewodowym raku piersi a klasycznymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak stopień zaawansowania klinicznego oraz ekspresja receptorów ER, PR i HER2. **Metody:** Retrospektywna analiza immunohistochemiczna archiwizowanych bloków tkanek pobranych od 153 kobiet, poddanych mastektomii i limfadenektomii pachowej, objęła ekspresję dwóch związanych z hipoksją białek: HIF-1 α i GLUT1. **Wyniki:** Indeks wiązania GLUT1 (GLUT1 LI) wykazał korelację dodatnią z wielkością guza ($R = 0,18, p = 0,026$) i ekspresją HER2 ($R = 0,25, p = 0,002$) oraz ujemną z ekspresją ER ($R = -0,19, p = 0,017$) i PR ($R = -0,17, p = 0,032$). HIF-1 α LI korelował wyłącznie z ekspresją ER ($R = 0,16, p = 0,045$). W analizie wieloczynnikowej wykazano zróżnicowaną zależność pomiędzy klasycznymi czynnikami prognostycznymi i testowanymi markerami hipoksji. GLUT1 LI korelował negatywnie z ekspresją ER i PR (odpowiednio $p = 0,02$ i $p = 0,01$) oraz pozytywnie z ekspresją HER2 ($p = 0,04$). Nie udowodniono korelacji pomiędzy HIF-1 α LI a ekspresją PR czy HER2, natomiast wykazano jego dodatnią zależność z ekspresją ER ($p = 0,02$). Żaden marker hipoksji nie korelował ze stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu. Tylko jeden kliniczny czynnik – wielkość guza (T) – korelował z ekspresją badanych białek: dodatnio z GLUT1 ($p = 0,049$), a ujemnie z HIF-1 α ($p = 0,01$).

Wnioski: Ekspresja GLUT1 w raku piersi może stanowić dodatkowy czynnik prognostyczny, korelujący z niekorzystnym statusem receptora HER2 i receptorów hormonalnych oraz wskazywać na bardziej hipoksyczny, oporny na radio- i chemioterapię, profil raka.

Słowa kluczowe: hipoksja, HIF-1 α , GLUT1, czynniki prognostyczne, immunohistochemia

BACKGROUND

Hypoxia is a hallmark of malignant solid tumors, including breast cancer⁽¹⁾. It has been proven to promote cancer progression and limit treatment efficacy since hypoxic cells are significantly more radio- and chemoresistant⁽²⁾. The ability to predict it is an important issue for offering breast cancer patients the most efficient treatment, as is determining so-called classic prognostic factors, including clinical stage, pathology (carcinoma type and grade) and the expression of estrogen (ER), progesterone (PR) and epithelial B2 (ERBB2/HER2) receptors. A central mediator of the cell's response to hypoxic conditions is a heterodimeric transcription factor, hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), which promotes the expression of genes involved in glucose metabolism, apoptosis, tumor angiogenesis and invasion. An HIF-1 α level increases in many human solid tumors, and although the majority of clinical data confirm the protein's negative prognostic significance^(3,4), there are also some contrary results^(5,6). In breast cancer, HIF-1 α has been reported to play a role in carcinogenesis⁽⁷⁾ and to correlate with poor prognosis⁽⁸⁾. In normoxic conditions, HIF-1 α hydroxylation by prolyl hydroxylases (PHDs) promotes its ubiquitin-dependent proteosomal degradation, mainly mediated by von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin-ligase⁽⁹⁾. Under hypoxia, downstream signaling of HIF-1 α results from the inhibition of protein degradation (due to impaired VHL recognition by unhydroxylated prolines) and its subsequent over-expression⁽¹⁰⁾.

Glucose transporter 1 (GLUT1) is a downstream target of HIF-1 α , which enables aerobic glycolysis in hypoxia conditions by driving glucose transport in cells, thus preventing their death. GLUT1 overexpression has been shown in several carcinomas in which it correlated with a higher tumor grade, greater invasiveness and unfavorable prognosis⁽¹¹⁾. In breast cancer, GLUT1 expression has been reported to correlate positively with tumor grade, proliferation rate and the risk of disease progression^(12,13).

We decided to explore the link between hypoxia representative proteins: HIF-1 α and GLUT1, and classic breast cancer prognostic factors such as clinical stage, tumor grade and ER, PR and HER2 expression.

MATERIAL AND METHODS

Patients

From the Department of Tumor Pathology and Pathomorphology at the Prof. Francis Łukaszczyk Oncology Center, we retrieved tissue samples collected from 153 women, aged 25–74 years (mean age 45.14 years \pm 10.76) who underwent total mastectomy and lymph node dissection as first-line therapy for primary invasive ductal breast carcinoma between 2004 and 2005. The study was approved by the Bioethical Board of Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum in Bydgoszcz. Written informed consent for participation in the study was obtained from the participants. A retrospective immunohistochemical analysis of the archived tissue blocks included the expression of HIF-1 α and GLUT1 proteins. Prognostic factors, such as clinical stage, tumor grade as well as ER, PR and HER2 expression, were determined at the time of postoperative pathological diagnosis. The histological grade was assessed using the Elston-Ellis system. ER and PR positivity were defined according to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommendations, and a cut-off value of 10% was used. HER2 status was defined according to the ASCO guidelines, and cases showing 2+ expression were verified for HER2 amplification by fluorescence *in situ* hybridization (FISH).

There were 53 (34.64%) pT1, 90 (58.82%) pT2, 5 (3.27%) pT3 and 5 (3.27%) pT4 patients as well as 89 (58.17%) pN0, 23 (15.03%) pN1, 21 (13.72%) pN2 and 20 (13.07%) pN3 patients. The histological grade was determined in 128 of 153 patients. Grade I represented 3 (2.34%) tumors, grade II – 98 (76.56%) and grade III – 27 (21.09%) tumors. There were 100 (65.36%) ER-positive, 95 (62.09%) PR-positive and 17 (11.11%) HER2-positive carcinomas (Tab. 1).

Parameter category	T (n = 153)	N (n = 153)	G (n = 128)	ER (n = 153)	PR (n = 153)	HER2 (n = 153)
Parameter-value (percentage)	1 – 53 (34.64%)	0 – 89 (58.17%)	I – 3 (2.34%)	(+) 100 (65.36%)	(+) 95 (62.09%)	(+) 17 (11.11%)
	2 – 90 (58.82%)	1 – 23 (15.03%)	II – 98 (76.56%)	(–) 53 (34.64%)	(–) 58 (37.91%)	(–) 136 (88.89%)
	3 – 5 (3.27%)	2 – 21 (13.72%)	III – 27 (21.09%)			
	4 – 5 (3.27%)	3 – 20 (13.07%)				

Tab. 1. The clinical-pathological data of the studied material

Immunohistochemistry

The analysis was conducted with the EnVision method using the EnVision+System HRP (horseradish peroxidase, K 4001 and K 4002, DAKO, USA) kit and adequate monoclonal antibodies (monoclonal anti-HIF-1 α , Chemicon International, USA; polyclonal anti-GLUT1, Cell Marque, USA). Sections (5- μ m-thick) derived from 10% formalin-fixed and paraffin-embedded tumors were placed onto basic adhesive slides and incubated for 2 hours at 60°C in a chamber thermostat. The entire pretreatment process of deparaffinization, rehydration and epitope retrieval was conducted with PTLINK (a pretreatment module for tissue specimens) using the EnVision Flex Target Retrieval Solution, High pH (DM828). The endogenous enzymatic activity of peroxidase was inhibited with 3% hydrogen peroxide solution. The sections were incubated with primary antibodies (1:100 for HIF-1 α , 1:100 for GLUT1), and afterwards with an EnVision+System HRP reagent. Chromogen DAB (3,3-diaminobenzidine, K3468, DAKO, USA) was used to demonstrate the examined cellular structures. Cell nuclei were stained with hematoxylin (S 2020, DAKO, USA). As the last step, the sections were hydrated in increasing ethanol dilutions, cleared in xylene and mounted in medium (Consul Mount, Thermo Shandon, USA).

Biomarker assessment

All slides were reviewed by two pathologists (HA, JL) using a light microscope with a micrometric insertion (Olympus Poland). The samples chosen for evaluation came from hypoxic tumor regions. Viewing fields were evaluated at 40-fold magnification under an objective lens. At least 500 (max. 1000) breast cancer cells were counted in several randomly selected viewing fields. A spatial correlation between the presence of positive staining of both markers was visible. The results of nuclear staining of HIF-1 α and cytoplasmic staining of GLUT1 (Fig. 1) in cancer cells were

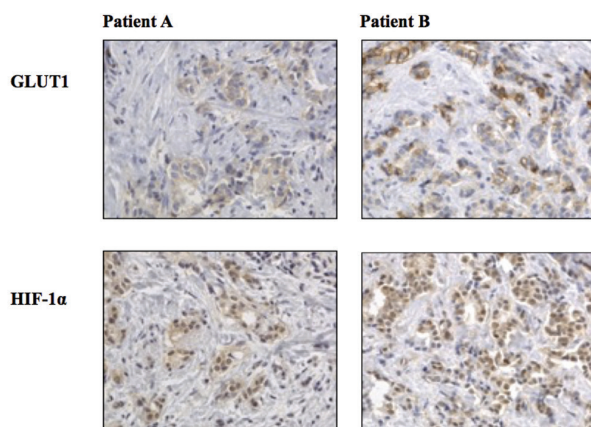


Fig. 1. HIF-1 α nuclear staining and GLUT1 cytoplasmic staining in breast cancer cells of two different patients. Original magn. 400 \times

shown in the form of labelling indices (LI) interpreted as the percentage of positively stained cells in the total number of examined breast cancer cells.

Statistics

The statistical analysis of GLUT1 and HIF-1 α expression in relation to T and N stage, histological grade as well as ER, PR, and HER2 status was performed using Statistica (StatSoft, Inc., 2011, STATISTICA, version 10.0, www.statsoft.com) with the generalized regression model (GRM). In the systems that exhibited a statistical significance of the main effect, post-hoc tests (Tukey's and LSD) were carried out to identify homogeneous groups. In all analyses, $p < 0.05$ was considered statistically significant. The results are shown as graphs in the form of average values, with 95% confidence intervals.

RESULTS

The mean labelling index of HIF-1 α ($LI_{HIF-1\alpha}$) was $2.25\% \pm 4.71$ (range 0–35%). Based on the median $LI_{HIF-1\alpha}$ value, we distinguished the “HIF-1 α = 0%” (87/153 = 56.86%) and “HIF-1 α > 0%” (66/153 = 43.14%) subgroups of tumors. GLUT1 expression was observed in 141/153 (92.16%) tumors. The mean labelling index of GLUT1 (LI_{GLUT1}) was $48.49\% \pm 32.71$ (range 0–100%). Based on the median LI_{GLUT1} value, we divided GLUT1-positive tumors into GLUT1 < 50% (75/153 = 49.02%) and GLUT \geq 50% (78/153 = 50.98%) subgroups.

Associations between the expression of the hypoxia-related proteins and classic prognostic factors, utilizing the Spearman test, are summarized in Tab. 2. In this analysis, the GLUT1 labelling index showed a positive correlation with T stage ($R = 0.18$, $p = 0.026$) as well as HER2 status ($R = 0.25$, $p = 0.002$), and a negative correlation with the expression of both hormonal receptors: ER ($R = -0.19$, $p = 0.017$) and PR ($R = -0.17$, $p = 0.032$). HIF-1 α labelling index showed only one significant relationship which was a positive correlation with ER expression ($R = 0.16$, $p = 0.045$).

In the multivariate regression analysis, a different relationship between clinical-pathological prognostic factors and the two tested hypoxia proteins, HIF-1 α and GLUT1, was also proven. The results are summarized in Fig. 2 and Fig. 3. A higher GLUT1 expression correlated with ER and PR negativity ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively) and with a higher expression of HER2 ($p = 0.04$) (Fig. 2). HIF-1 α showed no correlation with PR and HER2 and, in contrast to GLUT1, a higher expression in ER-positive tumors ($p = 0.02$) (Fig. 2). None of the hypoxia proteins was associated with a tumor grade (Fig. 3). Only one clinical feature, T stage, correlated significantly, but mutually inversely, with both of the hypoxia markers (Fig. 3). We observed a positive correlation with GLUT1 expression ($p = 0.049$), which was highest for T4 tumors, and a negative correlation with HIF-1 α expression ($p = 0.01$), which was highest for T1 tumors.

Parameter		LI GLUT1 < 50% N = 75 (49.02%)	LI GLUT1 > 50% N = 78 (50.98%)	p/R	LI HIF-1α = 0 N = 87 (56.86%)	LI HIF-1α < 0 N = 66 (43.14%)	p/R
T stage	T1	32 (20.92)	21 (13.73)	0.026/0.18	27 (17.65)	26 (16.99)	NS
	T2	40 (26.14)	50 (32.68)		54 (35.29)	36 (23.53)	
	T3	2 (1.31)	3 (1.96)		3 (1.96)	2 (1.31)	
	T4	1 (0.65)	4 (2.61)		3 (1.96)	2 (1.31)	
N stage	N0	45 (29.41)	44 (28.76)	NS	49 (32.03)	40 (26.14)	NS
	N1	14 (9.15)	9 (5.88)		15 (9.80)	8 (5.23)	
	N2	6 (3.92)	15 (9.80)		15 (9.80)	6 (3.92)	
	N3	10 (6.54)	10 (6.54)		8 (5.23)	12 (7.84)	
ER	Positive	56 (36.60)	44 (28.76)	0.017/−0.19	51 (33.33)	49 (32.03)	0.045/0.16
	Negative	19 (12.42)	34 (22.22)		36 (23.53)	17 (11.11)	
PR	Positive	53 (34.64)	42 (27.45)	0.032/−0.17	49 (32.03)	46 (30.07)	NS
	Negative	22 (14.38)	36 (23.53)		38 (24.84)	20 (13.07)	
HER2	(−)	30 (19.61)	20 (13.07)	0.002/0.25	32 (20.92)	18 (11.76)	NS
	(+)	35 (22.88)	29 (18.95)		29 (18.95)	35 (22.88)	
	(++)	6 (3.92)	16 (10.46)		14 (9.15)	8 (5.23)	
	(+++)	4 (2.61)	13 (8.50)		12 (7.84)	5 (3.27)	
Grade	I	N = 64 (50%) 2 (1.56)	N = 64 (50%) 1 (0.78)	NS	N = 74 (57.81%) 2 (1.56)	N = 54 (42.19%) 1 (0.78)	NS
	II	50 (39.06)	48 (37.50)		57 (44.53)	41 (32.03)	
	III	12 (9.38)	15 (11.72)		15 (11.72)	12 (9.38)	

Tab. 2. Associations between the expression of hypoxia-related proteins and classic prognostic factors. The correlation between the pairs of parameters is expressed with the Spearman's correlation coefficient (R)

DISCUSSION

Based on the literature and our previous results on the relationship of hypoxia with classic prognostic factors in prostate cancer⁽¹⁴⁾ and its meaning in carcinogenesis⁽¹⁵⁾, we also expected to find a correlation between the approved clinical-pathological prognostic factors and hypoxia-related proteins in breast carcinoma.

We found an association between GLUT1 expression and other tumor biological markers, including a negative correlation with the recognized favorable prognostic factors, such as ER and PR expression, and a positive correlation with an unfavorable prognostic factor, i.e. HER2 overexpression. In contrast to GLUT1, HIF-1α did not correlate with either PR or HER2 expression but correlated positively with ER expression. Since studies conducted on tissues and cell lines have indicated a close dependence of GLUT expression on HIF-1α activation^(10,11), we rather expected consistent results for both hypoxia markers. When discussing a differential relationship of GLUT1 and HIF-1α with standard receptor prognostic factors, we took into consideration relatively low labelling indices of HIF-1α obtained in our study with a high proportion of LI_{HIF-1α} = 0% (about 57%) and low mean LI_{HIF-1α} reaching 2.25%, a factor which might have influenced the results of the statistical analysis. One should also allow for the fact that transient stabilization and short half-life of endogenous HIF proteins may limit their usefulness in detection of tumor hypoxic response⁽¹⁶⁾. Finally, in cancer cells, the expression of both proteins can be

up-regulated not only by hypoxia. GLUT1 expression also depends on growth factors⁽¹⁷⁾, suppressor genes⁽¹⁸⁾, oncogenes^(19,20) and the PI3K/AKT/ mTOR molecular pathway⁽²¹⁾, and may not be even connected with HIF-1α activity⁽²⁰⁾. In contrast, HIF-1α expression can be up-regulated by activation of the PI3K and ERK1/2 intracellular pathways as well as due to the loss of tumor suppressor genes such as *PTEN* and *p53*^(22,23). Additionally, HIF-1α proteosomal degradation may be the result of the expression of either von Hippel-Lindau E3 ubiquitin-ligase⁽⁹⁾ or Sharp-1, a basic helix-loop-helix transcription factor⁽²⁴⁾. Molecular studies by Surazynski *et al.* might be to some extent a confirmation of our findings on the relationship between HIF-1α and ER⁽²⁵⁾. The authors suggested that α-estrogen receptor up-regulates the activity of prolidase, which in turn contributes to an increase in HIF-1α nuclear localization.

The significance of hypoxia proteins in breast cancer has been also explored in several clinical studies. Koda *et al.* showed, similarly to our results, a negative correlation between ER expression and GLUT1 in primary breast cancers and lymph node metastasis, which they did not prove for HIF-1α⁽²⁶⁾. Choi *et al.* reported, in turn, that the expression of both GLUT1 and HIF-1α correlated with ER and PR negativity. HIF-1α was associated with HER2 overexpression, while high GLUT1 expression was correlated with a triple (ER, PR, HER2) negative subtype of breast cancer⁽²⁷⁾.

Hypoxia increases with tumor growth, the consequence of which should be a link between hypoxia markers

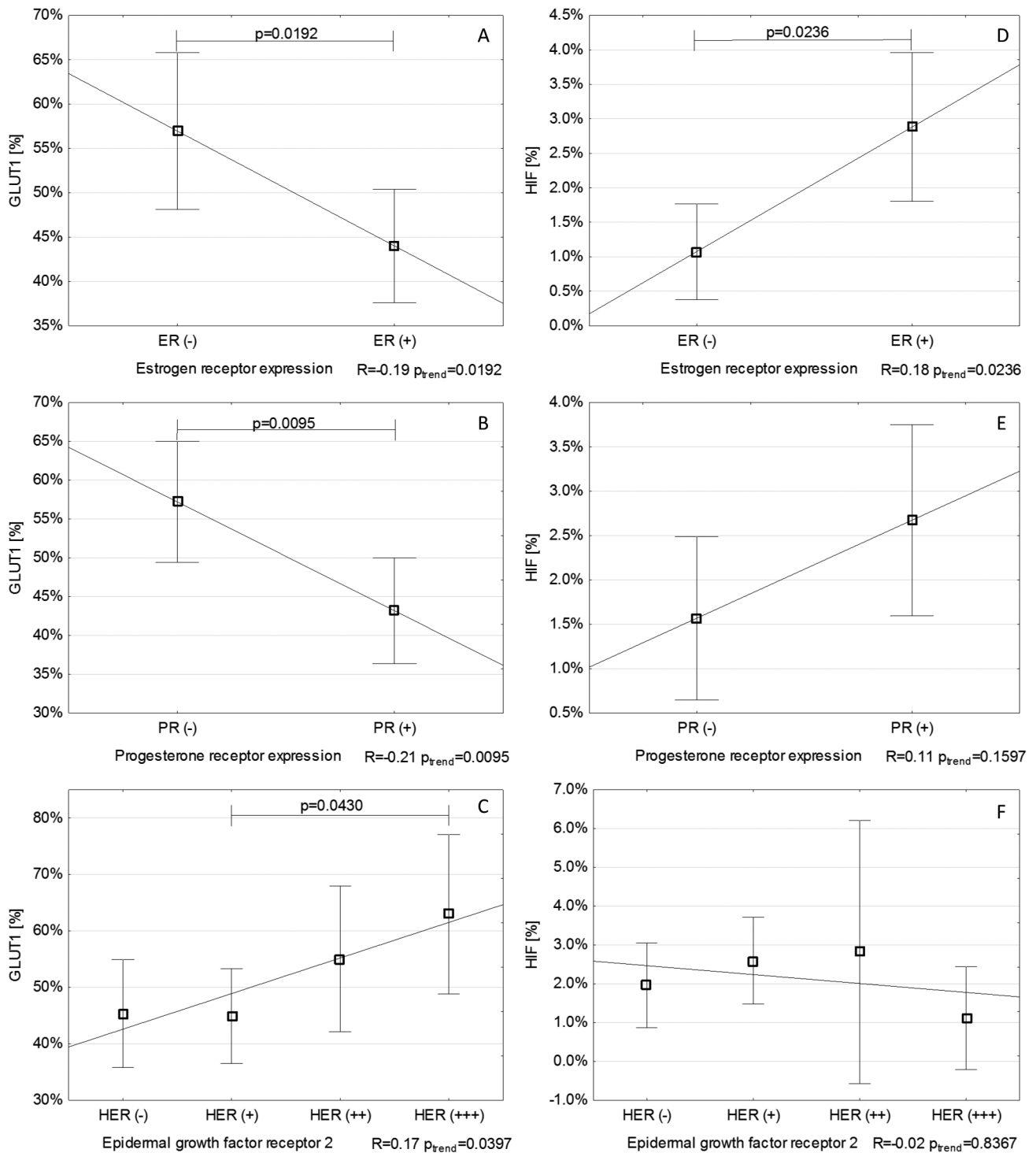


Fig. 2. Relationship between pathological prognostic factors: ER, PR as well as HER2 and hypoxia-related proteins: HIF-1 α and GLUT1 (average values with 95% confidence intervals)

and a tumor stage. In our study, such a correlation was observed only for GLUT1, whose expression (understood as hypoxia level) was proportional to the tumor size. We did not notice the same effect for HIF-1 α , for which the highest expression was present in the smallest tumors. Having analyzed this, we allowed for a heterogeneous

distribution of T stage in the studied group which was dominated by T1 and T2 groups (94%). The systemic review of studies on hypoxia marker expression in breast cancer by Adams *et al.* revealed no association between GLUT1 and tumor size⁽²⁸⁾. However, such a correlation has been reported for other carcinomas^(29,30).

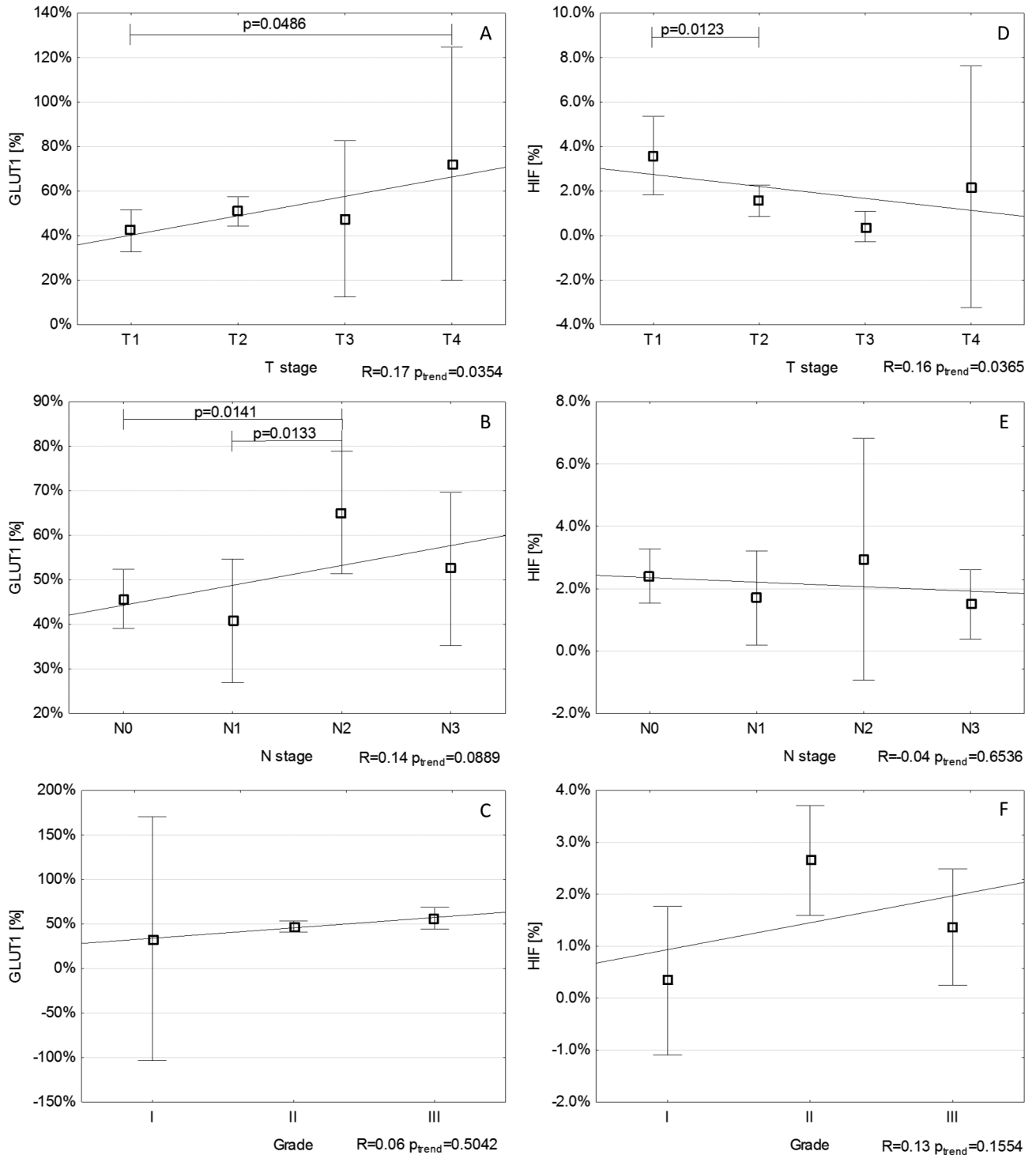


Fig. 3. Relationship between clinical prognostic factors: T stage, N stage as well as tumor grade and hypoxia-related proteins: HIF-1 α and GLUT1 (average values with 95% confidence intervals)

We did not confirm any relationship with a histological grade either for GLUT1 or for HIF-1 α , which is contrary to some other observations^(7,28) and undoubtedly influenced by the dominance of grade II tumors that accounted for about 80% of the whole studied group.

CONCLUSIONS

The results of our study suggest that GLUT1 might be a valuable prognostic factor in breast cancer patients. As an indicator of a tumor hypoxic profile, it correlates with adverse hormonal and HER2 receptor status as well

as tumor stage. A differential link of GLUT1 and HIF-1 α with the classic prognostic factors might to some extent reflect a methodological advantage of glucose transporter testing, but may also provoke further studies on a very complicated network of molecular pathways in which both hypoxia markers are engaged. Since one rather looks for straightforward tools to be used for classifying patients into prognostic groups in clinical practice, GLUT1 seems to be a promising answer.

List of abbreviations

ER – estrogen receptor; **PR** – progesterone receptor; **ERBB2/HER2** – epithelial B2 receptor; **HIF-1 α** – hypoxia-inducible factor 1 α ; **PHDs** – prolyl hydroxylases; **VHL** – von Hippel–Lindau; **GLUT1** – glucose transporter 1; **FISH** – fluorescence *in situ* hybridisation; **GRM** – generalized regression model; **LI** – labelling index.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Vaupel P, Mayer A, Briest S *et al.*: Hypoxia in breast cancer: role of blood flow, oxygen diffusion distances, and anemia in the development of oxygen depletion. *Adv Exp Med Biol* 2005; 566: 333–342.
- Eriksen JG, Horsman MR: Tumour hypoxia – a characteristic feature with a complex molecular background. *Radiother Oncol* 2006; 81: 119–121.
- Shibaji T, Nagao M, Ikeda N *et al.*: Prognostic significance of HIF-1 alpha overexpression in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 4721–4727.
- Kurokawa T, Miyamoto M, Kato K *et al.*: Overexpression of hypoxia-inducible-factor 1 α (HIF-1 α) in oesophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathologic stage. *Br J Cancer* 2003; 89: 1042–1047.
- Beasley NJ, Leek R, Alam M *et al.*: Hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in head and neck cancer: relationship to tumor biology and treatment outcome in surgically resected patients. *Cancer Res* 2002; 62: 2493–2497.
- Volm M, Koomägi R: Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 1527–1533.
- Bos R, Zhong H, Hanrahan CF *et al.*: Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 309–314.
- Bos R, van der Groep P, Greijer AE *et al.*: Levels of hypoxia-inducible factor-1 α independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1573–1581.
- Ivan M, Kondo K, Yang H *et al.*: HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 2001; 292: 464–468.
- Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ: Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008; 30: 393–402.
- Shaw RJ: Glucose metabolism and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18: 598–608.
- Grover-McKay M, Walsh SA, Seftor EA *et al.*: Role for glucose transporter 1 protein in human breast cancer. *Pathol Oncol Res* 1998; 4: 115–120.
- Stackhouse BL, Williams H, Berry P *et al.*: Measurement of Glut-1 expression using tissue microarrays to determine a race specific prognostic marker for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 247–253.
- Andrusewicz H, Żyromska A, Makarewicz R: Wpływ nasilenia hipoksji i unaczynienia w guzie pierwotnym na występowanie klasycznych czynników rokowniczych u chorych na raka gruczołu krokowego – czy markery biologiczne są pomocne w przewidywaniu przebiegu choroby nowotworowej? *Współcz Onkol* 2009; 13: 90–94.
- Makarewicz R, Zyromska A, Andrusewicz H: Comparative analysis of biological profiles of benign prostate hyperplasia and prostate cancer as potential diagnostic, prognostic and predictive indicators. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 452–457.
- Keith B, Johnson RS, Simon MC: HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 12: 9–22.
- Díaz M, Vraskou Y, Gutiérrez J *et al.*: Expression of rainbow trout glucose transporters GLUT1 and GLUT4 during *in vitro* muscle cell differentiation and regulation by insulin and IGF-I. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R794–R800.
- Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E: The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res* 2004; 64: 2627–2633.
- Yun J, Rago C, Cheong I *et al.*: Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009; 325: 1555–1559.
- Silva A, Gírio A, Cebola I *et al.*: Intracellular reactive oxygen species are essential for PI3K/Akt/mTOR-dependent IL-7-mediated viability of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia* 2011; 25: 960–967.
- Wang GL, Jiang BH, Rue EA *et al.*: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 5510–5514.
- Zundel W, Schindler C, Haas-Kogan D *et al.*: Loss of PTEN facilitates HIF-1-mediated gene expression. *Genes Dev* 2000; 14: 391–396.
- Shafee N, Kaluz S, Ru N *et al.*: PI3K/Akt activity has variable cell-specific effects on expression of HIF target genes, CA9 and VEGF, in human cancer cell lines. *Cancer Lett* 2009; 282: 109–115.
- Montagner M, Enzo E, Forcato M *et al.*: SHARP1 suppresses breast cancer metastasis by promoting degradation of hypoxia-inducible factors. *Nature* 2012; 487: 380–384.
- Surazynski A, Miltyk W, Prokop I *et al.*: The effect of estrogen on prolidase-dependent regulation of HIF-1 α expression in breast cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2013; 379: 29–36.
- Koda M, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M *et al.*: Relationships between hypoxia markers and the leptin system, estrogen receptors in human primary and metastatic breast cancer: effects of preoperative chemotherapy. *BMC Cancer* 2010; 10: 320.
- Choi J, Jung WH, Koo JS: Metabolism-related proteins are differentially expressed according to the molecular subtype of invasive breast cancer defined by surrogate immunohistochemistry. *Pathobiology* 2013; 80: 41–52.
- Adams A, van Brussel AS, Vermeulen JF *et al.*: The potential of hypoxia markers as target for breast molecular imaging – a systematic review and meta-analysis of human marker expression. *BMC Cancer* 2013; 13: 538.
- Noguchi Y, Saito A, Miyagi Y *et al.*: Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth. *Cancer Lett* 2000; 154: 175–182.
- Chan JY, Kong SK, Choy YM *et al.*: Inhibition of glucose transporter gene expression by antisense nucleic acids in HL-60 leukemia cells. *Life Sci* 1999; 65: 63–70.

Patrycja Ziober-Malinowska, Marcin Bobiński,
Krzysztof Kułak, Jan Kotarski, Rafał Tarkowski

Received: 22.11.2016
Accepted: 19.12.2016
Published: 30.12.2016

Nowotwory złośliwe w dojrzałych potworniakach jajnika

Malignancies arising in mature teratomas of the ovary

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Partycja Ziober-Malinowska, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel.: +48 601 990 428, e-mail: patrycja.ziober@op.pl

I Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Partycja Ziober-Malinowska, I Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Staszica 16, 20-081 Lublin, Poland, tel.: +48 601 990 428, e-mail: patrycja.ziober@op.pl

Streszczenie

Potworniaki dojrzałe są często występującymi guzami jajników. Transformacja złośliwa torbieli dermoidalnych jest bardzo rzadkim zjawiskiem, obserwuje się ją jedynie u 0,17–2% pacjentek. Rak płaskonabłonkowy to najczęstsza postać złośliwej transformacji w guzach dermoidalnych jajnika – odpowiada za ponad 80% takich przypadków. Spotykane są również zmiany o charakterze gruczolakoraka, włókniakomięsaka, rakowiaka czy guzów mieszanych. Rzadkim schorzeniem, o którym także należy pamiętać po stwierdzeniu potworniaka, jest glejakowatość otrzewnej. Nie ma czułych i swoistych metod pozwalających na przedoperacyjne różnicowanie zmian złośliwych i łagodnych w obrębie potworniaków. Większe ryzyko nowotworu złośliwego występuje w przypadkach dużych guzów, u kobiet powyżej 45. roku życia, przy podwyższonych markerach nowotworowych (przede wszystkim CA-125, CA 19-9, CEA, SCC-Ag) i obecności fragmentów litych w torbielach. W takich właśnie przypadkach pomocne jest rozszerzenie diagnostyki obrazowej o rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Leczenie potworniaka dojrzałego, bez względu na to, czy zachodzi podejrzenie obecności ognisk nowotworu złośliwego, polega na chirurgicznym usunięciu zmiany. W razie podejrzenia transformacji złośliwej u kobiety w okresie okołomenopauzalnym należy wziąć pod uwagę wykonanie przynajmniej jednostronnego usunięcia przydatków z zachowaniem zasad aseptyki onkologicznej. U młodych chorych, zwłaszcza nieródek, ze względu na bardzo rzadkie występowanie transformacji złośliwych można rozważyć zabieg oszczędzający.

Słowa kluczowe: potworniak jajnika, rak jajnika, transformacja nowotworowa

Abstract

Mature teratomas are common ovarian tumors. Malignant transformation of dermoid cysts is a very rare phenomenon observed in only 0.17–2% of patients. Squamous cell carcinoma is the most common form of malignant transformation within ovarian dermoid tumors, accounting for more than 80% of cases. Adenocarcinomas, fibrosarcomas, carcinoid and mixed tumors also occur. Peritoneal gliomatosis is a rare condition, which also should be considered in patients diagnosed with teratoma. There are no sensitive and specific methods for the preoperative differential diagnosis of malignant vs. benign tumors arising in teratomas. Higher risk of malignancy is seen in large tumors, in women over 45 years of age, at elevated tumor markers (CA-125, CA 19-9, CEA, SCC-Ag in particular) and in the case of the presence of solid fragments in cysts. Extended diagnostic imaging using magnetic resonance or positron emission tomography is helpful in such cases. The treatment of mature teratoma, regardless of whether there is a suspicion of focal malignancy, involves surgical excision of the tumor. In the case of suspected malignant transformation in a perimenopausal woman, unilateral salpingo-oophorectomy in accordance with the principles of oncological asepsis should be considered as the minimum therapeutic management. Sparing surgery can be considered in young patients, nulliparas in particular, due to the very low risk of malignant transformations.

Key words: ovarian teratoma, ovarian cancer, neoplastic transformation

WSTĘP

Potworniaki dojrzałe stanowią 10–20% wszystkich nowotworów jajnika⁽¹⁾. Są najczęstszym łagodnym nowotworem germinalnym jajnika u kobiet przed 45. rokiem życia. Transformacja złośliwa torbieli dermoidalnych to bardzo rzadkie zjawisko, obserwuje się ją jedynie w 0,17–2% przypadków⁽²⁾. Zazwyczaj rozpoznawana jest u pacjentek po menopauzie, jednak w literaturze można znaleźć przypadki złośliwych guzów u młodszych kobiet⁽³⁾. Najczęstszym nowotworem złośliwym obecnym w guzach dermoidalnych jest rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*, SCC), rzadziej rozwijają się: gruczolakorak, włóknakiomięsak, rakowiak czy guzy mieszane.

Zazwyczaj nie występują charakterystyczne objawy choroby, jednak część pacjentek może skarżyć się na dolegliwości bólowe brzucha, wywołane obecnością guzowatej masy w miednicy małej. Niespecyficzne objawy, takie jak wyniszczenie i spadek masy ciała, obserwuje się u kobiet w zaawansowanym stadium choroby. Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia lub biegunki i krwawienie z odbytu, czy częste oddawanie moczu mogą świadczyć o wtórnym zajęciu nowotworem pobliskich narządów⁽⁴⁾. Potworniaki z obecnością transformacji nowotworowej mogą być przyczyną ostrej niedrożności jelit – spowodowanej zrostami pętli jelitowych z guzem – rzadko jednak do tego dochodzi. Yarmohammadi i wsp.⁽⁵⁾ opisali przypadek 48-letniej kobiety, u której od kilku dni występowały objawy nieżytu przewodu pokarmowego pod postacią nudności, wymiotów, bólu brzucha, nocnych potów. Rozpoznano ostrą niedrożność jelit spowodowaną wciągnięciem pętli jelita cienkiego w zrost z 10-centymetrowym guzem jajnika: potworniakiem dojrzałym z komponentą SCC w stopniu zaawansowania klinicznego IIIC według FIGO.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie danych literaturowych dotyczących możliwych złośliwych transformacji w łagodnych guzach germinalnych jajnika. Kolejny cel stanowi zwrócenie uwagi na wybrane cechy guzów typu *teratoma*, które mogą sugerować obecność komponenty złośliwej – co z kolei może mieć wpływ na wybór rodzaju leczenia.

RAK PŁASKONABŁONKOWY

SCC jest najczęstszą postacią złośliwej transformacji w guzach dermoidalnych jajnika (88,3%). Badania sugerują, że rak rozwija się na bazie metaplastji nabłonka płaskiego potworniaków dojrzałych⁽⁶⁾. Istnieje teoria, według której infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) wysokiego ryzyka bierze udział w patogenezie transformacji złośliwej dojrzałych potworniaków w kierunku SCC⁽⁷⁾.

INTRODUCTION

Teratomas account for 10–20% of all ovarian neoplasms⁽¹⁾. They are the most common benign germinal tumors of the ovary in women under 45 years of age. Malignant transformation of dermoid cysts is a very rare phenomenon observed in only 0.17–2% of patients⁽²⁾. Although this neoplasm is usually diagnosed in postmenopausal patients, cases of malignant tumors in younger women can be found in the literature⁽³⁾. Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant tumor arising in ovarian dermoid tumors. Adenocarcinomas, fibrosarcomas, carcinoid and mixed tumors are less common.

Although usually there are no specific manifestations of the disease, some patients may complain of abdominal pain due to the presence of a tumor mass in the lesser pelvis. Non-specific symptoms, such as cachexia and weight loss, are observed in women with advanced disease. Gastrointestinal symptoms, such as constipation or diarrhea and rectal bleeding or frequent urination may indicate tumor invasion to adjacent organs⁽⁴⁾. Teratomas with neoplastic transformation may lead to acute intestinal obstruction caused by adhesions between the intestinal loops and the tumor; this, however, is uncommon. Yarmohammadi *et al.*⁽⁵⁾ described a case of a 48-year-old woman with the symptoms of gastrointestinal inflammation in the form of nausea, vomiting, abdominal pain and night sweats. She was diagnosed with acute intestinal obstruction caused by adhesions between a small intestine loop and a 10-centimeter ovarian cancer, a mature teratoma with squamous epithelial component, classified as stage IIIC according to FIGO.

AIM OF THE STUDY

The aim of this paper was to present literature data on the possible malignant transformations in benign germinal tumors of the ovary. The second aim was to draw attention to the selected features of teratomas, which may suggest the presence of a malignant component, and thus help choose appropriate treatment modality.

SQUAMOUS CELL CARCINOMA

SCC is the most common form of malignant transformation in dermoid ovarian tumors (88.3%). Studies indicate that the tumor develops from the metaplastic squamous epithelium of mature teratomas⁽⁶⁾. There is a theory according to which high-risk human papillomavirus infection is involved in the pathogenesis of malignant transformation of mature teratomas into SCC⁽⁷⁾.

Hacketh *et al.*⁽²⁾, in their literature review covering the period between 1978 and 2007, gathered all reported cases of SCC in ovarian dermoid tumors. The mean age of 277 patients at diagnosis was 55 years. Most of them

Hackethal i wsp.⁽²⁾ w przeglądzie literatury z lat 1978–2007 zebrali wszystkie opisane przypadki SCC stwierdzonego w guzach dermoidalnych jajnika. Średni wiek 277 pacjentek w momencie postawienia diagnozy wynosił 55 lat. Większość z nich skarżyła się na bóle brzucha lub dyskomfort, spowodowane dużą masą guza i uciskiem na sąsiadujące narządy. W momencie rozpoznania raka 120 chorych (43%) było w I stopniu zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO. W grupie 52 kobiet, u których oznaczano stężenie markerów nowotworowych, 45 (85,5%) miało podwyższone wartości antygenu raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antigen*, SCC-Ag); 77% z nich miało wysokie wartości CA 19-9, 71% – podwyższone wartości CA-125, a 67% – wysokie wartości antygenu CEA. Nie zauważono dodatknej korelacji między podwyższonymi wartościami markerów nowotworowych a stopniem zaawansowania klinicznego według FIGO. W przywołanej pracy porównywano również średni czas przeżycia w odniesieniu do zastosowanego leczenia. U pacjentek w stadium zaawansowania klinicznego FIGO Ia, które miały wykonaną histerektomię z przydatkami, średnie przeżycie było dłuższe (49,9 miesiąca) niż u pacjentek, u których nie wykonano tej procedury (15,8 miesiąca). Omentektomia nie miała wpływu na czas przeżycia, a limfadenektomia wydłużała go u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych. Wydłużenie czasu przeżycia w przypadku wdrożenia chemioterapii uzupełniającej obserwowano u tych pacjentek, u których stosowano schematy leczenia ze środkiem alkilującym. Średnia przeżycia wynosiła 57 miesięcy, podczas gdy u kobiet leczonych bez substancji alkilujących – 25 miesięcy. Nie wykazano korzyści płynących z zastosowania radioterapii.

Kikkawa i wsp.⁽⁸⁾ donoszą, że wielkość guza jest ważnym czynnikiem różnicującym potworniaki łagodne od złośliwych. Potworniaki dojrzałe z komponentą SCC miały znacznie większe rozmiary niż łagodne torbiele dermoidalne. Średnia wielkość 37 guzów z SCC wynosiła 152,3 mm, a wartość odcięcia różnicująca guzy łagodne od złośliwych – 99 mm. W przypadkach gruczolakoraka w potworniku dojrzałym nie zaobserwowano natomiast dodatknej korelacji między wielkością guza a obecnością transformacji nowotworowej⁽⁹⁾. Przywołana praca i jej wyniki sugerują, że na podstawie większych rozmiarów guza stwierdzonych w diagnostyce przedoperacyjnej można przypuszczać, iż składową guza typu *teratoma* będzie utkanie SCC.

Przedoperacyjna diagnostyka guzów dermoidalnych jajnika z ogniskami transformacji złośliwej jest trudna, jednak oznaczanie SCC-Ag i obserwacja jego wzrostu w guzach typu *teratoma* mogą okazać się użyteczne, zwłaszcza w monitorowaniu nawrotu choroby⁽¹⁰⁾. Tseng i wsp.⁽¹¹⁾ zarejestrowali podwyższone wartości SCC-Ag u 16 z 24 pacjentek (67%) z torbielami dermoidalnymi jajnika z komponentą SCC. Ponadto u wszystkich chorych, u których torbiele były zmianami nawracającymi, odnotowano podwyższony poziom SCC-Ag. Wskazuje to na

complained of abdominal pain or discomfort caused by a large tumor mass compressing the adjacent organs. At diagnosis, 120 patients (43%) had FIGO stage I disease. From the group of 52 women assessed for tumor markers, 45 (85.5%) had elevated levels of squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag); 77% of these patients had high CA 19-9 levels, 71% had increased CA-125 levels, and 67% had high CEA levels. There was no positive correlation between elevated tumor marker levels and the FIGO stage. The cited study also compared the mean survival time with respect to the therapy. The mean survival time was longer in patients with FIGO stage Ia who underwent hysterectomy with salpingo-oophorectomy (49.9 months) compared to patients who did not undergo this procedure (15.8 months). Omentectomy had no effects on the survival time, whereas lymphadenectomy increased the survival time in patients at advanced clinical stages. Increased survival time after the inclusion of adjuvant chemotherapy was observed in patients on treatment regimens with an alkylating agent. The mean survival time was 57 months compared to 25 months in women receiving no alkylating agents. No benefits were demonstrated for radiotherapy.

Kikkawa *et al.*⁽⁸⁾ reported that the size of the tumor is an important factor differentiating between benign and malignant teratomas. Mature teratomas with the SCC component were significantly larger in size compared to benign dermoid cysts. The mean size of 37 tumors with SCC was 152.3 mm, while the cut-off value differentiating between benign and malignant tumors was 99 mm. In the case of adenocarcinoma arising in mature teratoma, no correlation was observed between the size of the tumor and the presence of neoplastic transformation⁽⁹⁾. The cited study and findings suggest that it may be assumed based on a larger tumor size estimated during the preoperative diagnosis that the teratoma will contain a SCC component.

Although the preoperative differential diagnosis of dermoid ovarian tumors with focal malignant transformation is difficult, determination of SCC-Ag levels and a monitoring of their potential increase in patients with teratomas may prove useful, particularly in the monitoring of disease recurrence⁽¹⁰⁾. Tseng *et al.*⁽¹¹⁾ found elevated SCC-Ag levels in 16 out of 24 patients (67%) with dermoid ovarian tumors with a SCC component. Furthermore, increased SCC-Ag levels were found in all patients with recurrent cysts. This indicates the possibility to use assays for this antigen for treatment monitoring and early recurrence detection. Mori *et al.*⁽¹²⁾ found that malignant transformation should be expected in patients over 40 years of age and with SCC-Ag levels above 2.5 ng/mL.

THYROID CANCER

Struma ovarii is a rare form of teratoma. The tumor tissue contains more than 50% of mature or fetal thyroid tissue. These tumors account for only 3% of dermoid

możliwość wykorzystania oznaczeń tego antygenu w celu monitorowania leczenia i wczesnego wykrycia wznowy. Z kolei Mori i wsp.⁽¹²⁾ stwierdzili, że transformacji złośliwej należy się spodziewać u pacjentek powyżej 40. roku życia oraz z wartościami SCC-Ag powyżej 2,5 ng/ml.

RAK TARCZYCY

Wole jajnikowe (łac. *struma ovarii*) jest rzadką postacią potworniaka. W swoim utkaniu zmiana zawiera ponad 50% dojrzałej lub płodowej tkanki tarczycowej. Guzy te stanowią jedynie 3% torbieli dermoidalnych i 1% wszystkich guzów jajnika⁽¹³⁾. U około 5% pacjentek z rozpoznaniem wolem jajnikowym dochodzi do transformacji nowotworowej⁽¹⁴⁾. Przerzuty obserwowane są w 4–23% przypadków, w zależności od zajęcia sąsiadujących narządów miednicy małej⁽¹⁵⁾. Rozsiew wewnątrztrzewnowy zlokalizowany jest głównie w sieci, otrzewnej ściennej, rzadziej – w drugim jajniku, płucach, kościach, wątrobie⁽¹⁶⁾. Ze względu na bardzo rzadkie występowanie raka tarczycy w wolu jajnikowym diagnostyka i różnicowanie zmian łagodnych od złośliwych są bardzo trudne. Podwyższony poziom tyreoglobuliny (Tg) w surowicy krwi, charakterystyczny obraz ultrasonograficzny *struma pearl* (dobrze odgraniczone, okrągłe obszary hiperechogenne o gładkich obrysach obserwowane w zmianach cystycznych) oraz biochemiczne i kliniczne objawy nadczynności tarczycy mogą nasuwać podejrzenie nowotworu złośliwego.

Ciekawy przypadek 27-letniej chorej operowanej laparoskopowo z powodu guza dermoidalnego jajnika lewego o średnicy około 8 cm zreferowali Russo i wsp.⁽¹⁷⁾ Pacjentka wiele lat po zabiegu zaczęła się skarżyć na tachykardię. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysoki poziom Tg oraz przeciwciał przeciwko Tg i peroksydazie przy niewykrywalnym poziomie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH. Na podstawie powyższych wyników i badania ultrasonograficznego tarczycy, sugerującego autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego, rozpoznano chorobę Hashimoto. Ze względu na nasilające się dolegliwości bólowe w okolicy prawego dołu biodrowego oraz brak odchyłań w badaniu fizykalnym i ultrasonograficznym pacjentka została zakwalifikowana do operacji z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. W wyrostku robaczkowym stwierdzono guzek wielkości 0,7 cm. Ponadto, z uwagi na obecność guza jajnika prawego, guzowato zmienionej sieci większej i drobnych guzków na otrzewnej zatoki Douglasa, podejrzewano złośliwy proces nowotworowy, potwierdzony w badaniu śródoperacyjnym. Wykonano wycięcie macicy z przydatkami, biodrową limfadenektomię, resekcję sieci, otrzewnej zatoki Douglasa i wyrostka robaczkowego oraz totalną tyroidektomię. Rozpoznanie histopatologiczne brzmiało: rak brodawkowaty tarczycy G1 obecny w wyrostku robaczkowym, prawych przydatkach, tkance okołojajnikowej lewej, otrzewnej zatoki Douglasa i sieci. W tarczycy nie znaleziono ognisk nowotworu złośliwego. Chora została zakwalifikowana do terapii radiojodem. Po 104 miesiącach ścisłej obserwacji uzyskano spadek wartości przeciwciał i remisję choroby.

cysts and 1% of all ovarian tumors⁽¹³⁾. Neoplastic transformation occurs in about 5% of patients diagnosed with struma ovarii⁽¹⁴⁾. Metastases are observed in 4–23% of cases, depending on tumor invasion to adjacent pelvic organs⁽¹⁵⁾. The intraperitoneal spread is mainly located in the omentum, peritoneal wall, less often, in the second ovary, lungs, bones or liver⁽¹⁶⁾. Due to the very rare occurrence of thyroid cancer arising in struma ovarii, the differential diagnosis of benign vs. malignant tumors is very difficult. Elevated serum thyroglobulin (Tg) levels, characteristic ultrasound image known as the struma pearl (well-delineated, round hyperechoic areas with smooth outlines observed within cystic lesions) as well as biochemical and clinical manifestations of hyperthyroidism may suggest a suspicion of malignancy.

An interesting case of a 27-year-old patient undergoing a laparoscopic surgery due to left ovarian dermoid tumor about 8 cm in diameter was presented by Russo *et al.*⁽¹⁷⁾ Many years after the surgery, the patient began to complain of tachycardia. Laboratory findings revealed high levels of Tg and antibodies against Tg and peroxidase, while the level of anti-TSH receptor antibodies was undetectable. Based on the above findings and thyroid ultrasound scan indicating autoimmune thyroiditis, Hashimoto's disease was diagnosed. Due to increasing pain in the region of the right iliac fossa and the absence of abnormalities found during physical or ultrasound examination, the patient was qualified for a surgery due to suspected acute appendicitis. A tumor with a size of 0.7 cm was found in the appendix. Furthermore, a neoplastic process was suspected due to the presence of right ovarian tumor, nodular lesions within the greater omentum and small nodules on the peritoneum of the rectouterine pouch, which was confirmed intraoperatively. Hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, lymphadenectomy, omentectomy, resection of the rectouterine pouch peritoneum, appendectomy and total thyroidectomy were performed. Histopathological diagnosis was as follows: papillary carcinoma of the thyroid, G1, present in the appendix, right appendages, the left periovarian tissue, the peritoneum of the pouch of Douglas and the omentum. No focal malignancy was found in the thyroid. The patient was qualified for radioiodine treatment. After 104 months of a close follow-up, a decrease in antibody levels and disease remission were achieved.

In the case of ovarian tumors containing thyroid cancer tissue which are larger than 1 cm, resection of the abnormal appendages and omentum, a total thyroidectomy and, if needed, radioiodine treatment, are a treatment of choice⁽¹⁸⁾. Thyroidectomy allows for an exclusion of primary thyroid cancer. Due to the low number of cases, there are no guidelines for adjuvant therapy or the duration of a follow-up after surgical treatment.

Laboratory evaluation of serum Tg levels is helpful in the monitoring of patients with thyroid cancer in ovarian teratoma. This sensitive assay is used for early recurrence

W przypadku guzów jajnika zawierających utkanie raka tarczycy większych niż 1 cm leczeniem z wyboru jest usunięcie zmienionych przydatków i sieci, totalne wycięcie tarczycy oraz – do rozważenia – terapia radiojodem⁽¹⁸⁾. Tyreoidektomia pozwala na wykluczenie pierwotnego raka tarczycy. Z uwagi na małą liczbę przypadków nie ma wytycznych co do zastosowania leczenia uzupełniającego oraz czasu trwania obserwacji po leczeniu operacyjnym.

Pomocne w monitorowaniu pacjentek z rakiem tarczycy zlokalizowanym w potworniaku jajnika jest laboratoryjne oznaczanie poziomu Tg w surowicy krwi. To czułe badanie służy do wczesnego wykrywania wznowy. Wzrost wartości może oznaczać nawrót choroby, a rezonans magnetyczny może pomóc w lokalizacji ognisk podejrzanych.

CZERNIAK ZŁOŚLIWY

Czerniak złośliwy to nowotwór sporadycznie rozpoznawany w torbielach dermoidalnych, częstość jego występowania wynosi 0,2–0,8%⁽¹⁹⁾. Rokowanie u pacjentek z potwierdzonym histopatologicznie czerniakiem złośliwym w guzie jajnika jest złe. Ueng i wsp.⁽²⁰⁾ w 2010 roku opisali 5 takich przypadków. Trzy pacjentki zmarły w 18., 17. i 5. miesiącu od momentu postawienia diagnozy i włączenia leczenia uzupełniającego. Brudie i wsp.⁽²¹⁾ dokonali przeglądu literatury z lat 2011–2015. U 9 kobiet rozpoznano czerniaka złośliwego w badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego – potworniaków jajnika. Wiek chorych wynosił 24–75 lat. Początkową diagnozą był w opisywanych przypadkach guz jajnika o charakterze potworniaka. Po leczeniu operacyjnym i potwierdzeniu histopatologicznym obecności komórek czerniaka złośliwego pacjentki otrzymywały chemioterapię (dakarbazyne, cisplatyna, taksol) i/lub interferon. Cztery chore miały przerzuty odległe i zmarły w ciągu kilku–kilkunastu miesięcy.

Stwierdzenie obecności komórek czerniaka złośliwego w torbieli dermoidalnej zawsze obliuguje do wykluczenia jego wtórnego pochodzenia. W związku z powyższym należy wykluczyć obecność pierwotnego ogniska czerniaka skóry, oka, centralnego układu nerwowego i przewodu pokarmowego.

RAK UROTELIALNY

Innym rzadko występującym nowotworem mogącym rozwinąć się w potworniaku dojrzałym jest rak urotelialny, który wywodzi się z nabłonka przejściowego. W literaturze opisano dotychczas 5 przypadków transformacji nowotworowej urotelialnej. Chuang i wsp.⁽²²⁾ przedstawili historię choroby 54-letniej kobiety z 20-centymetrowym guzem jajnika prawego o gładkiej powierzchni z przeważającą komponentą tłuszczową. Markery CA-125 i CEA były w normie, a miano CA 19-9 – podwyższone (928,41 IU/ml przy normie <37,0 IU/ml). Ze względu na podejrzenie złośliwego charakteru zmiany (wysoki poziom CA 19-9, duży rozmiar guza i 4-centymetrowy lity guzek wewnątrz torbieli uwidoczony

detection. Elevated Tg levels may indicate recurrence, while magnetic resonance imaging may help localize suspicious focal lesions.

MALIGNANT MELANOMA

Malignant melanoma is a cancer that is rarely diagnosed in dermoid cysts; its incidence is 0.2–0.8%⁽¹⁹⁾. The prognosis in patients with histologically positive malignant melanoma in ovarian cystic teratoma is poor. Ueng *et al.*⁽²⁰⁾ described 5 such cases in 2010. Three patients died in months 18, 17 and 5 after the diagnosis followed by the inclusion of adjuvant therapy. Brudie *et al.*⁽²¹⁾ performed a literature review covering the period between 2011 and 2015. Histopathological evaluation of ovarian teratomas revealed malignant melanoma in 9 women. The age of patients ranged between 24 and 75 years. Ovarian teratoma was the initial diagnosis in the described cases. After surgical treatment and histopathological confirmation of the presence of malignant melanoma cells, the patients received chemotherapy (dacarbazine, cisplatin, taxol) and/or interferon. Four patients had distant metastases and died within several months.

Detection of malignant melanoma cells in a dermoid cyst always obliges to exclude its secondary origin. Therefore, it is necessary to exclude the presence of primary melanoma of the skin, the eye, the central nervous system and the gastrointestinal tract.

UROTHELIAL CARCINOMA

Urothelial carcinoma, which originates from transitional epithelium, is another rare tumor that may arise in mature teratoma. So far, 5 cases of urothelial neoplastic transformation have been described in the literature. Chuang *et al.*⁽²²⁾ presented a case report of a 54-year-old woman with a 20-centimeter right ovarian tumor with smooth surface and predominant lipid component. CA-125 and CEA markers were normal, whereas CA 19-9 titers were elevated (928.41 IU/mL vs. normal of <37.0 IU/mL). Due to suspected malignancy (high CA 19-9 levels, large tumor size and a 4-centimeter solid tumor inside the cyst revealed by magnetic resonance imaging), the patient was qualified for laparotomy. Histopathologically, it was a mature teratoma, while the solid component of the cyst was diagnosed as urothelial carcinoma. The mean age of patients with urothelial carcinoma arising in teratoma was 53 years. In most cases, the tumor diameter was more than 10 cm, and the malignant tumor was at an early clinical stage at the time of diagnosis. Neoadjuvant chemotherapy was necessary in only 1 patient.

PERITONEAL GLIOMATOSIS

Peritoneal gliomatosis (PG) is an interesting condition to be included in the differential diagnosis of benign vs. malignant ovarian tumors. It is characterized by the

w rezonansie magnetycznym) pacjentkę zakwalifikowano do laparotomii. Histopatologicznie był to potworniak dojrzały, zaś w litej komponentce torbieli rozpoznano raka urotelialnego. Średni wiek pacjentek z rakiem urotelialnym obecnym w *teratoma* wyniósł 53 lata. W większości przypadków guzy miały średnicę powyżej 10 cm, a nowotwór złośliwy w momencie rozpoznania był we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego. Tylko u 1 chorej zachodziła konieczność podania neoadiuwantowej chemioterapii.

GLEJAKOWATOŚĆ OTRZEWNEJ

Ciekawym schorzeniem, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych jajnika, jest glejakowatość otrzewnej (*gliomatosis peritonei*, GP). Charakteryzuje się ona obecnością mnogich łagodnych guzków otrzewnej, będących implantami dojrzałej tkanki glejowej. To bardzo rzadka choroba, zazwyczaj współistniejąca z potworniakami o różnym stopniu dojrzałości. GP występuje głównie u młodych kobiet operowanych z powodu guzów jajnika typu *teratoma*. Patogeneza glejakowatości nie jest do końca poznana. Według jednej z teorii do powstawania implantów otrzewnowych tkanki glejowej dochodzi w konsekwencji pęknięcia torebki guza lub jej mechanicznego uszkodzenia w trakcie operacji albo na drodze rozsiewu naczyniami limfatycznymi i krwionośnymi⁽²³⁾. Druga teoria sugeruje proces metaplazji komórek przewodu Müllera na skutek nieznannej stymulacji, z następnym tworzeniem się skupisk komórek glejowych⁽²⁴⁾. Po raz pierwszy GP została opisana przez Neuhäusera w 1906 roku⁽²⁵⁾. Dotychczas w literaturze opisano około 100 przypadków.

Wang i wsp.⁽²⁶⁾ przedstawili przypadek 19-letniej kobiety z podejrzeniem raka jajnika, u której na podstawie tomografii komputerowej rozpoznano obustronne guzy jajnika ze współistniejącym wodobrzuszem, licznymi guzkami otrzewnej i masą guzową sieci większej. Wykonano prawostronne usunięcie przydatków, lewostronne wyluszczenie guza i resekcję sieci większej. Guz przydatków prawych – potworniak niedojrzały z obecnością tkanki neuroektodermalnej – miał około 30 cm średnicy, jajnik lewy wypełniony był 2-centymetrową łagodną torbielą dermoidalną. Guzki na otrzewnej były potwierdzonymi histopatologicznie wszczepami tkanki glejowej, bez cech atypii.

Większość przypadków GP można obserwować przez długi okres, nawet kilkudziesięciu lat⁽²⁷⁾, trzeba jednak mieć na uwadze, że w implantach może wystąpić wtórny nowotwór złośliwy⁽²⁸⁾. W związku z powyższym pacjenci z rozpoznaną GP powinni być pod ścisłą obserwacją lekarską, zwłaszcza że w literaturze opisywane są przypadki zgonów z powodu takiej rzadkiej formy nowotworu. W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć nie tylko drobnoguzkowy rozsiew wewnątrzotrzewnowy nowotworu złośliwego, lecz także gruźlicę i sarkoidozę. W tym miejscu należałoby wspomnieć o zjawisku zwanym „chemioterapeutyczną retrokonwersją” (*growing teratoma syndrome*, GTS), które

presence of multiple benign peritoneal nodules, representing the implants of mature glial tissue. This is a very rare disease, usually coexisting with teratomas with varying degrees of maturity. PG is mostly found in young women undergoing surgical treatment due to ovarian teratoma. The pathogenesis of gliomatosis is not fully understood. According to one theory, glial peritoneal implants develop as a result of tumor capsule disruption or mechanical damage during surgery or due to cancer spread through blood or lymph⁽²³⁾. Another theory suggests a metaplasia of the Müllerian duct cells due to unknown stimulation, followed by the formation of glial cell clusters⁽²⁴⁾. PG was first described by Neuhäuser in 1906⁽²⁵⁾. So far, about 100 cases have been described in the literature. Wang *et al.*⁽²⁶⁾ presented a case of a 19-year-old woman with suspected ovarian cancer, who was diagnosed, based on computed tomography imaging, with bilateral ovarian tumors with concomitant ascites, multiple peritoneal nodules and a nodular mass in the greater omentum. Right salpingo-oophorectomy, left-sided tumor enucleation and a resection of the greater omentum were performed. The right adnexal tumor – immature teratoma with neuroectodermal tissue – was about 30 cm in diameter; the left ovary contained a 2-centimeter benign dermoid cyst. The nodules found on the peritoneum were confirmed histopathologically as glial tissue implants, with no signs of atypia.

In most PG cases, long-term monitoring (up to several decades) may be sufficient⁽²⁷⁾. It should be noted, however, that a secondary malignancy may develop within implants⁽²⁸⁾. Therefore, patients diagnosed with PG should be under close medical observation, especially that cases of death due to this rare neoplasm have been reported in the literature. Differential diagnosis should exclude not only micronodular intraperitoneal spread of malignant tumor, but also tuberculosis and sarcoidosis. At this point, it seems worth mentioning a phenomenon known as “chemotherapeutic retroconversion” (*growing teratoma syndrome*, GTS), manifested by a conversion of metastatic immature teratoma into a mature tumor as a result of chemotherapy⁽²⁹⁾.

SUMMARY

A preoperative suspicion of malignant transformation in detected teratoma is nearly impossible, which increases the risk of cancer spread and reduces patient's survival time. It may be concluded, based on the comparison between mature teratomas and those containing malignant components, that malignant tumors statistically more often present as tumors with a larger diameter and are found in middle-aged and postmenopausal women. The serum levels of markers may be either elevated or normal. Increased CA-125, CA 19-9, CEA and SCC-Ag levels were found in mature teratomas with SCC. Elevated CA 19-9 levels were observed in urothelial carcinoma.

objawia się konwersją ognisk przerzutowych potworniaka niedojrzałego w dojrzałą postać na skutek chemioterapii⁽²⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Przedoperacyjne wysunięcie podejrzenia transformacji złośliwej w wykrytym potworniaku jest niemal niemożliwe, co zwiększa prawdopodobieństwo rozprzestrzenienia się nowotworu i skrócenia czasu przeżycia chorej. Na podstawie porównania potworniaków dojrzałych z tymi zawierającymi komponenty złośliwe można wnioskować, że nowotwory złośliwe statystycznie częściej są guzami o większej średnicy oraz występują u kobiet w średnim wieku i w okresie postmenopauzalnym. Poziomy markerów w surowicy krwi mogą być podwyższone lub pozostawać w granicach normy. W potworniakach dojrzałych z obecnością SCC obserwowano wzrost poziomu CA-125, CA 19-9, CEA oraz SCC-Ag. W przypadku raka urotelialnego odnotowywano znaczący wzrost poziomu CA 19-9. Jednak wysokie wartości markerów nowotworowych występowały również u pacjentek ze zmianami łagodnymi⁽³⁰⁾.

Wielkość guza oceniana w przedoperacyjnych badaniach obrazowych może sugerować charakter złośliwy, ale także przy małych torbielach dermoidalnych nie można wykluczyć obecności transformacji nowotworowej – dotyczy to zwłaszcza komórek gruczołakoraka. Większe ryzyko nowotworu złośliwego występuje w przypadkach dużych guzów, u kobiet powyżej 45. roku życia, przy podwyższonych markerach nowotworowych i obecności fragmentów litych w torbielach. W takich właśnie przypadkach pomocne jest rozszerzenie diagnostyki obrazowej o rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną.

Leczenie *teratoma maturum*, bez względu na to, czy zachodzi podejrzenie obecności ognisk nowotworu złośliwego, polega na zabiegu chirurgicznym i usunięciu zmiany. Jedyne zakres operacji może ulec zmianie. Decyzja o wykonaniu zabiegu oszczędzającego przy podejrzeniu transformacji złośliwej dużego guza dermoidalnego u kobiety w okresie okołomenopauzalnym rodzi ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych w momencie uszkodzenia torebki guza, dlatego u takich pacjentek rozsądną decyzją będzie przynajmniej jednostronne usunięcie przydatków z zachowaniem zasad aseptyki onkologicznej. W przypadku młodych kobiet, zwłaszcza nieródek, sytuacja jest nieco odmienna. Ze względu na bardzo rzadkie występowanie transformacji złośliwych w guzach dermoidalnych jajnika nie ma danych na temat optymalnej opcji leczenia. W literaturze opisywane są przypadki ciąży zakończonych żywymi urodzeniami u młodych kobiet operowanych z powodu wola jajnikowego z komponentą raka tarczycy, u których wykonano jednostronną adnektomię⁽³¹⁾.

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.

However, high levels of tumor markers were also detected in patients with benign lesions⁽³⁰⁾.

Although the size of the tumor, which is evaluated based on preoperative imaging, may suggest malignancy, neoplastic transformation cannot be excluded also in the case of small dermoid cysts; and this particularly applies to adenocarcinoma cells. An increased risk of malignancy is observed for large tumors, women over 45 years of age, elevated tumor marker levels and the presence of solid fragments within the cysts. Extended diagnostic imaging using magnetic resonance or positron emission tomography is helpful in such cases. The treatment of mature teratomas, regardless of whether there is suspicion of focal malignancy, always involves a surgical procedure and tumor resection. Only the surgical extent may differ. A decision to perform conserving surgery in the case of suspected malignant transformation of a dermoid tumor in a postmenopausal patient is associated with the risk of the spread of cancer cells after tumor capsule damage. Therefore, unilateral salpingo-oophorectomy in accordance with the principles of oncological aseptics should be considered as the minimum management in these patients. The situation is somewhat different in young patients, nulliparas in particular. Due to the very low incidence of neoplastic transformations in dermoid ovarian cysts, there are no data on the optimal treatment option. Cases of pregnancies, which resulted in live births, in young women undergoing unilateral adnexectomy due to struma ovarii with thyroid carcinoma component have been described in literature⁽³¹⁾.

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. Park JH, Whang SO, Song ES *et al.*: An ovarian mucinous cystadenocarcinoma arising from mature cystic teratoma with para-aortic lymph node metastasis: a case report. *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 275–278.
2. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK *et al.*: Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173–1180.
3. Rim SY, Kim SM, Choi HS: Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 140–144.
4. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C *et al.*: Squamous cell carcinoma arising from dermoid cyst: case reports and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 558–563.
5. Yarmohammadi H, Mansoori B, Wong V *et al.*: Squamous cell carcinoma arising from ovarian mature cystic teratoma and causing small bowel obstruction. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 770–772.
6. Iwasa A, Oda Y, Kaneki E *et al.*: Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: an immunohistochemical analysis of its tumorigenesis. *Histopathology* 2007; 51: 98–104.

7. Verguts J, Amant F, Moerman P *et al.*: HPV induced ovarian squamous cell carcinoma: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 285–289.
8. Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K *et al.*: Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer* 1998; 82: 2249–2255.
9. Kushima M: Adenocarcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Pathol Int* 2004; 54: 139–143.
10. Kim SM, Choi HS, Byun JS *et al.*: Mucinous adenocarcinoma and strumal carcinoid tumor arising in one mature cystic teratoma of the ovary with synchronous cervical cancer. *J Obstet Gynecol Res* 2003; 29: 28–32.
11. Tseng CJ, Chou HH, Huang KG *et al.*: Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 364–370.
12. Mori Y, Nishii H, Takabe K *et al.*: Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 338–341.
13. Talerman A: Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RL (ed.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 3rd ed., Springer-Verlag, New York, NY 1987: 659–721.
14. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R *et al.*: Struma ovarii. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 143–146.
15. Makani S, Kim W, Gaba AR: Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 835–839.
16. McGill JF, Sturgeon C, Angelos P: Metastatic struma ovarii treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation. *Endocr Pract* 2009; 15: 167–173.
17. Russo M, Marturano I, Masucci R *et al.*: Metastatic malignant struma ovarii with coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016: 160030.
18. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC: Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I¹³¹ therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 543–548.
19. Mandal S, Dhingra K, Gupta P *et al.*: Rare growth of a psammomatous meningioma in a mature ovarian teratoma: a case report. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 322–324.
20. Ueng SH, Pinto MM, Alvarado-Cabrero I *et al.*: Ovarian malignant melanoma: a clinicopathologic study of 5 cases. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 184–192.
21. Brudie LA, Khan F, Radi MJ *et al.*: Malignant melanoma arising in a mature teratoma: a case report with review of the recent literature. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 16: 47–50.
22. Chuang HY, Chen YT, Mac TL *et al.*: Urothelial carcinoma arising from an ovarian mature cystic teratoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 442–444.
23. Robboy SL, Scully RE: Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases. *Hum Pathol* 1970; 1: 643–653.
24. Ferguson AW, Katabuchi H, Ronnett BM *et al.*: Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 51–55.
25. Neuhäuser H: Ueber die teratoiden Geschwülste des Eierstockes. *Arch Gynäk* 1906; 79: 696–719.
26. Wang J, Xu J, Zhang M *et al.*: Gliomatosis peritonei with bilateral ovarian teratomas: a report of two cases. *Oncol Lett* 2016; 12: 2078–2080.
27. Nielsen SNJ, Scheithauer BW, Gaffey TA: Gliomatosis peritonei. *Cancer* 1985; 56: 2499–2503.
28. Dadmanesh F, Miller DM, Swenerton KD *et al.*: Gliomatosis peritonei with malignant transformation. *Mod Pathol* 1997; 10: 597–601.
29. Amsalem H, Nadjari M, Prus D *et al.*: Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 357–360.
30. Dede M, Gungor S, Yenen MC *et al.*: CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 189–193.
31. Ihalagama IR, Hewavisenthi SJ, Wijesinghe PS: Pregnancy following treated malignant struma ovarii. *Ceylon Med J* 2004; 49: 90–91.

List of Reviewers 2016/Lista Recenzentów w 2016 roku

Serdecznie dziękujemy wszystkim Recenzentom, którzy w 2016 roku wspierali nasze pismo, dbając o jakość prac publikowanych w „Current Gynecologic Oncology”.

The “Current Gynecologic Oncology” sincerely expresses gratitude to the following colleagues who reviewed articles submitted to the journal.

Paweł Basta
Paweł Blecharz
Leszek Gottwald
Kazimierz Karolewski
Zbigniew Kojs
Artur Ludwin

Inga Ludwin
Anna Markowska
Janina Markowska
Krzysztof Roszkowski
Włodzimierz Sawicki
Andrzej Semczuk

Joanna Skręt-Magierło
Jacek Sznurkowski
Beata Śpiewankiewicz
Rafał Tarkowski
Zeynep Tosuner
Łukasz Wicherek

Ewelina Kojs-Pasińska^{1,2}, Bożena Cybulska-Stopa^{1,2}, Krzysztof Koper^{3,4},
Konrad Dziobek⁴, Marek Dziechciowski⁴, Agnieszka Chamier-Ciemińska⁴,
Joanna Streb^{1,2}, Piotr J. Wysocki^{1,2}, Łukasz Wicherek⁴

Received: 15.12.2016

Accepted: 20.12.2016

Published: 30.12.2016

Znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych

The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer in geriatric patients

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

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Wicherek, Katedra i Klinika Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum UMK, ul. dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, e-mail: lukasz.wicherek@cm.umk.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. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Polska

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

Correspondence: Professor Łukasz Wicherek, MD, PhD, Department of Oncology, Radiotherapy and Oncological Gynecology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Toruń, dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: lukasz.wicherek@cm.umk.pl

Streszczenie

Rak jajnika coraz częściej dotyka kobiety starsze, a ponad połowa zachorowań występuje u pacjentek w wieku powyżej 65 lat. Niestety starsze chore z rozpoznaniem raka jajnika częściej otrzymują mniej agresywne leczenie onkologiczne niż chore młodsze – mowa tu nie tylko o ograniczeniu zakresu zabiegów chirurgicznych, lecz także o mniej intensywnej chemioterapii. Wynika to z wielu czynników, takich jak stopień sprawności i wydolności poszczególnych narządów oraz często znaczna liczba schorzeń współistniejących. Wielochorobowość jest typowa dla osób w podeszłym wieku, co wpływa na kwalifikację do leczenia onkologicznego i na jego wyniki w tej grupie chorych. Wyniki terapii raka jajnika u pacjentek geriatrycznych są jeszcze bardziej niezadowolające niż u pacjentek młodszych. Ograniczenie leczenia chirurgicznego, opóźnienie kolejnych cykli lub redukcja dawek chemioterapii nierzadko są nieuzasadnione i wynikają z obawy przed wystąpieniem powikłań. Opcją postępowania może być wdrożenie w tej grupie chemioterapii neoadiuwantowej z następowym zabiegiem operacyjnym. Ten rodzaj leczenia skojarzonego jest związany z mniejszą liczbą powikłań pooperacyjnych, co może zwiększać prawdopodobieństwo otrzymania pełnego leczenia adiuwantowego. Decyzja o rozpoczęciu postępowania od chemioterapii neoadiuwantowej niejako przesądza również o ograniczeniu zakresu późniejszego zabiegu chirurgicznego, ale w pewnych okolicznościach można ten fakt wykorzystać w planie terapeutycznym i dzięki chemioterapii neoadiuwantowej umożliwić leczenie chirurgiczne. Rozpoczynając terapię u osób starszych, należy uwzględnić ocenę geriatryczną ich stanu zdrowia w procesie interdyscyplinarnej kwalifikacji do leczenia skojarzonego.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chemioterapia neoadiuwantowa, pierwotny zabieg cytoredukcyjny, chore w podeszłym wieku, geriatra onkologiczna

Abstract

It is increasingly common for ovarian cancer to affect older women, with over half of all cases involving patients aged 65 years and older. Unfortunately, elderly patients with ovarian malignancy tend to be treated less aggressively than younger patients, with less extensive surgery and less intensive chemotherapy regimens. This is due to a variety of factors, such as overall medical fitness and the function of specific organs. Moreover, multiple morbidities are typical for geriatric patients and affect their eligibility for certain forms of cancer therapy as well as their treatment outcomes, which are commonly less satisfactory than in younger patients. Additionally, for fear of complications, treating physicians sometimes limit the extent of the

necessary surgery, or adjust chemotherapy doses, even though such a course of management tends to be largely misguided. One available management option is neoadjuvant chemotherapy followed by a surgical treatment known as interval debulking surgery. This type of combination therapy is associated with fewer postoperative complications, thus increasing the patient's chances of receiving a full course of adjuvant treatment. The decision to begin treatment with neoadjuvant chemotherapy tends to restrict later surgical therapy; however, under certain circumstances, this therapy can be a valid therapeutic option and, in fact, facilitate surgery. Prior to initiating therapy in elderly patients, their eligibility for combination therapy must be evaluated and the geriatric assessment of their performance and condition must be considered during the course of interdisciplinary preoperative management.

Key words: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, primary cytoreductive surgery, geriatric patients, geriatric oncology

WSTĘP

W przypadku zachorowań na raka jajnika mediana wieku wynosi około 64 lat, a ponad 45% pacjentek ukończyło 65. rok życia (21,3% – od 65 do 74 lat, 15,9% – od 75 do 84 lat, 8% – po 84. roku życia)⁽¹⁾. W ostatnich latach zachorowalność nieznacznie się zmniejszyła, nie dotyczy to jednak kobiet po 65. roku życia, u których nadal notuje się wzrost zachorowań^(1,2). Rosnąca liczba przypadków raka jajnika u starszych chorych powoduje, że do leczenia kwalifikowane są pacjentki, które z racji wieku mają różny stopień sprawności ogólnej i wydolności poszczególnych narządów oraz często znaczną liczbę chorób współistniejących. Wielochorobowość i polipragmatyzja są typowymi zjawiskami u osób w wieku podeszłym, co może stanowić problem w kwalifikacji do standardowego leczenia onkologicznego – szczególnie w przypadkach, w których o wyborze proponowanej strategii decydują wiek i ocena przewidywanej długości życia. Konsekwencją nadmiernej ostrożności terapeutycznej może być wdrożenie suboptymalnego postępowania leczniczego, uniemożliwiającego uzyskanie zakładanych efektów klinicznych. Coraz większe zainteresowanie wzbudzają obecnie ocena wyników leczenia u chorych geriatrycznych i organizacja procesu terapeutycznego w tej szczególnej populacji⁽³⁾. Zaobserwowano, iż wraz z wiekiem pogarszają się wyniki leczenia pacjentek z rakiem jajnika, mimo że tolerancja terapii w tej grupie jest nadal dobra. Gorsza odpowiedź na leczenie wydaje się wynikać głównie z wydłużenia przerw w procesie terapeutycznym, a negatywny wpływ na całkowite przeżycie ma przede wszystkim opóźnienie kolejnych cykli chemioterapii. U starszych chorych obserwuje się często redukcję dawek leków onkologicznych; wpływ tego zjawiska na ostateczny wynik leczenia jest wciąż badany. Pacjentki w podeszłym wieku mają niestety większe trudności z dostępem do ośrodków zapewniających odpowiednio wysoki poziom leczenia chirurgicznego, a pogarszające się wraz z wiekiem ostateczne wyniki terapii są uwarunkowane głównie przez czynniki natury organizacyjnej⁽³⁻⁵⁾. Poprawa wyników leczenia chorych z rakiem jajnika jest celem wielu działań podejmowanych w środowisku ginekologów i onkologów. Można ją osiągnąć m.in. poprzez ułatwienie dostępu do optymalnego leczenia chirurgicznego o maksymalnie radykalnym założeniu^(6,7).

INTRODUCTION

Median age for ovarian cancer is approximately 64 years, with 45% of patients over 65 years old (21.3% are 65 to 74 years old, 15.9% – 75 to 84 years old, and 8% – over 84 years old). Even though in recent years a slight decrease has been noted in the overall incidence of the disease, women over 65 years of age have remained unaffected, with incidence rising^(1,2). This growing incidence of ovarian cancer in elderly women means that treatment options are decided for patients who, due to their age, have different levels of medical fitness and function of specific organs. Additionally, multiple morbidities and polypharmacy are common problems related to old age, hence the eligibility of geriatric patients for standard cancer therapy may be problematic, particularly in cases where age and survival prognosis are the decisive factors in choosing a treatment strategy. An overly careful approach could result in suboptimal treatment, precluding the desired clinical outcomes.

Lately, interest in treatment protocols, therapeutic outcomes, and the organization of cancer-related health care for geriatric patients has increased⁽³⁾. Despite good therapy tolerance in this age group, therapeutic outcomes in ovarian cancer patients have been observed to deteriorate with age. This inferior response to treatment seems to be the effect of intervals in the therapeutic process, and the inferior overall survival (OS) rate is primarily caused by delaying subsequent chemotherapy cycles. Elderly patients have been known to receive reduced cancer medication doses, and the effects of this on outcomes are still being researched. Additionally, the elderly tend to have more limited access to adequately specialized surgical treatment centers, and the inferior therapy outcomes in older patients seem primarily due to the suboptimal organization of the treatment process⁽³⁻⁵⁾.

Many gynecologists and oncologists have been focusing on improving treatment outcomes in ovarian cancer patients. Providing easier access to optimal surgical treatment based on a maximally radical approach can bring about improvement^(6,7). It must be stressed, however, that the outcomes of such a course of management largely depend on the breadth of experience of the therapeutic team in charge of the treatment. The experience of the surgeon performing

Należy jednak podkreślić, że wyniki takiego postępowania zależą w głównej mierze od doświadczenia interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego prowadzącego leczenie. Znaczący wpływ na ostateczny wynik ma również doświadczenie lekarza operującego, a szczególnie odpowiednio wysoka sprawność w operacjach obejmujących górne piętra jamy brzusznej. Nie do przecenienia jest także umiejętność prowadzenia leczenia systemowego po zabiegach wielonarządowej resekcji, ponieważ w tych przypadkach można zaobserwować nakładanie się powikłań typowych dla chemioterapii i powikłań wynikających z rozległego zabiegu chirurgicznego⁽⁸⁾.

Decyzja o wykonaniu zabiegu wielonarządowej resekcji u osoby powyżej 75. roku życia powinna podlegać daleko idącej indywidualizacji. Według Aletti i wsp. znaczne zaawansowanie choroby lub stopień IV oraz wiek powyżej 75 lat w połączeniu ze złym stanem ogólnym albo hypoalbuminemią (albuminy <3 g/dl) związane są z wysoką śmiertelnością okołoperacyjną i złym rokowaniem, dlatego tacy pacjenci nie powinni być kwalifikowani do zabiegu operacyjnego⁽⁹⁾. Lee i wsp., definiując kryteria kwalifikacji do wtórnej cytoredukcji, wskazali, że wiek 55–70 lat należy do kluczowych czynników decydujących o jej wykonaniu (inne to wynik w skali ECOG <2, wielkość ogniska raka <5 cm, czas remisji między kolejnymi cyklami leczenia – *progression-free interval*, PFI >12 miesięcy, CA-125 <100 U/l, jedno ognisko raka)^(10–12). Z kolei Tian i wsp. oraz grupa AGO-OVAR przy kwalifikacji do wtórnej cytoredukcji nie uznają wieku za istotny warunek powodzenia zabiegu operacyjnego^(13–15). Coraz więcej chorych na raka jajnika ma ukończone 75 lat i stosowanie kryterium wieku jako warunku kwalifikacji do radykalnego leczenia skojarzonego, którego podstawą jest zabieg całkowitej cytoredukcji wraz z uzupełniającą chemioterapią, nie ma uzasadnienia. Ostatnio wskazuje się, że osoby powyżej 70. roku życia mogą odnieść wymierną korzyść w leczeniu raka jajnika dzięki wykonaniu u nich zabiegu chirurgicznego nawet z zastosowaniem dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii, a ten rodzaj chemioterapii jest związany ze znaczną liczbą powikłań pooperacyjnych⁽¹⁶⁾. Pacjentki w podeszłym wieku nadal mają jednak trudności z dostępem do odpowiednio zaawansowanego leczenia chirurgicznego⁽³⁾.

Pewną szansą na uzyskanie kompromisu w kwalifikacji do leczenia skojarzonego u chorych geriatrycznych jest zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii z następowym zabiegiem operacyjnym (*neoadjuvant chemotherapy*, NACT + *interval debulking surgery*, IDS)⁽³⁾. Zgodnie z ostatnio prezentowanymi wynikami różnych badań chemioterapia neoadiuwantowa nie ma bezpośredniego wpływu na wydłużenie całkowitego przeżycia, ale w pewnych okolicznościach u chorych po NACT częściej uzyskuje się całkowitą cytoredukcję i obserwuje znacznie mniej powikłań⁽¹⁷⁾. Dane dotyczące liczby powikłań po NACT są wciąż kontrowersyjne i można znaleźć różne wyniki badań – zarówno potwierdzające powyższą tezę, jak i jej przeczące^(18–20). Grupa chorych na raka jajnika jest bardzo heterogenna, a liczba powikłań

the procedure, particularly his or her skill level in performing surgeries involving the upper abdominal cavity, is crucially important. Additionally, the team must be proficient in handling the complex systemic treatment after procedures involving multiple organ resection where complications related to both chemotherapy and an extensive surgical procedure usually overlap⁽⁸⁾.

The decision to perform a multiple resection surgery in a patient over 75 years old must be based on individual assessment. According to Aletti *et al.*, advanced or stage IV cancer and age greater than 75 years combined with poor general health or hypoalbuminemia (albumins <3 g/dL) are associated with a high perioperative mortality rate and poor prognosis. Such patients should therefore be considered ineligible for surgical treatment⁽⁹⁾. Lee *et al.* have identified age between 55 and 70 years as one of the crucial criteria (other factors include ECOG <2, tumors <5 cm, progression-free interval, PFI >12 months, CA-125 <100 U/L, and single cancer focus) for secondary cytoreductive surgery^(8,10–12). Tian *et al.* and the AGO-OVAR group, on the other hand, do not consider age to be a significant determinant of the success of surgical therapy^(13–15). With a growing number of ovarian cancer patients now 75 years or older, applying the age criterion for radical combination therapy based on complete cytoreduction and auxiliary chemotherapy cannot be justified. According to the latest reports, patients over 70 years old may largely benefit from surgical therapy, even extending it to include hyperthermic intraperitoneal chemotherapy which has been known to be associated with a considerable number of adverse postoperative events⁽¹⁶⁾. In addition, older patients tend to have limited access to optimal surgical treatment⁽³⁾.

Combination therapy comprising neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery (NACT + IDS) may be perceived as a compromise⁽³⁾. According to various recent studies, neoadjuvant chemotherapy does not directly contribute to longer OS, yet under certain circumstances when patients who have undergone NACT, complete cytoreduction is facilitated at the cost of considerably fewer adverse events⁽¹⁷⁾. As conflicting study results have been published, some supporting the above statement and others opposing it, the data related to the number of complications following NACT remains controversial^(18–20). Ovarian cancer patients are a highly heterogeneous group, and the number of complications is representative of numerous factors related to a given patient's course of treatment and her general medical condition. Even though ambiguity on this issue seems inevitable, the hands-on experience of surgeons performing multiple organ resections in their day-to-day practice seems to suggest that complications (both in terms of their occurrence and severity) are largely conditioned by the time of the surgical procedure. NACT may render the surgical procedure easier, thus shortening its duration. The above information should therefore be carefully considered when enrolling patients over 75 years old for combination therapy.

to wypadkowa wielu czynników związanych z leczeniem i stanem pacjentki. Prawdopodobnie nie ma możliwości, by jednoznacznie rozstrzygnąć tę kwestię, niemniej doświadczenia lekarzy wykonujących na co dzień zabiegi wielonarządowej resekcji wskazują, że do kluczowych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia i nasilenia powikłań należy czas trwania zabiegu operacyjnego. Zastosowanie NACT może ułatwić procedurę operacyjną, a tym samym skrócić czas wykonywania zabiegu cytoredukcyjnego. Dlatego wydaje się słuszne, aby kwalifikując chore w wieku powyżej 75 lat do leczenia skojarzonego, umiejętnie wykorzystać te obserwacje.

MAKSYMALNA CYTOREDUKCJA JAKO STANDARD LECZENIA CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

Standardem leczenia raka jajnika jest zabieg operacyjny, który powinien polegać na całkowitej resekcji ognisk raka⁽²¹⁾. Brakuje niestety jednoznacznych kryteriów określających nieresekcyjność zmian i systematyzujących podejmowanie decyzji o odstąpieniu od kontynuacji zabiegu operacyjnego. Ostateczny zakres zabiegu cytoredukcyjnego nadal wydaje się zależeć przede wszystkim od indywidualnego doświadczenia operującego lekarza lub całego interdyscyplinarnego zespołu^(18,22). Wśród proponowanych kryteriów odstąpienia od zabiegu operacyjnego można wymienić: masywne wodobrzusze i/lub wysięk opłucnowy, obecność litego zrostu pomiędzy ścianą jelita a siecią, naciek na śledzionę i grzbiet trzustki, naciek nowotworowy na krezkę wzdłuż pnia tętnicy krezkowej górnej lub skracający krezkę jelita, naciek nowotworowy we wnętrzu wątroby albo rozległe zajęcie torebki wątroby, konieczność wykonania więcej niż dwóch zespołów w obrębie przewodu pokarmowego oraz konieczność resekcji więcej niż połowy jelita cienkiego⁽¹⁴⁾. We wszystkich tych przypadkach alternatywną drogą postępowania jest zastosowanie NACT, a następnie wykonanie interwałowego zabiegu cytoredukcyjnego – IDS. Nie ma jednak żadnej pewności, że NACT doprowadzi do stanu, w którym będzie można osiągnąć całkowitą cytoredukcję, a wiele z wymienionych przeciwwskazań staje się względnych w przypadku kwalifikacji do zabiegu przez chirurga lub ginekologa onkologa, który ma znaczne doświadczenie w leczeniu chirurgicznym pacjentek z rakiem jajnika⁽²³⁾.

Obecnie można zaobserwować dwa przeciwstawne trendy w postępowaniu u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Część wiodących ośrodków rekomenduje pierwotne leczenie chirurgiczne z adiuwantową chemioterapią (*primary debulking surgery* – PDS – *followed by systemic chemotherapy*)⁽²⁴⁾, a pozostałe – postępowanie składające się z neoadiuwantowej chemioterapii z interwałowym leczeniem chirurgicznym (NACT + IDS)^(19,20). Bristow i wsp. wykazali, że zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii i interwałowego leczenia chirurgicznego pozwala osiągnąć całkowite przeżycie na poziomie tylko 30–36 miesięcy,

MAXIMAL CYTOREDUCTIVE SURGERY AS THE STANDARD OF OVARIAN CANCER TREATMENT

The standard for ovarian cancer management is complete removal of grossly-evident tumors (this represents the maximal surgical effort)⁽²¹⁾. However, there are no clear “respectability” criteria or guidelines about when surgery should be discontinued. The ultimate extent of cytoreductive surgery still seems to depend on the scope of experience of both the operating surgeon and the entire interdisciplinary team^(18,22). The following criteria have been suggested: massive ascites and/or peritoneal effusion, the presence of solid bowel/omental adhesions, the infiltration of the spleen and the back of the pancreas, infiltration of the mesentery along the trunk of the superior mesenteric artery (or one shortening the intestinal mesentery), and infiltration of the hepatic hilum or massive involvement of the liver capsule, as well as the need to either perform more than two fusions within the gastric tract or to remove more than half of the small intestine⁽¹⁴⁾. In all these cases, NACT followed by IDS is the alternative course of management. Applying NACT, however, does not warrant complete debulking during surgery, whereas many of the above counter-indications are viewed as relevant to considering patients for surgery with a surgeon or gynecologic oncologist well-experienced in the surgical treatment of ovarian cancer⁽²³⁾.

Currently, there seem to be two opposing trends in the management of advanced ovarian cancer. Some of the leading oncology centers recommend primary debulking surgery (PDS) followed by systemic chemotherapy (adjuvant chemotherapy)⁽²⁴⁾, whereas others recommend NACT followed by IDS (NACT + IDS)^(19,20). Bristow *et al.* have demonstrated that NACT + IDS facilitates OS in as little as 30–36 months, whereas optimal primary surgery (residual disease <1 cm) requires 45–66 months⁽¹⁸⁾. On the other hand, Aletti *et al.* have suggested that NACT does not translate into superior therapeutic outcomes⁽²⁵⁾. Meta-analysis of four studies related to neoadjuvant chemotherapy of ovarian cancer, including those by Kehoe *et al.*, Vergote *et al.*, Rose *et al.*, and van der Burg *et al.*^(20,26–28), showed no differences in either progression-free survival (PFS) or OS between groups of patients treated with NACT + IDS compared with PDS⁽¹⁷⁾. In two of these studies^(20,26), however, neoadjuvant chemotherapy led to greater cytoreduction success. In the study by Vergote *et al.*, OS was comparable in the PDS vs. NACT + IDS group, amounting to 29 and 30 months, respectively⁽²⁰⁾. In 80% of FIGO stage IIIC and IV ovarian cancer patients treated with NACT, cytoreduction at the level <1 cm was achieved, compared to only 42% of those who underwent PDS. The OS and PFS results from this study raised substantial controversy, as other reports seem to suggest that OS and PFS in analogical groups of patients receiving surgical treatment may be in fact longer⁽²⁴⁾. According to the study by Vergote *et al.*, it could have been the advancement of the disease that affected the

a jeżeli w czasie pierwotnego zabiegu operacyjnego doprowadzi się do odpowiedniego poziomu cytoredukcji (pozostawienie zmian resztkowych mniejszych niż 1 cm), można osiągnąć całkowite przeżycie na poziomie 45–66 miesięcy⁽¹⁸⁾. Aletti i wsp. zasugerowali, iż zastosowanie NACT nie przynosi wymiernych korzyści, jeśli chodzi o wyniki leczenia⁽²⁵⁾.

W metaanalizie czterech badań dotyczących chemioterapii neoadiuwantowej u chorych na raka jajnika – Kehoe i wsp., Vergote'a i wsp., Rose'a i wsp. oraz van der Burg i wsp.^(20,26–28) – nie wykazano różnic ani w czasie wolnym od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS), ani w całkowitym czasie przeżycia (*overall survival*, OS) między grupami chorych leczonymi NACT + IDS vs PDS⁽¹⁷⁾. Jednak w dwóch z tych badań^(20,26) po zastosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej uzyskano wyższy stopień cytoredukcji. W badaniu Vergote'a i wsp. całkowite przeżycie było porównywalne w grupach PDS vs NACT + IDS i wyniosło odpowiednio 29 i 30 miesięcy⁽²⁰⁾. U 80% chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania IIIC i IV po NACT osiągnięto cytoredukcję do poziomu mniej niż 1 cm, z kolei w grupie pierwotnie operowanych udało się to tylko w 42% przypadków. Wyniki dotyczące czasu całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji wzbudziły wiele kontrowersji, gdyż doniesienia z innych badań wskazują, że OS i PFS w analogicznych grupach operowanych pacjentek mogą być dłuższe⁽²⁴⁾. Niewykluczone, iż stopień zaawansowania choroby w badaniu Vergote'a i wsp. wpłynął na ostateczny wynik, ponieważ aż 61,6% kobiet z grupy PDS miało ogniska w otrzewnej większe niż 10 cm, a 74% – większe niż 5 cm⁽²⁰⁾. Vergote i wsp. sugerowali, że NACT powinno rozważać się jako opcję terapeutyczną głównie u chorych w stopniu zaawansowania IIIC i IV, natomiast wydaje się ona nieuzasadniona przy raku jajnika w niższym stopniu zaawansowania⁽²⁰⁾. Odrębną kwestią jest fakt, że po NACT obserwowano mniej powikłań. Śmiertelność okołoperacyjna była zdecydowanie mniejsza w grupie po NACT (0,7% chorych) niż w grupie z PDS (2,5% chorych). Infekcje wnikające przebieg pooperacyjny obserwowano odpowiednio u 1,7% i 8,1% pacjentek, a powikłania krwotoczne – odpowiednio u 4,1% i 7,4%^(19,20). Powyższe obserwacje można uwzględnić w procesie kwalifikacji do leczenia chirurgicznego pacjentek w wieku podeszłym ze współistniejącymi dodatkowymi czynnikami ryzyka.

U osób w wieku powyżej 70 lat chorobę częściej rozpoznaje się w wyższym stopniu zaawansowania. Sabatier i wsp., analizując grupę blisko 600 pacjentek z rakiem jajnika, zaobserwowali, że IV stopień zaawansowania występował u 20% kobiet powyżej 70. roku życia i tylko u 13% poniżej 70. roku życia⁽²⁹⁾. W tym badaniu u starszych chorych znamienne rzadziej uzyskiwano całkowitą cytoredukcję (odpowiednio 37% i 58%). W tej grupie niestety częściej redukowano dawki leków lub liczbę cykli chemioterapii – dotyczyło to nawet 67% chorych powyżej 70. roku życia. Wiek był w tym badaniu niezależnym czynnikiem ryzyka wpływającym na wynik leczenia. Pacjentki powyżej

final outcomes, since as many as 61.6% of women from the PDS group had tumors in the peritoneal cavity larger than 10 cm, and 74% had tumors larger than 5 cm⁽²⁰⁾. Vergote *et al.* have suggested that NACT should be considered a therapeutic option mainly for patients with stage IIIC and IV cancer, as it seems inappropriate for patients with earlier stage ovarian cancer⁽²⁰⁾. That fewer complications were noted following NACT itself constitutes an issue. Additionally, the perioperative mortality rate was significantly lower in the NACT group (0.7% of patients) than in the PDS group (2.5%). Postoperative infections occurred in 1.7% and 8.1% of patients, respectively, and hemorrhaging complications in 4.1% and 7.4%, respectively^(19,20). The findings may be considered in the course of the preoperative assessment of geriatric patients with additional risk factors.

In women over 70 years old, ovarian cancer is typically diagnosed at a more advanced stage. Sabatier *et al.* analyzed a group of nearly 600 patients with ovarian cancer, finding stage IV cancer in 20% of women over 70 years old, but in only 13% of women under 70⁽²⁹⁾. Complete cytoreduction was achieved significantly less often in older patients in that study (37% vs. 58%, respectively); 67% of patients over 70 years old were under-treated in this group, with their medication dosage or the number of treatment cycles reduced. In that study, the patient's age was an independent risk factor affecting the therapeutic outcome. OS was significantly shorter for the patients over 70 years old (26.2 vs. 65.2 months, respectively). In these patients suboptimal treatment options, such as non-radical surgery and lower chemotherapy dosing, are more commonly employed, potentially leading to shorter OS. To address this problem, the authors have called for broader interdisciplinary cooperation during the preoperative assessment of geriatric ovarian cancer patients⁽²⁹⁾.

NUMBER OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY CYCLES

A study by Bristow *et al.* showed OS to be inversely proportional to the number of chemotherapy cycles received prior to surgery. In cases where more than 3 chemotherapy cycles were applied, each additional cycle between 3 and 6 shortened OS by 4 months⁽¹⁸⁾. Based on the analysis of 22 studies (involving 834 FIGO stage IIIC and IV ovarian cancer cases), Bristow *et al.* found that, compared with primary debulking surgery, NACT did not contribute to superior therapeutic outcomes⁽¹⁸⁾. According to the authors, the number of neoadjuvant chemotherapy cycles should be kept to a reasonable minimum. Colombo *et al.* discussed a group of 220 patients, comprising 147 women who were operated on following NACT, while the remaining ones were operated on prior to receiving adjuvant chemotherapy⁽³⁰⁾. No differences in terms of OS were found, yet this applied only to patients who received no more than 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy before surgery. In patients who received more than 4 cycles, OS was significantly shorter.

70. roku życia miały znamienne krótszy czas całkowitego przeżycia (odpowiednio 26,2 i 65,2 miesiąca). U chorych powyżej 70. roku życia częściej sięga się po nieoptymalne leczenie (nieradykalna chirurgia, zredukowane dawki chemioterapeutyków), co może skutkować skróceniem całkowitego przeżycia. Autorzy sugerują, że jednym z właściwych sposobów postępowania jest pogłębienie interdyscyplinarnej współpracy podczas kwalifikacji chorych na raka jajnika w podeszłym wieku⁽²⁹⁾.

LICZBA CYKLI CHEMIOTERAPII NEOADIUWANTOWEJ

W badaniu Bristowa i wsp. długość całkowitego przeżycia była odwrotnie proporcjonalna do liczby cykli chemioterapii zastosowanych przed zabiegiem operacyjnym. W przypadku przekroczenia trzech cykli każdy dodatkowy cykl między trzecim a szóstym skracał OS o cztery miesiące⁽¹⁸⁾. Bristow i wsp. na podstawie analizy 22 badań (obejmujących 834 przypadki raka jajnika w stopniu zaawansowania IIIC i IV według FIGO) zaobserwowali, że zastosowanie NACT nie wpływa na poprawę wyników leczenia w porównaniu z pierwotnym leczeniem chirurgicznym⁽¹⁸⁾. Według autorów liczba cykli chemioterapii neoadiuwantowej powinna być ograniczona do minimum. Colombo i wsp. przedstawili grupę 220 chorych, wśród których 147 było operowanych dopiero po zastosowaniu NACT, a pozostałe – przed rozpoczęciem adiuwantowej chemioterapii⁽³⁰⁾. Nie zaobserwowano różnic między tymi grupami pod względem czasu całkowitego przeżycia. Brak różnic dotyczył jednak tylko pacjentek, u których neoadiuwantowa chemioterapia ograniczona była do czterech cykli przed zabiegiem operacyjnym. U chorych, które otrzymały powyżej czterech cykli, odnotowano znamienne skrócenie OS. Czynnikiem decydującym o ostatecznym wyniku leczenia nie było zastosowanie NACT, lecz osiągnięcie całkowitej cytoredukcji w czasie zabiegu interwałowego lub pierwotnego. Całkowita cytoredukcja wpływała na wydłużenie OS zarówno w przypadku PDS, jak i po zastosowaniu NACT – dlatego tak istotne są organizacja leczenia chorych na raka jajnika i poprawa dostępu do doświadczonego zespołu operującego już na etapie pierwszego zabiegu. Gdy nie ma możliwości, by pierwszy zabieg operacyjny wykonywał chirurg z doświadczeniem w leczeniu raka jajnika, należy rozważyć schemat NACT + IDS. Analogicznie jest w przypadku pacjentek powyżej 75. roku życia, u których spodziewać się można wystąpienia powikłań po zabiegu operacyjnym. Powikłania te mogłyby bowiem opóźnić chemioterapię adiuwantową lub doprowadzić do odstąpienia od chemioterapii uzupełniającej.

Gdy zastosuje się chemioterapię neoadiuwantową i nie przekroczy granicy od trzech do czterech kursów przed zabiegiem, zyskuje się czas potrzebny na przygotowanie pacjentki do operacji (około sześciu tygodni). Jest to niezmiernie ważne zwłaszcza przy kwalifikacji do leczenia chorych geriatrycznych obciążonych chorobami

The study identified complete cytoreduction during interval or primary debulking surgery, not NACT, as the decisive determinant of the therapeutic outcome. Complete cytoreduction led to longer OS in cases of both PDS and interval debulking surgery following NACT. This highlights the importance of well-organized ovarian cancer therapy and improved access to experienced surgical teams already at the stage of the initial surgery. Whenever the initial surgery cannot be performed by a specialist well-experienced in ovarian cancer surgery, NACT + IDS protocol should be considered. A similar principle should be applied in the case of patients over 75 years old in whom postoperative complications, potentially delaying or even preventing adjuvant chemotherapy may be expected.

Neoadjuvant chemotherapy (not exceeding 3–4 cycles administered prior to surgery) allows enough time for adequate preoperative management (approximately 6 weeks). This is crucial, especially in geriatric patients with comorbidities, as it provides time for various disorders and deficiencies (e.g., the patient's nutritional status) to be dealt with, and a sufficiently specialized surgical team in a tertiary referral hospital arranged for. NACT will not replace the relevant experience of the operating surgeon, yet chemotherapy in such cases is justified, as it facilitates a better-organized course of treatment. NACT may also be utilized during preoperative management at a high-reference treatment center, if ovarian cancer is incidentally diagnosed during laparotomy or exploratory laparoscopy⁽²⁵⁾.

TIME TO CHEMOTHERAPY – DOES IT AFFECT PROGNOSIS?

The interval of time between primary surgery and the initiation of chemotherapy is known as time to chemotherapy (TTC). Complications following extensive cytoreductive surgery are commonly believed to delay adjuvant treatment as theoretically they affect the efficacy of the therapy. However, the results of numerous studies indicate that, unless adjuvant chemotherapy is begun more than 6 weeks after surgery, OS is not adversely affected. It is recommended, however, that chemotherapy be initiated up to 4 weeks after surgery. Assessment of the impact of TTC on OS showed the adverse effect to be especially evident in those patients in whom effective cytoreduction proved impossible. Multi-factor analysis of the impact of TTC on OS confirmed that the removal of all grossly-evident tumors during surgery is the key determinant^(31–33).

GERIATRIC OVARIAN CANCER PATIENTS – DIFFICULTIES IN OPTIMAL TREATMENT ELIGIBILITY ASSESSMENT

Treatment comprising extensive surgery and chemotherapy is inevitably associated with complications. The majority of patients may be effectively treated, yet the therapeutic team should possess adequate experience not only in

dotychczasowymi – można wtedy wyrównać dotychczasowe zaburzenia i niedobory (np. żywieniowe), a także zebrać odpowiednio doświadczony zespół chirurgów w ośrodku o wysokiej referencyjności. NACT nie zastąpi doświadczenia lekarza operującego, natomiast wykorzystanie chemioterapii jest zasadne, gdyż pozwala ona lepiej zorganizować proces terapeutyczny. Można również wykorzystać NACT w przygotowaniu do zabiegu w ośrodku referencyjnym o dużym doświadczeniu, jeżeli rozpoznano raka jajnika okazjonalnie w czasie laparotomii lub laparoskopii zwiadowczej⁽²⁵⁾.

CZAS DO ROZPOCZĘCIA CHEMIOTERAPII – CZY WPŁYWA NA POPRAWĘ ROKOWANIA?

Odstęp czasowy między pierwotnym zabiegiem a rozpoczęciem chemioterapii określa się jako czas do chemioterapii (*time to chemotherapy*, TTC). Powszechnie uważa się, że powikłania po rozległym zabiegu cytoredukcyjnym mogą opóźnić rozpoczęcie leczenia adiuwantowego, co teoretycznie mogłoby mieć wpływ na skuteczność terapii. Niemniej wyniki wielu badań wskazują, że jeżeli chemioterapia adiuwantowa rozpocznie się do sześciu tygodni po zabiegu operacyjnym, to nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. Najlepiej jednak chemioterapię rozpocząć do czterech tygodni po zabiegu operacyjnym. Oceniając wpływ TTC na całkowite przeżycie, wykazano, że negatywny skutek jest szczególnie widoczny u chorych, u których nie udało się przeprowadzić efektywnej cytoredukcji. Kluczowe znaczenie prognostyczne w odniesieniu do OS, potwierdzone w wieloczynnikowej analizie przy okazji oceny TTC, ma usunięcie w czasie zabiegu operacyjnego wszystkich widocznych ognisk raka^(31–33).

CHOROBA NA RAKA JAJNIKA W WIEKU PODESZŁYM – TRUDNOŚCI W KWALIFIKACJI DO OPTIMALNEGO LECZENIA

Powikłania są nieuniknionym elementem leczenia, którego podstawę stanowią rozległy zabieg operacyjny i chemioterapia. Zdecydowana większość chorych może być skutecznie leczona, jednak zespół terapeutyczny powinien nie tylko charakteryzować się umiejętnością wykonania zabiegu cytoredukcyjnego, lecz także mieć doświadczenie w leczeniu powikłań infekcyjnych lub niewydolności wielonarządowych, typowych dla pacjentów w podeszłym wieku. Kluczem do powodzenia terapii u starszych chorych jest odpowiednia kwalifikacja do zabiegu operacyjnego i chemioterapii. Całościowa ocena geriatryczna (*comprehensive geriatric assessment*, CGA) może być użytecznym narzędziem do oceny ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań po zastosowaniu chemioterapii u chorych w podeszłym wieku^(3,34,35). CGA powinna obejmować takie zagadnienia,

cytoreductive surgery, but also in addressing the postoperative infections and multiple organ dysfunction (MOF) typical of elderly patients. The key to successful treatment in this age group is proper eligibility assessment for surgical treatment and chemotherapy. Comprehensive geriatric assessment (CGA) may be a useful tool for predicting the risk of serious complications from chemotherapy in geriatric patients^(3,34,35). CGA should address issues as diverse as existing comorbidities, the patient's mobility, living conditions, potential dementia, and nourishment. According to the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), CGA should be introduced as standard practice in eligibility assessment for combination therapy⁽³⁶⁾.

There is no clear reference scale, however, that can allow surgeons to estimate the risk of complications in the perioperative period in elderly patients treated for cancer. Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE) is the result of attempts to develop such a scale^(37,38). This assessment comprises such tools as Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) checklists, Mini-Mental State Examination (MMSE) used to assess cognitive functions (such as orientation, registration, attention, recall and language use) and screen for dementia, Geriatric Depression Scale (GDS) aimed at the assessment of the patient's emotional well-being, and performance status score (Karnofsky score). The CARG 11-point toxicity score and G8 questionnaire (based on 8 questions) are tools used to calculate chemotherapy toxicity risk for geriatric patients⁽³⁾.

ASA physical status classification system may also prove helpful in assessing the patient's eligibility for extensive surgery. In their study, Aletti *et al.* analyzed a group of 576 patients diagnosed with stage IIIC and IV ovarian cancer and concluded that stage IV cancer was an ASA preoperative evaluation criterion for abandoning surgery⁽⁹⁾. This is potentially helpful in selecting the group of patients who should be offered a less intensive treatment regimen. Another useful tool in the preoperative management of patients scheduled for complete cytoreduction surgery that can help predict the success of the procedure is a comorbidity evaluation. Suidan *et al.* have demonstrated the value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) in determining the patient's eligibility for cytoreduction⁽³⁹⁾. From 567 FIGO stage IIIB–IV ovarian cancer patients, 48% fell into ACCI category I, and the remaining 52% into the three subsequent categories. The percentage of patients in whom optimal cytoreduction (residual disease <1 cm) or complete cytoreduction (no residual disease) was achieved was inversely correlated with ACCI. However, even when the patients were divided into groups according to the complexity of the applied surgical treatment as suggested by Aletti *et al.*, no correlation was found between ACCI and the number of complications. Additionally, the OS and PFS were significantly superior in the low ACCI group vs. the highest ACCI group (OS was 65.3 vs. 42.3 months; PFS was 20.3 vs. 15.4 months).

jak choroby współistniejące, wydolność ruchowa, warunki życia, zakres otępienia i poziom odżywienia. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) zaleca wprowadzenie oceny geriatrycznej do codziennej praktyki przed kwalifikacją do leczenia skojarzonego⁽³⁶⁾.

Brakuje natomiast skali, która pozwalałaby oszacować ryzyko wystąpienia powikłań w okresie okołoperacyjnym u osób starszych leczonych z powodu choroby nowotworowej. Podjęto więc próby stworzenia skali oceniającej przedoperacyjnie ryzyko rozwoju powikłań u chorych w podeszłym wieku (Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly, PACE)^(37,38). Zawiera ona m.in. takie instrumenty, jak ADL (Activities of Daily Living) – skala oceny podstawowych czynności życia codziennego, IADL (Instrumental Activities of Daily Living) – skala oceny złożonych czynności życia codziennego, ocena funkcji poznawczych (orientacja, zapamiętywanie, koncentracja, pamięć świeża, funkcje językowe) – MMSE (Mini-Mental State Examination), ocena stanu emocjonalnego – Geriatryczna Skala Oceny Depresji (Geriatric Depression Scale, GDS), ocena sprawności – skala Karnofsky'ego. CARG (11-punktowy model oceny) lub G8 (formularz zawierający 8 pytań) to narzędzia oceny geriatrycznej umożliwiające właściwą kwalifikację do chemioterapii⁽³⁾.

W kwalifikacji do rozległego zabiegu operacyjnego pomocna może okazać się także anestezyjologiczna skala oceny ryzyka powikłań okołoperacyjnych – ASA. Aletti i wsp. w swojej pracy przeanalizowali grupę 576 pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika w stopniu IIIC i IV; stwierdzili, że stopień IV w przedoperacyjnej klasyfikacji ASA powinien być kryterium odstąpienia od zabiegu operacyjnego⁽⁹⁾. Jest to potencjalnie pomocne w wyselekcjonowaniu grupy chorych, którym zaproponuje się leczenie o mniejszej intensywności. Innym narzędziem użytecznym w przygotowaniu do zabiegu całkowitej cytoredukcji jest ocena stopnia wielochorobowości, mogąca pozwolić na przewidywanie powodzenia takiej operacji. Suidan i wsp. wykazali przydatność skali ACCI (Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index) w kwalifikacji do zabiegu cytoredukcyjnego⁽³⁹⁾. Wśród 567 chorych na raka jajnika w stopniu od IIIB do IV według FIGO 48% osób było w pierwszej grupie według skali ACCI, a pozostałe 52% – w trzech kolejnych. Wraz ze wzrostem indeksu w skali ACCI malał odsetek pacjentek, u których doprowadzono do optymalnej cytoredukcji (ogniska mniejsze niż 1 cm), i odsetek tych, u których uzyskano całkowitą cytoredukcję (bez choroby resztkowej). Indeks ACCI nie korelował natomiast z liczbą powikłań, nawet gdy chore podzielono na grupy zgodne ze stopniem złożoności zastosowanego leczenia chirurgicznego według propozycji Alettiego i wsp. OS i PFS są znamienne lepsze w grupie z niskim indeksem ACCI w porównaniu z najwyższym (OS – 65,3 vs 42,3 miesiąca; PFS – 20,3 vs 15,4 miesiąca).

Jak wynika z dotychczasowych badań, sam wiek chorej nie może być przeciwwskazaniem nawet do rozległego zabiegu cytoredukcyjnego i chemioterapii. To stan pacjentki,

According to the available study results, the patient's age should not be the sole factor counter-indicating even extensive cytoreductive surgery and chemotherapy. Instead, the patient's condition, the level of function of specific organs, and the presence of comorbidities should play the decisive role in choosing between standard and alternative cancer treatments.

SUMMARY

Among oncologists and gynecologic oncology specialists, controversies about the effect of neoadjuvant therapy on the number of complications following secondary cytoreduction compared with primary surgery tend to prevail, often leading to a misguided belief that the administration of chemotherapy prior to the surgical attempt facilitates cytoreduction. Neoadjuvant chemotherapy allows for the surgery to take place at a tertiary-referral care center. It also allows enough time to arrange for a well-experienced surgical team to perform the procedure, increasing the chances for the optimum surgical effort (i.e., the removal of all grossly-evident tumors). On the other hand, chemotherapy is inevitably linked with an increased risk of hemorrhagic disorders, and thus can seriously interfere with the time-costly multiple organ resection procedure. The misguided belief in chemotherapy rendering surgery easier arises mostly from confusion about the desired extent of cytoreduction in ovarian cancer patients. When the procedure must be restricted to partial cytoreduction – that is, hysterectomy, salpingo-oophorectomy, and omentectomy – neoadjuvant chemotherapy renders this goal easier to achieve. When, however, following the latest recommendations, the goal is the maximal surgical effect (60% of advanced ovarian cancer cases) – that is, the surgery involves the entire abdominal cavity, including the retroperitoneal space, the upper quadrants of the abdomen, and resection within the digestive tract – too many neoadjuvant chemotherapy cycles may, in fact, compromise the success of the surgery. Hence, the decision to pursue NACT should take into account that it is an initial step in the course of a complex staged therapy. While it constitutes a viable alternative for PDS, the two strategies cannot be considered equally valid management options in all cases. The decision to begin therapy with NACT may restrict the extent of later surgical treatment. In certain cases, such as in geriatric patients, this can be part of the therapeutic plan and applying NACT first can make surgery possible. In selecting patients over 70 years old for combination therapy surgeons should thus take into account their geriatric assessment findings. This will allow for improved therapeutic outcomes and fewer complications.

Conflict of interest

The authors claim no financial or personal links to other persons or organizations that could adversely affect the content of this publication or claim rights thereto.

wydolność wielonarządowa i obecność chorób dodatkowych powinny decydować o kwalifikacji do standardowego leczenia onkologicznego bądź o jej braku.

PODSUMOWANIE

Kontrowersje wokół wpływu neoadiuwantowej chemioterapii na liczbę powikłań po zabiegu wtórnej cytoredukcji w porównaniu z pierwotnym zabiegiem operacyjnym utrwały się w świadomości onkologów i ginekologów onkologicznych. Doprowadziło to do mylnego przekonania, że chemioterapia poprzedzająca zabieg ułatwia jego wykonanie. Zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej z pewnością pozwala zaplanować przeprowadzenie zabiegu operacyjnego w referencyjnym ośrodku. Daje również czas na zorganizowanie doświadczonego zespołu chirurgicznego, co zwiększa szanse na optymalne leczenie operacyjne, czyli na usunięcie wszystkich widocznych ognisk raka. Jednocześnie chemioterapia nieuchronnie zwiększa ryzyko zaburzeń krzepnięcia, co może wymiennie utrudnić bezpieczne wykonanie czasochłonnego zabiegu wielonarządowej resekcji. Wspomniane mylne przekonanie, że chemioterapia ułatwia wykonanie zabiegu, wynika głównie z nieporozumienia co do zakresu pożądanej cytoredukcji w leczeniu raka jajnika. Gdy zabieg ograniczony zostaje do częściowej cytoredukcji i jego celem jest usunięcie macicy, przydatków oraz sieci, to po zastosowaniu neoadiuwantowej chemioterapii ów cel z pewnością będzie łatwiejszy do osiągnięcia. Gdy natomiast – zgodnie z najnowszymi wskazaniami – cel zabiegu operacyjnego stanowi resekcja wszystkich widocznych ognisk raka (co dotyczy 60% przypadków zaawansowanego raka jajnika), czyli zabieg ma objąć całą jamę brzuszną, z uwzględnieniem przestrzeni zaotrzewnowej, górnych kwadrantów jamy brzusznej i resekcji w obrębie przewodu pokarmowego, to podanie zbyt wielu kursów chemioterapii przed zabiegiem utrudni jego skuteczne wykonanie. Dlatego decydując się na wdrożenie NACT, należy pamiętać, że jest to pierwszy krok złożonego postępowania terapeutycznego. Wprawdzie stanowi ono alternatywę dla postępowania opartego na PDS, ale nie można obu tych strategii uznawać za równoważne lub wymienne. Decyzja o rozpoczęciu terapii od NACT niejako przesądza również o ograniczeniu zakresu późniejszego leczenia chirurgicznego. W pewnych okolicznościach – tak jak u osób starszych – można ten fakt wykorzystać w planie terapeutycznym i dzięki NACT umożliwić leczenie chirurgiczne. W przypadku chorych po 70. roku życia należy uwzględnić ocenę geriatryczną ich stanu zdrowia w interdyscyplinarnej kwalifikacji do leczenia skojarzonego, co z pewnością poprawi wyniki terapii i ograniczy liczbę powikłań.

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. SEER Stat Fact Sheets: Ovarian Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. Jajnik (C56). Available from: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jajnika-c56>.
3. Dumas L, Ring A, Butler J *et al.*: Improving outcomes for older women with gynaecological malignancies. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 99–108.
4. Joseph N, Clark RM, Dizon DS *et al.*: Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 401–405.
5. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A *et al.*: Gynecologic Cancer Intergroup: Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) CALYPSO sub-study. *Ann Oncol* 2011; 22: 2417–2423.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E *et al.*: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
7. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS *et al.*: Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2015; 26: 336–342.
8. Bristow RE, Chang J, Zogas A *et al.*: Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 940–950.
9. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A *et al.*: Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 23–28.
10. Lee CK, Lord S, Grunewald T *et al.*: Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 18–24.
11. Lee CK, Simes RJ, Brown C *et al.*: A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 937–943.
12. Lee CK, Simes RJ, Brown C *et al.*: Prognostic nomogram to predict progression-free survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 1144–1150.
13. Harter P, du Bois A, Hahmann M *et al.*: Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group: Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702–1710.
14. Harter P, Sehouli J, Reuss A *et al.*: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289–295.
15. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J *et al.*: A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 597–604.
16. Delotte J, Arias T, Guerin O *et al.*: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 435–439.
17. Zeng LJ, Xiang CL, Gong YZ *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 35914.
18. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A *et al.*: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 480–490.
19. Vergote I, Tropé CG, Amant F *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4076–4078.

20. Vergote I, Tropé CG, Amant F *et al.*: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
21. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M *et al.*: Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 135–143.
22. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS: Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 381–386.
23. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC *et al.*: Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 33–37.
24. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK *et al.*: Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011; 29: 4073–4075.
25. Aletti GD, Bristow RE, Chi D *et al.*: There is nothing new under the sun. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3520.
26. Kehoe S, Hook J, Nankivell M *et al.*: Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249–257.
27. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF *et al.*: Gynecologic Oncology Group: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–2497.
28. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M *et al.*: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995; 332: 629–634.
29. Sabatier R, Calderon B Jr, Lambaudie E *et al.*: Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 815–822.
30. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M *et al.*: Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 223–230.
31. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC *et al.*: Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007; 104: 212–216.
32. Hofstetter G, Concin N, Braicu I *et al.*: The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma – analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 15–20.
33. Alexander M, Beattie-Manning R, Blum R *et al.*: Guidelines for timely initiation of chemotherapy: a proposed framework for access to medical oncology and haematology cancer clinics and chemotherapy services. *Intern Med J* 2016; 46: 964–969.
34. Hurria A, Togawa K, Mohile SG *et al.*: Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457–3465.
35. Kanesvaran R, Li H, Koo KN *et al.*: Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3620–3627.
36. Wildiers H, Heeren P, Puts M *et al.*: International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595–2603.
37. PACE participants; Audisio RA, Pope D, Ramesh HS *et al.*: Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 156–163.
38. Pope D, Ramesh H, Gennari R *et al.*: Pre-Operative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery. *Surg Oncol* 2006; 15: 189–197.
39. Suidan RS, Leitao MM Jr, Zivanovic O *et al.*: Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 246–251.

Errata

W artykule pt. „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”) autorstwa Karoliny Król i Jacka Jana Sznurkowskiego [*Curr Gynecol Oncol* 2016, 14 (3), p. 162–167] pominięto następującą informację dotyczącą źródła finansowania publikacji:

Źródło finansowania

Badanie zostało sfinansowane z funduszy Narodowego Centrum Nauki – grant nr 4410 2012/07/B/NZ5/00018.

Funding/Support and role of the sponsor

The study was financed from the funds of the National Science Centre – grant No. 4410 2012/07/B/NZ5/00018.

Marta Biedka^{1,2}, Tamara Kuźba-Kryszak², Krzysztof Koper³

Możliwości zastosowania radioterapii w leczeniu nawrotu w pochwie u chorych z nowotworami narządu rodowego

Possibilities of using radiotherapy in the treatment of vaginal recurrence in patients with uterine cancers

¹ Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

² Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

³ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska
Adres do korespondencji: Dr n. med. Marta Biedka, Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 523 743 374, e-mail: martabiedka@tlen.pl

¹ Department of Oncology and Brachytherapy, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

² Department of Radiotherapy, Bydgoszcz Cancer Center, Bydgoszcz, Poland

³ Department of Gynecologic Oncology and Nursing, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Marta Biedka, MD, PhD, Radiotherapy Ward I, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 523 743 374, e-mail: martabiedka@tlen.pl

Streszczenie

Jednym z poważnych problemów w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury okazały się nieskuteczne, a uprzednio przeprowadzona terapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. Nawrót w pochwie stwierdza się u 2,4–15% chorych na nowotwory narządu rodowego. W przypadku dużych nawrotowych guzów leczenie o założeniu radykalnym jest chirurgiczne i wiąże się z wytrzewieniem miednicy. Wskazania do tego zabiegu są jednak istotnie ograniczone, a ponadto jest on obciążony wysokim ryzykiem powikłań i znacznego pogorszenia jakości życia. Dlatego wykorzystuje się brachyterapię i/lub powtórna radioterapię, do niedawna jako leczenie kolejnego rzutu albo leczenie paliatywne. W ostatnich latach obserwuje się poszerzenie wskazań do radioterapii i brachyterapii – ze względu na dynamiczny rozwój nowych technik planowania i realizacji leczenia, które pozwoliły na napromienianie obszarów tarczowych przy akceptowanym przez pacjenta poziomie odczynów popromiennych, a jednocześnie umożliwiły ochronę narządów krytycznych. Wprowadzenie nowych aparatów terapeutycznych pozwoliło na stosowanie różnych technik leczenia, m.in. radioterapii z modulacją intensywności wiązki, radioterapii sterowanej obrazem, RapidArc, tomoterapii, radioterapii śródoperacyjnej i radioterapii stereotaktycznej, co wpłynęło na znaczący wzrost roli powtórnej radioterapii. Należy pamiętać o możliwościach leczenia systemowego, choć na ogół ma ono charakter paliatywny. O wykorzystaniu brachyterapii w leczeniu nawrotu można pomyśleć, gdy zmiany są zlokalizowane w okolicy pochwy lub jej kikuta albo gdy naciek obejmuje przymacicza; w innych sytuacjach zawsze należy rozważyć leczenie skojarzone z radioterapią wiązką zewnętrzną. Wybór metody brachyterapii zależy od lokalizacji zmiany i wielkości nacieku. Gdy grubość nacieku wynosi do 5 mm wyłącznie, przeprowadza się brachyterapię dojamową; gdy naciek tę grubość przekracza, wskazane jest zastosowanie brachyterapii śródtkankowej.

Słowa kluczowe: kikut pochwy, nawrót, radioterapia, brachyterapia

Abstract

A major problem in cancer treatment is disease recurrence, i.e. a situation in which the standard procedures turned out to be ineffective and the previously used therapy significantly limits its next use. Vaginal recurrence is found in 2.4–15% of patients with uterine cancer. For large recurrent tumors radical treatment involves surgical pelvic exenteration. However, indications for this procedure are significantly limited; in addition, it is associated with a high risk of complications and a significantly compromised quality of life. For this reason, brachytherapy and/or another course of radiotherapy are administered, which until recently were used as a further-line treatment option or as palliative care. Over the last few years extension of indications for radiotherapy and brachytherapy has been noted due to the dynamic development of new techniques for planning and conducting treatment. These allow for the irradiation of the target volume which causes

radiation-related reactions that are acceptable for the patient while protecting critical organs. The introduction of new therapeutic devices allowed for the use of different treatment techniques, including intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiotherapy, RapidArc, tomotherapy, intraoperative radiotherapy and stereotactic body radiotherapy, which contributed to a significant increase in the role of repeat radiotherapy. One needs to remember about the possibilities of systemic treatment, although it is usually palliative in nature. Brachytherapy may be considered for the treatment of recurrent disease if the lesions are located in the region of the vagina or vaginal stump or if infiltration is found in the parametria; in other situations treatment combined with external beam radiotherapy should always be considered. The choice of brachytherapy method depends on the location of the lesion and the extent of infiltration. If the infiltration is up to 5 mm deep, intracavitary brachytherapy is performed. If the infiltration is deeper, the use of interstitial brachytherapy is indicated.

Key words: vaginal stump, recurrence, radiotherapy, brachytherapy

WPROWADZENIE

Jednym z poważnych problemów w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury okazały się nieskuteczne, a uprzednio przeprowadzona terapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. Nawrót choroby w kikutie pochwy po leczeniu onkologicznym jest dość częstym zjawiskiem wśród pacjentek z nowotworami narządu rodneg – częstość jego występowania waha się od 2,4 do 15% (tab. 1)⁽¹⁾.

W skład leczenia zapobiegającego nawrotowi w okolicy kikuta pochwy wchodzą: brachyterapia i/lub radioterapia oraz leczenie systemowe u chorych z grup wysokiego ryzyka⁽²⁻⁷⁾.

Kikut pochwy otaczają bardzo wrażliwe na radioterapię organy ryzyka, takie jak odbytnica, jelita i pęcherz moczowy^(1,5,8), co ogranicza możliwości terapeutyczne, w tym możliwość powtórnego zastosowania radioterapii. Leczeniem z wyboru często pozostaje więc brachyterapia⁽⁹⁻¹¹⁾.

Celem niniejszej pracy jest wskazanie sytuacji klinicznych, w których chore z nawrotem i/lub przerzutem do pochwy mogą odnieść wymierne korzyści z radioterapii i/lub brachyterapii.

ROLA RADIOTERAPII W LECZENIU NAWROTÓW W POCHWIE

W nowotworach narządu rodneg dochodzi niekiedy do nawrotów choroby w obrębie kikuta pochwy. Istnieją różne formy terapii, jednak ze względu na rozległość i trudności

INTRODUCTION

A major problem in cancer treatment is disease recurrence, i.e. a situation in which the standard procedures turned out to be ineffective and the previously used therapy significantly limits its next use. Disease recurrence in the vaginal stump after cancer treatment is a relatively common phenomenon among patients with uterine cancers – its prevalence ranges between 2.4 and 15% (Tab. 1)⁽¹⁾.

Treatment which prevents recurrence in the vaginal stump region includes brachytherapy and/or radiotherapy as well as systemic treatment in high-risk patients⁽²⁻⁷⁾.

The vaginal stump is surrounded by at-risk organs which are very sensitive to radiotherapy such as the rectum, intestines and urinary bladder^(1,5,8), which limits therapeutic options, including the possibility of using another course of radiotherapy. Therefore, brachytherapy often remains the method of choice⁽⁹⁻¹¹⁾.

The aim of this paper is to present clinical situations in which patients with recurrence and/or metastasis in the vagina may derive significant benefit from radiation therapy and/or brachytherapy.

ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF VAGINAL RECURRENCE

In uterine cancers the disease sometimes recurs in the vaginal stump. There are various forms of therapy; however, due to the extent of and technical difficulties involved in surgery as well as possible complications the

Nawrót w pochwie <i>Vaginal recurrence</i>	Leczenie chirurgiczne z dodatnim marginesem od strony pochwy <i>Surgical treatment with a positive margin from the side of the vagina</i>
	Obecność guza resztkowego <i>Presence of a residual tumor</i>
	Przetrwałe zmiany po radioterapii lub radiochemioterapii <i>Persistent lesions following radiotherapy or radiochemotherapy</i>

Tab. 1. Sytuacje kliniczne, w których obserwuje się nawrót choroby w pochwie
Tab. 1. Clinical situations in which vaginal recurrence is observed

techniczne zabiegu operacyjnego oraz możliwe powikłania rekomendowaną metodą w przypadku małych guzów jest brachyterapia i/lub teleradioterapia⁽¹²⁾. W przypadku guzów większych rekomendowanym postępowaniem jest leczenie paliatywne⁽¹¹⁾.

Radioterapia z wykorzystaniem wiązek zewnętrznych

Obserwuje się obecnie poszerzenie wskazań do zastosowania radioterapii, w tym do powtórnej radioterapii. Wpłynął na to dynamiczny rozwój technik planowania i realizacji leczenia. Nowe techniki pozwoliły na napromienianie obszarów tarczowych przy akceptowanym przez pacjenta poziomie odczynów popromiennych oraz umożliwiły ochronę narządów krytycznych⁽¹¹⁾.

U chorych z zaawansowanymi miejscowo nowotworami jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej leczenie radykalne bywa niemożliwe. Radioterapia wiązkami zewnętrznymi (z chemioterapią lub bez niej) ma często charakter paliatywny, co wiąże się z brakiem możliwości podania całkowitej dawki powyżej 50 Gy w sposób bezpieczny dla narządów krytycznych. W przypadku dodatnich marginesów po zabiegu operacyjnym dawka całkowita powinna wynosić około 60 Gy, a w guzach resztkowych – przekraczać 60 Gy. Dlatego bezpiecznymi dawkami całkowitymi stosowanymi w leczeniu uzupełniającym są te z zakresu 45–50 Gy, ale odbywa się to kosztem gorszej kontroli miejscowej⁽¹³⁾.

Fujiwara i wsp.⁽¹⁴⁾ oceniali grupę 20 wznów pojedynczych lub mnogich po wykluczeniu rozsiewu choroby u kobiet z rakiem jajnika. Średnia liczba nawrotów przypadających na pacjentkę wynosiła 2 (1–5), łącznie u 20 osób wystąpiły 44 ogniska wznowy. Chore były kwalifikowane do radioterapii z podaniem całkowitej dawki rzędu 40–68 Gy w dawce frakcyjnej 1,6–2,0 Gy. Regresję guza odnotowano zaraz po zakończeniu leczenia w przypadku 42 nawrotów, a w przypadku 39 wznów odpowiedź pojawiła się w ciągu 2–3 miesięcy po radioterapii. Odsetek regresji był wyższy u chorych ze zmianami poniżej 5 cm i wtedy, gdy nawrót dotyczył przerzutów do węzłów chłonnych, a nie innych obszarów miednicy. Jak podają autorzy, u większości pacjentek doszło do progresji choroby poza obszarem napromieniania.

Każda forma powtórnej radioterapii wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań popromiennych, głównie ze strony jelit, odbytnicy i pęcherza moczowego (perforacje, przetoki, krwawienia z poszerzonych naczyń krwionośnych odbytnicy, zarośnięcie pochwy, zwłóknienie moczowódów). W ubiegłym wieku powtórna radioterapia w nawrotach nowotworów narządu rodowego wiązała się ze statystycznie istotnym wzrostem śmiertelności i odsetkiem powikłań na poziomie 5,3–35%^(15–17). Niemniej Sharma i wsp.⁽¹⁷⁾ nie wykazali statystycznej zależności między objętością guza a incydentami poważnych powikłań, i to pomimo względnie dużych rozmiarów guzów – powyżej 10 cm³ (z wyjątkiem jednego przypadku).

recommended method for small tumors is brachytherapy and/or teleradiotherapy⁽¹²⁾. For larger tumors the recommended management of the disease is palliative treatment⁽¹¹⁾.

External beam radiotherapy

These days extension of indications for radiotherapy, including repeat radiotherapy, has been observed. This is due to the dynamic development of techniques for planning and conducting treatment. These allow for the irradiation of the target volume which causes radiation-related reactions that are acceptable for the patient while protecting critical organs⁽¹¹⁾.

Radical treatment is sometimes impossible in patients with locally advanced abdominal and/or pelvic cancers. External beam radiotherapy (with or without chemotherapy) is often palliative in nature, which is due to the fact that it is impossible to administer a total dose of over 50 Gy safely for critical organs. For positive margins after surgery the total dose should be approximately 60 Gy and it should exceed 60 Gy in residual tumors. Therefore, for adjuvant treatment the safe doses range between 45 and 50 Gy with, however, inferior local control⁽¹³⁾.

Fujiwara *et al.*⁽¹⁴⁾ assessed a group of 20 single or multiple relapses in women with ovarian cancer in whom metastasis was excluded. The average number of recurrences per patient was 2 (1–5) and 44 relapse lesions were found in total in 20 individuals. The patients received radiotherapy with a total dose of 40–68 Gy at a fractionated dose of 1.6–2.0 Gy. For 42 recurrences tumor regression was observed as soon as the treatment was completed and in 39 cases patients responded within 2–3 months after radiotherapy. The rate of regression was higher in patients with lesions under 5 cm and in those cases in which recurrence was found in the lymph nodes rather than other regions of the pelvis. According to the authors, in the majority of patients the disease progressed outside of the irradiated area.

Every form of repeat radiotherapy is associated with a high risk of radiation-related complications, primarily involving the intestines, rectum and urinary bladder (perforations, fistulas, bleeding from dilated rectal blood vessels, vaginal obliteration, ureter fibrosis). Last century repeat radiotherapy in uterine cancer recurrences was associated with a statistically significant increase in mortality and a complication rate of 5.3–35%^(15–17). However, Sharma *et al.*⁽¹⁷⁾ did not demonstrate any statistically significant relationship between the volume of the tumor and serious complications despite relatively large sizes of tumors – over 10 cm³ (except for one case).

New techniques for radiotherapy planning such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), RapidArc and tomotherapy allow for the maximum protection of critical organs while ensuring precision and short treatment time when used with techniques which visualize the position of the

Nowe techniki planowania radioterapii, takie jak IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*), czyli modulacja intensywności wiązki, RapidArc i tomoterapia, pozwalają na maksymalną ochronę narządów krytycznych, a jednocześnie zapewniają precyzję i krótki czas leczenia, jeśli stosuje się techniki obrazujące codziennie położenie guza – IGRT (*image-guided radiation therapy*), czyli radioterapię sterowaną obrazem. Wszystko to sprawia, że powtórna radioterapia staje się możliwa.

Brachyterapia

O wykorzystaniu brachyterapii jako formy leczenia nawrotu w pochwie można pomyśleć, gdy zmiany są zlokalizowane w okolicy pochwy lub jej kikuta albo gdy naciek obejmuje przymacicza. W innych sytuacjach zawsze należy rozważyć skojarzenie leczenia z radioterapią wiązką zewnętrzną⁽¹⁸⁾.

Zaletą brachyterapii jest niskie ryzyko błędów powstających podczas układania chorego i tych związanych z ruchomością narządową, które są obecne przy napromienianiu wiązką zewnętrzną. Ponadto dawkę podaje się bezpośrednio do guza z niewielkim marginesem tkanek otaczających, co znacząco redukuje dawkę w narządach krytycznych (ryc. 1–4)⁽¹⁹⁾.

Wybór metody brachyterapii zależy od lokalizacji zmiany i wielkości nacieku. Gdy grubość nacieku wynosi do 5 mm włącznie, przeprowadza się brachyterapię dojamową; gdy naciek tę grubość przekracza, wskazane jest zastosowanie brachyterapii śródtkankowej⁽²⁰⁾. Decyzja o wyborze metody powinna się opierać na prognozowanej odpowiedzi na leczenie. Randall i wsp.⁽²¹⁾ wykazali, że typ histopatologiczny guza, objętość zmiany, dawka implantu i lokalizacja są statystycznie skorelowane z odsetkiem kontroli miejscowych⁽²²⁾. Według niektórych autorów wielkość guza ma decydujące znaczenie w kwalifikacji do brachyterapii. Puthawala i wsp.⁽¹⁵⁾ proponują zastosowanie brachyterapii

tumor on a daily basis such as image-guided radiation therapy (IGRT). All of this renders repeat radiotherapy possible.

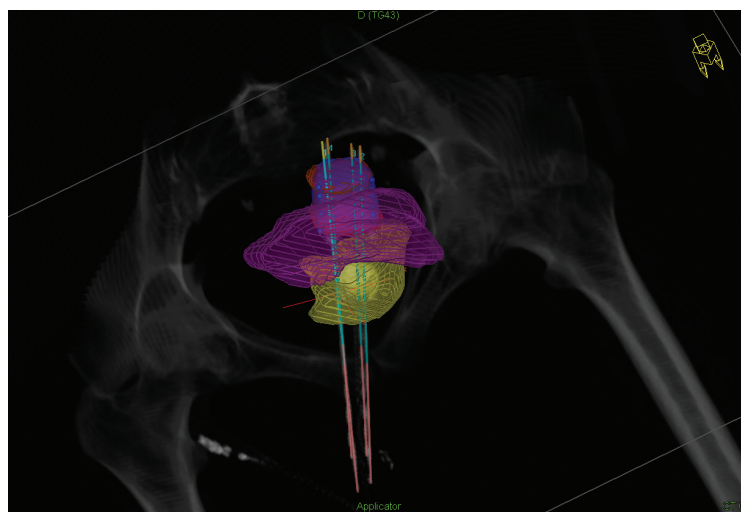
Brachytherapy

Brachytherapy may be considered for the treatment of vaginal recurrence if the lesions are located in the vagina or vaginal stump region or if infiltration is found in the parametria. In other situations combining the treatment with external beam radiotherapy should always be considered⁽¹⁸⁾.

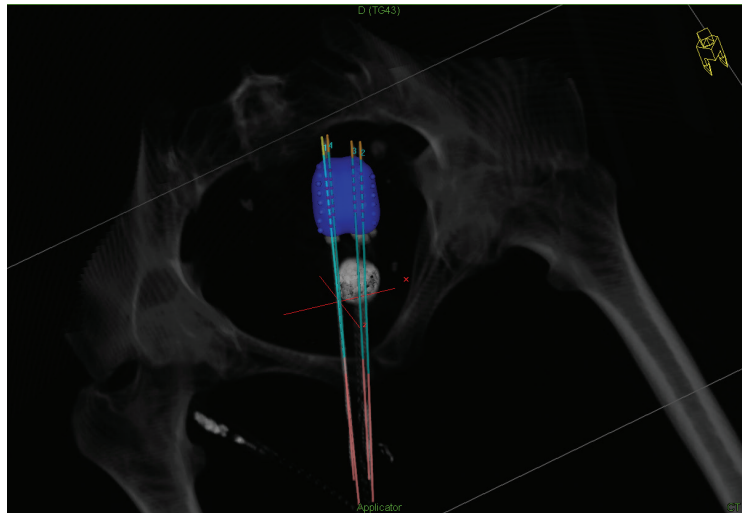
The advantage of brachytherapy is a low risk of errors occurring while positioning the patient and those associated with organ mobility, which are present when using external beam radiotherapy. In addition, the dose is administered directly into the tumor with a small margin of the surrounding tissues, which significantly reduces the dose received by critical organs (Figs. 1–4)⁽¹⁹⁾.

The choice of brachytherapy method depends on the location of the lesion and the extent of infiltration. If the infiltration is up to 5 mm deep, intracavitary brachytherapy is performed. If the infiltration is deeper, the use of interstitial brachytherapy is indicated⁽²⁰⁾. The decision on the choice of method should be based on the predicted response to treatment. Randall *et al.*⁽²¹⁾ demonstrated that the histopathological type of the tumor, volume of the lesion, implant dose and location are statistically correlated with the rate of local control⁽²²⁾. According to some authors the size of the tumor is of crucial importance for the decision to apply brachytherapy. Puthawala *et al.*⁽¹⁵⁾ propose that brachytherapy should be used in patients with tumors of up to 5 cm in diameter. Other researchers recommend that this method should be used when the size of the relapse lesion is 1–1.5 cm and the volume of the tumor is up to 3.3 cm³ (Tab. 2)⁽²³⁾.

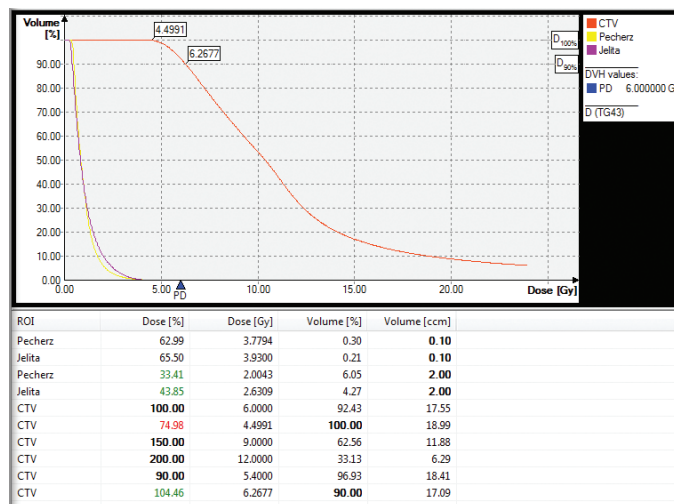
The total and fractionated doses of brachytherapy as part of combination therapy also depend on the dose administered onto the pelvis in teletherapy. The fractionated high-dose



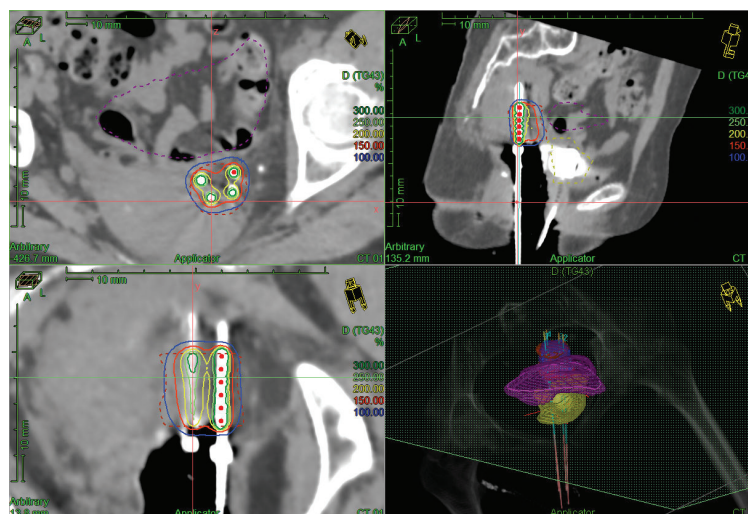
Ryc. 1. Rozkład dawki z brachyterapii w obszarze docelowym i okolicznych tkankach
Fig. 1. Distribution of brachytherapy dose in the target volume and the surrounding tissues



Ryc. 2. Układ prowadnic igłowych w obszarze nawrotu w pochwie
 Fig. 2. Arrangement of needle guides in the area of vaginal recurrence



Ryc. 3. Histogram planowania leczenia nawrotu w pochwie z wykorzystaniem brachyterapii
 Fig. 3. Vaginal recurrence brachytherapy planning histogram



Ryc. 4. Planowanie brachyterapii 3D – rozkład izodocz, punkty postoju źródła w odniesieniu do anatomii topograficznej pacjentki
 Fig. 4. 3D brachytherapy planning – isodose distribution, radiation source stopping points in relation to the topographic anatomy of the patient

u pacjentek z guzami o średnicy do 5 cm. Inni badacze rekomendują kwalifikację do tej metody przy rozmiarach wznowy 1–1,5 cm i przy objętości guza do 3,3 cm³ (tab. 2)⁽²³⁾. Dawka całkowita i dawka frakcyjna z brachyterapii w ramach leczenia skojarzonego są też uzależnione od dawki podanej na obszar miednicy w warunkach teleterapii. W leczeniu skojarzonym dawka frakcyjna brachyterapii HDR (*high-dose rate*) nie powinna przekraczać 7,5 Gy⁽²⁴⁾. Najczęściej stosowana dawka frakcyjna wynosi 6–10 Gy. W całym cyklu leczenia podaje się od 1 do 4 dawek pojedynczych w odstępach 5–7-dniowych⁽²⁵⁾. Przyjęto taką koncepcję dawki, ponieważ guz resztkowy charakteryzuje się brakiem unaczynienia, niedokrwieeniem i hipoksją, czyli jest oporny na standardowe dawki radioterapii. Z tego względu, aby uzyskać efekt terapeutyczny, z radiobiologicznego punktu widzenia należy zastosować wyższe dawki frakcyjne, co można uzyskać, wykorzystując brachyterapię⁽²⁶⁾. Problemem związanym z napromienianiem ograniczonych obszarów jest to, że dobra kontrola dotyczy tylko obszaru napromieniania. Jednocześnie takie postępowanie przynosi duży odsetek ustąpienia i/lub złagodzenia dolegliwości i nawet w przypadku przerzutów przekłada się na długi czas stabilizacji choroby, co każe myśleć o stosowaniu brachyterapii jako efektywnej formy leczenia⁽²⁷⁾. W badaniu Okazawy i wsp.⁽²²⁾ u 15 pacjentek (12 z rakiem szyjki macicy i 3 z rakiem trzonu macicy) z potwierdzonym nawrotem choroby w obszarze uprzednio leczonym wdrożono brachyterapię permanentną z wykorzystaniem Au-198. Wszystkie chore były wcześniej leczone promieniami, w tym 9 przeszło teleterapię. Średnia wielkość guza wynosiła 1 cm, a najczęstszymi lokalizacjami były kikut pochwy, ściany pochwy i srom. Tylko 1 pacjentka miała teleterapię poprzedzającą brachyterapię. Czas obserwacji wyniósł 18,8 miesiąca. U 13 chorych osiągnięto całkowitą remisję, przy czym u 10 z nich doszło do kolejnego nawrotu, a czas do niego wahał się między 2,5 a 49,7 miesiąca. Przetoka pochwowo-odbytnicza pojawiła się u 1 pacjentki 14 miesięcy po leczeniu; *proctitis* w stopniu III i *cystitis* w stopniu II autorzy odnotowali u 1 pacjentki 22 miesiące od implantacji brachyterapii. U żadnej z pozostałych kobiet nie odnotowano późnych powikłań w stopniu III. Badania kliniczne wskazują, że objawy towarzyszące nawrotowi w miednicy mniejszej w 50–70% przypadków całkowicie ustępują po zastosowaniu napromieniania, w tym brachyterapii, a u jednej trzeciej chorych ten efekt utrzymuje się około roku⁽²⁸⁾. Samodzielna brachyterapia jest ogólnie dobrze tolerowana, a powikłania wiążą się z obszarem poddanym leczeniu. Po radioterapii nie obserwuje się objawów ogólnych, takich jak nudności, wymioty czy ogólne osłabienie, ponadto odnotowuje się dużo mniej powikłań ze strony pęcherza moczowego, jelit czy okrężnicy⁽²⁹⁾. Po procedurze brachyterapii możliwe jest krwawienie z narządu rodneg albo z okolicy, w której były przeprowadzane manipulacje związane z założeniem aplikatorów i/lub prowadnic igłowych. Najczęściej objawy te mają mierne nasilenie i przejściowy

Wielkość nawrotu <i>Size of recurrence</i>	Rodzaj postępowania terapeutycznego <i>Therapy</i>
Do 0,5 cm <i>Up to 0.5 cm</i>	Brachyterapia dojamowa <i>Intracavitary brachytherapy</i>
>0,5 cm	Brachyterapia śródtkankowa <i>Interstitial brachytherapy</i>
<4 cm	Brachyterapia + radioterapia wiązkami zewnętrznymi <i>Brachytherapy + external beam radiotherapy</i>
>4 cm	Wytrzewienie miednicy <i>Pelvic exenteration</i>

Tab. 2. Rodzaj postępowania terapeutycznego w zależności od rozmiaru nawrotu

Tab. 2. Therapy depending on the size of the recurrence

rate (HDR) brachytherapy dose in combination therapy should not exceed 7.5 Gy⁽²⁴⁾.

The most commonly used fractionated dose is 6–10 Gy. For the whole cycle of treatment between 1 and 4 single doses are administered in 5–7-day intervals⁽²⁵⁾. Such dosing is adopted since the residual tumor is characterized by the lack of vasculature, ischemia and hypoxia, thus being resistant to standard doses of radiotherapy. For this reason, from the radiobiological point of view, in order to obtain a therapeutic effect, higher fractionated doses should be applied, which is possible with brachytherapy⁽²⁶⁾.

A problem associated with irradiation of limited areas is the fact that good control is involved only in the irradiated area. At the same time such treatment of the disease is associated with a high rate of regression and/or symptom relief and even in the case of metastasis it translates into a long time of disease stabilization. Therefore, brachytherapy is considered to be an effective form of treatment⁽²⁷⁾.

In a study by Okazawa *et al.*⁽²²⁾ in 15 patients (12 with cervical cancer and 3 with endometrial cancer) with confirmed disease recurrence permanent brachytherapy using Au-198 was introduced in the previously treated area. All patients had previously been treated with radiation and 9 of them underwent teletherapy. The mean tumor size was 1 cm and the most common locations included vaginal stump, vaginal walls and the vulva. Only 1 patient had teletherapy preceding brachytherapy. The follow-up time was 18.8 months. In 13 patients complete remission was achieved; however, in 10 of them the disease recurred again and time to recurrence ranged between 2.5 and 49.7 months. A rectovaginal fistula occurred in 1 patient 14 months after the treatment; grade 3 proctitis and grade 2 cystitis were noted in 1 patient 22 months after the implantation of brachytherapy. In no other woman were late grade 3 complications observed.

Clinical studies indicate that symptoms associated with pelvic recurrence completely subside in 50–70% of cases following the use of radiation, including brachytherapy, and in one third of patients this effect is maintained for approximately a year⁽²⁸⁾.

Brachytherapy alone is generally well-tolerated and complications are specific to the treated area. Radiotherapy does

charakter, choć zdarzają się przypadki nasilonego krwawienia wymagające założenia tamponady do pochwy bądź interwencji chirurgicznej⁽³⁰⁾. Po brachyterapii najczęściej występują powikłania ze strony przewodu pokarmowego (biegunka). Kolejnymi najczęstszymi powikłaniami są dolegliwości ze strony układu moczowego, perforacja, bóle jamy brzusznej i obrzęki⁽³⁰⁻³²⁾.

Radioterapia śródoperacyjna (IORT)

Śródoperacyjna radioterapia (*intraoperative radiotherapy*, IORT) jest nową metodą leczenia chorób nowotworowych. Daje możliwość zdeponowania pojedynczej wysokiej dawki promieniowania przy jednoczesnej ochronie narządów krytycznych. Zawsze jest to metoda leczenia skojarzonego z zabiegiem operacyjnym i innymi formami radioterapii⁽³³⁾. Radioterapia śródoperacyjna ma kilka zalet w porównaniu z teleterapią. Podczas zabiegu dostępna jest łoża po guzie wraz z marginesami, gdzie istnieje prawdopodobieństwo pozostawienia komórek nowotworowych w linii cięcia. Obniża się ryzyko „błędu geograficznego”, a ponadto technika ta wpływa na zmniejszenie dawki na skórę i tkankę podskórną. W IORT stosuje się jednorazową wysoką dawkę, która daje większy efekt radiobiologiczny niż konwencjonalna radioterapia⁽³³⁾.

W badaniu Trana i wsp.⁽³⁴⁾ oceniano 38 pacjentek z 44 miejscami nawrotu choroby. Średni czas obserwacji wynosił 50 miesięcy. Pierwotną lokalizacją nowotworu były: szyjka macicy – 47%, trzon macicy – 31%, srom – 14%, pochwa – 6%, jajowody – 3%; 72% chorych leczono uprzednio radioterapią. U 85% kobiet przeprowadzono maksymalną cytoredukcję, w 18% przypadków – wytrzymanie miednicy mniejszej. Średnica guza wynosiła 5 cm (0,5–12 cm), a dawka całkowita zdeponowana podczas radioterapii śródoperacyjnej – 11,52 Gy (6–17,5 Gy). Do uzupełniającej radioterapii zakwalifikowano 53% chorych, do chemioterapii – 24%. Pięcioletnie prawdopodobieństwo kontroli miejscowej wyniosło 44%, przeżycia wolnego od przerzutów odległych – 51%, przeżycia wolnego od choroby – 47%. Autorzy pracy podkreślają, że nawroty nowotworów narządu rodowego wiążą się ze złym rokowaniem; radioterapia śródoperacyjna może poprawiać te wyniki, ale tylko w bardzo dokładnie wybranych grupach pacjentek⁽³³⁾.

ROLA LECZENIA SYSTEMOWEGO W LECZENIU NAWROTÓW W POCHWIE

U chorych z nawrotem stosuje się również leczenie systemowe, choć na ogół ma ono charakter paliatywny. W przypadku nawrotu raka szyjki macicy odpowiedź na chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny (najbardziej aktywnego leku) jest niska: 17–38%⁽³⁵⁾. Mabuchi i wsp. w swoim badaniu podawali paklitaksel z karboplatiną i uzyskali dłuższy czas wolny od progresji choroby w porównaniu ze schematem z cisplatyną, ale mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 7 miesięcy⁽³⁶⁾.

not produce generalized symptoms such as nausea, vomiting or general weakness and far fewer urinary bladder, intestinal or colonic complications are observed⁽²⁹⁾. After a brachytherapy procedure bleeding may occur from the uterus or the area in which applicators and/or needle guides were set up. These symptoms are usually of moderate intensity and are transient in nature, although cases of severe bleeding requiring vaginal tamponade or surgical intervention also occur⁽³⁰⁾. Digestive tract symptoms (diarrhea) are the most common complications following brachytherapy. Other most common complications include urinary tract complaints, perforation, abdominal pain and edema⁽³⁰⁻³²⁾.

Intraoperative radiotherapy (IORT)

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a new method for the treatment of cancer. It provides the possibility of administering a single high dose of radiation while protecting critical organs. It is always used in combination with surgery or other forms of radiotherapy⁽³³⁾.

Intraoperative radiotherapy has a few advantages in comparison with teletherapy. During the procedure the tumor bed is available with margins where cancer cells may have been left in the incision line. The risk of a “geographical error” is reduced and the dose applied to the skin and subcutaneous tissue is smaller. A single high dose is used in IORT, which has a larger radiobiological effect than conventional radiotherapy⁽³³⁾.

In a study by Tran *et al.*⁽³⁴⁾ 38 patients with 44 sites of disease recurrence were assessed. The mean follow-up time was 50 months. The primary locations of cancer included the uterine cervix – 47%, endometrium – 31%, vulva – 14%, vagina – 6%, fallopian tubes – 3%; 72% of patients had previously been treated with radiotherapy. In 85% of women maximum cytoreduction was performed and in 18% of cases pelvic exenteration was conducted. The tumor diameter was 5 cm (0.5–12 cm) and the total dose administered during intraoperative radiotherapy was 11.52 Gy (6–17.5 Gy). Adjuvant radiotherapy was prescribed to 53% of patients and chemotherapy to 24% of patients. Five-year local control rate was 44%, distant metastasis-free survival rate was 51% and disease-free survival rate was 47%. The authors emphasize the fact that uterine cancer recurrences are associated with a poor prognosis; however, intraoperative radiotherapy can improve the prognosis, but in carefully selected groups of patients⁽³³⁾.

ROLE OF SYSTEMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF VAGINAL RECURRENCE

In patients with recurrence systemic treatment is also used, although it is usually palliative in nature. In the case of cervical cancer recurrence response to chemotherapy using cisplatin (the most active drug) is low: 17–38%⁽³⁵⁾. In their study Mabuchi *et al.* administered paclitaxel with carboplatin and achieved longer progression free survival compared

ROLA CHIRURGII W LECZENIU NAWROTÓW W POCHWIE

W przypadku nawrotowych guzów większych niż 4 cm leczenie o założeniu radykalnym jest chirurgiczne i wiąże się z przeprowadzeniem procedury wytrzewienia miednicy⁽¹⁾. Jednak wskazania do wytrzewienia są istotnie ograniczone, a ponadto zabieg jest obciążony wysokim ryzykiem powikłań i znacznego pogorszenia jakości życia. Dlatego u większości chorych leczeniem z wyboru pozostaje leczenie promieniami⁽¹⁹⁾. Kasamatsu i wsp.⁽³⁷⁾ oszacowali odsetek przeżyć 5-letnich po wytrzewieniu na 36%, a śmiertelność związana z tą procedurą wyniosła w ich badaniu 6%.

PERSPEKTYWY

Techniki implantacji i realizacji brachyterapii nieustannie się rozwijają. Aby ograniczyć ryzyko powikłań ze strony narządów krytycznych, przed procedurą brachyterapii stosuje się przezskórne iniekcje żelowe (np. z żelu hialuronowego) w celu oddalenia narządów krytycznych od targetu wysokiej dawki promieniowania. Pomysł został zaadaptowany z leczenia raka stercza z wykorzystaniem brachyterapii⁽³⁸⁾. Efektywność i bezpieczeństwo tej techniki są szeroko dyskutowane, niemniej łatwość przeprowadzenia procedury i możliwość znacznego ograniczenia dawki kierowanej na narządy krytyczne – zwłaszcza u chorych powtórnie poddawanych radioterapii – sprawia, że jest to bardzo interesująca opcja⁽¹⁾.

W związku z rozwojem technik radioterapii pojawiają się pierwsze prace o zastosowaniu radioterapii stereotaktycznej (*stereotactic body radiotherapy*, SBRT) u chorych z nawrotowymi guzami narządu rodowego⁽³⁹⁻⁴¹⁾. W dużym badaniu Guckenberger i wsp.⁽³⁹⁾ leczyli 19 pacjentek z nawrotem przy użyciu radioterapii stereotaktycznej i teleterapii z brachyterapią lub bez niej. Średnia wielkość guza nawrotowego wynosiła 4,5 cm (1,5–6,5 cm), a odsetek 3-letnich kontroli miejscowych – 81% (mediana czasu obserwacji: 22 miesiące). Autorzy wnioskują, że SBRT może być odpowiednią metodą nawet dla chorych z dużym nawrotowym guzem, potrzebne są jednak dalsze badania.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach wzrasta rola radioterapii w leczeniu nawrotów w pochwie, a łączenie różnych technik może skutkować dobrą kontrolą miejscową z akceptowalnymi efektami ubocznymi nawet u pacjentek poddanych powtórnej radioterapii. W guzach nawrotowych i/lub przerzutowych w pochwie samodzielna brachyterapia oraz brachyterapia w skojarzeniu z teleradioterapią mogą być metodami użytecznymi i efektywnymi.

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.

to the cisplatin regimen; however, the median progression-free survival was 7 months⁽³⁶⁾.

ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF VAGINAL RECURRENCE

For recurrent tumors larger than 4 cm radical treatment involves pelvic exenteration surgery⁽¹⁾. However, indications for exenteration are significantly limited; in addition, it is associated with a high risk of complications and a significantly compromised quality of life. Therefore, in the majority of patients the treatment of choice remains radiation therapy⁽¹⁹⁾. Kasamatsu *et al.*⁽³⁷⁾ estimated the 5-year-survival rate following exenteration to be 36% and the mortality associated with the procedure was 6% in their study.

PROSPECTS

The techniques of implanting and conducting brachytherapy are constantly being developed. In order to limit the risk of complications in critical organs, before a brachytherapy procedure percutaneous gel injections are used (e.g. using hyaluronic gel) in order to increase the distance between critical organs and the target for a high dose of radiation. This idea was adapted from the treatment of prostate cancer using brachytherapy⁽³⁸⁾. The effectiveness and safety of this technique have been widely discussed; however, the ease of this procedure and the possibility of significantly reducing the dose directed at critical organs, especially in patients undergoing repeat radiotherapy, makes it a very interesting option⁽¹⁾. As a result of the development of radiation therapy techniques first papers on the use of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with recurrent uterine tumors have been published⁽³⁹⁻⁴¹⁾. In a large study Guckenberger *et al.*⁽³⁹⁾ treated 19 patients with recurrent disease using SBRT and teletherapy with or without brachytherapy. The mean size of the recurrent tumor was 4.5 cm (1.5–6.5 cm) and the rate of 3-year local control was 81% (median follow-up time: 22 months). The authors conclude that SBRT may be an appropriate method even for patients with a large recurrent tumor; however, further research is necessary.

CONCLUSION

In the recent years the role of radiation therapy for the treatment of vaginal recurrences has increased; combining various techniques may result in good local control with side effects that are acceptable for patients even after repeat radiotherapy. In recurrent and/or metastatic vaginal tumors brachytherapy alone and brachytherapy combined with teletherapy may be useful and effective methods of treatment.

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.

Piśmiennictwo / References

- Larson DM, Broste SK, Krawisz BR: Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 355–359.
- Yoney A, Yildirim C, Bati Y *et al.*: Low risk stage I endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Indian J Cancer* 2011; 48: 204–210.
- Kloetzer KH, Günther R, Wendt T: [The vaginal stump recurrence rate in endometrial carcinoma in relation to the target volume of postoperative HDR-afterloading brachytherapy]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 13–17.
- Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML *et al.*; PORTEC Study Group: Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e631–e638.
- Pötter R, Gerbaulet A, Haie-Meder C: Endometrial cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ *et al.* (eds.): *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. ESTRO, Brussels 2007: 365–401.
- Cihoric N, Tsikkinis A, Miguelez CG *et al.*: Portfolio of prospective clinical trials including brachytherapy: an analysis of the ClinicalTrials.gov database. *Radiat Oncol* 2016; 11: 48.
- Tewari KS, Sill MW, Monk BJ *et al.*: Prospective validation of pooled prognostic factors in women with advanced cervical cancer treated with chemotherapy with/without bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 5480–5487.
- Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA *et al.*: Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl): S101–S107.
- Ito H, Shigematsu N, Kawada T *et al.*: Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 154–161.
- Ito H, Kumagaya H, Shigematsu N *et al.*: High dose rate intracavitary brachytherapy for recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 927–932.
- Biedka M, Żmuda E: Możliwe zastosowanie radioterapii u pacjentek z rakiem jajnika. *Onkologia i Radioterapia* 2013; 3: 18–29.
- Abe A, Matoda M, Okamoto S *et al.*: Resection of the vaginal vault for vaginal recurrence of cervical cancer after hysterectomy and brachytherapy. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 137.
- Biedka M: The outcomes of radiotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016; 4: 461–468.
- Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E *et al.*: Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 250–256.
- Puthawala AA, Syed AMN, Fleming PA *et al.*: Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 1982; 50: 2810–2814.
- Russell AH, Koh WJ, Markette K *et al.*: Radical reirradiation for recurrent or second primary carcinoma of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 226–232.
- Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH: Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 2467–2471.
- Yahara K, Ohguri T, Imada H *et al.*: Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54: 322–329.
- Wakatsuki M, Ohno T, Yoshida D *et al.*: Intracavitary combined with CT-guided interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: introduction of the technique and a case presentation. *J Radiat Res* 2011; 52: 54–58.
- Dose and Volume Specification for reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. ICRU Report 38, 1985.
- Randall ME, Evans L, Greven KM *et al.*: Interstitial reirradiation for recurrent gynecologic malignancies: results and analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 23–31.
- Okazawa K, Yuasa-Nakagawa K, Yoshimura R *et al.*: Permanent interstitial re-irradiation with Au-198 seeds in patients with post-radiation locally recurrent uterine carcinoma. *J Radiat Res* 2013; 54: 299–306.
- Brabham JG, Cardenes HR: Permanent interstitial reirradiation with 198Au as salvage therapy for low volume recurrent gynecologic malignancies: a single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 417–422.
- Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P *et al.*: International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 250–255.
- Townamchai K, Lee L, Viswanathan AN: A novel low dose fractionation regimen for adjuvant vaginal brachytherapy in early stage endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 351–355.
- Nakano T, Kato S, Ohno T *et al.*: Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 2005; 103: 92–101.
- Firat S, Erickson B: Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213–220.
- Gelblum D, Mychalczak B, Almadrones L *et al.*: Palliative benefit of external-beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 36–41.
- Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS *et al.*: Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 847–851.
- Makarewicz R (ed.): *Brachyterapia HDR*. Via Medica, Gdańsk 2004.
- Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM *et al.*: Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3547–3556.
- Badakh DK, Grover AH: Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2009; 5: 24–30.
- Biedka M, Śpiewankiewicz B: Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach wywodzących się z narządów płciowych kobiet. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 215–225.
- Tran PT, Su Z, Hara W *et al.*: Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 504–511.
- Long HJ 3rd: Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2966–2974.
- Mabuchi S, Morishige K, Fujita M *et al.*: The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 200–204.
- Kasamatsu T, Onda T, Yamada T *et al.*: Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 89: 39–44.
- Louie K, Behrens BC, Kinsella TJ *et al.*: Radiation survival parameters of antineoplastic drug-sensitive and -resistant human ovarian cancer cell lines and their modification by buthionine sulfoximine. *Cancer Res* 1985; 45: 2110–2115.
- Guckenberger M, Bachmann J, Wulf J *et al.*: Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiat Oncol* 2010; 94: 53–59.
- Mollà, Escude L, Nouet P *et al.*: Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: an alternative to brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 118–124.
- Deodato F, Macchia G, Grimaldi L *et al.*: Stereotactic radiotherapy in recurrent gynecological cancer: a case series. *Oncol Rep* 2009; 22: 415–419.

Stefan Sajdak¹, Anna Markowska², Sandra Rehlis³, Inga Ludwin⁴

Histeroskopia w leczeniu oszczędzającym płodność w przypadkach rozrostów atypowych i wczesnego raka endometrium – korzyści i zagrożenia

Hysteroscopy in fertility-sparing treatment in cases of atypical hyperplasia and early endometrial cancer – benefits and risks

¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

³ Klinikum Fulda, Universitätsmedizin Marburg, Fulda, Germany

⁴ Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Kraków, Polska

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

¹ Department of Gynecological Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

² Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

³ Klinikum Fulda, Universitätsmedizin Marburg, Fulda, Germany

⁴ Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kraków, Poland

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

Streszczenie

Histeroskopia jest metodą wizualizacji jamy macicy, stosowaną jako procedura diagnostyczna, ale również terapeutyczna. Pozwala na diagnostykę przyczyn niepłodności (wady macicy, zrosty, nieprawidłowości ujść macicznych jajowodów), precyzyjne usunięcie nieprawidłowego endometrium, polipów macicy i mięśniaków podśluzówkowych, a także na ablację lub resekcję patologicznie zmienionego endometrium. Histeroskopię i wyłuszczenie macicy stosuje się w diagnostyce i leczeniu oszczędzającym płodność u kobiet przed 40. rokiem życia chcących zachować płodność, u których stwierdzono rozrost atypowy lub wczesnego raka endometrium w stopniu I G1. Następowo pacjentki leczone są gestagenami – octanem medroksyprogesteronu, octanem megestrolu albo uwalnianym z wkładki wewnątrzmacicznej lewonorgestrel. Kryteria wyłączenia w leczeniu oszczędzającym płodność stanowią: raki jasnokomórkowe lub surowicze w ocenie histologicznej, inwazja raka w mięśniówkę macicy oraz zmiany nowotworowe w przydatkach lub węzłach chłonnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Takie kryteria kwalifikacji pozwalają chorym na zajście w ciążę i urodzenie dziecka oraz następnie odpowiednie postępowanie onkologiczne po zakończonym leczeniu zachowawczym patologii endometrium. W badaniach klinicznych dotyczących histeroskopii przeprowadzanej w raku endometrium odnotowano rozsiew komórek raka do otrzewnej. Z niektórych badań wynika jednak, że jest to problem kontrowersyjny, gdyż zmniejszenie ciśnienia wewnątrzmacicznych poniżej 80, a najkorzystniej 50 mm Hg znacząco zmniejsza to prawdopodobieństwo.

Słowa kluczowe: histeroskopia, rak endometrium, leczenie oszczędzające płodność

Abstract

Hysteroscopy represents a method of uterine cavity visualization, used as both a diagnostic and also a therapeutic procedure. Hysteroscopy enables diagnosis of infertility causes (uterine defects, adhesions, changes in the uterine ostium of the oviducts), precise removal of abnormal endometrium, uterine polyps, submucosal myomas and ablation or resection of pathological endometrium. Hysteroscopy or curettage of the uterine cavity are used in diagnosis and fertility-sparing therapy in women of 40 years of age or younger with atypical hyperplasia or early endometrial cancer (FIGO grade I G1) who wish to preserve their fertility. These women undergo gestagen treatment: medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate or levonorgestrel released from an intrauterine device. Exclusion criteria for fertility-sparing treatment are as follows: clear cell carcinoma, papillary serous carcinoma, myometrial invasion or malignant changes

in the adnexa and lymph nodes identified by magnetic resonance imaging. Pregnancy and delivery of a child are possible when the above criteria are adhered to, which may then be followed by appropriate oncological procedures. Clinical studies on hysteroscopy for endometrial cancer have noted cancer cell dissemination within the peritoneum. Some studies indicate, however, that the problem is controversial: a decrease in intrauterine pressure below 80, and optimally 50 mm Hg, significantly reduces this risk.

Key words: hysteroscopy, endometrial cancer, fertility-sparing therapy

WSTĘP

Rak endometrium w ponad 90% przypadków rozpoznawany jest po menopauzie. Pozostałe 10% stwierdza się przed menopauzą, z czego 4–5% u kobiet przed 40. rokiem życia^(1,2). Podobne statystyki dotyczą Polski⁽³⁾. Standardowym leczeniem u tych kobiet jest wycięcie macicy z przydatkami z limfadenektomią lub bez niej; odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 93%. Pomimo dobrych rezultatów takiego leczenia pacjentki tracą możliwość reprodukcji⁽⁴⁾. Dla kobiet z rakiem endometrium chcących zachować płodność strategia bazująca na usuwaniu macicy z węzłami chłonnymi lub bez nich jest daleka od oczekiwań. W świetle wcześniejszych doniesień i opublikowanego konsensusu ESMO-ESGO-ESTRO leczenie oszczędzające macicę może być rozważane nie tylko w przypadku atypowej hiperplazji endometrium (*atypical hyperplasia*, AH), lecz także w przypadku raka endometrium G1 (*endometrial cancer*, EC)⁽⁴⁾. Ostatnio coraz częściej pojawiają się doniesienia o stosowaniu histeroskopii operacyjnej w leczeniu raka endometrium u tych kobiet. Rekomendacje ESMO-ESGO-ESTRO wspominają jedynie o roli histeroskopii w diagnostyce AH i EC⁽⁴⁾. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie zastosowania histeroskopii w aspekcie diagnostyki i leczenia oszczędzającego EC i AH wraz z omówieniem potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem histeroskopii.

HISTEROSKOPIA I INNE METODY DETEKCJI ROZROSTÓW I RAKA ENDOMETRIUM

Wczesne rozpoznanie raka lub – zanim się on pojawi – AH jest niewątpliwie kluczowe dla rozważenia opcji terapeutycznych bez usuwania macicy. U kobiet po menopauzie postępowanie diagnostyczne w kierunku EC zostało jasno sprecyzowane i dotyczy pacjentek z krwawieniami^(4,5). W przypadku kobiet przed menopauzą nieprawidłowe krwawienia maciczne (*abnormal uterine bleeding*, AUB) rzadko są związane z rakiem lub AH. Algorytm postępowania obejmuje szerokie spektrum przyczyn związanych i niezwiązanych z macicznymi nieprawidłowościami strukturalnymi. Rekomendacja do pobierania materiału do badania histologicznego jest ograniczona do kobiet z AUB z podwyższonym ryzykiem zmian złośliwych po wykluczeniu innych, łagodnych przyczyn przy użyciu ultrasonografii przezpochwowej. Stąd w praktyce wyselekcjonowane pacjentki z AUB po wykluczeniu zmian łagodnych

INTRODUCTION

Over 90% of cases, endometrial cancer is diagnosed after menopause. The remaining 10% of cases are detected in premenopausal women, of whom 4–5% are younger than 40 years^(1,2). Similar data are registered in Poland⁽³⁾. Removal of the uterus and the adnexa with or without lymphadenectomy is standard management; 5-year survival rates amount to 93%. Despite good outcomes, patients are deprived of the possibility to have children⁽⁴⁾. The strategy consisting in hysterectomy with or without lymphadenectomy is far from the expectations of women who wish to preserve their fertility. In light of previous reports and a published ESMO-ESGO-ESTRO consensus, uterus-sparing treatment can be considered not only in cases of atypical hyperplasia (AH), but also in G1 endometrial cancer (EC)⁽⁴⁾. Recently, reports about the use of operative hysteroscopy in endometrial cancer have been published more and more frequently. However, the ESMO-ESGO-ESTRO recommendations only mention the role of hysteroscopy in AH and EC diagnosis⁽⁴⁾. The aim of this paper is to present the application of hysteroscopy in diagnosis and fertility-sparing treatment of EC and AH and discuss potential benefits and risks associated with this procedure.

HYSTEROSCOPY AND OTHER METHODS FOR ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER DETECTION

Early detection of cancer or AH before cancer develops is undoubtedly a crucial aspect when uterus-sparing therapeutic options are considered. In postmenopausal women, the diagnostic workup to detect EC has been clearly specified and concerns women with bleeding^(4,5). In premenopausal women, abnormal uterine bleeding (AUB) is rarely associated with cancer or AH. The management algorithm involves a broad spectrum of causes associated and unassociated with uterine structural abnormalities. The recommendation to collect material for histological assessment is restricted to women with AUB and increased risk of malignancy after ruling out other, benign causes in transvaginal ultrasonography. In practice, therefore, selected patients with AUB, with excluded benign lesions, usually have uterine material collected in order to rule out malignancy⁽⁴⁾. Despite the fact that the basic benefit from the use of hysteroscopy is the possibility of targeted sampling from

przechodzą zazwyczaj pobieranie materiału z jamy macicy w celu wykluczenia zmian złośliwych⁽⁴⁾.

Mimo że podstawową korzyścią ze stosowania histeroskopii jest możliwość celowanego pobierania materiału z miejsc podejrzanych lub usunięcia zmiany w całości, w przypadku diagnostyki rozrostów i EC histeroskopia konkuruje w praktyce z metodami pobierania materiału „na ślepo”: biopsją ambulatoryjną przy użyciu sond Pipelle lub Vebra oraz tradycyjnym wyłyżeczkowaniem jamy macicy. Każda z tych metod ma swoje zalety i wady. Biopsja Pipelle jest rekomendowana jako pierwsza opcja diagnostyczna ze względu na najniższe koszty i brak wymagań sprzętowych przy stosunkowo zadowalającej czułości w diagnostyce rozrostów endometrium z atypią i EC. Wyłyżeczkowanie jamy macicy „na ślepo”, które wymaga znieczulenia ogólnego, choć ciągle szeroko stosowane, jest raczej wypierane przez celowane wyłyżeczkowanie towarzyszące histeroskopii⁽⁵⁾. Obie możliwości wyłyżeczkowania, bez histeroskopii lub z histeroskopią, są sugerowane przez ESMO-ESGO-ESTRO jako konieczne przy kwalifikacji pacjentek z EC oraz AH do leczenia zachowawczego⁽⁴⁾. Metoda biopsji ambulatoryjnej (Pipelle, Vebra) – jako mniej dokładna – nie jest rekomendowana w tych przypadkach. Podstawowy mankament metod pobierania materiału „na ślepo” (biopsja, wyłyżeczkowanie) to stosunkowo wysoki odsetek wyników fałszywie negatywnych. Szacuje się, że w około 10% przypadków wyłyżeczkowanie nie wykrywa obecności raka lub AH endometrium^(4,6). Dodatkowym mankamentem części procedur wykonywanych „na ślepo” jest odsetek procedur nieudanych technicznie⁽⁷⁾ lub takich, w których ilość pobranego materiału histologicznego nie pozwala na ustalenie rozpoznania⁽⁸⁾. Mimo opisanych wad metody te są często stosowane jako pierwsze u pacjentek z podejrzeniem EC. Histeroskopia natomiast jest zazwyczaj wykonywana przy podejrzeniu łagodnych zmian organicznych w jamie macicy, takich jak polipy lub mięśniaki podśluzówkowe. W tych przypadkach jej rola diagnostyczna jest współcześnie coraz mniejsza ze względu na postęp i wysoką dokładność tańszych i mniej inwazyjnych metod ultrasonograficznych, m.in. sonohisterografii⁽⁹⁾. Histeroskopia pozostaje metodą z wyboru w leczeniu polipów i mięśniaków podśluzówkowych^(10,11). Wyłyżeczkowanie jamy macicy w przypadku obu tych patologii jest obecnie uważane za nieodpowiednie⁽¹²⁾.

KRYTERIA KWALIFIKACJI RAKA ENDOMETRIUM DO LECZENIA OSZCZĘDZAJĄCEGO

Kandydatkami do leczenia są kobiety przed 40. rokiem życia chcące zachować płodność. Podstawą dopuszczalności takiego leczenia powinna być adekwatna diagnostyka histologiczna. Proponuje się leczenie hormonalne wsparte ściśle diagnostyką histologiczną i obrazową (*nuclear magnetic resonance*, NMR), ograniczając to postępowanie do wyspecjalizowanych centrów leczenia współpracujących z histopatologami wyspecjalizowanymi w zakresie ginekologii⁽⁴⁾.

suspicious regions or removal of whole lesions, in hyperplasia and EC diagnosis hysteroscopy competes with “blind” sampling methods, such as outpatient biopsy using Pipelle of Vebra devices and conventional uterine curettage. Each of these methods has its advantages and disadvantages. Pipelle biopsy is recommended as the first diagnostic test due to lower costs and low requirements associated with equipment with relatively satisfactory sensitivity in diagnosing endometrial hyperplasia with atypia and EC. “Blind” uterine curettage, which requires general anesthesia, is being replaced by targeted curettage during hysteroscopy, although it is still widely used⁽⁵⁾. Both curettage procedures, i.e. with and without hysteroscopy, are suggested by ESMO-ESGO-ESTRO as required during EC and AH patient selection for conservative treatment⁽⁴⁾. Outpatient biopsy (Pipelle, Vebra), being a less accurate method, is not recommended in these cases.

The major disadvantage of both “blind” sampling methods (biopsy and curettage) is a relatively high percentage of false negative results. It is estimated that cancer or AH are not detected in approximately 10% of curettage procedures^(4,6). Moreover, another disadvantage of some “blind” procedures is the percentage of technical failures⁽⁷⁾ or procedures in which the amount of collected material does not enable interpretation⁽⁸⁾. Despite these disadvantages, both methods are frequently used as initial tests in patients with suspected EC. Hysteroscopy, however, is usually performed when benign organic lesions in the uterus are suspected, i.e. polyps or submucosal myomas. In these cases, however, the diagnostic role of this modality is temporarily lower due to the advancement and high sensitivity of cheaper and less invasive ultrasound methods, e.g. sonohysterography⁽⁹⁾. Hysteroscopy remains the method of choice in the treatment of polyps and submucosal myomas^(10,11). Uterine curettage is currently considered inappropriate in these two conditions⁽¹²⁾.

ENDOMETRIAL CANCER SELECTION CRITERIA FOR FERTILITY-SPARING TREATMENT

Eligible candidates are women younger than 40 years of age who wish to preserve fertility. This type of treatment can be conducted provided that the histological diagnosis is adequate. It is proposed that hormonal therapy should be supported by histological and imaging (nuclear magnetic resonance, NMR) examinations, which limits this strategy to specialized centers collaborating with pathologists specializing in gynecology⁽⁴⁾.

Apart from histological diagnosis of AH or G1 endometrioid EC, the inclusion criteria for fertility-sparing treatment also encompass the result of magnetic resonance imaging that excludes myometrial invasion and adnexal or nodal lesions. According to Ricciardi *et al.*, a histological diagnosis of clear-cell carcinoma or serous endometrial cancer are exclusion criteria⁽¹³⁾.

Oprócz rozpoznania histologicznego AH lub endometrioidalnego EC w stopniu I G1 kryteria kwalifikacji do leczenia oszczędzającego płodność obejmują wynik rezonansu magnetycznego wykluczający inwazję w mięsień macicy, zmiany w przydatkach lub węzłach chłonnych. Według Ricciardiego i wsp. kryterium wyłączenia z leczenia oszczędzającego stanowi rozpoznanie histopatologiczne raka jasno-komórkowego albo surowiczego endometrium⁽¹³⁾.

W leczeniu zachowawczym oszczędzającym płodność po 6 miesiącach kuracji octanem medroksyprogesteronu (*medroxyprogesterone acetate*, MPA) lub octanem megestrolu (*megestrol acetate*, MA) bądź po użyciu wkładki uwalniającej lewonorgestrel odpowiedź na leczenie sprawdzana jest ponownie poprzez wyłyżeczkowanie macicy. Według metaanaliz częstość całkowitych odpowiedzi to 75%. Częstość nawrotów jest niestety wysoka – od 30 do 40%. Odsetek urodzeń wynosi 28%, a przy wspomaganii technologii reprodukcyjnych – 39%. Kobiety są informowane, że takie postępowanie konserwatywne nie jest standardowe, więc w razie niepowodzenia terapii lub po urodzeniu dziecka powinny zostać poddane operacji wycięcia macicy. W wybranych przypadkach (po analizie wieku i ryzyka genetycznego) można pozostawić przydatki⁽⁴⁾.

HISTEROSKOPOWA RESEKCJA Wczesnego RAKA ENDOMETRIUM

Falcone i wsp. zastosowali histeroskopową resekcję wczesnego EC (IA G1 i G2) u 28 kobiet przed 40. rokiem życia chcących zachować płodność⁽¹⁴⁾. Autorzy uważają, że resekcja histeroskopowa pozwala na precyzję niemożliwą do uzyskania w przypadku innych metod diagnostycznych. Procedura ta umożliwia usunięcie guza, przylegającego endometrium i myometrium znajdującego się pod guzem. Po 6-miesięcznej terapii MPA i MA ocenę wyników leczenia przeprowadzono także przy użyciu histeroskopu. Wyniki dotyczące całkowitej remisji i odsetek urodzeń dzieci o czasie (46,4%) nie różniły się od uzyskanych metodą wyłyżeczkowania macicy. Opcje konserwatywnego prowadzenia wczesnych EC i AH przy użyciu histeroskopii u kobiet chcących zachować płodność prezentują również inne prace, których wyniki są podobne do przedstawionych^(13,15,16).

RYZYKO LECZENIA RAKA ENDOMETRIUM Z UŻYCIEM HISTEROSKOPII

Według Parka leczenie oszczędzające wczesnego EC przy użyciu histeroskopii jest „mieczem o dwóch ostrzach” – ma zalety i wady⁽¹⁷⁾. Zaletami są dokładność diagnostyczna i skuteczność terapeutyczna. Jednak histeroskopia może powodować rozsiew nowotworu do jamy otrzewnej przez medium rozszerzające macicę. Może też uszkodzić podstawową warstwę endometrium lub spowodować uszkodzenia termiczne⁽¹⁸⁾. Istotnym elementem w procesie ewentualnego rozsiewu komórek endometrium w jamie otrzewnej

In conservative fertility-sparing management, treatment response is re-evaluated in curettage 6 months after medroxyprogesterone acetate (MPA) or megestrol acetate (MA) therapy or after the use of a uterine device with levonorgestrel. According to data from meta-analyses, the rate of complete responses is 75%. The rate of relapse is unfortunately high – from 30 to 40%. The percentage of births is 28%, and 39% with assisted reproductive technology. Patients are informed that this conservative management is not standard treatment and that they should undergo hysterectomy upon delivery or in the case of treatment failure. In selected cases (after age and genetic risk analysis), the adnexa can be preserved⁽⁴⁾.

HISTEROSKOPIA RESEKCJA Wczesnego RAKA ENDOMETRIUM

Falcone *et al.* applied hysteroscopic resection of early EC (IA G1 and G2) in 28 women younger than 40 years of age who wished to preserve fertility⁽¹⁴⁾. The authors believe that hysteroscopic resection guarantees accuracy that is impossible to obtain with other diagnostic methods. This procedure enables resection of a tumor, adhering endometrium and myometrium under the tumor. After a 6-month therapy with MPA and MA, outcomes were evaluated also using a hysteroscope. The results indicating complete remission and term birth rate (46.4%) were not different from outcomes obtained with uterine curettage. The options of conservative management of early EC and AH using hysteroscopy in women wishing to preserve fertility are also presented by other authors who report similar results^(13,15,16).

RISK ASSOCIATED WITH HISTEROSCOPIA ENDOMETRIAL CANCER TREATMENT

In Park's opinion, fertility-sparing EC treatment using hysteroscopy is a “double-edged sword,” i.e. it has both advantages and disadvantages⁽¹⁷⁾. Diagnostic accuracy and therapeutic efficacy can be listed as advantages. However, hysteroscopy can induce cancer dissemination within the peritoneal cavity via the distention medium. It can also injure the basal endometrial layer or cause thermal damage⁽¹⁸⁾. A significant element in the process of potential endometrial cancer cell dissemination within the peritoneum is a reduction in the intrauterine pressure during hysteroscopy. A decrease in the pressure to 80 mm Hg significantly reduces the risk of this complication and maintaining the value below 50 mm Hg eliminates it completely. The analysis of 9 studies involving 1,015 patients with EC diagnosed using hysteroscopy or uterine curettage and biopsy has revealed an increased risk of cancer cell dissemination within the peritoneal cavity (odds ratio, OR 1.78)⁽¹⁸⁾. This opinion is shared by Revel *et al.*⁽¹⁹⁾ These authors wonder, however, whether EC cells reach the peritoneal cavity due to hysteroscopy or via other

jest zmniejszenie ciśnienia wewnątrzmacicznego podczas histeroskopii. Zmniejszenie ciśnienia do 80 mm Hg znacznie ogranicza ryzyko tego powikłania, a nieprzekraczanie 50 mm Hg prawie całkowicie je eliminuje. Analiza 9 badań obejmująca 1015 pacjentek ze stwierdzonym EC diagnozowanych z użyciem histeroskopii lub wyłyżeczkowania macicy i biopsji wykazała zwiększone ryzyko rozszewienia komórek raka w otrzewnej (*odds ratio*, OR 1,78)⁽¹⁸⁾. Podobną opinię prezentują Revel i wsp.⁽¹⁹⁾ Autorzy zastanawiają się jednak, czy komórki EC były obecne w jamie otrzewnej wskutek histeroskopii, czy też znalazły się tam za sprawą innych mechanizmów oraz czy komórki te mają znaczenie prognostyczne. Ponad 4-letnie francuskie obserwacje 29 pacjentek z rozpoznaniem EC w stopniach zaawansowania IA, IB, II i III wykazały, że histeroskopia nie wpływała na podwyższenie stopnia zaawansowania klinicznego raka ani nie powodowała wszczepiania się komórek raka do otrzewnej⁽²⁰⁾.

To, czy ewentualny pasaż komórek nowotworowych może mieć znaczący wpływ na przeżywalność pacjentek, pozostaje kwestią do dalszych badań. Pasaż komórek raka mógł być powodem zmiany stopniowania nowotworu według FIGO. Obecnie jednak zmiany wprowadzone w klasyfikacji FIGO 2009 są zgodne z wieloma doniesieniami, w których stwierdza się, że pozytywna cytologia otrzewnowa może wpływać na przeżywalność tylko tych chorych, u których rak nacieka już przydatki lub otrzewną bądź zajmuje węzły chłonne. Stąd uważa się, iż dodatnia cytologia nie jest samodzielnym czynnikiem rokowniczym i jako taka nie pogarsza rokowania. Mimo opisanych wątpliwości rozsądne wydaje się ograniczenie ryzyka pasażu komórek nowotworowych do jamy otrzewnowej przez stosowanie niskich ciśnień podczas histeroskopii.

PODSUMOWANIE

Ciągle dysponujemy zbyt małą liczbą badań, by stwierdzić, czy histeroskopia jest bezpieczną metodą leczenia wczesnych postaci EC u kobiet chcących zachować płodność. Potrzebne są duże prospektywne badania, które pozwolą dokładnie określić wpływ potencjalnego pasażu komórek nowotworowych na rokowanie pacjentek z EC diagnozowanych i leczonych tą metodą. Wszystkie chore z EC kwalifikowane do leczenia oszczędzającego przy użyciu progestagenów powinny zostać poinformowane, że nie jest to postępowanie standardowe⁽⁴⁾. W przypadku stosowania histeroskopii wszystkie zagrożenia, włącznie z ryzykiem rozszewienia nowotworowego, powinny być w pełni uwzględnione przy uzyskiwaniu świadomej zgody na leczenie. Aktualne rekomendacje europejskie w zakresie postępowania oszczędzającego bazują na konsensusie, który – jak podkreślają ich autorzy – oparto na dowodach o najniższym poziomie wiarygodności (badania retrospektywne, opisy serii przypadków, opinie ekspertów)⁽⁴⁾. W konsensusie tym nie zajęto stanowiska na temat zasadności i bezpieczeństwa stosowania histeroskopii w leczeniu EC.

mechanisms and whether these cells have a prognostic value. Over 4-year French observations of 29 patients with diagnosed grade IA, IB, II and III EC have demonstrated that hysteroscopy does not increase the stage of cancer clinical advancement or cause cancer cell implants in the peritoneal cavity⁽²⁰⁾.

Whether the possible transition of cancer cells into the peritoneum can affect patient survival remains a matter to be evaluated in future studies. This transition could cause a change in cancer stage according to the FIGO classification. Currently, however, changes introduced to the FIGO classification in 2009 are in line with numerous reports stating that positive peritoneal cytology can affect survival only in patients with infiltrations within the adnexa or peritoneum, or with involved lymph nodes. It is therefore assumed that positive cytology is not an independent prognostic factor and, as such, does not deteriorate prognosis. Despite these doubts, it seems reasonable to limit the risk of cancer cell transition to the peritoneal cavity by maintaining low pressure during hysteroscopy.

CONCLUSION

There is still too little evidence to unambiguously claim that hysteroscopy is a safe method in the treatment of early EC in women who wish to preserve fertility. Large prospective studies are needed to precisely determine the influence of potential cancer cell transition on prognosis in patients with EC diagnosed and treated hysteroscopically. All patients with EC eligible for fertility-sparing treatment with progestogens should be informed that this is not standard management⁽⁴⁾. In the case of the use of hysteroscopy, all risks, including the risk of cancer dissemination, should be fully acknowledged when obtaining informed consent. Current European recommendations on fertility-sparing management are based on the consensus which, as underlined by other authors, has been prepared using evidence of the lowest level (retrospective studies, case report series, expert opinions)⁽⁴⁾. This consensus does not mention any opinion about the validity and safety of hysteroscopy in EC treatment.

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.

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

- De Marzi P, Bergamini A, Luchini S *et al.*: Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer: safety and efficacy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 1178–1182.
- Lee NK, Cheung MK, Shin JY *et al.*: Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662.
- Banas T, Juszczak G, Pityński K *et al.*: Incidence and mortality rates in breast, corpus uteri, and ovarian cancers in Poland (1980–2013): an analysis of population-based data in relation to socioeconomic changes. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5521–5530.
- 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.
- Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1006–1026.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Uterine neoplasms. Version 1.2017 – November 21, 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA *et al.*: Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG* 2017; 124: 231–240.
- Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E *et al.*: Sampling in atypical endometrial hyperplasia: which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 692–701.
- Ludwin A, Pityński K, Szczudrawa A *et al.*: [Value of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in postmenopausal patient with persistent abnormal ultrasonographic images after endometrial curettage with normal histological results]. *Ginekol Pol* 2003; 74: 786–792.
- Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W *et al.*: The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 23–25.
- Ludwin A, Ludwin I, Pityński K *et al.*: Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 672–685.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS *et al.*; FIGO Working Group on Menstrual Disorders: FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
- Ricciardi E, Maniglio A, Frega R *et al.*: Fertility-sparing treatment of endometrial cancer precursors among young women: a reproductive point of view. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1934–1937.
- Falcone F, Laurelli G, Losito S *et al.*: Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e2.
- Pronin SM, Novikova OV, Andreeva JY *et al.*: Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1010–1014.
- Gallo ID, Yap J, Rajkhowa M *et al.*: Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e1–266.e12.
- Park JY: Hysteroscopy in fertility-sparing management for early endometrial cancer: a double-edged sword. *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e16.
- Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S *et al.*: Intraoperative dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 261–267.
- Revel A, Tsafirir A, Anteby SO *et al.*: Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 280–284.
- Aumiphin J, Crochet P, Knight S *et al.*: Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens. *Anticancer Res* 2016; 36: 4341–4345.

Dobrosława L. Sikora-Szcześniak¹, Grzegorz Szcześniak², Wacław Sikora¹

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła szerokiego macicy – przegląd literatury i opis przypadku

Leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus – a literature review and case report

¹ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, Radom, Polska. Kierownik Oddziału: lek. Mieczysław Szatanek

² Oddział Chirurgii Ogólnej, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, Radom, Polska. Kierownik Oddziału: dr n. med. Robert Rojewski

Adres do korespondencji: Wacław Sikora, Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, ul. Tochtermana 1, 26-610 Radom, tel.: +48 48 361 51 95, e-mail: sikorawa@wp.pl

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital, Radom, Poland. Head of Department: Mieczysław Szatanek, MD

² Department of General Surgery, Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital, Radom, Poland. Head of Department: Robert Rojewski, MD, PhD

Correspondence: Wacław Sikora, Department of Gynecology and Obstetrics, Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital, Tochtermana 1, 26-610 Radom, Poland, tel.: +48 48 361 51 95, e-mail: sikorawa@wp.pl

Streszczenie

Wstęp: Mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła szerokiego macicy występuje niezwykle rzadko, najczęściej u kobiet po menopauzie. **Cel pracy:** Przegląd piśmiennictwa na temat występowania mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego i prezentacja przypadku mięśniakomięsaka gładkokomórkowego lewego więzadła szerokiego. **Materiał i metody:** Dokonano analizy dostępnych publikacji zawierających opisy przypadków mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego macicy. Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 57-letniej pacjentki operowanej na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Szpitala Rejonowego w Lipsku n. Wisłą. Uwzględniono również wcześniejsze leczenie operacyjne i leczenie onkologiczne po wykonanej operacji, a także leczenie neurochirurgiczne z powodu przerzutów nowotworowych. **Wyniki:** W bazie PubMed do 28.08.2016 r. opublikowanych zostało 27 prac z opisem 28 przypadków mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego. W prezentowanym przypadku chora została skierowana do oddziału z rozpoznaniem guza jajnika lewego. Drogą laparotomii wykonano wycięcie guza przymacicza lewego i przydatków lewych. Jajnik prawy wycięto w możliwym do usunięcia fragmencie. Usunięto wyrostek robaczkowy i sieć większą. Rozpoznanie histopatologiczne (guz przymacicza lewego): *Leiomyosarcoma* G2. Leczenie kontynuowano w Poradni Onkologicznej, w Centralnym Szpitalu Klinicznym WAM w Warszawie (w Klinice Neurochirurgii), a następnie w Klinice Radioterapii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Pacjentka zmarła po 26 miesiącach od operacji. **Wnioski:** Ustalenie rozpoznania mięśniakomięsaka więzadła szerokiego w okresie przedoperacyjnym jest bardzo trudne. Po leczeniu chirurgicznym – ze względu na agresywny przebieg tego schorzenia – konieczne jest prowadzenie badań kontrolnych z wykorzystaniem diagnostyki obrazowej.

Słowa kluczowe: mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła szerokiego macicy, więzadło szerokie, nowotwór więzadła szerokiego

Abstract

Introduction: Leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus occurs extremely rarely, usually in postmenopausal women. **Objective:** A literature review on the occurrence of leiomyosarcoma of the broad ligament and the presentation of a case of leiomyosarcoma of the left broad ligament. **Material and methods:** Available publications containing case reports regarding leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus were analyzed. Medical records of a 57-year-old patient who underwent surgery at the Department of Gynecology and Obstetrics of the District Hospital in Lipsko n. Wisła, Poland, were analyzed retrospectively. Earlier surgical treatment and postoperative oncological treatment as well as neurosurgical treatment due to metastasis were also taken into account. **Results:** In the PubMed database 27 papers reporting 28 cases of leiomyosarcoma of the broad ligament had been published by 28.08.2016. In the case presented in this paper the patient was referred to the department with a diagnosis of left ovarian tumor. A left parametrial and adnexal tumor was removed via laparotomy. The right ovary was excised to the extent that was possible. The appendix and greater omentum were removed.

Histopathological diagnosis (tumor of the left parametrium): *Leiomyosarcoma* G2. The treatment was continued at a cancer clinic, at the Central Teaching Hospital of the Military Medical Academy in Warsaw (at the Department of Neurosurgery) and subsequently at the Department of Radiotherapy of the Holy Cross Cancer Center in Kielce, Poland. The patient died 26 months after the operation. **Conclusions:** The diagnosis of leiomyosarcoma of the broad ligament in the preoperative period is very difficult. After surgical treatment follow-up diagnostic imaging is necessary due to the aggressive course of the disease.

Key words: leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus, broad ligament, broad ligament tumor

WSTĘP

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy to najczęściej (0,67/100 000 kobiet) występujący mięsak macicy⁽¹⁾. W więzadle szerokim macicy nowotwór ten występuje niezwykle rzadko, a jego przebieg jest bardzo agresywny⁽²⁻⁴⁾. Zwykle choroba rozwija się u kobiet po menopauzie, rzadko – w okresie rozrodczym⁽³⁾. Według kryteriów Gardnera mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła szerokiego jako guz pierwotny w tej lokalizacji stwierdzany jest wówczas, gdy jego masa jest całkowicie oddzielona od macicy i przydatków^(5,6).

Przeglądu piśmiennictwa dokonano po określeniu zbioru publikacji za pomocą słów kluczowych. W zbiorze publikacji (tab. 1) umieszczono wszystkie prace – od najnowszej począwszy – zawierające dane na temat omawianego schorzenia. Po przeanalizowaniu bazy PubMed (stan na 28.08.2016 r.) stwierdzono 28 opisanych przypadków.

W kolejnych publikacjach (od roku 1968) autorzy podawali następujące liczby opisanych przypadków mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego: El-Idrissi i Fadli⁽⁷⁾ – 13, Mirsadraee i wsp.⁽⁸⁾ – 16, Chaichian i wsp.⁽⁵⁾ – 23, Nishat i wsp.⁽⁶⁾ – 24.

Przedoperacyjne ustalenie rozpoznania mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego macicy jest trudne, szczególnie gdy nowotwór osiąga duże rozmiary, dlatego przed zabiegiem podejrzewano tę chorobę tylko w dwóch opisanych przypadkach. Wpływ na to mają: rzadkie występowanie omawianego nowotworu, niespecyficzne objawy kliniczne manifestujące się dopiero w związku z efektem masy oraz – w diagnostyce obrazowej – podobieństwo do guzów jajnika. Stąd w wielu przypadkach przedoperacyjnie ustalano rozpoznanie nowotworu jajnika⁽⁹⁻¹²⁾.

Leczenie mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego macicy jest prowadzone na podstawie kryteriów stosowanych w leczeniu mięsaka gładkokomórkowego macicy^(3,13).

CELE PRACY

Celami pracy były:

- przegląd piśmiennictwa, w którym przedstawiono przypadki występowania mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego macicy;
- prezentacja i omówienie przypadku mięśniakomięsaka gładkokomórkowego lewego więzadła szerokiego macicy.

INTRODUCTION

Leiomyosarcoma is the most common sarcoma of the uterus (0.67/100,000 women)⁽¹⁾. This cancer occurs very rarely in the broad ligament of the uterus and its course is very aggressive⁽²⁻⁴⁾. The disease usually develops in postmenopausal women and it is rare in women of childbearing age⁽³⁾. According to Gardner's criteria leiomyosarcoma of the broad ligament is diagnosed as a primary tumor in this location if it is completely separated from the uterus and the adnexa^(5,6).

A literature review was conducted after a set of publications was determined based on key words. The set of publications (Tab. 1) included all papers containing data on the disease in question, starting from the most recent work. After the PubMed database (as of 28.08.2016) was analyzed, 28 reported cases were found.

In the consecutive publications (starting from 1968) the authors provided the following numbers of reported cases of leiomyosarcoma of the broad ligament: El-Idrissi and Fadli⁽⁷⁾ – 13, Mirsadraee *et al.*⁽⁸⁾ – 16, Chaichian *et al.*⁽⁵⁾ – 23, Nishat *et al.*⁽⁶⁾ – 24.

Preoperative diagnosis of leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus is difficult, especially if the tumor is large; therefore, this disease was suspected only in two reported cases. This is due to the fact that this cancer is rare and the clinical symptoms are non-specific, starting to manifest themselves only due to mass effect and that it is similar to ovarian tumors in diagnostic imaging. For this reason in many cases ovarian cancer was diagnosed preoperatively⁽⁹⁻¹²⁾. The treatment of leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus is based on the criteria used for the treatment of leiomyosarcoma of the uterus^(3,13).

OBJECTIVES

This work had the following objectives:

- review of literature containing leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus case reports;
- presentation and discussion of a case of leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus.

MATERIAL AND METHODS

Available literature containing case reports regarding leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus were

Nr No.	Autor Author	Rok Year	Wiek pacjentki (lata) Age (years)	Lokalizacja guza Location of tumor	Rozpoznanie przedoperacyjne Preoperative diagnosis	Leczenie operacyjne początkowe Surgery, initial treatment	Leczenie uzupełniające Adjuvant therapy	Dodatkowe informacje Additional information
28	Chaichian i wsp. ⁽⁵⁾ Chaichian et al. ⁽⁵⁾	2016	55	Prawostronna Right	Guz przestrzeni zaotrzewnowej Retroperitoneal tumor	TAH + BSO + OM + PLN + PAND	RT, CT	NED >9 miesięcy NED >9 months
27	Nishat i wsp. ⁽⁶⁾ Nishat et al. ⁽⁶⁾	2015	58	Lewostronna Left	Rak jajnika Ovarian cancer	BSO + OM + PLN + PAND	-	TAH – przed 15 laty TAH – before 15 years
26	Gupta i wsp. ⁽³⁾ Gupta et al. ⁽³⁾	2015	41	Lewostronna Left	Guz przydatków Adnexal tumor	TAH + BSO	RT, CT	Obecnie żyje Presently alive
25	Makihara i wsp. ⁽²⁾ Makihara et al. ⁽²⁾	2014	61	?	Rak jajnika BLLMS Ovarian cancer BLLMS	Resekcja (?) mięśniakomięsaka więzadła szerokiego Resection (?) of broad ligament LMS	?	NA
24	Akhavan ⁽¹⁶⁾ Akhavan ⁽¹⁶⁾	2013	60	Prawostronna Right	?	TAH + BSO	RT	Nawrót po 5 latach od operacji + CT Recurrence 5 years after surgery + CT
23	Kolusari i wsp. ⁽¹⁴⁾ Kolusari et al. ⁽¹⁴⁾	2009	35	?	Guz miednicy mniejszej Pelvic mass	TAH + BSO + OM + PLN + PAND	RT, CT	NED >12 miesięcy NED >12 months
22	Duhan i wsp. ⁽¹⁹⁾ Duhan et al. ⁽¹⁹⁾	2009	45	Lewostronna Left	NA	TAH + BSO + OM	CT	NED >15 miesięcy NED >15 months
21	Papachatzopoulos i wsp. ⁽⁴⁾ Papachatzopoulos et al. ⁽⁴⁾	2009	38	?	Mięśniak macicy Myoma uteri	TAH + BSO	-	8 miesięcy, DOD 8 months, DOD
20	Stita i wsp. ⁽²⁶⁾ Stita et al. ⁽²⁶⁾	2008	52	Prawostronna Right	Rak jajnika BLLMS Ovarian cancer BLLMS	TAH + BSO	-	NED >42 miesięcy NED >42 months
19	Mirsadraee i wsp. ⁽⁸⁾ Mirsadraee et al. ⁽⁸⁾	2008	26	Lewostronna Left	Potworniak jajnika Teratoma ovarii	LSO + częściowa OM LSO + partial OM	-	Ciąża – poród przez cięcie cesarskie. NED >3 lat Pregnancy – birth by caesarean section. NED >3 years
18	Ben Amara i wsp. ⁽¹²⁾ Ben Amara et al. ⁽¹²⁾	2007	49	Prawostronna Right	Rak jajnika Ovarian cancer	TAH + BSO + OM + appendektomia TAH + BSO + OM + appendectomy	-	3 miesiące, DOD 3 months, DOD
17	Falconi i wsp. ⁽²⁷⁾ Falconi et al. ⁽²⁷⁾	2006	52	Prawostronna Right	NA	TAH + BSO	NA	AWD >117 miesięcy AWD >117 months
16	Murialdo i wsp. ⁽¹³⁾ Murialdo et al. ⁽¹³⁾	2005	53	Prawostronna Right	Nowotwór macicy Uterine tumor	TAH + BSO + OM	-	NED >13 miesięcy NED >13 months
15	El-Idrissi i Fadli ⁽⁷⁾ El-Idrissi and Fadli ⁽⁷⁾	2004	52	Prawostronna Right	NA	TAH + BSO	-	3 miesiące, DOD 3 months, DOD
14	Kir i wsp. ⁽²⁸⁾ Kir et al. ⁽²⁸⁾	2003	35	?	NA	TAH + BSO + PLN	-	NA
13	Shah i wsp. ⁽¹¹⁾ Shah et al. ⁽¹¹⁾	2003	87	Prawostronna Right	Rak jajnika Ovarian cancer	TAH + BSO + OM	-	2 miesiące, DOD 2 months, DOD
12	Agarwal i wsp. ⁽¹⁸⁾ Agarwal et al. ⁽¹⁸⁾	2003	55	Prawostronna Right	NA	TAH + BSO	CT	NED >12 miesięcy NED >12 months

Tab. 1. Mięśniakomięsak gładkocomórkowy więzadła szerokiego macicy – przegląd literatury
 Tab. 1. Review of literature of broad ligament leiomyosarcoma cases

Nr No.	Autor Author	Rok Year	Wiek pacjentki (lata) Age (years)	Lokalizacja guza Location of tumor	Rozpoznanie przedoperacyjne Preoperative diagnosis	Leczenie operacyjne początkowe Surgery, initial treatment	Leczenie uzupełniające Adjuvant therapy	Dodatkowe informacje Additional information
11	Pekin i wsp. ⁽¹⁰⁾ Pekin et al. ⁽¹⁰⁾	2000	56	Prawostronna Right	Nowotwór jajnika Ovarian tumor	TAH + BSO		Reoperacja po roku + RT. NED >12 miesięcy Reoperation after a year + RT. NED >12 months
10	Cheng i wsp. ⁽²⁹⁾ Cheng et al. ⁽²⁹⁾	1995	59	Prawostronna Right	NA	TAH + BSO	-	NED >12 miesięcy NED >12 months
9	Lee i wsp. ⁽⁹⁾ Lee et al. ⁽⁹⁾	1991	65	Lewostronna Left	Mięśniak macicy Myoma uteri	Histerektomia subtotalna + BSO Subtotal hysterectomy + BSO	CT	30 miesięcy, DOD 30 months, DOD
8	Lee i wsp. ⁽⁹⁾ Lee et al. ⁽⁹⁾	1991	36	Lewostronna Left	Rak jajnika Ovarian cancer	TAH + BSO	RT, CT	AWD >33 miesięcy AWD >33 months
7	Shimm i McDonough ⁽³⁰⁾ Shimm and McDonough ⁽³⁰⁾	1987	31	Prawostronna Right	NA	Resekcja mięśniakomięsa- saka więzadła szerokiego. Cięża Resection of broad ligament LMS. Pregnant	RT, CT	30 miesięcy od diagnozy do rozpoznania przerzutów 30 months from diagnosis to distant metastases
6	Herbold i wsp. ⁽³¹⁾ Herbold et al. ⁽³¹⁾	1983	73	Lewostronna Left	NA	TAH + BSO	-	1 miesiąc, DOD 1 month, DOD
5	Raj-Kumar ⁽³²⁾ Raj-Kumar ⁽³²⁾	1982	70	Lewostronna Left	NA	Resekcja mięśniakomięsa- saka więzadła szerokiego Resection of broad ligament LMS	-	NED >24 miesięcy NED >24 months
4	Di Domenico i wsp. ⁽³³⁾ Di Domenico et al. ⁽³³⁾	1982	48	Lewostronna Left	NA	TAH + BSO	-	NED >24 miesięcy NED >24 months
3	Weed i Podger ⁽³⁴⁾ Weed and Podger ⁽³⁴⁾	1976	50	Lewostronna Left	NA	TAH + BSO	CT	19 miesięcy, DOD 19 months, DOD
2	Ullmann i Roumell ⁽³⁵⁾ Ullmann and Roumell ⁽³⁵⁾	1973	50	Lewostronna Left	NA	TAH + BSO	RT, CT	7 miesięcy, DOD 7 months, DOD
1	Lowell i Karsh ⁽³⁶⁾ Lowell and Karsh ⁽³⁶⁾	1968	50	Prawostronna Right	NA	TAH + BSO	-	NED >12 miesięcy NED >12 months

TAH – całkowita histerektomia brzuszna; **BSO** – obustronna resekcja jajowodów i jajników; **OM** – resekcja sieci większej; **PLN** – limfadenektomia miedniczna; **PAND** – limfadenektomia paraaortalna; **CT** – chemioterapia; **RT** – radioterapia; **BLLMS** – mięśniakomięsak więzadła szerokiego; **AWD** – żyje z chorobą; **DOD** – zmarła z powodu choroby; **NED** – brak objawów choroby; **NA** – nieadekwatne.
TAH – total abdominal hysterectomy; **BSO** – bilateral salpingo-oophorectomy; **OM** – omentectomy; **PLN** – pelvic lymphadenectomy; **PAND** – paraaortic lymph node dissection; **CT** – chemotherapy; **RT** – radiotherapy; **BLLMS** – broad ligament leiomyosarcoma; **AWD** – alive with disease; **DOD** – dead of disease; **NED** – no evidence of disease; **NA** – not applicable.

Tab. 1. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy więzadła szerokiego macicy – przegląd literatury (cd.)

Tab. 1. Review of literature of broad ligament leiomyosarcoma cases (cont.)

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono analizę dostępnego piśmiennictwa zawierającego opisy przypadków mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego macicy. W bazie PubMed do 28.08.2016 r. opublikowanych zostało 27 prac spełniających to kryterium; opisywały one 28 przypadków mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego.

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 57-letniej pacjentki operowanej na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Szpitala Rejonowego w Lipsku n. Wisłą.

analyzed. In the PubMed database 27 papers matching this criterion had been published by 28.08.2016. They reported 28 cases of leiomyosarcoma of the broad ligament.

Medical records of a 57-year-old patient who underwent surgery at the Department of Gynecology and Obstetrics of the District Hospital in Lipsko n. Wisłą, Poland, were analyzed retrospectively. Earlier surgical treatment conducted at a different department, consultations and further treatment in a cancer clinic as well as neurosurgical treatment and radiotherapy due to metastasis were also taken into account.

Uwzględniono również wcześniejsze – przeprowadzone w innym oddziale – leczenie operacyjne, a także konsultacje i dalsze leczenie w Poradni Onkologicznej oraz leczenie neurochirurgiczne i radioterapię z powodu przerzutów nowotworowych.

PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Podstawowe informacje o wynikach diagnostyki przedoperacyjnej i sposobach leczenia pacjentek opisanych w piśmiennictwie przedstawiono w tab. 1. Tabela jest modyfikacją wzorowaną na oryginalnych tabelach zamieszczonych w literaturze^(5,6,8).

Tylko 7 z 28 chorych (25,0%) było w okresie rozrodczym. Przedoperacyjnie mięśniakomięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego podejrzewano zaledwie w 2 przypadkach (7,1%). Operacje rozległe (histerektomia) zostały wykonane u 25 kobiet (89,3%), w tym u 1 pacjentki (3,6%) przed 15 laty.

Terapia adiuwantowa – radioterapia (RT) + chemioterapia (CT) oraz RT lub CT – została zastosowana u 12 chorych (42,9%). RT i CT uzupełniająca wdrożono w 7 przypadkach (25,0%). U jednej z tych pacjentek CT zastosowano z powodu nawrotu po 5 latach. Uzupełniająca CT została wdrożona u 4 osób (14,3%). Uzupełniająca RT zastosowano u jednej chorej (3,6%), reoperowanej po roku od operacji pierwotnej.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięciosiedmioletnia chora została przyjęta na oddział 22 sierpnia 1997 roku z rozpoznaniem guza jajnika lewego.

Badanie podmiotowe: Pierwsza miesiączka w 16. roku życia, ostatnia – w 51. Pacjentka rodziła dwukrotnie, drogami natury. W wieku 52 lat (w innym oddziale) przeszła operację wycięcia macicy bez przydatków z powodu mięśniaka trzonu macicy.

Badanie histopatologiczne (Wojewódzki Szpital Zespolony w Radomiu, Zakład Patomorfologii): Opis makroskopowy: macica bez przydatków z podsurowiczym guzkiem o wymiarach 40 × 30 × 45 mm. Trzon macicy (nr badania 389232): *Leiomyoma subserosum corporis uteri. Endometrium in stadio proliferationis*. Szyjka macicy (nr badania 389233): *Erosio glandularis in statu epidermisationis cum inflammatione*.

Chora od kilku miesięcy odczuwała dolegliwości bólowe w okolicy podbrzusza. Leczyła się z powodu nadciśnienia tętniczego.

Badanie przedmiotowe, we wzornikach: Stan po histerektomii. Pochwa bez zmian patologicznych. Treść surowicza.

Badanie zestawione: W miednicy mniejszej po stronie lewej badalny guz o średnicy około 90 mm, o litej strukturze i nierównej powierzchni.

Badanie ultrasonograficzne (USG) ginekologiczne przezpochwowe: W miednicy mniejszej po stronie lewej

LITERATURE REVIEW

Basic information on the results of preoperative diagnostic investigation and methods of treatment of patients reported in the literature are presented in Tab. 1. The table is a modified version of the original tables published in the literature^(5,6,8).

Only 7 out of 28 patients (25.0%) were of childbearing age. Leiomyosarcoma of the broad ligament was suspected preoperatively in only 2 cases (7.1%). Extensive surgery (hysterectomy) was performed in 25 women (89.3%), including in 1 patient (3.6%) 15 years earlier.

Adjuvant therapy – radiotherapy (RT) + chemotherapy (CT) and RT or CT – was used in 12 patients (42.9%). Adjuvant RT and CT were used in 7 cases (25.0%). In one of these patients CT was used after 5 years due to disease recurrence. Adjuvant CT was applied in 4 individuals (14.3%). Adjuvant RT was used in one patient (3.6%) who underwent repeat surgery one year after the original surgery.

CASE REPORT

A 57-year-old patient was admitted to the department on 22 August 1997 with a diagnosis of left ovarian tumor.

Physical examination: The first menstrual period at 16 years of age, last at 51. The patient gave birth twice (natural labor). At 52 the patient underwent hysterectomy without appendectomy due to endometrial myoma (at a different department).

Histopathological examination (Provincial Hospital Complex in Radom, Department of Anatomical Pathology): Macroscopic description: uterus without adnexa with a subserosal nodule of 40 × 30 × 45 mm. Uterine body (examination no. 389232): *Leiomyoma subserosum corporis uteri. Endometrium in stadio proliferationis*. Uterine cervix (examination no. 389233): *Erosio glandularis in statu epidermisationis cum inflammatione*.

The patient had been experiencing pain in the lower abdomen for a few months. She received treatment for hypertension.

Physical examination using specula: Status post hysterectomy. Vagina with no pathological changes. Serosal contents.

Bimanual examination: A 90 mm palpable solid mass with an uneven surface in the left pelvis.

Transvaginal gynecologic ultrasound scan: Hypoechoic solid lesion of 90 × 95 mm with lobular contours in the left pelvis. A tangent cystoid lesion of 33 mm.

An abdominal ultrasound scan revealed no pathological changes apart from the gynecologic ultrasound examination findings.

Chest radiograph – no pathological changes.

The following laboratory tests were performed: blood count, urinalysis, renal panel, electrolytes, coagulation parameters, liver enzymes, serum protein level and electrophoresis.

niskoechogeniczna lita zmiana o płatowatych zarysach i wymiarach 90 × 95 mm. Stycznie do niej zmiana torbielowa o średnicy 33 mm.

W badaniu USG narządów jamy brzusznej, poza obrazem jak w USG ginekologicznym, zmian patologicznych nie stwierdzono.

Badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej – brak zmian chorobowych.

Wykonano następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, wskaźniki nerkowe, elektrolity, badanie układu krzepnięcia, enzymy wątrobowe, stężenie i elektroforeza białek w surowicy krwi. W badaniach tych z odchyłami od stanu prawidłowego stwierdzono podwyższone stężenie gamma-globulin: 1,66 g/dl – 22,82% (norma 13–21%).

Chora została zakwalifikowana do operacji drogą laparotomii, w dniu 25.08.1997 r., z rozpoznaniem: guz jajnika lewego.

W trakcie zabiegu stwierdzono w przymaczu lewym – między blaszkami więzadła szerokiego macicy – twarde guz o średnicy 90 mm. Torebka guza zachowana, gładka. Przydatki lewe niezmiennione. Prawy jajnik makroskopowo niezmienniony, w zroście ze ścianą jelita i ścianą więzadła szerokiego. W jamie otrzewnej oraz w narządach jamy brzusznej makroskopowo i palpacyjnie zmian chorobowych nie stwierdzono. Węzły chłonne w badaniu palpacyjnym niewyczuwalne, otrzewna ścienna gładka. Po nacięciu więzadła szerokiego i uwidocznieniu moczowodu wycięto guz przymacicza oraz przydatki lewe. Ze względu na lity zrost przydatków prawych z jelitem grubym i więzadłem szerokim zostały one resektowane tylko częściowo. Usunięto wyrostek robaczkowy i sieć większą. Rozpoznanie histopatologiczne: guz przymacicza lewego (nr badania 517683), *Leiomyosarcoma* G2. W pozostałych usuniętych narządach płciowych oraz w sieci większej i wyrostku robaczkowym przerzutów nowotworu nie stwierdzono.

Po zabiegu pacjentkę konsultowano onkologicznie (11.09.1997 r.). W czasie kolejnej kontroli – po 4 miesiącach – z powodu dolegliwości bólowych kończyny dolnej lewej chora została skierowana na RTG klatki piersiowej i kręgosłupa oraz USG narządów jamy brzusznej. W badaniu RTG klatki piersiowej (8.05.1998 r.) zmian chorobowych nie stwierdzono. W badaniu USG z 8.05.1998 r. uwidoczniono w prawym płacie wątroby trzy, a w następnym – po 2 miesiącach – cztery zmiany o charakterze meta oraz powiększenie węzłów chłonnych w okolicy pachwinowej prawej. W badaniu rezonansu magnetycznego kręgosłupa (17.08.1997 r.) opisano zmianę o typie guza zlokalizowaną w kości krzyżowej, zewnątrzoponowo, i przepuklinę jądra miazdżystego na poziomie L4–L5 po stronie lewej. Na podstawie tego wyniku chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Operacja została wykonana w Klinice Neurochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego WAM w Warszawie (31.07.1998 r.). Usunięto guz o typie oponiaka lub nerwiaka zlokalizowany w kości krzyżowej po stronie lewej. Rozpoznanie patomorfologiczne:

In these tests the gamma-globulin level was found to be abnormally elevated: 1.66 g/dL – 22.82% (norm: 13–21%). The patient was diagnosed with left ovarian tumor and underwent laparotomy on 25.08.1997.

During the procedure a hard tumor 90 mm in diameter was found in the left parametrium between the layers of the broad ligament of the uterus. Preserved, smooth tumor capsule. Unchanged left adnexa. The right ovary unchanged macroscopically, connected through adhesion with the intestinal and broad ligament wall. No pathological changes were found macroscopically or on palpation in the peritoneal cavity or in abdominal organs. Impalpable lymph nodes, smooth parietal peritoneum. After the broad ligament was incised and the ureter was visualized the parametrial tumor and left adnexa were excised. Due to a solid adhesion of the right adnexa to the colon and the broad ligament they were resected only partially. The appendix and greater omentum were removed. Histopathological diagnosis: left parametrial tumor (examination no. 517683), *Leiomyosarcoma* G2. No metastases were found in the remaining removed reproductive organs, greater omentum or appendix.

After the procedure the patient's case was subject of a consultation with an oncologist (11.09.1997). During another follow-up visit, after 4 months, the patient was referred for a chest and spinal X-ray and abdominal ultrasound scan due to pain in the lower left extremity. No lesions were found in the chest X-ray (8.05.1998). In the ultrasound scan of 8.05.1998 3 metastatic lesions were visualized in the right lobe of the liver and in a subsequent ultrasound scan 2 months later 4 metastatic lesions were visualized in this location. Also, enlarged lymph nodes were found in the right inguinal area. A spinal magnetic resonance imaging scan (17.08.1997) revealed a tumor-like lesion in the sacrum located extradurally and a herniated nucleus pulposus at the level of L4–L5 on the left. Based on this result it was decided that the patient would undergo surgery. The operation was performed at the Department of Neurosurgery of the Central Teaching Hospital of the Military Medical Academy in Warsaw (31.07.1998). A meningioma- or neuroma-like tumor located in the sacrum on the left was removed. Pathology diagnosis: *Neurinoma proliferans*. Due to recurrence of pain another operation was performed (18.08.1998): nucleus pulposus hernia at the level of L4–L5 on the left was repaired. The patient was discharged from hospital on 18.09.1998.

Consultations on histopathological specimens from the gynecologic surgery (performed at the Department of Gynecology and Obstetrics in Lipsko) and neurosurgery (performed at the Department of Neurosurgery of the Central Teaching Hospital of the Military Medical Academy in Warsaw) were made with the Department of Anatomical Pathology of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw (30.10.1998). The following answers were received:

Neurinoma proliferans. Z powodu nawrotu dolegliwości bólowych wykonano kolejną operację (18.08.1998 r.) – usunięto przepuklinę jądra miazdzystego z poziomu L4–L5 po stronie lewej. Pacjentka została wypisana ze szpitala w dniu 18.09.1998 r.

Preparaty histopatologiczne z operacji ginekologicznej (wykonanej na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym w Lipsku) i operacji neurochirurgicznej (wykonanej w Klinice Neurochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego WAM w Warszawie) zostały skonsultowane w Zakładzie Patologii Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie (30.10.1998 r.). Uzyskano następujące odpowiedzi:

1. preparat nr 517683-9 – operacja ginekologiczna: *Leiomyosarcoma necroticans*. G2. Figury podziału dość liczne. Martwica. Pozostałe usunięte narządy jak w badaniu pierwotnym – bez neo.
2. preparat nr 12686/98/3 szk/ – operacja neurochirurgiczna: *Leiomyosarcoma necroticans metastaticum*. G2.

Zalecono kontrolę radiologiczną płuc.

Z powodu postępu choroby (przerzuty odległe) pacjentka została skierowana do Kliniki Radioterapii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. W dniu 7.06.1999 r. przeprowadzono radioterapię paliatywną przy użyciu aparatu kobaltowego z jednego pola na wprost – dawka jednorazowa 800 cGy na kręgosłup w odcinku L4–S5.

Chora zmarła po 26 miesiącach od operacji.

OMÓWIENIE

Mięśniakomięsak więzadła szerokiego jest niezwykle rzadko występującym nowotworem⁽⁶⁾. Często charakteryzuje się wysokim stopniem złośliwości histologicznej i agresywnym przebiegiem^(5,6,8). Niespecyficzne – w początkowym stadium choroby – objawy kliniczne (ból brzucha, wzdęcia, nudności, zaparcia, anoreksja, niedokrwistość, złe samopoczucie, czasem ostre zatrzymanie moczu) oraz umiejscowienie guza powodują, że pacjentka zgłasza się do lekarza, gdy nowotwór osiąga duże rozmiary^(5,6,14). Bardzo ważne jest wykorzystanie w diagnostyce tego schorzenia badań obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny). Umożliwiają one określenie charakterystyki masy nowotworu, jego wymiarów i stosunku do sąsiadujących narządów, a tym samym właściwe planowanie leczenia⁽¹⁵⁾.

Rozpoznanie pierwotnego mięśniakomięsaka więzadła szerokiego następuje wówczas, gdy spełnione są kryteria Gardnera. Według nich guz występujący w więzadle szerokim jest całkowicie oddzielony i w żaden sposób niezwiązany z macicą i przydatkami^(5,16).

Chaichian i wsp.⁽⁵⁾ podają, że żaden z 23 przypadków odnotowanych w literaturze nie został prawidłowo zdiagnozowany przed zabiegiem operacyjnym.

Histologicznymi kryteriami rozpoznania mięsaka gładkokomórkowego więzadła szerokiego macicy są wysoki indeks mitotyczny, cytologiczna atypia i obszary martwicy skrzepowej^(6,8,17). W badaniu immunohistochemicznym komórki mięśniakomięsaka wykazują reaktywność dla alfa-aktyny

1. specimen no. 517683-9 – gynecologic surgery: *Leiomyosarcoma necroticans*. G2. Relatively high number of mitotic figures. Necrosis. The remaining removed organs as in the original examination – without neo.

2. specimen no. 12686/98/3 szk/ – neurosurgery: *Leiomyosarcoma necroticans metastaticum*. G2.

Follow-up lung X-ray examinations were recommended.

Due to disease progression (distant metastasis) the patient was referred to the Department of Radiotherapy of the Holy Cross Cancer Center in Kielce. On 7.06.1999 palliative radiotherapy was performed using a cobalt device with a single-field technique – a one-off dose of 800 cGy was administered onto the spine in the L4–S5 segment.

The patient died 26 months after surgery.

DISCUSSION

Leiomyosarcoma of the broad ligament is a very rare neoplasm⁽⁶⁾. It is often characterized by a high level of histologic malignancy and an aggressive course^(5,6,8). Due to non-specific clinical symptoms at the early stage of the disease (abdominal pain, tympanites, nausea, constipation, anorexia, anemia, malaise, sometimes acute urinary retention) and the location of the tumor patients report to the doctor when the tumor has grown large^(5,6,14). Imaging (computed tomography, magnetic resonance imaging) is very important for the diagnosis of this disease. It allows for the characteristics of the tumor to be determined, including its dimensions and relative position to the neighboring organs. Thus, it is useful for appropriate planning of treatment⁽¹⁵⁾.

A diagnosis of primary leiomyosarcoma of the broad ligament is made if Gardner's criteria are met. According to them a tumor in the broad ligament should be completely separated from and in no way connected with the uterus and adnexa^(5,16).

Chaichian *et al.*⁽⁵⁾ report that none of the 23 cases recorded in the literature were correctly diagnosed before surgery.

The histological criteria for diagnosing leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus are high mitotic index, cytologic atypia and areas of coagulation necrosis^(6,8,17). In immunohistochemical examination leiomyosarcoma cells show reactivity to smooth muscle alpha-actin, desmin and vimentin^(3,5). Histological differential diagnosis includes ovarian neoplasm, gastrointestinal stromal tumor, endometrial stromal sarcoma and carcinosarcoma^(6,18,19).

Histologic grading is applicable only to malignancies and is performed in order to determine prognostic groups within soft-tissue sarcomas. Two most commonly used histologic malignancy grading systems were developed by the National Cancer Institute (NCI, USA) and Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC, France).

The NCI system evaluates cellularity, differentiation, pleomorphism, necrosis and mitotic count^(3,16). The first malignancy grade (G1) includes well-differentiated cancers and

mięśni gładkich, desminy i wimentyny^(3,5). Histologiczna diagnostyka różnicowa obejmuje nowotwór jajnika, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, mięsaka zrębu endometrium i mięsakoraka^(6,18,19).

Stopniowanie histologiczne dotyczy tylko nowotworów złośliwych i jest przeprowadzane w celu wyodrębnienia grup prognostycznych w obrębie mięsaków tkanek miękkich. Dwa najczęściej stosowane systemy określania stopnia złośliwości histologicznej opracowane zostały przez National Cancer Institute (NCI, Stany Zjednoczone) i Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC, Francja).

W systemie NCI ocenia się komórkowość, zróżnicowanie, pleomorfizm, martwicę i liczbę mitoz^(3,16). Do pierwszego stopnia złośliwości (G1) zalicza się nowotwory wysoko zróżnicowane i zmiany bez cech pleomorfizmu komórkowego, a do stopnia drugiego (G2) – nowotwory średnio zróżnicowane i pleomorficzne, w których nie występuje martwica, lub takie, w których martwica stanowi <15% objętości guza. Nowotwory z martwicą zajmującą ponad 15% objętości guza zalicza się do stopnia trzeciego (G3).

System FNCLCC opiera się na wyniku otrzymanym poprzez ocenę trzech parametrów histologicznych: zróżnicowania komórkowego, stopnia mitozy (0–9, 10–19 oraz ≥ 20 MF/10 HPF) i martwicy nowotworu (<50% martwicy guza i $\geq 50\%$ martwicy nowotworu). Stopień złośliwości wynika z sumy punktacji trzech parametrów.

Według obu systemów mięśniakomięsak może mieć niski, średni lub wysoki stopień złośliwości. Określenie stopnia złośliwości ma znaczenie przy podejmowaniu decyzji o ewentualnym zastosowaniu – po leczeniu operacyjnym – terapii uzupełniającej⁽⁶⁾.

Mięśniakomięsaka macicy najczęściej rozpoznaje się w 6. dekadzie życia⁽²⁰⁾. Również w 28 opisanych przypadkach mięśniakomięsaka więzadła szerokiego największą grupę stanowiły pacjentki, u których nowotwór rozpoznano w tym okresie (tab. 1).

Dotychczas odnotowano niewiele zachorowań na mięśniakomięsaka więzadła szerokiego macicy, dlatego leczenie jest prowadzone na podstawie kryteriów stosowanych w leczeniu mięśniakomięsaka macicy^(3,5,13). W przypadku mięśniakomięsaka macicy w momencie diagnozy nawet 10% chorych ma zmiany przerzutowe w płucach⁽²⁰⁾.

Do niekorzystnych czynników prognostycznych mięśniakomięsaka zaliczane są: wiek poniżej 51 lat, wielkość guza ponad 5 cm, stopień zaawansowania II–IV, stopień zróżnicowania histologicznego G2–G3. Dwa z tych niekorzystnych czynników występowały w prezentowanym przypadku.

Część autorów niezależnie od wieku chorych zaleca w przypadku mięśniakomięsaka więzadła szerokiego macicy leczenie radykalne i – u niektórych pacjentek – CT lub RT⁽³⁾. Inni rekomendują zachowanie jajników w okresie przedmiesiączkowym i w klinicznie początkowym stadium choroby oraz CT i/lub RT^(21,22).

Przy mięśniakomięsakach więzadła szerokiego o niskim stopniu złośliwości zalecane jest jedynie leczenie

lesions with no signs of cellular pleomorphism; grade 2 (G2) includes moderately differentiated and pleomorphic neoplasms with no necrosis or those in which necrosis accounts for <15% of tumor volume. Neoplasms with necrosis of over 15% of tumor volume are included in grade 3 (G3).

The FNCLCC system is based on a score derived from the assessment of three histologic parameters: cellular differentiation, mitosis level (0–9, 10–19 and ≥ 20 MF/10 HPF) and tumor necrosis (<50% and $\geq 50\%$). Grading is determined based on the total score of the three parameters.

According to both systems a myosarcoma may have a low, moderate or high malignancy grade. Determination of the malignancy grade is important for the decision on the possible use of adjuvant therapy following surgery⁽⁶⁾.

Leiomyosarcoma of the uterus is usually diagnosed in the sixth decade of life⁽²⁰⁾. In the 28 reported cases of leiomyosarcoma of the broad ligament most patients were diagnosed with the disease in this period (Tab. 1).

To date few cases of leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus have been recorded; therefore, treatment is conducted based on the criteria for leiomyosarcoma of the uterus^(3,5,13). In the case of leiomyosarcoma of the uterus as many as 10% of patients have metastatic lesions in the lungs upon diagnosis⁽²⁰⁾.

Unfavorable prognostic factors include age under 51 years, tumor size of over 5 cm, stage II–IV, histologic grade G2–G3. Two unfavorable factors from the ones mentioned above were present in the case reported in this paper.

Some authors recommend radical treatment and, in some patients, CT or RT for leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus regardless of the patients' age⁽³⁾. Others recommend preserving the ovaries in the premenopausal period and in the clinically early stage of the disease, and conducting CT and/or RT^(21,22).

In leiomyosarcomas of the broad ligament with a low malignancy grade only surgical treatment is recommended⁽⁸⁾. Mirsadrae *et al.*⁽⁸⁾ reported a case of conservative surgical treatment in a 26-year-old patient. After the operation the patient became pregnant and gave birth by Cesarean section.

For both myosarcoma of the uterus and retroperitoneal myosarcoma the role of CT and RT in postsurgical treatment has still not been proven or fully determined. Also, the impact of adjuvant RT on local recurrences and overall survival has not been confirmed⁽²¹⁾. RT may be considered as palliative care in locally advanced, inoperable cases^(21,23). Palliative CT remains the basic option for distant recurrences. In late recurrences the only chance for a cure lies with surgical excision of metastatic lesions (mainly from the lungs)⁽²⁰⁾.

In high-malignancy grade myosarcoma of the uterus 3-year-recurrence-free survival rate is only approximately 30%⁽²⁰⁾. Giuntoli *et al.*⁽²⁴⁾ found in a retrospective analysis that median survival in a group of 47 women with myosarcoma of the uterus was 2.1 years.

chirurgiczne⁽⁸⁾. Mirsadraee i wsp.⁽⁸⁾ przedstawili opis oszczędzającego leczenia operacyjnego 26-letniej pacjentki. Po przebytej operacji zaszła ona w ciążę, której rozwiązanie nastąpiło przez cięcie cesarskie.

Zarówno w przypadkach mięśniakomięsaka macicy, jak i w przypadkach mięśniakomięsaka przestrzeni zaotrzewnowej rola CT i RT w leczeniu po zabiegu operacyjnym nadal nie jest udowodniona i do końca ustalona. Nie został również potwierdzony wpływ RT uzupełniającej na wznowy miejscowe i całkowite przeżycie⁽²¹⁾. Zastosowanie RT można rozważyć – jako terapię paliatywną – w przypadkach miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych^(21,23).

Paliatywna CT pozostaje podstawową opcją w razie odległego nawrotu choroby. Przy późnych nawrotach szansę na wyleczenie daje jedynie operacyjne usunięcie zmian przerzutowych (głównie z płuc)⁽²⁰⁾.

W przypadkach mięśniakomięsaka macicy o wysokim stopniu złośliwości 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosi tylko około 30%⁽²⁰⁾. Giuntoli i wsp.⁽²⁴⁾ w retrospektywnej analizie stwierdzili, że mediana czasu przeżycia w analizowanej grupie 47 kobiet z mięśniakomięsakiem macicy wynosiła 2,1 roku.

Nawrotowość choroby w grupie pacjentów z mięsakami, nawet po doszczętnym wycięciu guza, jest nieunikniona, co wskazuje na konieczność kontroli lekarskich i okresowej diagnostyki obrazowej ze szczególnym uwzględnieniem tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego jamy brzusznej⁽²⁵⁾.

WNIOSEK

Po leczeniu operacyjnym, ze względu na agresywny przebieg omawianego schorzenia, konieczne jest prowadzenie badań kontrolnych z wykorzystaniem diagnostyki obrazowej.

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. Panek G: Nienabłonkowe nowotwory trzonu macicy (mięśniaki i mięsaki). In: Markowska J (ed.): Ginekologia onkologiczna. Vol. 2, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006: 776–783.
2. Makihara N, Maeda T, Ebina Y *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report with CT and MRI images. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 174–177.
3. Gupta D, Singh G, Gupta P *et al.*: Primary leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report with review of literature. *Hum Pathol* (N Y) 2015; 2: 59–62.
4. Papachatzopoulos S, Theodoridis TD, Zafrakas M *et al.*: Broad ligament leiomyosarcoma in a premenopausal nulliparous woman: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 452–454.
5. Chaichian S, Mehdizadehkashi A, Tahermanesh K *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament with fever presentation:

Disease recurrence in patients with sarcomas even after complete excision of the tumor is inevitable. Therefore, medical follow-up and periodic diagnostic imaging with a special focus on abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging are necessary⁽²⁵⁾.

CONCLUSION

After surgical treatment follow-up with diagnostic imaging is necessary due to the very aggressive course of the disease.

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.

a case report and review of literature. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18: e33892.

6. Nishat A, Monali P, Anees A *et al.*: Broad ligament leiomyosarcoma a diagnostic challenge: case report and review of literature. *International Journal of Scientific and Research Publications* 2015; 5: 181–185.
7. El-Idrissi F, Fadli A: [Leiomyosarcoma of the broad ligament]. *Presse Med* 2004; 33: 1004–1005.
8. Mirsadraee S, Mansouri A, Ateei R *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report and literature review. *Iran J Pathol* 2008; 3: 104–108.
9. Lee JF, Yang YC, Lee YN *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament – report of two cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (Taipei) 1991; 48: 59–65.
10. Pekin T, Eren F, Pekin O: Leiomyosarcoma of the broad ligament: case report and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 318–319.
11. Shah A, Finn C, Light A: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 450–452.
12. Ben Amara F, Jouini H, Nasr M *et al.*: Primary leiomyosarcoma of broad ligament. *Tunis Med* 2007; 85: 591–595.
13. Murialdo R, Usset A, Guido T *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1226–1229.
14. Kulusari A, Ugurluer G, Kosem M *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 332–334.
15. Nishino M, Hayakawa K, Minami M *et al.*: Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MR imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues. *Radiographics* 2003; 23: 45–57.
16. Akhavan A: The broad ligament leiomyosarcoma metastasis to the abdominal wall. *J Nucl Med Radiat Ther* 2013; S6: 013.
17. Hendrickson MR, Kempson RL: A diagnostic approach to smooth muscle tumours of the uterus. *Curr Diagn Pathol* 2000; 6: 21–30.
18. Agarwal U, Dahiya P, Sangwan K: Leiomyosarcoma of the broad ligament mimicking as ovarian carcinoma – a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 55–56.
19. Duhan N, Singh S, Kadian YS *et al.*: Primary leiomyosarcoma of broad ligament: case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 705–708.
20. Rutkowski P, Śpiewankiewicz B, Koseła H *et al.*: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na mięsaki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2013; 11: 24–32.
21. Reed NS, Mangioni C, Malmström H *et al.*; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological

- Cancer Group: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–818.
22. Gard GB, Mulvany NJ, Quinn MA: Management of uterine leiomyosarcoma in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 93–98.
 23. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii92–vii99.
 24. Giuntoli RL 2nd, Gostout BS, DiMarco CS *et al.*: Diagnostic criteria for uterine smooth muscle tumors: leiomyoma variants associated with malignant behavior. *J Reprod Med* 2007; 52: 1001–1010.
 25. Neville A, Herts BR: CT characteristics of primary retroperitoneal neoplasms. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45: 247–270.
 26. Stita W, Trabelsi A, Hmissa S *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report and literature review. *European Clinics in Obstetrics and Gynaecology* 2008; 3: 127–129.
 27. Falconi M, Crippa S, Sargenti M *et al.*: Pancreatic metastasis from leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus. *Lancet Oncol* 2006; 7: 94–95.
 28. Kir G, Eren S, Akoz I *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament arising in a pre-existing pure neurilemmoma-like leiomyoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 505–506.
 29. Cheng WF, Lin HH, Chen CK *et al.*: Leiomyosarcoma of the broad ligament: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 85–89.
 30. Shimm DS, McDonough JF: Leiomyosarcoma of the broad ligament – report of a case. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 123–126.
 31. Herbold DR, Fu YS, Silbert SW: Leiomyosarcoma of the broad ligament. A case report and literature review with follow-up. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 285–292.
 32. Raj-Kumar G: Leiomyosarcoma of probable ovarian or broad ligament origin. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 327–329.
 33. Di Domenico A, Stangl F, Bennington J: Leiomyosarcoma of the broad ligament. *Gynecol Oncol* 1982; 13: 412–415.
 34. Weed JC Jr, Podger K: Leiomyosarcoma of the broad ligament coincident with ductal carcinoma of the breast. *South Med J* 1976; 69: 1379–1380.
 35. Ullmann AS, Roumell TL: A case report. Leiomyosarcoma of the broad ligament. *Mich Med* 1973; 72: 411–414.
 36. Lowell DM, Karsh J: Leiomyosarcoma of the broad ligament. A case report. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 107–110.

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.

Dobrosława L. Sikora-Szcześniak¹, Grzegorz Szcześniak²

Tłuszczakomięśniak więzadła szerokiego macicy – przegląd piśmiennictwa i opis sytuacji klinicznej

Lipoleiomyoma of the broad ligament of the uterus – a literature review and clinical situation report

¹ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, Radom, Polska. Kierownik Oddziału: lek. Mieczysław Szatanek

² Oddział Chirurgii Ogólnej, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, Radom, Polska. Kierownik Oddziału: dr n. med. Robert Rojewski

Adres do korespondencji: Dobrosława L. Sikora-Szcześniak, Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, ul. Tochtermana 1, 26-610 Radom, tel.: +48 48 361 51 23, faks: +48 48 361 52 33, e-mail: dosiass@wp.pl

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital, Radom, Poland. Head of the Department: Mieczysław Szatanek, MD

² Department of General Surgery, Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital, Radom, Poland. Head of the Department: Robert Rojewski, MD, PhD

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

Streszczenie

Tłuszczakomięśniak (*lipoleiomyoma*) należy do łagodnych nowotworów kobiecych narządów płciowych. W tym podtypie histologicznym mięśniaka gładkokomórkowego (*leiomyoma*) wyróżnia się ponadto czystego tłuszczaka i włókniakotłuszczakomięśniaka. Tłuszczakomięśniak składa się z adipocytów, komórek mięśni gładkich i tkanki włóknistej. Celem pracy jest prezentacja przypadku *lipoleiomyoma* prawego więzadła szerokiego macicy – ze względu na niezwykle rzadkie występowanie tego nowotworu. Pięćdziesięcioletnia pacjentka została zakwalifikowana do histerektomii całkowitej z obustronnym usunięciem jajników i jajowodów z powodu stwierdzenia guza zlokalizowanego w podbrzuszu i miednicy mniejszej. Usunięto guz prawego więzadła szerokiego macicy i przydatków prawych, a następnie wykonano histerektomię z przydatkami lewymi. Przedoperacyjna diagnoza nowotworu o typie *lipoleiomyoma* więzadła szerokiego macicy została postawiona po analizie wyników badań obrazowych, tj. badania ultrasonograficznego i tomografii komputerowej, oraz klinicznego obrazu zespołu żyły głównej dolnej. Ostateczne rozpoznanie ustalono na podstawie badania mikroskopowego materiału pooperacyjnego. Z analizy dostępnego piśmiennictwa wynika, że dotychczas w literaturze angielskojęzycznej przedstawiono 10 przypadków *lipoleiomyoma* więzadła szerokiego macicy.

Słowa kluczowe: *lipoleiomyoma*, więzadło szerokie macicy, mięśniaki przymacicza

Abstract

Lipoleiomyoma is a benign tumor of the female reproductive organs. This histologic subtype of leiomyoma also includes pure lipoma and fibrolipomyoma. Lipoleiomyoma is composed of adipocytes, smooth muscle cells and fibrous tissue. The aim of the paper is to present a case of lipoleiomyoma of the right broad ligament of the uterus because of the extremely rare occurrence of this tumor. A fifty-year-old patient underwent total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy due to a tumor located in the lower abdomen and pelvis. A tumor of the right broad ligament of the uterus and the right adnexa was removed; subsequently, hysterectomy and left adnexectomy were performed. A preoperative diagnosis of lipoleiomyoma of the right broad ligament of the uterus was made following the analysis of the results of diagnostic imaging, i.e. ultrasound and computed tomography scans as well as of the clinical picture of inferior vena cava syndrome. The final diagnosis was made based on microscopic examination of the postoperative material. The analysis of available literature indicates that to date 10 cases of lipoleiomyoma of the broad ligament of the uterus have been presented in English-language medical literature.

Key words: lipoleiomyoma, broad ligament of the uterus, parametrial myomas

WSTĘP

Lipoleiomyoma (LL) wewnętrznych narządów płciowych jest rzadkim nowotworem łagodnym, rozpoznawanym głównie u otyłych kobiet w okresie okolomenopauzalnym i po menopauzie. LL macicy w 90% przypadków występuje u pacjentek powyżej 40. roku życia, najczęściej w wieku 50–70 lat⁽¹⁾.

W klasyfikacji histologicznej nowotworów mezenchymalnych trzonu macicy według Światowej Organizacji Zdrowia LL jest jednym z wariantów (8890/0) niezłośliwego nowotworu żeńskich narządów płciowych, mięśniaka. Składa się z mieszaniny (w różnych proporcjach) komórek mięśni gładkich i dojrzałej tkanki tłuszczowej⁽²⁾. LL w wewnętrznych narządach płciowych najczęściej występuje w trzonie macicy, rzadko – w szyjce macicy, jajnikach i jamie otrzewnej.

Salman i wsp.⁽³⁾, Kim i wsp.⁽⁴⁾ oraz Mishra i wsp.⁽⁵⁾ odnotowali odpowiednio 5, 6 i 8 pozycji w literaturze anglojęzycznej, w których opisano pojedyncze przypadki LL więzadła szerokiego macicy. Ostatni przypadek LL więzadła szerokiego macicy przedstawili Oh i wsp.⁽⁶⁾

Częstość występowania LL wśród mięśniaków macicy nie jest precyzyjnie określona, podawane wyniki wykazują duże zróżnicowanie (0,03–0,2%)⁽⁷⁾.

Wang i wsp. odnotowali LL aż u 2,1% pacjentek z mięśniakami macicy; 83% tych guzów było zlokalizowanych w trzonie macicy, a 13% – w szyjce macicy. Przypadek LL przymacicza stanowił 2,0% z opisanych przez tych autorów 50 przypadków LL (macicy, przymacicza i przestrzeni zaotrzewnowej)⁽²⁾.

Histologicznie LL składa się ze zmiennej ilości komórek mięśni gładkich, dojrzałych adipocytów i tkanki włóknistej^(8–10). W zależności od składu i proporcji poszczególnych tkanek występuje jeden z trzech podtypów histologicznych, określanych przez niektórych autorów jako „tłuszczakowate” nowotwory macicy. Jednym z nich jest tłuszczakomięśniak (*lipoleiomyoma*). W obrazie mikroskopowym tego nowotworu cechami charakterystycznymi są indeks mitotyczny równy zero oraz brak atypii komórkowej, martwicy, zwapnień i innych zmian zwyrodnieniowych⁽²⁾. Do tego podtypu histologicznego zaliczane są jeszcze „czysty” tłuszczak (*pure lipoma*) i włókniakotłuszczakomięśniak (*fibrolipomyoma*)⁽⁸⁾.

Inni autorzy wyróżniają w omawianym podtypie histologicznym następujące grupy: tłuszczaki czyste i mieszane (*lipoleiomyoma*, *angiomyolipoma*, *fibrolipomyoma*) oraz tłuszczakomięśniaki, które występują wyjątkowo rzadko^(2,11). Większość zgłoszonych i omawianych w piśmiennictwie przypadków tych nowotworów jest typu mieszanego i odpowiada rozpoznaniu LL⁽¹²⁾.

Rozpoznanie czystej postaci tłuszczaka – nowotworu bardzo rzadkiego w tej lokalizacji – może być ustalone w badaniu histopatologicznym, gdy tkanka włóknista przedziela tłuszczową tylko cienkimi warstwami, a komórki mięśni gładkich są ograniczone do obwodu guza⁽¹³⁾.

INTRODUCTION

Lipoleiomyoma (LL) of internal reproductive organs is a rare benign tumor diagnosed mainly in obese women in the peri- and postmenopausal period. In 90% of cases LL of the uterus occurs in patients over 40 years of age, usually between 50 and 70 years of age⁽¹⁾.

According to the World Health Organization histologic classification of mesenchymal tumors of the uterine body, LL is one of variants (8890/0) of a benign tumor of female reproductive organs – myoma. It is a mixture of smooth muscle cells and mature adipose tissue (in various proportions)⁽²⁾. Internal reproductive organ LL is usually found in the uterine body and rarely in the cervix, ovaries or peritoneal cavity.

Salman *et al.*⁽³⁾, Kim *et al.*⁽⁴⁾ and Mishra *et al.*⁽⁵⁾ recorded 5, 6 and 8 English-language literature sources, respectively, in which single cases of broad ligament of the uterus LL were reported. The last case of LL of the broad ligament was presented by Oh *et al.*⁽⁶⁾

The prevalence of LL among uterine myomas has not been precisely determined; the results reported show a high variability (0.03–0.2%)⁽⁷⁾.

Wang *et al.* recorded the presence of LL in as many as 2.1% patients with uterine myomas; 83% of these tumors were located in the uterine body and 13% in the uterine cervix. A case of LL of the parametrium accounted for 2.0% of the 50 LL cases (of the uterus, parametrium and retroperitoneal space) reported by these authors⁽²⁾.

Histologically, LL is composed of variable amounts of smooth muscle cells, mature adipocytes and fibrous tissue^(8–10). Depending on the composition and proportions of individual tissues there are three histologic subtypes, including the one which is termed by some authors as lipoma-like uterine tumors. One of them is lipoleiomyoma. The characteristic microscopic features of this tumor include a zero mitotic index and the lack of cellular atypia, necrosis, calcifications or other degenerative lesions⁽²⁾. This histologic subtype also includes pure lipoma and fibrolipomyoma⁽⁸⁾.

Other authors distinguish between the following groups within this histologic subtype: pure and heterogeneous lipomas (lipoleiomyoma, angiomyolipoma, fibrolipomyoma) as well as liposarcomas, which are extremely rare^(2,11). The majority of cases reported and discussed in the literature involve heterogeneous tumors consistent with LL⁽¹²⁾.

The diagnosis of a pure form of lipoma, a very rare tumor in this location, may be determined in a histopathological examination when fibrous tissue divides adipose tissue only with thin layers and smooth muscle cells are limited to the tumor perimeter⁽¹³⁾. Postoperative histopathological diagnosis of this form of tumor is particularly important since it allows for the exclusion of a reproductive organ malignancy^(14,15).

The complex histogenesis of LL is the subject of immunocytochemical studies. This tumor is considered to originate from immature embryonic mesenchymal adipose cells

Pooperacyjne rozpoznanie histopatologiczne tej formy nowotworu jest szczególnie ważne, pozwala bowiem wykluczyć nowotwór złośliwy narządów płciowych^(14,15). Złożona histogeneza LL jest przedmiotem badań immunocytochemicznych. Sądzi się, iż nowotwór ten może powstawać z embrionalnych mezenchymalnych niedojrzałych komórek tłuszczowych w wyniku metaplazji komórek mięśni gładkich lub tkanki łącznej w lipocyty⁽³⁾. Wykazano, że występowanie tego nowotworu w okresie około- i pomenopauzalnym związane jest z niedoborem estrogenów oraz zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hiperlipidemia, niedoczynność tarczycy i cukrzyca. Stąd hipoteza, iż zmiany w metabolizmie lipidów odgrywają pewną rolę w promowaniu wewnątrzkomórkowego magazynowania lipidów i rozwoju zmian tłuszczakowatych w mięśniakach⁽⁸⁾.

U większości pacjentek z LL narządów płciowych schorzenie przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie jest przypadkowe. Objawy chorobowe – badalny guz w miednicy mniejszej z bólem lub bez niego, nieprawidłowe krwawienie maciczne lub miesiączkowe, częste oddawanie moczu, nietrzymanie moczu i uczucie parcia – są podobne do powodowanych przez obecność mięśniaków⁽²⁾. Rodzaj tych dolegliwości i ich nasilenie są niewątpliwie związane z wielkością LL przymacicza.

W literaturze przedmiotu prezentowany jest pogląd, że LL niedający objawów chorobowych nie wymaga leczenia; ważne, by odróżnić go od innych guzów, np. potworniaka jajnika, wymagających leczenia operacyjnego⁽¹⁶⁾. Jest to możliwe dzięki obecnym technikom obrazowania: tomografii komputerowej czy rezonansowi magnetycznemu⁽¹⁷⁾. Inni autorzy uważają, że tego typu guzy macicy powinny być resektowane – w celu wyeliminowania objawów chorobowych, ale przede wszystkim wykluczenia nowotworów złośliwych, takich jak *leiomyosarcoma* i *liposarcoma*^(10,15). W piśmiennictwie podkreślana jest rola badań obrazowych – badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej, a szczególnie rezonansu magnetycznego – w diagnostyce różnicowej i przedoperacyjnej. Badania te umożliwiają zdiagnozowanie LL narządów płciowych przed operacją, a także ustalenie bardziej precyzyjnego rozpoznania w innych rzadkich schorzeniach narządów płciowych^(9,11,13). W badaniu ultrasonograficznym w guzach LL widoczne są obszary hiperechogeniczne z hipoechogeniczną otoczką. W tomografii komputerowej może zostać uwidoczniowana niejednorodna masa guza o gęstości tkanki tłuszczowej. Rezonans magnetyczny wykazuje zaś wyraźnie niejednorodną masę o wysokiej intensywności sygnału w sekwencjach T1 i niskiej intensywności sygnału na obrazach T2-zależnych⁽¹⁸⁾.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 50, została skierowana przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do Radomskiego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Tytusa Chałubińskiego z rozpoznaniem:

as a result of metaplasia of smooth muscle cells or connective tissue into lipocytes⁽³⁾. It has been demonstrated that the occurrence of this tumor in peri- and postmenopausal period is associated with estrogen deficit and metabolic disorders such as hyperlipidemia, hypothyroidism and diabetes. This leads to the hypothesis that changes in lipid metabolism play a certain role in promoting intracellular storage of lipids and the development of lipoma-like lesions in myomas⁽⁸⁾.

In the majority of patients with LL of the reproductive organs the disease is asymptomatic and the diagnosis happens by chance. Disease symptoms – a palpable tumor in the pelvis with or without pain, abnormal uterine or menstrual bleeding, frequent urination, urinary incontinence and urge to urinate – are similar to the ones caused by myomas⁽²⁾. The type of complaint and its intensity are undoubtedly associated with the size of parametrial LL.

There is a view put forward in the literature that asymptomatic LL does not require treatment; it is important, however, to differentiate it from other tumors such as ovarian teratoma, for instance, which require surgical treatment⁽¹⁶⁾. It is possible thanks to the currently used imaging techniques: computed tomography and magnetic resonance imaging⁽¹⁷⁾. Other authors believe that such uterine tumors should be resected, not merely to eliminate symptoms, but primarily to exclude malignancies such as leiomyosarcoma and liposarcoma^(10,15).

The role of diagnostic imaging: ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in particular for differential and preoperative diagnosis is highlighted in the literature. These examinations allow for the diagnosis of LL of the reproductive organs before the surgery and a more precise diagnosis in other rare conditions of the reproductive system^(9,11,13). In ultrasound examination hyperechoic areas with a hypoechoic ring are visible in LL tumors. A computed tomography image may show a heterogeneous mass with the density of adipose tissue. Magnetic resonance imaging shows a distinctly heterogeneous mass with high signal intensity on T1-weighted images and low signal intensity on T2-weighted images⁽¹⁸⁾.

CASE REPORT

A 50-year-old patient was referred by her primary care physician to Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital of Radom, Poland, with the diagnosis of mid abdominal tumor. On 2.09.2012 the patient was admitted to the Department of Gynecology and Obstetrics with the preliminary diagnosis of right ovarian cyst.

According to the patient's history the first menstruation occurred at 13 years of age. Lately the patient had had irregular menstrual bleeding, every 28–40 days, lasting as long as 7 days, painful. The last menstruation was on 28.08–1.09.2012. The patient gave birth five times by natural delivery. She had a spontaneous abortion once.

Pain in the right lower abdomen and a sense of discomfort in the abdominal cavity appeared approximately 8 months

guz śródbrzusza. W dniu 2.09.2012 r. została hospitalizowana na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym z rozpoznaniem wstępnym: torbiel jajnika prawego.

Według danych z wywiadu pierwsza miesiączka w 13. roku życia. Ostatnio miesiączki nieregularne, co 28–40 dni, przedłużające się do 7 dni, bolesne. Ostatnia miesiączka w dniach 28.08–1.09.2012 r. Pacjentka rodziła pięciokrotnie, drogami natury. Roniła jeden raz, samoistnie.

Dolegliwości bólowe w okolicy podbrzusza po stronie prawej i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej pojawiły się około 8 miesięcy przed zabiegiem operacyjnym. Wystąpiły nieregularne krwawienia maciczne, a przed ostatnim krwawieniem 3-miesięczna przerwa. W ciągu 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację występowały także obrzęki kończyn dolnych, szczególnie kończyny dolnej prawej, oraz – według relacji pacjentki – „uczucie ciężkości” brzucha.

W chwili przyjęcia na oddział ogólny stan chorej był dobry. Masa ciała wynosiła 90,0 kg, wskaźnik masy ciała – 35,16 (otyłość II stopnia – otyłość kliniczna), ciśnienie tętnicze – 140/80 mm Hg, tętno – 80/min, temperatura – 36,6°C.

Wyniki badań laboratoryjnych, w tym CA-125 i CEA, mieściły się w granicach normy.

W badaniu ginekologicznym zestawionym stwierdzono przemieszczenie trzonu macicy (o wymiarach 70 × 50 mm) na stronę lewą. Ocena przydatków po stronie prawej była utrudniona z powodu guza zlokalizowanego w miednicy mniejszej, podbrzuszu i częściowo śródbrzuszu.

W badaniu ultrasonograficznym (3.09.2012 r.) stwierdzono trzon macicy w przodozgięciu o wymiarach 66 × 46 × 40 mm, endometrium grubości 6 mm o wyraźnych granicach, hiperechogeniczne. Jajnik lewy o wymiarach 29 × 20 mm i prawidłowej strukturze. Po stronie prawej widoczny jajnik z torbielą o średnicy 30 mm, nad macicą guz o niejednorodnej echogeniczności, z przestrzeniami płynowymi, o wymiarach 135 × 145 mm (ryc. 1).

before the operation. Irregular uterine bleeding occurred and a 3-month interval preceded the last bleeding. Within the 3 months before the surgery lower limb edema also occurred, especially in the right leg, and, as the patient put it, “a sense of heaviness” of the abdomen.

Upon admission the patient was in a good general condition. The patient's body mass was 90.0 kg, body mass index – 35.16 (class II obesity – clinical obesity), blood pressure – 140/80 mm Hg, pulse – 80/min, body temperature – 36.6°C. The results of laboratory tests, including CA-125 and CEA were within normal limits.

Bimanual gynecologic examination revealed displacement of the uterine body (of 70 × 50 mm) to the left. The assessment of the right parametria was difficult due to a tumor located in the pelvis, lower abdomen and partly in mid abdomen.

An ultrasound scan (3.09.2012) revealed an anteflexed uterus of 66 × 46 × 40 mm and endometrium 6 mm thick with distinct margins, hyperechoic. The left ovary was of 29 × 20 mm with a normal structure. On the right side an ovary with a cyst 30 mm in diameter and above the uterus a tumor with heterogeneous echogenicity, fluid spaces and dimensions of 135 × 145 mm were visible (Fig. 1).

A computed tomography scan (6.09.2012) revealed a tumor-like lesion of 188 × 102 × 170 mm, relatively well-separated from the surrounding area; the lesion enhanced irregularly (to a small extent) following intravenous administration of a contrast agent (Visipaque). Adipose and fluid components were evident in the lesion. The lesion was located in the lower abdomen and pelvis, involving the right parametria. The uterus was enlarged, slightly displaced by the tumor mass to the left. No enlarged abdominal lymph nodes were visualized. The morphology, location and pattern of enhancement of the tumor suggested the point of origin to be the right parametria to the most extent (Figs. 2 and 3).



Ryc. 1. Obraz ultrasonograficzny zmiany
Fig. 1. Ultrasound image of the lesion

W badaniu tomograficznym (6.09.2012 r.) stwierdzono guzową, dość dobrze odgraniczoną od otoczenia zmianę o wymiarach 188 × 102 × 170 mm, wzmacniającą się nieregularnie (w niewielkim stopniu) po dożylnym podaniu środka cieniującego (Visipaque). W jej obrębie widoczna komponenta tłuszczowa i płynowa. Zmiana zlokalizowana w podbrzuszu i miednicy mniejszej, obejmująca swoim zasięgiem przydatki prawe. Macica powiększona, nieznacznie przemieszczona przez masę guza na stronę lewą. Powiększenia węzłów chłonnych jamy brzusznej nie uwidoczniło. Morfologia, lokalizacja i sposób wzmocnienia guza sugerowały najbardziej punkt wyjścia z przydatków po stronie prawej (ryc. 2 i 3).

Na podstawie obu badań z zakresu diagnostyki obrazowej (badania ultrasonograficznego i tomografii komputerowej) oraz klinicznie manifestującego się zespołu żyły głównej dolnej przedoperacyjnie ustalono rozpoznanie guza przymacicza prawego o typie *lipoleiomyoma*.

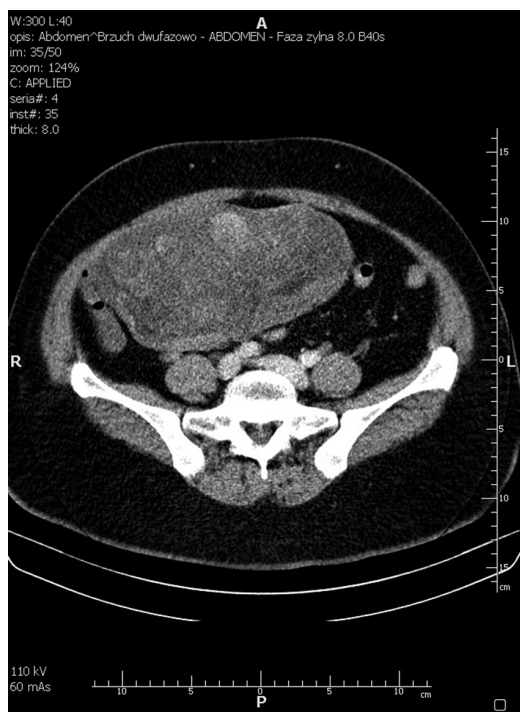
Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu laparotomii z cięcia pośrodkowego dolnego. Operację wykonano w dniu 10.09.2012 r. W więzadle szerokim prawym stwierdzono obecność elastycznego guza o wymiarach 220 × 210 × 110 mm, z rozpiętym nad nim jajnikiem i jajowodem. Trzon macicy był miernie powiększony (55 × 40 × 35 mm), przemieszczony na stronę lewą, o ograniczonej ruchomości z powodu litego zrostu ze ścianą pęcherza moczowego i siecią większą. Przydatki lewe znajdowały się w zroście z okrężnicą zstępującą, w jajniku

Based on both diagnostic imaging examinations (ultrasound and computed tomography scans) and the clinical manifestation of inferior vena cava syndrome, lipoleiomyoma of the right parametrium was diagnosed preoperatively.

Laparotomy using lower midline incision was planned. The surgery was performed on 10.09.2012. A pliable tumor of 220 × 210 × 110 mm was found in the right broad ligament with an ovary and fallopian tube extending over it. The uterine body was moderately enlarged (55 × 40 × 35 mm), displaced to the left, with limited mobility due to a solid adhesion to the urinary bladder wall and the greater omentum. The left adnexa were joined by adhesion with the descending colon and a serous cyst was found in the ovary. The remaining abdominal organs were unchanged macroscopically or on palpation. Using sharp and blunt surgical technique, after the adhesions were released the right parametrial and adnexal tumor was excised; subsequently, hysterectomy with left adnexectomy was performed using typical technique.

The final diagnosis was established at the Department of Anatomical Pathology of Dr Tytus Chałubiński Specialist Hospital of Radom based on microscopic examination of the postoperative material (Fig. 4 A, B). Histopathological examination revealed endometriosis of the uterine body and an encapsulated LL tumor of the right broad ligament of the uterus with the dimensions of 220 × 210 × 110 mm.

In the perioperative period antibiotic prevention was used (Biofazon 1.0 g). Subsequently, due to a body temperature



Ryc. 2. Tomografia komputerowa – widoczna zmiana lita w przymaciczu po stronie prawej
Fig. 2. Computed tomography: a solid lesion in the right parametrium



Ryc. 3. Tomografia komputerowa – widoczna zmiana przylegająca do prawej krawędzi macicy
Fig. 3. Computed tomography: a lesion adjacent to the right margin of the uterus

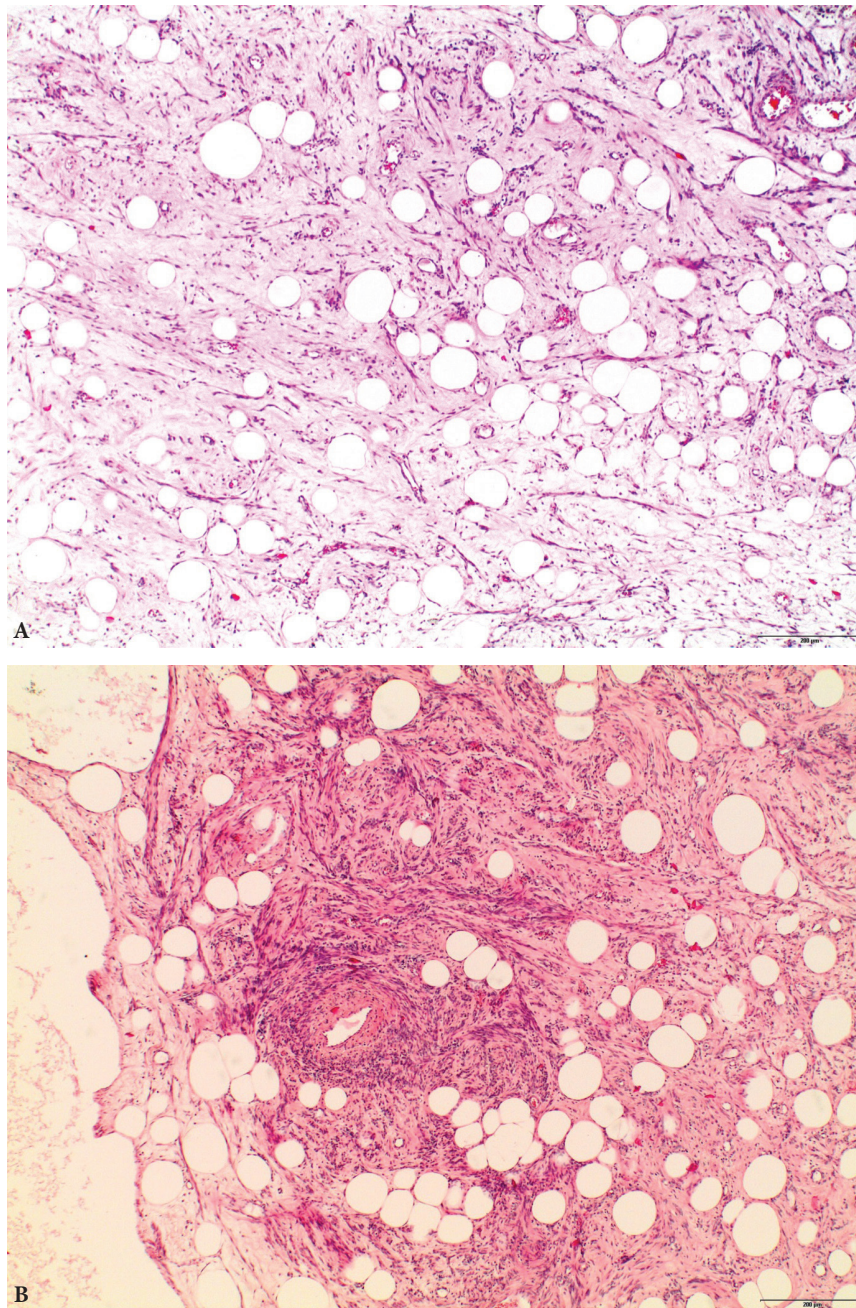
stwierdzono torbiel surowiczą. Pozostałe narządy jamy brzusznej makroskopowo i w badaniu palpacyjnym były niezmienione. Operując na ostro i na tępo, po uwolnieniu zrostów wykonano wycięcie guza przymacicza prawego i przydatków prawych, a następnie histerektomię z przydatkami lewymi w sposób typowy.

Ostateczne rozpoznanie ustalone zostało w Zakładzie Patomorfologii Radomskiego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Tytusa Chałubińskiego na podstawie badania mikroskopowego materiału pooperacyjnego (ryc. 4 A, B). W badaniu histopatologicznym stwierdzono endometriozę trzonu

increase (periodically up to 38.0°C), Amoksilav was administered until the 7th day after the operation. Clexane was used to prevent thromboembolism. The patient was discharged from the department on the 8th day after the operation.

DISCUSSION

The presence of LL in the broad ligament and round ligament of the uterus, ovary and peritoneal cavity was found in single cases^(3,19).



Ryc. 4 A, B. Mikroskopowy obraz guza składającego się z komórek mięśni gładkich i tkanki tłuszczowej, H-E $\times 200$
Fig. 4 A, B. Microscopic image of a tumor composed of smooth muscle cells and adipose tissue, H-E $\times 200$

macicy i guz otorebkowany prawego więzadła szerokiego macicy typu LL, o wymiarach 220 × 210 × 110 mm. Okołooperacyjnie profilaktycznie zastosowano antybiotyk (Biofazolin 1,0 g). Następnie, w związku ze wzrostem temperatury (okresowo do 38,0°C), do 7. doby po operacji podawano Amoksiklav. W profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej stosowano Clexane. Pacjentka została wypisana z oddziału w 8. dobie po operacji.

OMÓWIENIE

Występowanie LL w więzadle szerokim macicy, więzadle obłym, jajnika, otrzewnej zostało odnotowane w pojedynczych przypadkach^(3,19).

W przeciwieństwie do zwykłych mięśniaków wariant LL wewnętrznych narządów płciowych rozpoznawany jest u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. W opublikowanych zestawieniach przypadków LL więzadła szerokiego macicy średni wiek pacjentek wyniósł 55 lat (43–68 lat)^(3–6). W prezentowanym przypadku była to kobieta 50-letnia, w okresie okołomenopauzalnym, z nieregularnymi krwawieniami macicznymi. Występujące w tym okresie życia kobiety schorzenia, takie jak niedoczynność tarczycy, cukrzyca czy hiperlipidemia, powodują zmiany metaboliczne będące przyczyną rozwoju tkanki tłuszczowej w metamorfozie LL^(8,19). W przedstawionym przypadku stwierdzono otyłość (wskaźnik masy ciała 35,16), opisywaną także przez innych autorów u chorych z LL więzadła szerokiego macicy.

Najczęstsze symptomy LL to uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha. W omawianym przypadku dolegliwości te zlokalizowane były w okolicy podbrzusza po stronie prawej. Obrzęki kończyn dolnych – u opisywanej pacjentki szczególnie kończyny dolnej prawej – są objawem charakterystycznym zespołu żyły głównej dolnej występującym przy dużych guzach więzadła szerokiego macicy.

Przedoperacyjnie w większości przypadków LL prezentowanych w piśmiennictwie rozpoznawano guzy jajnika^(4–6). Związane było to zapewne z rzadkim występowaniem LL w tej lokalizacji oraz z tym, że nie zawsze wykonywano kompleksową diagnostykę obrazową: badanie ultrasonograficzne, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny⁽¹⁹⁾.

W opisywanym przypadku wniosek – po badaniu tomografii komputerowej – iż zmiana ma punkt wyjścia z przydatków prawych, nie był spójny z wynikiem wykonanego wcześniej badania ultrasonograficznego, w którym stwierdzono niezmienny jajnik prawy. Na podstawie obu badań (ultrasonograficznego i tomografii komputerowej) oraz klinicznie manifestującego się zespołu żyły głównej dolnej przedoperacyjnie ustalono rozpoznanie guza przymacicza prawego o charakterze LL.

W czasie operacji stwierdzenie umiejscowienia guza w więzadle szerokim macicy i miękka konsystencja zmiany także przemawiały za ustalonym przedoperacyjnie rozpoznaniem LL przymacicza.

Unlike ordinary myomas, LL of the internal reproductive organs is diagnosed in women in the peri- and postmenopausal period. The mean age of patients in the published accounts of broad ligament LL cases was 55 years (43–68 years)^(3–6). In the present case the woman was 50 years old, in the perimenopausal period, with irregular uterine bleeding. Diseases which occur in women in this period of life such as hypothyroidism, diabetes or hyperlipidemia cause metabolic changes which result in the development of adipose tissue in the metamorphosis of LL^(8,19). In the present case obesity was diagnosed (body mass index of 35.16), also reported by other authors in patients with LL of the broad ligament of the uterus.

The most common symptoms of LL include a sense of discomfort in the abdominal cavity and abdominal pain. In the present case these complaints were located in the right mid abdomen area. Lower limb edema – particularly of the right leg in this patient – is a characteristic symptom of inferior vena cava syndrome associated with large tumors of the broad ligament of the uterus.

Before surgery in the majority of LL cases presented in the literature ovarian tumors were diagnosed^(4–6). This was probably due to the rare occurrence of LL in this location and the fact that comprehensive diagnostic imaging including ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging scans was not always performed⁽¹⁹⁾.

In the present case the post-computed tomography conclusion that the lesion's point of origin was the right adnexa was not consistent with the result of the previously performed ultrasound scan in which an unchanged right ovary was observed. Based on both examinations (ultrasound and computed tomography scans) and the clinical manifestation of inferior vena cava syndrome, LL of the right parametrium was diagnosed preoperatively.

The intraoperative finding that the tumor was located in the broad ligament of the uterus and the soft consistency of the lesion also supported the preoperative diagnosis of parametrial LL.

The proportion of adipose cells to smooth muscles in the classification of a tumor as LL is not precisely defined. The proportion of adipose cells may range between 5% and 95% of the LL mass⁽²⁰⁾. In the removed parametrial LL tumor focal yellow areas of adipose cells were found. The coexistence of reproductive organ LL and other neoplasms as well as adenomyosis and endometriosis is frequently observed^(6,12). Endometriosis of the uterine body was diagnosed in the present case.

According to the literature, in one case myomectomy was performed and in the remaining ones hysterectomy with bilateral adnexectomy was conducted. The size of the excised LL tumors ranged between 8 and 40 cm^(4,5). In the present case both the extent of surgery and the size of excised parametrial LL were similar to those presented in the literature. Differential and preoperative diagnosis should primarily include benign and malignant teratoma as well as liposarcoma.

Proporcja komórek tłuszczowych do mięśni gładkich w klasyfikacji nowotworu jako LL nie jest wyraźnie zdefiniowana. Odsetek adipocytów może mieścić się w zakresie 5–95% masy LL⁽²⁰⁾. W usuniętym LL przymacicza stwierdzono ogniskowo żółtawe obszary komórek tłuszczowych. Współwystępowanie w przypadkach LL narządów płciowych innych nowotworów oraz adenomiozy i endometriozy jest często odnotowywane^(6,12). U opisywanej chorej rozpoznano endometriozę trzonu macicy.

Jak wynika z piśmiennictwa, wykonane operacje to w jednym przypadku miomektomia, a w pozostałych – histerektomia z przydatkami obustronnie. Wielkość usuniętych guzów LL mieściła się w przedziale 8–40 cm^(4,5). U prezentowanej pacjentki zarówno zakres operacji, jak i wielkość usuniętego LL przymacicza były podobne do przedstawianych w piśmiennictwie.

Diagnostyka różnicowa i przedoperacyjna powinna uwzględniać przede wszystkim łagodne i złośliwe postacię potworniaka oraz tłuszczakomięsaka.

W badaniach immunohistochemicznych tego nowotworu w komórkach mięśni gładkich stwierdza się ekspresję dla aktyny, desminy, h-kaldesmonu i wimentyny. Tkanka tłuszczowa wykazuje ekspresję wobec wimentyny i białka S-100⁽³⁾.

Ostateczne rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego.

WNIOSKI

Ultrasonografia i tomografia komputerowa umożliwiły przedoperacyjne rozpoznanie typu guza przymacicza – lipoleiomyoma.

Pomimo łagodnego charakteru guza w badaniach obrazowych postępowaniem z wyboru w podobnych przypadkach pozostaje zabieg operacyjny.

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. Manimaran D, Khan DM, Yasmin S *et al.*: Lipoleiomyoma: a rare variant of uterine leiomyoma. *Int J Health Allied Sci* 2014; 3: 255–258.
2. Wang X, Kumar D, Seidman JD: Uterine lipoleiomyomas: a clinicopathologic study of 50 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 239–242.
3. Salman MC, Atak Z, Usubutun A *et al.*: Lipoleiomyoma of broad ligament mimicking ovarian cancer in a postmenopausal patient: case report and literature review. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 62–64.
4. Kim HK, Kim JH, Hong SY *et al.*: A uterine lipoleiomyoma of the broad ligament mimicking an ovarian tumor. *Korean J Obstet Gynecol* 2012; 55: 787–790.
5. Mishra SS, Saha A, Mishra P *et al.*: Lipoleiomyoma of the left broad ligament with dermoid cyst in ipsilateral ovary and

Immunohistochemical examination of LL reveals expression for actin, desmin, h-caldesmon and vimentin in smooth muscle cells. Adipose tissue shows expression for vimentin and the S-100 protein⁽³⁾.

The final diagnosis is made based on histopathological examination of the postoperative material.

CONCLUSIONS

Sonography and computed tomography have allowed for the preoperative diagnosis of a type of parametrial tumor – lipoleiomyoma.

Despite the benign nature of the tumor in diagnostic imaging, surgery still remains the treatment of choice in similar cases.

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.

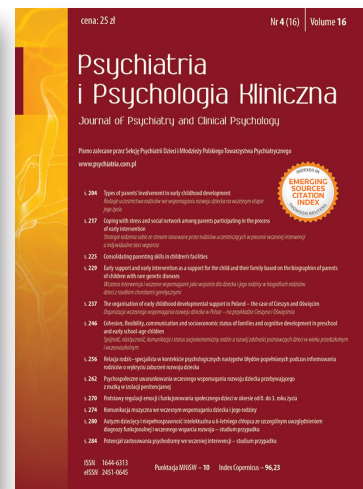
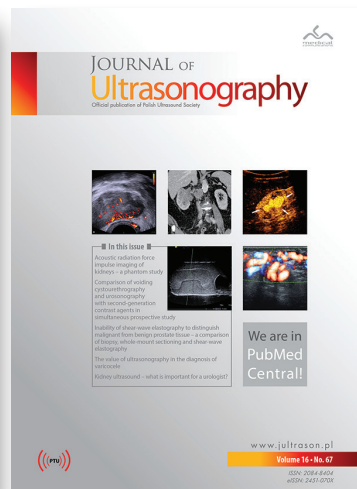
- synchronous multiple benign lesions of female genital tract: an unusual association. *Indian J Pathol Microbiol* 2016; 59: 355–358.
6. Oh SR, Cho YJ, Han M *et al.*: Uterine lipoleiomyoma in peri or postmenopausal women. *J Menopausal Med* 2015; 21: 165–170.
7. Bajaj P, Kumar G, Agarwal K: Lipoleiomyoma of broad ligament: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2000; 43: 457–458.
8. Manjunatha HK, Ramaswamy AS, Kumar BS *et al.*: Lipoleiomyoma of uterus in a postmenopausal woman. *J Midlife Health* 2010; 1: 86–88.
9. Singh R, Kimar B, Bhat RV *et al.*: Uterine lipoleiomyomas: a report of two cases with a brief review of literature. *J Clin Diagn Res* 2012; 6 (Suppl 2), 6: 718–719.
10. Akbulut M, Soysal ME, Duzcan SE: Giant lipoleiomyoma of the uterine corpus. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 291–293.
11. Chu CY, Tang YK, Chan TSA *et al.*: Diagnostic challenge of lipomatous uterine tumors in three patients. *World J Radiol* 2012; 4: 58–62.
12. Kitajima K, Kaji Y, Imanaka K *et al.*: MRI findings of uterine lipoleiomyoma correlated with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W100–W104.
13. Sudhamani S, Agrawal D, Pandit A *et al.*: Lipoleiomyoma of uterus: a case report with review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 840–841.
14. Fernandes H, Naik CN, Swethadri GK *et al.*: Pure lipoma of the uterus: a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50: 800–801.
15. McDonald AG, Dal Cin P, Ganguly A *et al.*: Liposarcoma arising in uterine lipoleiomyoma: a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 221–227.
16. Nisa Z, Khandakar B, Dey S *et al.*: Uterine lipoleiomyoma in a premenopausal lady: rare presentation of an uncommon entity. *Sch J Med Case Rep* 2015; 3: 76–78.
17. Fujiwaki R, Ohnuma H, Miura H *et al.*: Uterine lipoleiomyoma in an elderly patient: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 471–474.
18. Loffroy R, Nezzal N, Mejean N *et al.*: Lipoleiomyoma of the uterus: imaging features. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 73–75.
19. Frackowiak L, Shafie D: Lipoleiomyoma of the uterus – a case report. *Pol Ann Med* 2011; 18: 139–145.
20. Bolat F, Kayaselçuk F, Canpolat T *et al.*: Histogenesis of lipomatous component in uterine lipoleiomyomas. *Turk J Pathol* 2007; 23: 82–86.

Zapraszamy do publikowania prac oraz prenumeraty

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



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



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

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

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

Publikacje:

Marcin Mruczyński
Tel.: 501 235 577
E-mail: marcin.mruczynski@medical.pl

Reklama:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka
Tel.: 501 507 044
E-mail: elzbieta.tkaczyk@medical.pl

Prenumerata:

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

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

Regulamin ogłaszania prac w „**Current Gynecologic Oncology**” znajduje się także na stronie internetowej czasopisma www.ginekologia.com.pl, 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 przesyłać pocztą elektroniczną na adres: redakcja@ginekologia.com.pl, załączając następujące załączniki:

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

Procedura recenzowania

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

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

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

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

Example references:

• articles:

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

• papers published with a DOI number only:

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

• books:

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

• chapters in books:

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

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

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

Delivering the manuscripts

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

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

Peer-review procedure

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

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

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

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

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

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

Rzetelność naukowa

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

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

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

Prawa autorskie

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