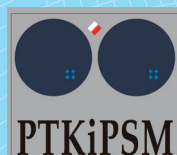
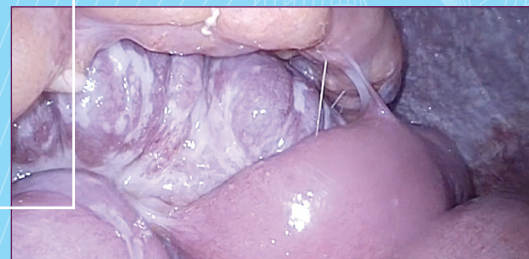
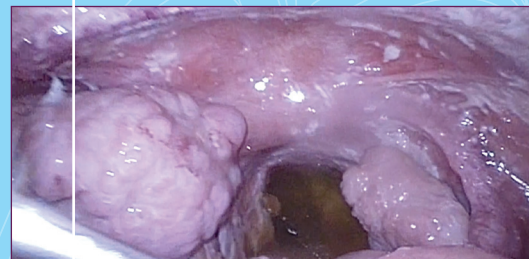
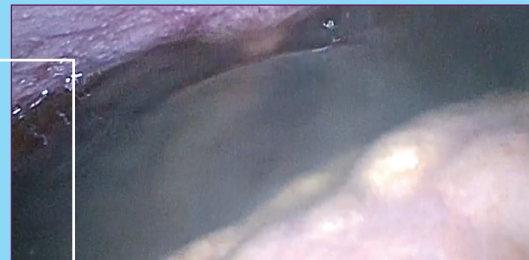


Current Gynecologic Oncology

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. 99 Angiogenic cytokines VEGF, TGF- β 1, IL-8 and TNF secretion by human ovarian cancer cells
- s. 105 Analiza wyników badań histopatologicznych materiału przed- i pooperacyjnego w nabłonkowych nowotworach złośliwych błony śluzowej trzonu macicy
- s. 113 Facts about ovarian cancer in Maysanian women
- s. 120 Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży
- s. 129 Realizacja powtórnej radioterapii u pacjentki z nawrotem w pochwie – opis przypadku
- s. 142 In postmenopausal women, some uterine leiomyosarcomas mimic a cystic degeneration of uterine myoma: two case reports and a literature review
- s. 146 Gestational trophoblastic neoplasia after miscarriage with dilatation and curettage with normal histological findings



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
Jerozolima

Krzysztof Urbański
Kraków

Komitet Naukowy
Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum
Nowy Jork

Kazimierz Karolewski
Kraków

Raj Naik
Londyn

Jan Stend
Bratysława

Paweł Basta
Kraków

Vesna Kesić
Belgrad

Anita Olejek
Bytom

Jacek Sznurkowski
Gdańsk

Mariusz Bidziński
Warszawa

Paweł Knapp
Białystok

Ryszard Poręba
Tychy

Beata Śpiewankiewicz
Warszawa

Andrzej Bienkiewicz
Łódź

Zbigniew Kojs
Kraków

Denis Querleu
Tuluza

Laszlo Ungar
Gynor

Paweł Blecharz
Kraków

Jan Kotarski
Lublin

Piotr Richter
Kraków

Rene Verheijen
Utrecht

Lubomir Bodnar
Warszawa

Jolanta Kupryjańczyk
Warszawa

Andrzej Roszak
Poznań

Ludmyla Vorobyeva
Kijów

Marek Budner
Berlin

Maria Marchetti
Padwa

Hüseyin Sahinbas
Bochum

Holger Wehner
Wihelmshaven

Tenqiz Charkviani
Tbilisi

Janusz Marcickiewicz
Göteborg

Stefan Sajdak
Poznań

Łukasz Wicherek
Bydgoszcz

Piotr Chłosta
Kraków

Anna Markowska
Poznań

Włodzimierz Sawicki
Warszawa

Gerald Gitsch
Fryburg

Janina Markowska
Poznań

Paolo Scollo
Catania

Robert Jach
Kraków

Radosław Mądry
Poznań

Jalid Sehouli
Berlin

Spis treści

Table of contents

Czasopismo jest indeksowane
w bazach: BASE – Bielefeld
Academic Search Engine,
EBSCO, EMBASE, Exeley,
Google Scholar,
Index Copernicus,
Journal TOCs,
MNI SW, POL-index,
Polish Scientific
Journals Database,
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,
Scopus i WorldCat.

Zasady
prenumeraty
na stronie 119

Copyright 2017
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 99

Jacek Sienko, Laretta Grabowska-Derlatka, Krzysztof Czajkowski

Angiogenic cytokines VEGF, TGF- β 1, IL-8
and TNF secretion by human ovarian cancer cells
*Wydzielanie angiogennych cytokin VEGF, TGF- β 1, IL-8
i TNF przez ludzkie komórki nowotworów jajnika* 99

Łukasz Cwonda, Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Tomasz Michalski, Joanna Stefaniak-Wrońska, Andrzej Bienkiewicz

Analiza wyników badań histopatologicznych materiału
przed- i pooperacyjnego w nabłonkowych nowotworach
złośliwych błony śluzowej trzonu macicy
*Analysis of pre- and postoperative pathological findings
in endometrial cancer* 105

Haider Saadoon Qasim Alhilfi, Redha Alwan Hasan Alhashimi

Facts about ovarian cancer in Maysanian women
*Dane dotyczące raka jajnika u kobiet
z irackiej prowincji Majsan* 113

PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS 120

Agnieszka Żyromska, Magdalena Adamczak-Sobczak, Sylwia Szablewska

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży
*Diagnosis and treatment of breast cancer
in pregnancy* 120

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS 129

Marta Biedka

Realizacja powtórnej radioterapii u pacjentki
z nawrotem w pochwie – opis przypadku
*Repeated radiotherapy in a patient with
a vaginal recurrence – a case report* 129

Hyun Young Kwon, Seo-Hee Rha, Jung-Woo Park

In postmenopausal women, some uterine leiomyosarcomas
mimic a cystic degeneration of uterine myoma:
two case reports and a literature review
*U kobiet w okresie pomenopauzalnym mięsak
gładkokomórkowy macicy może imitować zwyrodnienie
torbielowate mięśniaka macicy – opis dwóch przypadków
i przegląd literatury* 142

İbrahim Gülhan, Halil İbrahim Yıldız, Hamdi İnan, Mustafa Bağcı, Selçuk Erkilinç, Muzaffer Sancı

Gestational trophoblastic neoplasia after miscarriage
with dilatation and curettage with normal
histological findings
*Ciążowa neoplazja trofoblastu w następstwie poronienia
u pacjentki z prawidłowymi wynikami badania
histopatologicznego po zabiegu łyżeczkowania
jamy macicy* 146

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 149

Jacek Sienko¹, Laretta Grabowska-Derlatka², Krzysztof Czajkowski¹

Angiogenic cytokines VEGF, TGF-β1, IL-8 and TNF secretion by human ovarian cancer cells

Wydzielanie angiogennych cytokin VEGF, TGF-β1, IL-8 i TNF przez ludzkie komórki nowotworów jajnika

¹ 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² 2nd Department of Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Jacek Sienko, PhD, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Karowa 2, 00-315 Warszawa, Poland, e-mail: jacek.sienko@wum.edu.pl

Abstract

Objectives: Angiogenesis is a process that is indispensable in cancer progression. A complex network of tumor and microenvironment stimuli regulate angiogenesis. VEGF, TGF-β1, IL-8 and TNF belong to the angiogenic factors that are key points in vessel formation. The aim of the study was to assess h-VEGF, TGF-β1, IL-8 and TNF secretion by human ovarian cell lines. **Material and methods:** OVA 2, OVA 4, OVA 9, OVA 11 and OVA 14 cell lines were established in our laboratory. The cells derived from primary and metastatic tumors of epithelial and non-epithelial origin. SK-OV-3, MDAH 2774, CAOV-1 and OVP-10 were the cell lines obtained from other sources. The concentration of VEGF, TGF-β1 and IL-8 was determined in culture supernatants by using the ELISA tests. **Results:** OVA 11 secreted all the evaluated cytokines. MDAH 2774 was the source of h-VEGF, TGF-β1, IL-8. SK-OV-3 secreted h-VEGF and IL-8. OVA 4 secreted TGF-β1 and TNF. TNF was the only studied cytokine secreted by CAOV-1, OVA 2 and OVA 9 cell lines. OVA 14 did not secret any of the cytokines. **Conclusions:** The investigated cell lines present heterogeneous profile of angiogenic cytokine secretion and seem to be an interesting set of models for the study of angiogenic signaling, or target therapy.

Keywords: VEGF, TGF-β, IL-8, TNF, ovarian cancer, cell line

Streszczenie

Cel: Angiogeneza jest procesem niezbędnym do progresji raka. Złożona sieć bodźców pochodzących od guza i z mikrośrodowiska reguluje angiogenezę. VEGF, TGF-β1, IL-8 i TNF należą do czynników angiogennych, które odgrywają kluczową rolę w tworzeniu naczyń. Celem pracy była ocena wydzielania h-VEGF, TGF-β1, IL-8 i TNF przez ludzkie linie raka jajnika. **Materiał i metoda:** Linie OVA 2, OVA 4, OVA 9, OVA 11 oraz OVA 14 zostały ustalone samodzielnie. Komórki pochodziły z pierwotnych lub przerzutowych guzów jajnika pochodzenia nabłonkowego lub nienabłonkowego. Linie SK-OV-3, MDAH 2774, CAOV-1 oraz OVP-10 pochodziły z innych źródeł. Stężenie VEGF, TGF-β1 i IL-8 określano w supernatantach hodowli komórkowych w teście ELISA. **Wyniki:** Linia OVA 11 wydzielala wszystkie badane cytokiny. Linia MDAH 2774 była źródłem h-VEGF, TGF-β1, IL-8. Linia SK-OV-3 wydzielala h-VEGF oraz IL-8. Linia OVA 4 wydzielala TGF-β1 i TNF. TNF był jedyną cytokiną wydzielaną przez linie CAOV-1, OVA 2 oraz OVA 9. Linia OVA 14 nie wydzielala żadnej spośród badanych cytokin. **Wnioski:** Badane linie komórkowe stanowią heterogenną grupę nowotworów wydzielających cytokiny o właściwościach angiogennych i wydają się interesującym panelem do badań nad procesami angiogenezy czy terapii celowanej.

Słowa kluczowe: VEGF, TGF-β, IL-8, TNF, rak jajnika, linie komórkowe

INTRODUCTION

Angiogenesis is a process involving the growth of new blood vessels from pre-existing vessels and occurs in normal processes related to the female reproductive cycle, and in pathological processes such as tumor growth and metastasis⁽¹⁾. A tumor requires a continuous stimulation of growth of new capillary blood vessels for the tumor itself to grow. Furthermore, the new blood vessels embedded in a tumor provide a gateway for tumor cells to enter the circulation and to metastasize to distant sites⁽²⁾.

Tumor angiogenesis is regulated by numerous stimulators and inhibitors of both tumor and host origin. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important regulators of angiogenesis. VEGF acts at most stages of angiogenesis: stimulates extracellular matrix degradation and endothelium proliferation and migration, increases vascular permeability resulting in spillage of plasma proteins, such as fibrinogen, into the perivascular environment, which contributes to a provisional matrix and regulates vascular remodeling⁽³⁾.

Transforming growth factor-beta (TGF- β) is implicated in diverse physiologic and pathophysiologic functions including immunological, inflammatory, and neoplastic processes. It is a multipotent growth factor affecting tumor proliferation, apoptosis and angiogenesis^(4,5). The angiogenic activity of TGF- β is mainly indirect. TGF- β stimulates monocyte attraction and VEGF secretion, and induces matrix metalloproteinases⁽⁶⁾.

Interleukin-8 (IL-8) is another cytokine involved in tumor growth, angiogenesis, and metastasis. IL-8 stimulates VEGF expression but also directly enhances endothelial cell proliferation, survival, and metalloproteinases expression endothelial cells^(7,8).

Tumor necrosis factor- α (TNF) is a multipotent cytokine involved in apoptosis, cellular proliferation, differentiation, inflammation, tumorigenesis, and angiogenesis⁽⁹⁾. TNF generally stimulates angiogenesis through fibroblast

growth factor (FGF), VEGF and IL-8 activation^(10,11). However, under certain conditions TNF inactivates integrin $\alpha_v\beta_3$, which in turn results in apoptosis induction and angiogenesis inhibition⁽¹²⁾. There is strong evidence that at least some cancer cells can secrete cytokines that promote angiogenesis^(4,7,13,14). The aim of the study was to report a secretion profile of angiogenic cytokines (VEGF, TGF- β 1, IL-8 and TNF) in human ovarian cell lines of different origin.

MATERIAL AND METHODS

Human ovarian cancer cells

OVA 2, OVA 4, OVA 9, OVA 11 and OVA 14 cell lines established in our laboratory and SK-OV-3, MDAH 2774, CAOV-1 and OVP-10 cell lines were investigated. The SK-OV-3 and MDAH 2774 lines were originally obtained from the American Type Culture Collection (ATCC number HTB 77 and CRL 10303, respectively). The CAOV-1 line was established at the Jagiellonian University in Krakow and the OVP-10 was established at the Institute of Oncology in Warsaw. Five primary cell lines were isolated from tumors during surgical operations and cultured in our laboratory. The OVA 2, OVA 4, OVA 11 and OVA 14 cell lines derived from the primary ovarian cancers and the OVA 9 was a metastasis of melanoma to the ovary. The detailed characteristics of the cell lines established in our laboratory are described in Tab. 1.

All the cell lines were cultured in Dulbecco's MEM with 4.5 g/L glucose, sodium pyruvate and Glutamax-1 (high glucose DMEM) supplemented with antibiotic-antimycotic, 50 μ M 2-mercaptoethanol and 10% fetal calf serum (FCS) (all from Gibco BRL, Life Technologies, Paisley, UK). The cells were maintained at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂.

The primary cell lines were frozen for further evaluation immediately after they revealed a stable growth. All lines were tested for *Mycoplasma* contamination.

Signature	Cell line			Tumor		
	Time to 1 st passage (days)	Number of passages	Cell culture doubling time (hours)	Histopathology	Grade	Stage*
OVA 2	60	40	40	Serous adenocarcinoma	G3	IIIC
OVA 4	2	30	24	Endometrioid adenocarcinoma	G2	IC
OVA 9	120	20	40	Melanoma malignum	G3	-
OVA 11	120	6	40	Granulosa cell tumor	G2	IA
OVA 14	2	8	30	Serous adenocarcinoma	G1	IIIA

* FIGO 1986.

100 Tab. 1. Characteristics of cell lines established in our laboratory

Preparation of supernatants

Tumor cells were seeded in 24-well plates for 24 h (4×10^5 cells/mL) in 2 mL of culture medium described above at 37°C, 5% CO₂. Then, the supernatant was detached and frozen for further assessments.

ELISA for human VEGF, TGF- β 1, IL-8 and TNF expression

The concentration of VEGF, TGF- β 1 and IL-8 protein in culture supernatants was determined by using quantitative immunometric sandwich enzyme immunoassay (ELISA) kits (BioSource International, USA). A polyclonal antibody specific for human VEGF, TGF- β or IL-8 was coated onto the wells of the microtiter strips. The samples of supernatant were pipetted into the wells and incubated for 2 hours at room temperature. After washing, a biotinylated monoclonal antibody specific for human VEGF (or TGF- β or IL-8, respectively) was added and incubated for 1 hour at room temperature. After removal of excess second antibody, streptavidin-peroxidase complex was added. After a third incubation (30 minutes at room temperature) and washing to remove all the unbound enzyme, a substrate solution (tetramethylbenzidine) was added and incubated for 30 minutes in the dark. The absorbance of each sample was read in Spectra II ELISA microplate reader at 450 nm. The concentrations of the evaluated cytokines were read from the standard curves plotted from the absorbance of the standards used in each experiment. Only the samples for TGF- β 1 measurement required preincubation with the extraction solution (30 minutes at 4°C) to extract TGF- β 1 from latent complexes. The concentration of human TNF in culture supernatants was measured using a DuoSet ELISA development system (R&D Systems, Minneapolis, Minn.) in the way similar to the one described above according to the protocol provided by the manufacturer.

Statistical analysis

Statistical evaluations were performed with Statistica 7.0 software (StatSoft, Poland). Comparisons between groups of continuous outcomes were performed by Student's *t*-test after testing for normal distribution by the Kolmogorov-Smirnov test. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The granulosa cell tumor line (OVA 11) and some epithelial cancer cell lines (SK-OV-3 and MDAH 2774) spontaneously secreted h-VEGF. OVA 11 and SK-OV-3 cell lines presented high h-VEGF secretion, compared with a moderate h-VEGF secretion in MDAH 2774 cell line. h-VEGF concentration in cell line culture supernatants was: OVA 11 – 859.0 ± 0.8 pg/mL, SK-OV-3 – 625.1 ± 66.8 pg/mL,

MDAH 2774 – 128.2 ± 0.5 pg/mL and was significantly higher than in control (12.6 ± 7.7 pg/mL).

TGF- β 1 was spontaneously secreted by OVA 4, OVA 11, MDAH 2774 and OVP-10 cell lines. The highest TGF- β 1 concentration was observed in OVP-10 (632.64 ± 18.7 pg/mL) supernatant and was approximately twice higher than in OVA 11 (330.95 ± 3.6 pg/mL). TGF- β 1 secretion was comparable in OVA 4 and MDAH 2774 cell line. The supernatant TGF- β 1 concentration were: OVA 4 – 240.8 ± 3.1 pg/mL, MDAH 2774 – 246.3 ± 0.05 pg/mL. TGF- β 1 concentration in control was 202.4 ± 4.0 pg/mL.

IL-8 spontaneous secretion was found in OVA 11, SK-OV-3 and MDAH 2774 cell lines. Supernatant concentration of IL-8 was: 1880.2 ± 30.9 pg/mL in OVA 11, 1863.9 ± 72.6 pg/mL in SK-OV-3 and 93.9 ± 4.1 pg/mL in MDAH 2774 cell line culture. IL-8 concentration in control was 11.0 ± 0.96 pg/mL (Fig. 1).

The secretion of TNF was observed in both epithelial (CAOV-1, OVA 2) and non-epithelial (OVA 9 and OVA 11) ovarian cancer cell lines.

Spontaneous TNF secretion was the highest in CAOV-1 cell line (9183.7 ± 49.96 pg/mL). Supernatant TNF concentration in other TNF-secreting-lines was as follows: OVA 11 – 6193.2 ± 284.2 pg/mL, OVA 9 – 3536.1 ± 103.7 pg/mL and OVA 2 – 2095.8 ± 20.8 pg/mL. OVA 4, OVA 14, MDAH 2774, SK-OV-3 and OVP-10 did not secrete TNF (Fig. 2).

DISCUSSION

Tumor growth *in vivo* is determined not only by the proliferative potential of cancer cells but also depends on various tumor-environment interactions⁽¹⁵⁾. Angiogenesis and host immune response are the processes that are considerably regulated by the tumor and play a fundamental role in carcinogenesis⁽¹⁶⁾. One of the key factors involved in angiogenesis is VEGF. It acts in many cell metabolic pathways, which in turn makes VEGF the most prominent target of antiangiogenic agents in cancer therapy⁽¹⁷⁾. VEGF is a mediator for other cytokines with high angiogenic activity, including TGF- β 1 and IL-8^(3,18). IL-8 is also a potent autocrine growth factor⁽¹⁹⁾, which in association with immunosuppressive and antiapoptotic activity of TGF- β 1⁽²⁰⁾ makes the secretion profile of cancer cells producing these cytokines unfavorable for the host. IL-8 confers cisplatin and paclitaxel resistance in ovarian cancer cells⁽²¹⁾.

In our study, spontaneous h-VEGF secretion was observed in both epithelial (SK-OV-3 and MDAH 2774) and non-epithelial (granulosa cell tumor – OVA 11) ovarian cancer cell lines. IL-8 was secreted by the same cell lines. Sixty-six percent of studied cell lines secreted neither h-VEGF nor IL-8. Sonoda *et al.* found VEGF expression in all the 5 examined ovarian cancer cell lines and IL-8 expression in 2 lines⁽²²⁾.

OVA 11 and SK-OV-3 lines secreted 5 to 6 times more h-VEGF and 20 times more IL-8 than MDAH 2774, which

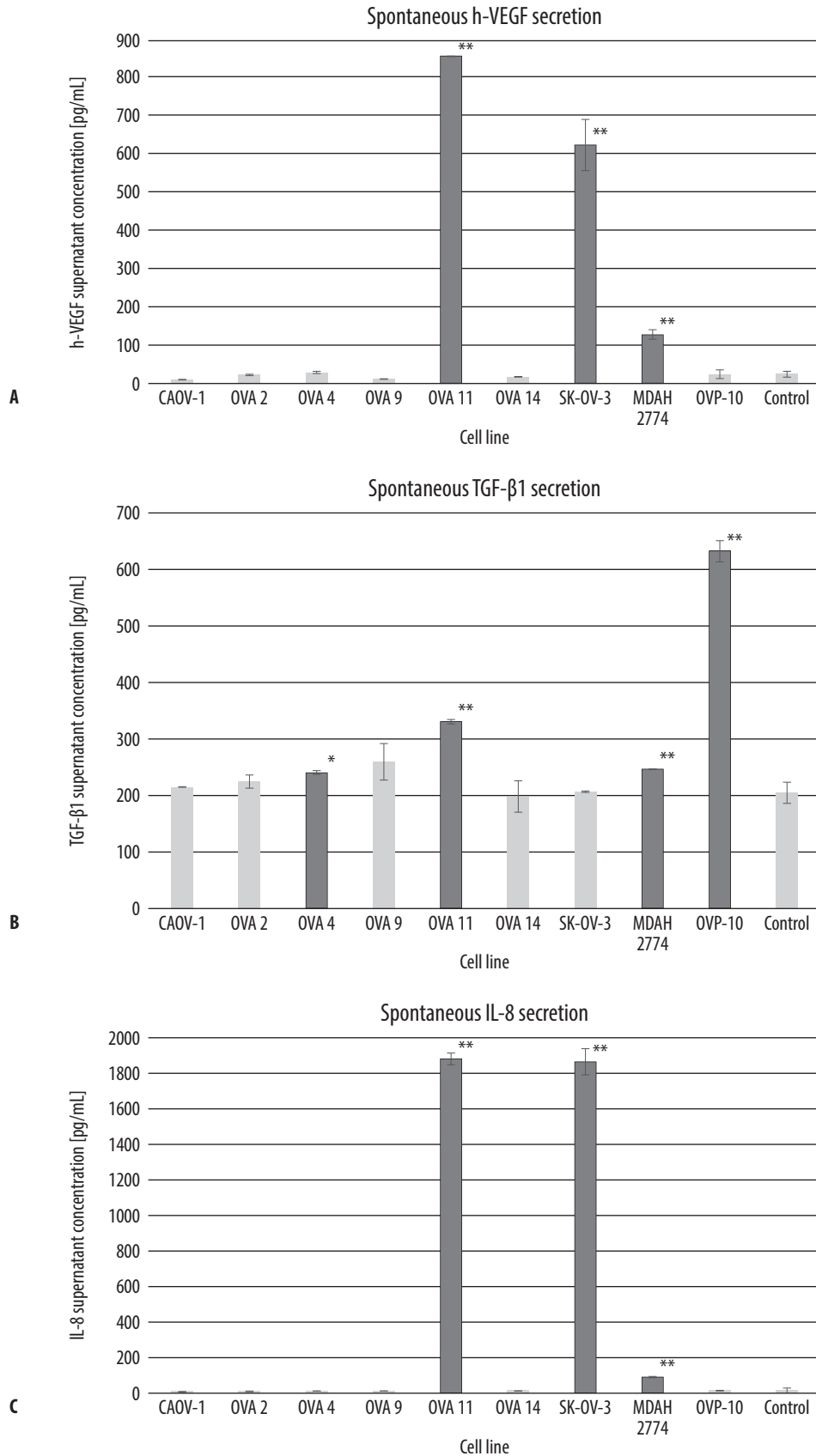


Fig. 1. Spontaneous A. h-VEGF, B. TGF-β1 and C. IL-8 secretion. Tumor cells (2×10^5 cells/mL) were incubated for 24 h. Cytokine concentration was measured in supernatant. Values are mean \pm SD. * $P < 0.001$, ** $P < 0.0001$

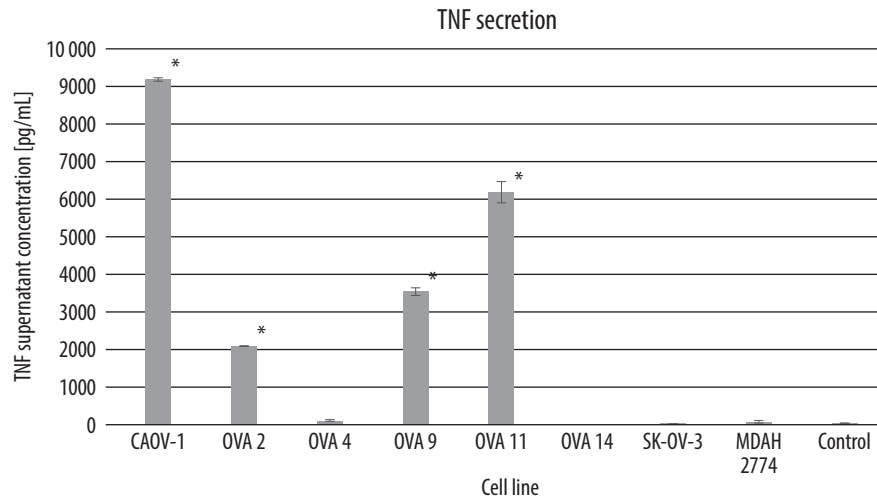


Fig. 2. Spontaneous TNF secretion. Tumor cells (2×10^5 cells/mL) were incubated for 24 h. Cytokine concentration was measured in supernatant. Values are mean \pm SD. * $P < 0.0001$

can make them highly VEGF-IL-8 expressed cell lines compared with MDAH 2774. Wang *et al.* demonstrated that IL-8 secreted by ovarian cancer cells promotes malignant behavior of these cells, alters cell cycle distribution, and enhances cell invasiveness⁽²³⁾. Desai *et al.* found the cooperation of autocrine IL-8 and VEGF in epithelial–mesenchymal transition and invasiveness⁽²⁴⁾. In light of those studies, OVA 11, SK-OV-3 and MDAH 2774 seem to be good candidates for a model for research of distinct VEGF-IL-8 secreting ovarian cancer cell lines.

TGF- β 1 was secreted in our study by 4 out of 9 cell lines. Two lines were established in our laboratory (endometrioid cancer – OVA 4 and granulosa cell tumor – OVA 11). Only in OVP-10 cell line culture TGF- β 1 supernatant concentration was about 3 times higher than in medium control. OVA 4, OVA 11 and OVP-10 secreted statistically significant, but relatively small amounts of TGF- β 1. Our findings are consistent with the study of Inan *et al.* who observed overexpression of TGF- β 1 and TGF- β 2 in immunohistochemically stained epithelial ovarian tumor tissue blocks⁽²⁵⁾. Gordinier *et al.* confirmed overexpression of TGF in both primary and metastatic tumor specimens and suggested that tumor cells expressing both human leukocyte antigen (HLA) and TGF- β may be suitable targets for adaptive immunotherapy⁽²⁶⁾. Wei *et al.* silenced *TGF- β 1* gene in ovarian cancer cells, which generated a stronger Th1/Tc1 immune response of peripheral blood mononuclear cells in *in vitro* studies⁽²⁷⁾. Autocrine secretion of TGF- β 2 remains a point of interest, as this cytokine induces a reactive stroma, which is necessary to stimulate angiogenesis⁽²⁸⁾.

TNF remains another important agent involved in angiogenesis. Autocrine action of TNF generates and sustains a network of other mediators including VEGF that promote angiogenesis, peritoneal cancer growth and spread^(29,30). TNF was spontaneously secreted in our study by four

cell lines. Two of them were epithelial ovarian cancers, and the two others were metastatic melanoma and granulosa cell tumor, respectively.

It seems important to investigate autocrine TNF action in association with other angiogenic agents as some authors suggest TNF-induced apoptosis by affecting the interactions between cells and the basal membrane, which can have an antiangiogenic result.

It is noteworthy that OVA 11 was the only line that secreted all studied cytokines. On the other hand, each line, except for OVA 14, was the source of at least one agent that plays a key role in angiogenesis.

CONCLUSIONS

The cell lines investigated in this study, both the ones established in our laboratory and the reference ones, constitute a set of human ovarian cell lines that present different secretion profiles of main angiogenic factors and can be used as different models for studying angiogenesis.

Conflict of interest

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

References

1. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–1186.
2. Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4–6.
3. Liekens S, De Clercq E, Neyts J: Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253–270.
4. Akhurst RJ, Derynck R: TGF- β signaling in cancer – a double-edged sword. *Trends Cell Biol* 2001; 11: S44–S51.

5. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A: TGF- β signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117–129.
6. Hagedorn HG, Bachmeier BE, Nerlich AG: Synthesis and degradation of basement membranes and extracellular matrix and their regulation by TGF- β in invasive carcinomas (Review). *Int J Oncol* 2001; 18: 669–681.
7. Watanabe H, Iwase M, Ohashi M *et al.*: Role of interleukin-8 secreted from human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Oral Oncol* 2002; 38: 670–679.
8. Li A, Dubey S, Varney ML *et al.*: IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol* 2003; 170: 3369–3376.
9. Beutler BA: The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl* 1999; 57: 16–21.
10. Beckner ME: Factors promoting tumor angiogenesis. *Cancer Invest* 1999; 17: 594–623.
11. Torisu H, Ono M, Kiryu H *et al.*: Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF α and IL-1 α . *Int J Cancer* 2000; 85: 182–188.
12. Rügge C, Yilmaz A, Bieler G *et al.*: Evidence for the involvement of endothelial cell integrin α V β 3 in the disruption of the tumor vasculature induced by TNF and IFN- γ . *Nat Med* 1998; 4: 408–414.
13. Brown LF, Berse B, Jackman RW *et al.*: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 1995; 26: 86–91.
14. Brown LF, Berse B, Jackman RW *et al.*: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53: 4727–4735.
15. Lengyel E: Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 1053–1064.
16. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
17. Lenz HJ: Antiangiogenic agents in cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19 (Suppl 3): 17–25.
18. Shi J, Wei PK: Interleukin-8: a potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016; 11: 1043–1050.
19. Fujisawa N, Sakao Y, Hayashi S *et al.*: α -Chemokine growth factors for adenocarcinomas; a synthetic peptide inhibitor for α -chemokines inhibits the growth of adenocarcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 19–26.
20. Burkholder B, Huang RY, Burgess R *et al.*: Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 182–201.
21. Wang Y, Qu Y, Niu XL *et al.*: Autocrine production of interleukin-8 confers cisplatin and paclitaxel resistance in ovarian cancer cells. *Cytokine* 2011; 56: 365–375.
22. Sonoda T, Kobayashi H, Kaku T *et al.*: Expression of angiogenesis factors in monolayer culture, multicellular spheroid and *in vivo* transplanted tumor by human ovarian cancer cell lines. *Cancer Lett* 2003; 196: 229–237.
23. Wang Y, Xu RC, Zhang XL *et al.*: Interleukin-8 secretion by ovarian cancer cells increases anchorage-independent growth, proliferation, angiogenic potential, adhesion and invasion. *Cytokine* 2012; 59: 145–155.
24. Desai S, Laskar S, Pandey BN: Autocrine IL-8 and VEGF mediate epithelial–mesenchymal transition and invasiveness via p38/JNK-ATF-2 signalling in A549 lung cancer cells. *Cell Signal* 2013; 25: 1780–1791.
25. Inan S, Vatanserver S, Celik-Ozenci C *et al.*: Immunolocalizations of VEGF, its receptors flt-1, KDR and TGF- β 's in epithelial ovarian tumors. *Histol Histopathol* 2006; 21: 1055–1064.
26. Gordinier ME, Zhang HZ, Patenia R *et al.*: Quantitative analysis of transforming growth factor beta 1 and 2 in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2498–2505.
27. Wei H, Liu P, Swisher E *et al.*: Silencing of the TGF- β 1 gene increases the immunogenicity of cells from human ovarian carcinoma. *J Immunother* 2012; 35: 267–275.
28. Yang F, Chen Y, Shen T *et al.*: Stromal TGF- β signaling induces AR activation in prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 10854–10869.
29. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL *et al.*: The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 585–592.
30. Kulbe H, Chakravarty P, Leinster DA *et al.*: A dynamic inflammatory cytokine network in the human ovarian cancer microenvironment. *Cancer Res* 2012; 72: 66–75.

Łukasz Cwonda, Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Tomasz Michalski,
Joanna Stefaniak-Wrońska, Andrzej Bienkiewicz

Received: 19.05.2017

Accepted: 10.08.2017

Published: 31.08.2017

Analiza wyników badań histopatologicznych materiału przed- i pooperacyjnego w nabłonkowych nowotworach złośliwych błony śluzowej trzonu macicy

Analysis of pre- and postoperative pathological findings in endometrial cancer

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska
Adres do korespondencji: Łukasz Cwonda, ul. Wiosny Ludów 39, 95-100 Zgierz, tel.: +48 604 805 653, e-mail: cwonda@gmail.com

Clinical Department of Gynecologic Oncology, Nicolaus Copernicus Memorial Specialist Hospital in Łódź, Łódź, Poland
Correspondence: Łukasz Cwonda, Wiosny Ludów 39, 95-100 Zgierz, Poland, tel.: +48 604 805 653, e-mail: cwonda@gmail.com

Streszczenie

Cel: Porównanie zgodności wyników badań histopatologicznych materiału przed- i pooperacyjnego u kobiet chorujących na nabłonkowe nowotwory złośliwe błony śluzowej trzonu macicy oraz ocena wartości diagnostycznej abrazji wykonywanej u pacjentek z patologią endometrium. **Materiał i metoda:** Materiałem poddanym analizie były wyniki badań histopatologicznych pacjentek, u których w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono występowanie nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy. Wszystkie zabiegi operacyjne zostały przeprowadzone na Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi w latach 2010–2015. Uzyskane wyniki porównano z rozpoznaniem przedoperacyjnym, ustalonym na podstawie oceny materiału tkankowego pochodzącego z zabiegów łyżeczkowania jamy macicy. Zdecydowana większość zabiegów abrazji była przeprowadzana poza Oddziałem Klinicznym Ginekologii Onkologicznej w Łodzi. Analiza objęła 115 pacjentek. **Wyniki:** Zgodność histopatologiczna wyników uzyskana w badanej grupie w odniesieniu do rodzaju nowotworu wyniosła 86,96%. Zgodność stopnia zróżnicowania nowotworu (oceniama w przypadku raka endometrioidalnego) wyniosła jedynie 53,9%. Najczęściej występującym nowotworem w badanej grupie był rak endometrioidalny. Zgodność rozpoznania histopatologicznych dla raka endometrioidalnego G1 wyniosła 30,3%, dla raka endometrioidalnego G2 – 73,1%, natomiast dla raka endometrioidalnego G3 – 37,5%. Przedoperacyjnie stopień złośliwości nowotworu był przeszacowany w 10,75% przypadków. W 30,11% przypadków zaobserwowano jego niedoszacowanie. Najczęściej odnotowywano zmianę stopnia z G1 na G2. **Wnioski:** Konsultacja przedoperacyjna wyników badań z doświadczonymi w onkologii patologami przed podjęciem decyzji leczniczych, jak również leczenie i ocena pooperacyjna w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w zakresie onkologii ginekologicznej wydają się mieć istotne znaczenie w prognozowaniu rezultatów leczenia w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy, łyżeczkowanie jamy macicy, histopatologia, zgodność oceny histologicznej preparatów

Abstract

Objective: The study was conducted to compare pre- and postoperative histopathological findings in women with endometrial cancer as well as to evaluate the diagnostic value of dilatation and curettage procedure in patients with endometrial pathology. **Material and method:** We evaluated histopathological findings of patients diagnosed with endometrial cancer during postoperative histopathological examination. All patients were treated in the Clinical Department of Gynecologic Oncology, Nicolaus Copernicus Memorial Specialist Hospital in Łódź between 2010 and 2015. A comparison of postoperative and preoperative findings based on specimens obtained by dilatation and curettage was performed. The vast majority of preoperative diagnoses and pathological assessments were performed outside the Clinical Department of Gynecologic Oncology in Łódź. A total of 115 patients were included in the study. **Results:** In the analyzed group, the type of cancer in preoperative examination matched the postoperative diagnosis in 86.96%. The compatibility of grading (assessed for endometrioid endometrial cancer) reached only 53.9%. Endometrioid endometrial cancer was the most common cancer in the examined set of curettage specimens. Histopathological compliance was 30.3% for G1 endometrioid endometrial cancer,

73.1% for G2 endometrioid cancer and 37.5% for G3 endometrioid cancer. Preoperative grading was overestimated in 10.75% and underestimated in 30.11% of cases. A shift from G1 to G2 was most commonly reported. **Conclusions:** Preoperative consultation with pathologists with extensive oncology experience before making medical decisions as well as treatment and postoperative assessment in medical centers experienced in gynecologic oncology seem to be crucial in predicting outcomes in this group of patients.

Keywords: endometrial cancer, dilatation and curettage, histopathology, compliance

WSTĘP

Nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym kobiecych narządów płciowych w Polsce. W patogenezie tego nowotworu podkreśla się niską dietę, otyłość, cukrzycę, a także ograniczoną aktywność fizyczną polskich kobiet. Częstość zachorowań w Polsce jest wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (23,4 vs 17,9/100 000 kobiet – współczynnik standaryzowany wg EUCAN) na rok 2012. W 2013 roku zarejestrowano 5706 nowych zachorowań, co stanowi 7,3% wszystkich nowotworów i daje 4. miejsce pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych w populacji polskich kobiet. Liczba zgonów z powodu tej choroby w Polsce w roku 2013 wyniosła 1243⁽¹⁾. Szczyt zachorowalności na nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy notuje się w okresie około- i pomenopauzalnym.

Wśród czynników predysponujących do rozwoju raka endometrium wymienia się również wczesną *menarche*, a także późną menopauzę oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej estrogenami bez wstawki gestagennej⁽²⁾. Z kolei wpływ otyłości na rozwój choroby wiąże się z podwyższonym stężeniem estrogenów we krwi z racji obwodowej konwersji w tkance tłuszczowej prekursorów androgenów do estrogenów^(3,4). Zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy obserwuje się u nieródek, szczególnie po długotrwałej terapii z powodu niepłodności^(5,6). Znane są także predyspozycje genetyczne sprzyjające powstawaniu raka endometrium, takie jak na przykład dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością (tj. zespół Lyncha).

Głównym objawem nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy, występującym u prawie 90% kobiet, jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych o różnym nasileniu, zwykle między miesiączkami bądź po menopauzie. Mogą się również pojawiać upławy, zwykle o charakterze surowiczym, surowiczo-krwistym lub ropnym. Bóle w obrębie miednicy mniejszej, spadek masy ciała, złe samopoczucie towarzyszą zwykle wyższemu stopniowi zaawansowania nowotworu^(7,8).

Rozpoznanie nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy ustala się na podstawie wyniku badania histopatologicznego, które przeprowadzane jest zazwyczaj dwukrotnie. Pierwsza ocena dotyczy materiału pochodzącego z łyżeczkowania jamy macicy (histeroskopii bądź biopsji), zaś końcowa opiera się na badaniu materiału pozyskanego

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in Poland. Low parity, obesity, diabetes as well as limited physical activity among Polish women are emphasized as the major factors in the pathogenesis of this cancer. The incidence rates in Poland are higher than the European Union average (23.4 vs. 17.9/100,000 women – age standardized rate, EUCAN 2012). In 2013, a total of 5,706 new cases were registered, which accounts for 7.3% of all malignancies and ranks this cancer fourth in terms of incidence among females. Mortality rates for this cancer in Poland reached 1,243 in 2013⁽¹⁾. The peak incidence for endometrial carcinoma is observed in the peri- and postmenopausal period.

Risk factors that may predispose to endometrial cancer include early menarche, late menopause, and the use of hormone replacement therapy without gestagen⁽²⁾. The impact of obesity on the development of the disease is associated with elevated serum estrogen levels due to peripheral conversion of androgen precursors to estrogens in the adipose tissue^(3,4). An increased risk of endometrial cancer is also observed in nulliparous women, particularly after long-term infertility treatment^(5,6). There are also genetic risk factors for endometrial cancer, such as hereditary nonpolyposis colorectal cancer (i.e. Lynch syndrome).

Abnormal uterine bleeding, which may obviously differ in intensity but typically occurs between menses or after menopause, is the main symptom of endometrial cancer that is observed in almost 90% affected women. In rare cases, serous, serous-bloody or even purulent vaginal discharge may occur. Pelvic pain, weight loss, and general malaise usually occur in more advanced stages of the disease^(7,8).

The diagnosis of endometrial cancer is based on histopathological examination which is usually conducted in duplicate. First, material obtained with the dilatation and curettage (hysteroscopy or biopsy) is assessed, which is followed by an evaluation of samples obtained during surgical procedure. Therefore, surgery is not only a part of treatment, but it also allows to ultimately determine the type and the clinical stage of cancer. Discrepancies between the initial and the final diagnosis may lead to inappropriate therapeutic decisions, which may in turn result in an unfavorable course of therapy associated with either excessively or insufficiently radical treatment.

podczas operacji. Zabieg chirurgiczny, poza leczeniem, pozwala określić ostatecznie typ nowotworu, jak również stopień zaawansowania klinicznego. Rozbieżności pomiędzy rozpoznaniem wstępnym i ostatecznym mogą być przyczyną podejmowania nie w pełni właściwych decyzji terapeutycznych, co przekłada się niekiedy na niekorzystny przebieg leczenia związany z podejmowaniem zbyt radykalnych bądź niedostatecznie radykalnych zakresów planowanej terapii.

CEL PRACY

Cele pracy obejmowały porównanie wyników badań histopatologicznych materiału przed- i pooperacyjnego u kobiet chorujących na nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy, a także ocenę wartości diagnostycznej abrazyj wykonywanej u pacjentek z patologią endometrium, u których w badaniu pooperacyjnym rozpoznano nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy.

MATERIAŁ I METODA

Analizę przeprowadzono, opierając się na wynikach badań histopatologicznych przed- i pooperacyjnych uzyskanych od pacjentek operowanych na Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi w latach 2010–2015. Początkowo porównania dokonano w grupie 200 kobiet, u których pooperacyjny wynik histopatologiczny wykazał obecność nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy. Jednak aby zwiększyć wartość porównania, z badania wyłączone pacjentki, u których w badaniu histopatologicznym wyskrobin z jamy macicy w przypadku rozpoznania raka endometrioidalnego nie oceniono stopnia zróżnicowania nowotworu. Ostateczna analiza objęła grupę 115 kobiet chorujących na nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy. Najmłodsza pacjentka w chwili operacji miała 31 lat, najstarsza – 84. Średnia wieku wyniosła 62,43 roku [mediana – 62, odchylenie standardowe (*standard deviation, SD*) – 10,73] (ryc. 1).

W przypadku zdecydowanej większości analizowanych wyników zabieg łyżeczkowania i ocena histopatologiczna uzyskanego materiału tkankowego były przeprowadzone poza Oddziałem Klinicznym Ginekologii Onkologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi.

WYNIKI

Najczęściej występującym nowotworem w ocenianych wyskrobinach w badanej grupie był rak endometrioidalny. W przypadku tego rodzaju nowotworu oceniano również stopień złośliwości histologicznej (tab. 1).

Spośród 33 pacjentek z rozpoznaniem przedoperacyjnym: rak endometrioidalny G1 pełną zgodność histopatologiczną nowotworu z badaniem ostatecznym uzyskano u 10 chorych (30,3%). U 23 pacjentek w materiale

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to compare pre- and postoperative histopathological findings in women with endometrial cancer as well as to evaluate the diagnostic value of dilation and curettage in patients with postoperatively diagnosed endometrial cancer.

MATERIAL AND METHOD

This was a retrospective study based on the results of pre- and postoperative histopathological examinations in patients treated surgically in the Clinical Department of Gynecologic Oncology in Nicolaus Copernicus Memorial Specialist Hospital in Łódź between 2010 and 2015. Initially, the comparison was performed in a group of 200 patients with postoperative histopathological findings of endometrial cancer. However, patients whose histopathological examination after dilation and curettage indicated endometrioid endometrial cancer but did not assess grading were excluded from the study to improve the value of comparison. Final analysis included a group of 115 women with endometrial cancer. The youngest patient at the time of surgery was 31 years old and the oldest was 84 years. The mean age was 62.43 years (median – 62, standard deviation, *SD* – 10.73). (Fig. 1).

In most cases, curettage procedure and histopathological evaluation of the obtained tissue material were performed outside the Clinical Department of Gynecologic Oncology in Nicolaus Copernicus Memorial Specialist Hospital in Łódź.

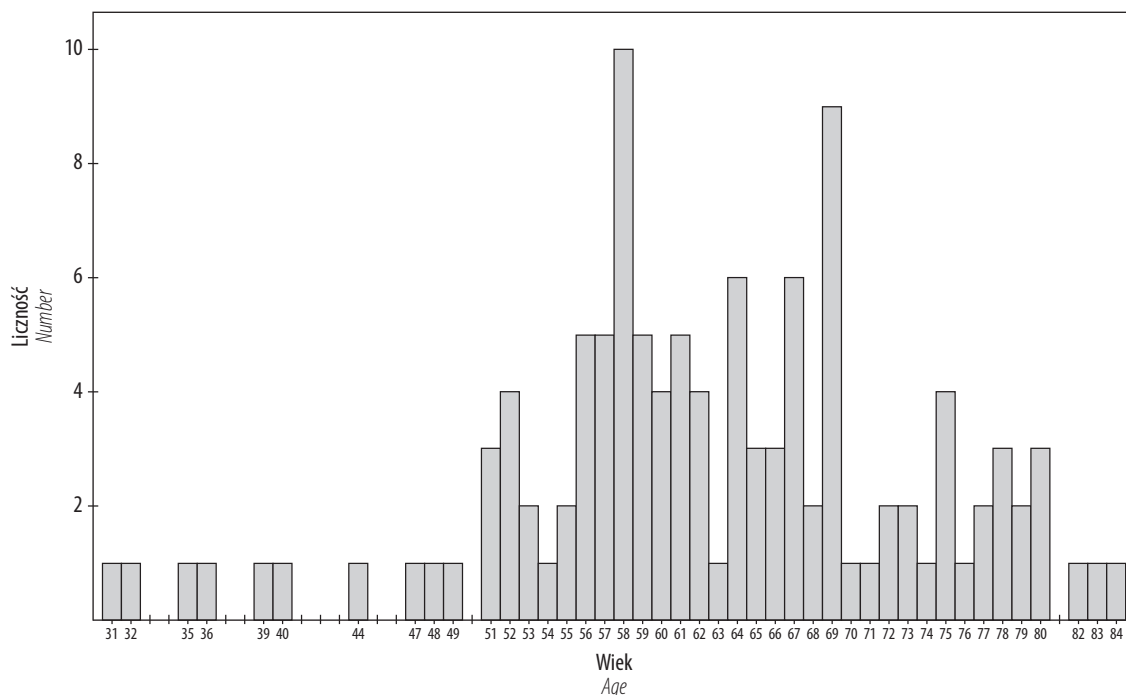
RESULTS

Endometrioid endometrial cancer was the most common cancer in the evaluated material obtained by curettage in the study group. We assessed grading for this type of cancer (Tab. 1).

Out of 33 patients with preoperative diagnosis of endometrioid endometrial cancer G1, full histopathological compliance of tumor grading with final examination was obtained only in 10 patients (30.3%). In 23 cases, postoperative examination revealed G2 endometrioid endometrial cancer (compliance – 69.7%).

Out of 52 patients with a preoperative diagnosis of G2 endometrioid cancer, full histopathological compliance was obtained in 38 women (73.1%). G1 endometrioid cancer was reported in 6 cases (11.5%) and G3 in 5 cases (9.6%). Furthermore, postoperative evaluation revealed 2 cases of serous carcinoma (3.8%) and 1 case of carcinosarcoma (1.9%) in this group of patients.

Out of 8 patients with a preoperative finding of G3 endometrioid endometrial cancer, full histopathological compliance of the results was obtained in 3 women (37.5%). Postoperative material evaluation revealed G2 endometrioid cancer in 4 women (50%) and carcinosarcoma in 1 patient.



Ryc. 1. Wiek pacjentek
Fig. 1. Age of patients

	Ostatecznie Postoperative findings										
	Endometrioidalny Endometrioid			Surowiczy Serous	Jasnokomórkowy Clear cell	Mięśak Sarcoma	Mięśakorak Carcinosarcoma	Endometrioidalny + śluzowy Endometrioid + mucosal	Anaplastyczny Anaplastic	Endometrioidalny + jasnokomórkowy Endometrioid + clear cell	Suma Total
	G1	G2	G3								
Atypia Atypia	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Endometrioidalny Endometrioid	G1	10	23	0	0	0	0	0	0	0	33
	G2	6	38	5	2	0	0	1	0	0	52
	G3	0	4	3	0	0	0	1	0	0	8
Surowiczy Serous	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Śluzowy Mucosal	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
Mięśak Sarcoma	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
Mięśakorak Carcinosarcoma	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5
Anaplastyczny Anaplastic	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Jasnokomórkowy Clear cell	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
Surowiczy + jasnokomórkowy Serous + clear cell	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Endometrioidalny + jasnokomórkowy Endometrioid + clear cell	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
Suma Total	17	70	8	4	2	1	9	2	1	1	115

Tab. 1. Wyniki oceny histopatologicznej
Tab. 1. Histopathological findings

pooperacyjnym stwierdzono obecność raka endometrioidalnego o stopniu zróżnicowania G2 (zgodność – 69,7%). W grupie 52 chorych z przedoperacyjnym rozpoznaniem: rak endometrioidalny G2 pełną zgodność histopatologiczną obu rozpoznań uzyskano u 38 kobiet (73,1%). Obecność raka endometrioidalnego G1 wykazano w 6 przypadkach (11,5%), natomiast raka endometrioidalnego G3 – w 5 przypadkach (9,6%). W grupie wyżej wymienionych pacjentek rozpoznano ponadto w badaniu ostatecznym 2 przypadki raka surowiczego (3,8%) i 1 przypadek mięsakoraka (1,9%).

Spśród 8 chorych z przedoperacyjnym rozpoznaniem: rak endometrioidalny G3 pełną zgodność histopatologiczną rozpoznań uzyskano u 3 kobiet (37,5%). U 4 pacjentek w materiale pooperacyjnym stwierdzono obecność raka endometrioidalnego G2 (50%). U 1 chorej w badaniu ostatecznym stwierdzono mięsakoraka.

Pozostałe rodzaje nowotworów złośliwych błony śluzowej trzonu macicy

Spśród 2 pacjentek z przedoperacyjnie rozpoznany rakiem surowiczym badanie pooperacyjne było zgodne z przedoperacyjnym u 1 chorej, u kolejnej zaś stwierdzono obecność raka endometrioidalnego G2 (50%).

U 2 pacjentek z przedoperacyjnie rozpoznany rakiem śluzowym badania pooperacyjne wykazały współwystępowanie raka endometrioidalnego i śluzowego.

Spśród 2 przypadków pacjentek z przedoperacyjnie stwierdzonym mięsakiem wyniki badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego wykazały 1 przypadek mięsaka oraz 1 przypadek mięsakoraka.

W grupie 5 pacjentek z przedoperacyjnym rozpoznaniem mięsakoraka wynik badania pooperacyjnego pokrywał się z nim w 100%.

Zgodność wyników badania histopatologicznego uzyskano również w przypadku 1 pacjentki z rozpoznany zarówno przed-, jak i pooperacyjnie rakiem anaplastycznym.

Spśród 3 pacjentek z przedoperacyjnie rozpoznany rakiem jasnokomórkowym zgodność histopatologiczną rozpoznania wstępnego uzyskano u 2 pacjentek, z kolei u 1 stwierdzono obecność mięsakoraka.

Odnotowano 1 przypadek przedoperacyjnie rozpoznanej koincydencji raka surowiczego z rakiem jasnokomórkowym, wynik badania pooperacyjnego nie potwierdził jednak rozpoznania wstępnego, wykazując obecność raka endometrioidalnego G2.

Spśród 2 pacjentek z przedoperacyjnie rozpoznanej koincydencją raka endometrioidalnego z rakiem jasnokomórkowym zgodność histopatologiczną uzyskano u 1 chorej, u drugiej badanie ostateczne wykazało obecność raka surowiczego.

W grupie 4 pacjentek z przedoperacyjnie stwierdzonym rozrostem endometrium (nieprecyzyjne opisy rodzaju rozrostu) ostatecznie stwierdzono 3 przypadki raka endometrioidalnego G2 i 1 przypadek raka endometrioidalnego G1.

Other types of endometrial cancer

Among 2 patients with preoperatively diagnosed serous carcinoma, consistency between pre- and postoperative findings was reported in 1 patient, whereas G2 endometrioid cancer was revealed in the other patient (50%).

Postoperative evaluation revealed the coexistence of endometrioid and mucous cancer in two patients preoperatively diagnosed with mucosal cancer.

Of the 2 cases of preoperatively diagnosed sarcoma, histopathological examination of postoperative material showed sarcoma in 1 case and carcinosarcoma in the other.

In a group of 5 patients, the preoperative diagnosis of carcinosarcoma matched postoperative examination in 100%. Fully compliant histopathological results were also obtained in 1 patient with anaplastic cancer.

In 3 patients with a preoperative diagnosis of clear cell carcinoma, compatibility of the initial histological diagnosis was achieved in 2 patients, whereas 1 patient was postoperatively diagnosed with carcinosarcoma.

One patient was preoperatively diagnosed with both serous carcinoma and clear cell carcinoma; however, postoperative examination did not confirm the initial diagnosis and revealed G2 endometrioid endometrial cancer.

Of the 2 patients preoperatively diagnosed with endometrial cancer coincident with clear cell carcinoma, histopathological compatibility was obtained in 1 patient. The other patient was ultimately diagnosed with serous carcinoma.

In a group of 4 patients preoperatively diagnosed with endometrial hyperplasia (proper description of the type of hyperplasia is missing), 3 cases of G2 endometrioid cancer and 1 case of G1 endometrioid cancer were eventually identified.

In total, final diagnosis matched the initial one in 86.96% of patients with endometrial cancer diagnosed in postoperative material.

DISCUSSION

The compliance of histopathological findings obtained by curettage with the postoperative material is very important.

Preoperative histopathological findings are crucial when planning therapeutic approach. A different extent of surgery is planned for a patient preoperatively diagnosed with endometrioid endometrial cancer, and a different one for a patient with type II endometrial cancer (clear cell, serous). The range of surgical treatment in a patient with a low-grade tumor differs from the one in a patient with more malignant cancer (G3)⁽⁹⁾. In many countries, patients with endometrial cancer of low malignant potential receive surgical treatment outside oncology centers. However, those with high-grade endometrial cancer found preoperatively are treated in oncology centers specialized in this type of surgeries.

Łącznie w analizowanej grupie chorych z rozpoznaniem w preparacie pooperacyjnym nowotworem złośliwym błony śluzowej trzonu macicy rozpoznanie ostateczne pokrywało się z rozpoznaniem wstępnym w 86,96%.

OMÓWIENIE

Zgodność rozpoznania histopatologicznego materiału pobranego w wyniku łyżeczkowania jamy macicy z materiałem pooperacyjnym jest bardzo ważna.

Wynik badania materiału przedoperacyjnego ma istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznej. Inny zakres operacji planowany jest u pacjentki, u której rozpoznano przedoperacyjnie nowotwór złośliwy błony śluzowej trzonu macicy o charakterze endometrioidalnym, a inny u chorej z rakiem endometrium typu II (jasnokomórkowy, surowiczny). Zakres leczenia operacyjnego u pacjentki z nowotworem o niskim stopniu złośliwości różni się od zakresu operacji u chorej z nowotworem bardziej złośliwym (G3)⁽⁹⁾. W wielu krajach pacjentki z nowotworem trzonu macicy o niskim potencjale złośliwości są operowane poza ośrodkami onkologicznymi. Te natomiast, u których w badaniu przedoperacyjnym stwierdza się nowotwór endometrium o wysokim potencjale złośliwości, operowane są w ośrodkach onkologii wyspecjalizowanych w tego typu zabiegach.

Zgodność histopatologiczna wyników uzyskana w badanej grupie pacjentek w odniesieniu do rodzaju nowotworu wyniosła 86,96%, jednak zgodność stopnia zróżnicowania nowotworu (oceniana w przypadku raka endometrioidalnego) wyniosła jedynie 53,9%. Największą zgodność (73,1%) uzyskano w grupie chorych ze stwierdzonym przedoperacyjnie średnim stopniem zróżnicowania komórkowego nowotworu. W grupie pacjentek z przedoperacyjnie rozpoznaniem niskozróżnicowanym nowotworem zgodność wyników wyniosła zaledwie 37,5%, a w przypadku nowotworów wysokozróżnicowanych – tylko 30,3%. Otrzymane rezultaty częściowo pokrywają się z danymi z piśmiennictwa^(10–23). Zaobserwowano również spotykana w piśmiennictwie tendencję do zaniżania stopnia złośliwości histologicznej nowotworu (*grading*)⁽¹³⁾. Pooperacyjnie niższy stopień złośliwości stwierdzono w 10,75%, natomiast wyższy – aż w 30,11% przypadków. Najczęściej odnotowywano zmianę stopnia G1 na G2.

Opisywana rozbieżność wyników może być spowodowana odmiennością pracowni histopatologicznych. Jak wspomniano wcześniej, zdecydowana większość zabiegów abrazyj była wykonywana poza Oddziałem Klinicznym Ginekologii Onkologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi, gdzie przeprowadzono wszystkie zabiegi chirurgiczne. Badania histopatologiczne zostały zatem przeprowadzone w wielu pracowniach histopatologicznych, przez wielu histopatologów. Wpływ takiej rozbieżności na zgodność wyników histopatologicznych opisywali również Mitchard i Hirschowitz⁽¹²⁾. Dane te mogą sugerować celowość przeprowadzania przedoperacyjnej konsultacji histopatologicznej

The histopathological compatibility in terms of cancer type reached 86.96% in the study group. However, the compatibility of cancer grading (assessed for endometrioid endometrial cancer) was only 53.9%. The highest compliance (73.1%) was obtained in the group of patients preoperatively diagnosed with medium grade cancer. The results complied only in 37.5% of patients preoperatively diagnosed with poorly differentiated cancer, and in 30.3% of patients with well-differentiated cancers. The results obtained partly correspond to the literature data^(10–23). Also, a tendency of histological undergrading, which is reported in the literature, was observed⁽¹³⁾. Postoperative evaluation revealed lower grade in 10.75%, and a higher grade in 30.11% of cases. A change from G1 to G2 was the most common grading shift.

The above-mentioned inconsistency may be due to the differences between histopathology laboratories. As mentioned before, the vast majority of curettage procedures were performed outside the Clinical Department of Gynecologic Oncology in Nicolaus Copernicus Memorial Specialist Hospital in Łódź, where all final surgical procedures were performed. Histopathological examinations were conducted in different histopathological laboratories and by many histopathologists. The influence of such a discrepancy on the consistency of the histopathological findings was also described by Mitchard and Hirschowitz⁽¹²⁾. The data may suggest the need for conducting preoperative histopathological consultation of specimens in tertiary gynecologic oncology centers. Consultation should be absolutely considered in cases where the assessment lacks tumor grading, which is crucial for planning a therapeutic approach⁽⁹⁾. Every finding of complex endometrial hyperplasia, especially atypical one, should be consulted by a pathologist with extensive experience in gynecologic oncology⁽²⁴⁾.

Lack of experience of the surgeon who performs dilation and curettage may also contribute to the discussed discrepancy. This may be associated with the collection of material from a small, unrepresentative endometrial surface. Cancerous lesions, especially in the initial stage, may be limited to a small portion of the mucosa. According to Epstein et al., 58% of polyps, 60% of complex atypical hyperplasias and 11% of endometrial cancers are missed during dilation and curettage in women with postmenopausal bleeding and endometrial width of more than 5 mm⁽²⁵⁾. An inadequate assessment of the lesion can also be observed if the depth of mucosal sampling is insufficient.

The material sent for evaluation may be limited only to the superficial tissue, which is generally a better differentiated part of the tumor, whereas the deeper layers may contain some cells with a higher degree of malignancy – this would explain the shift in differentiation to a higher one in the study group⁽¹²⁾. Scarcity of material after curettage can also result in a preoperative evaluation of only part of the cancer. Omitting a more malignant portion of the tumor,

preparatów w ośrodkach ginekologii onkologicznej. Konsultację taką bezwzględnie należy rozważyć w przypadku braku określenia stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworów, który – jak wspomniano – ma istotne znaczenie w planowaniu procesu leczniczego⁽⁹⁾. Wszelkie rozpoznania złożonego rozrostu endometrium, zwłaszcza z atypią, powinny być również konsultowane przez patologów doświadczonych w onkologii ginekologicznej⁽²⁴⁾.

Przyczyną niskiego stopnia zgodności wyników łyżeczkowania macicy może być również niedostateczne doświadczenie operatora przeprowadzającego zabieg łyżeczkowania. Może się to wiązać z pobraniem materiału z niewielkiej, niereprezentatywnej powierzchni błony śluzowej macicy, a zmiany nowotworowe, szczególnie w początkowym stadium, mogą się ograniczać do niewielkiej części endometrium. Według Epstein i wsp. podczas zabiegów łyżeczkowania jamy macicy przeprowadzonych u kobiet z pomenopauzalnymi krwawieniami z dróg rodnych oraz szerokością endometrium ≥ 5 mm nie jest rozpoznawane m.in. 58% polipów, 60% złożonych rozrostów błony śluzowej macicy z atypią i 11% raków endometrium⁽²⁵⁾. Nieadekwatną ocenę zmiany można też zaobserwować w przypadku pobrania materiału na niedostatecznej głębokości.

Materiał przekazany do badania może zawierać tylko powierzchnią, lepiej zróżnicowaną część nowotworu, jego głębsze warstwy mogą natomiast zawierać komórki o wyższym stopniu złośliwości, co tłumaczyłoby często występującą w badanej grupie pacjentek zmianę stopnia zróżnicowania na wyższy⁽¹²⁾. Zbyt skąpa ilość materiału pobranego podczas zabiegu diagnostycznego również skutkuje przedoperacyjnym zbadaniem tylko jednej z kilku składowych części nowotworu. Najistotniejsze może być przeoczenie bardziej złośliwego fragmentu nowotworu, wymagającego odmiennego, bardziej radykalnego podejścia terapeutycznego.

Innym rozwiązaniem tego problemu może być korzystanie z alternatywnych, precyzyjniejszych metod diagnostycznych, takich jak np. histeroskopia⁽²⁶⁾. Umożliwia ona dokładną wizualizację jamy macicy, pobranie materiału w sposób „celowany”, a także jednoczesne usuwanie zmian za pomocą odpowiednich narzędzi operacyjnych. Według najnowszych badań histeroskopia nie zwiększa w istotny sposób ryzyka rozsiewu nowotworu do jamy otrzewnowej, nie odnotowano także jej wpływu na śmiertelność pacjentek, które przeszły ten zabieg⁽²⁷⁾. Podczas jej stosowania znacząco rzadziej spotykano się natomiast ze zmianą stopnia złośliwości nowotworu stwierdzaną w badaniu pooperacyjnym⁽¹¹⁾.

W ostatnim czasie w bazach medycznych można znaleźć coraz więcej doniesień na temat wysokiej czułości diagnostycznej w ocenie patologii endometrium nowoczesnych badań obrazowych, takich jak transwaginalna ultrasonografia 3D czy rezonans magnetyczny^(28,29). Niewątpliwymi zaletami ww. metod są mniejsza inwazyjność i mniejsze ryzyko powikłań, nie mogą one jednak zastąpić klasycznej oceny patomorfologicznej, ponieważ nie pozwalają na pobranie materiału niezbędnego do ustalenia rozpoznania.

which would require a different, more radical therapeutic approach, seems to be of crucial importance.

Alternative, more precise diagnostic methods, such as hysteroscopy, could be employed to solve the problem⁽²⁶⁾. Hysteroscopy allows for an accurate visualization of the uterine cavity and thus target-sampling as well as a simultaneous removal of some lesions using proper operational instruments. According to the latest research, hysteroscopy does not significantly increase the risk of tumor spreading into the peritoneal cavity. Also, no effects on the mortality of patients who underwent this procedure have been reported⁽²⁷⁾. The procedure is associated with lower rates of grading discrepancy compared to postoperative findings⁽¹¹⁾.

Recently, an increasing number of reports on the high diagnostic sensitivity in the estimation of endometrial pathology may be found in medical databases for some modern imaging techniques, such as 3D-transvaginal ultrasound or magnetic resonance imaging^(28,29). Although lower invasiveness and lower risk of complications are undoubtedly advantages of these techniques, they cannot replace the classical pathological evaluation as they do not allow for obtaining tissue samples needed for diagnosis.

CONCLUSIONS

1. Consultation of preoperative specimens with pathologists who have extensive experience in oncology before making medical decisions seems to be an appropriate way of reducing the discrepancies of preoperative and postoperative findings in endometrial cancer.
2. Treatment and postoperative assessment in medical centers experienced in gynecologic oncology may have an impact on the choice of adequate treatment for patients with endometrial cancer.

Conflict of interest

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

WNIOSKI

1. Konsultacja preparatów przedoperacyjnych z doświadczonymi w onkologii patologami przed podjęciem decyzji leczniczych wydaje się dobrym sposobem ograniczenia rozbieżności wyników przed- i pooperacyjnych w nabłonkowych nowotworach złośliwych błony śluzowej trzonu macicy.
2. Leczenie i ocena pooperacyjna w ośrodkach dysponujących doświadczeniem leczniczym w zakresie onkologii ginekologicznej mogą mieć wpływ na dobór adekwatnego sposobu terapii chorych z nowotworami błony śluzowej trzonu macicy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają 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. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015.
2. MatiasGuiu X: Endometrial neoplasia. In: Nucci MR, Oliva E, Goldblum JR (eds.) Gynecologic Pathology. Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 233–259.
3. Kristensen AB, Hare-Bruun H, Høgdall CK et al.: Influence of body mass index on tumor pathology and survival in uterine cancer: a Danish register study. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 281–288.
4. Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM et al.: Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 528–540.
5. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E et al.: Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer* 2015; 112: 925–933.
6. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P: Infertility as a cancer risk factor – a review. *Placenta* 2008; 29 Suppl B: 169–177.
7. Pakish JB, Lu KH, Sun CC et al.: Endometrial cancer associated symptoms: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25: 1187–1192.
8. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM et al.: Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 151–158.
9. 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. *Radiother Oncol* 2015; 117: 559–581.
10. Wang X, Huang Z, Di W et al.: Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 136–141.
11. Su H, Huang L, Huang KG et al.: Accuracy of hysteroscopic biopsy, compared to dilation and curettage, as a predictor of final pathology in patients with endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 757–760.
12. Mitchard J, Hirschowitz L: Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology* 2003; 42: 372–378.
13. Kisielewski F, Gajewska ME, Marczevska MJ et al.: Comparison of endometrial biopsy and postoperative hysterectomy specimen findings in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ginekol Pol* 2016; 87: 488–492.
14. Buranawattanachoke S, Leelahakorn S, Tangjitgamol S et al.: Comparison between clinical and surgical staging for endometrial cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 685–690.
15. Kim MK, Seong SJ, Song T et al.: Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 470–473.
16. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY et al.: The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197: 147–155.
17. Vorgias G, Lekka J, Katsoulis M et al.: Diagnostic accuracy of pre-hysterectomy curettage in determining tumor type and grade in patients with endometrial cancer. *MedGenMed* 2003; 5: 7.
18. Barut A, Barut F, Arikani I et al.: Comparison of the histopathological diagnoses of preoperative dilatation and curettage and hysterectomy specimens. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 16–22.
19. Thanachaivivat A, Thirapakawong C, Leelaphatanadit C et al.: Accuracy of preoperative curettage in determining tumor type and grade in endometrial cancer. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 766–771.
20. Yarandi F, Izadi-Mood N, Eftekhar Z et al.: Diagnostic accuracy of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 1049–1052.
21. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG et al.: Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 803–813.
22. Sany O, Singh K, Jha S: Correlation between preoperative endometrial sampling and final endometrial cancer histology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33: 142–144.
23. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA et al.: Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1367–1371.
24. Costales AB, Schmele KM, Broaddus R et al.: Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 451–454.
25. Epstein E, Ramirez A, Skoog L et al.: Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1131–1136.
26. Li X, Yang X, Yang Y et al.: [Value of hysteroscopy and dilatation and curettage in diagnosis of endometrial cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015; 50: 120–124.
27. Soucie JE, Chu PA, Ross S et al.: The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 71.e1–71.e5.
28. Ahmad RA, Sadek SM, Ragheb AS: Evaluation of the uterine cavity by magnetic resonance imaging, three dimensional hysterosonography and diagnostic hysteroscopy in women with pre- and post-menopausal bleeding. *Middle East Fertil Soc J* 2015; 20: 70–78.
29. Apirakviriyi C, Rungruxsivorn T, Phupong V et al.: Diagnostic accuracy of 3D-transvaginal ultrasound in detecting uterine cavity abnormalities in infertile patients as compared with hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 200: 24–28.

Haider Saadoon Qasim Alhilfi¹, Redha Alwan Hasan Alhashimi²

Facts about ovarian cancer in Maysanian women

Dane dotyczące raka jajnika u kobiet z irackiej prowincji Majsan

¹ Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

² Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

Correspondence: Assistant Prof. Dr. Haider Saadoon Qasim Alhilfi, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Misan, 62060, Misan, Amarah, Iraq, tel.: 009647733962400, e-mail: ahmedsalihdr2008@yahoo.com

Abstract

Background: Ovarian cancer is one of the commonest gynecologic malignancy. It is the most common cause of death due to gynecologic tumors, and accounts for 50% of deaths due to all gynecologic cancer types. **Objectives:** The aim was to discuss and assess ovarian cancer in Misan province and to underline its impact for increased awareness and interest in screening and early diagnosis by the determination of the prevalence rates among Maysanian women. **Methods:** The study lasted six months. During this period, we obtained a lot of data from records of the Al-Shifaa Oncology Center in Misan province, Iraq. Between September 2016 and February 2017, 50 cases of ovarian cancer from 282 gynecologic cancers were recorded. Complete history was obtained for every case. **Results:** The study showed that ovarian cancer constituted 17.73% of all types of cancer. It usually occurred in patients aged 60–70 years (30%). Women lived in urban areas 1.5 times more frequently than in rural areas. The most common histopathological type of ovarian cancer was ovarian serous carcinoma (46%). The most common stages were stage III and IV, accounting for 76%. **Conclusion:** Ovarian cancer is the third most common gynecologic cancer type. It was more common in women aged 60–70 years. Regarding the family history, the results were insignificant. The most common histopathological type of ovarian cancer in this study was ovarian serous carcinoma. The most common stages of the disease were advanced stages III and IV.

Keywords: gynecologic malignancy, ovarian cancer, Misan province, serous carcinoma

Streszczenie

Wstęp: Rak jajnika jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych oraz główną przyczyną umieralności z powodu tych nowotworów – odpowiada za 50% zgonów wśród chorych z nowotworami kobiecego układu płciowego. **Cele:** Omówienie i ocena występowania raka jajnika w irackiej prowincji Majsan w celu zwiększenia świadomości i zainteresowania badaniami przesiewowymi i wczesnym rozpoznaniem choroby poprzez określenie częstości występowania omawianego nowotworu wśród kobiet zamieszkujących region Majsan. **Metody:** Badanie trwało sześć miesięcy. Uzyskano liczne dane z Centrum Onkologii Al-Shifaa w prowincji Majsan w Iraku. W okresie od września 2016 do lutego 2017 roku odnotowano 50 przypadków raka jajnika wśród ogółem 282 przypadków nowotworów narządów płciowych. Od każdej pacjentki zebrano pełny wywiad. **Wyniki:** Badanie wykazało, że rak jajnika stanowił 17,73% nowotworów. Rozpoznawano go zwykle u kobiet w wieku 60–70 lat (30%). Pacjentki częściej (o 1,5 razy) zamieszkiwały rejony wiejskie. Najczęstszym typem histopatologicznym był surowiczy rak jajnika (46%). Chorobę zwykle rozpoznawano w stadium III i IV, co stanowiło 76% przypadków. **Wnioski:** Rak jajnika to trzeci co do częstości nowotwór żeńskich narządów płciowych. Występował częściej u kobiet w wieku 60–70 lat. Wyniki dotyczące wywiadu rodzinnego nie były istotne. Najczęstszy typ histopatologiczny stanowił surowiczy rak jajnika. Chorobę rozpoznawano przeważnie w zaawansowanym stadium – III i IV.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych, rak jajnika, prowincja Majsan, rak surowiczy

INTRODUCTION

Ovarian cancer is one of the three most common gynecologic malignancy and is the major cause of death from gynecologic cancer. It constitutes about 15–20% of genital malignancies. It is more prevalent in the United States and Scandinavian countries but much less common in Oriental or Latin American and Asian countries^(1,2). The most common type of ovarian cancer, with more than 95% of cases, is ovarian epithelial carcinoma. Less common types include germ cell tumors and sex cord stromal tumors⁽³⁾. The diagnosis is confirmed through a biopsy of tissue, usually removed during surgery. If detected and treated in an early stage, it may be curable. Treatment usually includes some combination of surgery, chemotherapy, and radiation therapy⁽⁴⁾. The overall five-year survival rate in the United States is 45%⁽⁵⁾. Globally, as of 2010, about 160,000 people died of ovarian cancer, up from 113,000 in 1990⁽⁶⁾. As of 2014, more than 220,000 diagnoses of epithelial ovarian cancer were made yearly⁽⁷⁾. In 2010, in the United States, an estimated 21,880 new cases were diagnosed and 13,850 women died of ovarian cancer. In the United Kingdom, as of 2014, approximately 7,000–7,100 yearly diagnoses were made and 4,200 deaths occurred^(7,8). It is the 5th most common

cancer in United Kingdom women⁽⁹⁾. Ovarian cancer is most commonly diagnosed after menopause, between the age of 60 and 64. Ninety per cent of ovarian cancer cases are women over the age of 45 and 80% are women over the age of 50⁽⁸⁾. Ovarian cancer represents approximately 4% of cancers diagnosed in women⁽⁹⁾. It occurs more commonly in developed countries. Ovarian cancer is the most deadly gynecologic cancer⁽¹⁰⁾. The overall incidence in Europe is approximately 5–15 per 100,000 women⁽⁹⁾. In general, a family history of ovarian cancer can indicate a predisposition to developing it. The major genetic risk factor for ovarian cancer is a mutation in *BRCA1* or *BRCA2* DNA mismatch repair genes, which is present in 10% of ovarian cancer cases. Generally, 5–10% of ovarian cancer cases have a genetic cause. A significant family history of endometrial cancer, colon cancer, or other gastrointestinal cancers may indicate the presence of a syndrome known as hereditary non-polyposis colorectal cancer (also known as Lynch syndrome), which confers a higher risk for developing a number of cancers, including ovarian cancer^(10,11). Ovarian cancers are classified according to the microscopic appearance (histology or histopathology)⁽¹²⁾. Their gross pathology is very similar regardless of histologic type: tumors have solid and cystic masses^(7,10). Ovarian cancer is staged using the FIGO staging system (Tab. 1)⁽¹³⁾.

Stage	Description	T N M
I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1
IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b
IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • IC1: Surgical spill intra-operatively • IC2: Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface • IC3: Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings 	T1c
II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer (Tp)	T2
IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	T2a
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b
III	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis	T1,T2,T3aN1
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)	T3a/T3aN1
IIIA1	(i) Metastasis ≤10 mm in greatest dimension (note this is tumor dimension and not lymph node dimension)	
IIIA1	(ii) Metastasis >10 mm in greatest dimension	
IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a/T3aN1
IIIB	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim ≤2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b/T3bN1
IIIC	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim >2 cm in greatest dimension, with or without metastases to the retroperitoneal nodes*	T3c/T3cN1
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases: <ul style="list-style-type: none"> • IVA: Pleural effusion with positive cytology • IVB: Metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity)** 	Any T, any N, M1 T3c/T3cN1

* Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.

** Parenchymal metastases are stage IVB.

The histologic grade of a tumor measures how abnormal or malignant its cells look under the microscope. The four grades indicate the likelihood of the cancer to spread and the higher the grade, the more likely it is for this to occur.

- i. **Grade I** tumors have well differentiated cells (look very similar to the normal tissue) and are the ones with the best prognosis.
- ii. **Grade II** tumors are also called moderately well-differentiated and they are made up of cells that resemble the normal tissue.
- iii. **Grade III** tumors have the worst prognosis and their cells are abnormal, referred to as poorly differentiated.
- iv. **Grade IV** – metastasis in ovarian cancer is very common in the abdomen, and occurs via exfoliation, where cancer cells burst through the ovarian capsule and are able to move freely throughout the peritoneal cavity. Cancer cells can also travel through the lymphatic system and metastasize to lymph nodes connected to the ovaries via blood vessels^(10,14).

Chemotherapy with variable protocols is a general standard of care for ovarian cancer. Chemotherapy is used after surgery to treat any residual disease, if appropriate. In some cases, there may be a reason to perform chemotherapy first, followed by surgery. Chemotherapy is curative in approximately 20% of cases; it is more often curative with malignant germ cell tumors than epithelial tumors⁽¹⁵⁾. Chemotherapy in ovarian cancer typically consists of platins, a group of platinum-based drugs, combined with non-platins. Common therapies can include paclitaxel, cisplatin, topotecan, doxorubicin, epirubicin, and gemcitabine. Carboplatin is typically given in combination with either paclitaxel or docetaxel; the typical combination is carboplatin with paclitaxel^(7,9,10,13,15). Specific follow-up depends on the type and stage of ovarian cancer, the treatment, and the presence of any symptoms. Usually, a check-up appointment is made every 2 to 3 months initially, followed by twice per year for up to 5 years. For epithelial ovarian cancers, the most common follow-up test is CA-125 level⁽¹⁶⁾. Ovarian cancer usually has a relatively poor prognosis. However, in some cases, its recurrences are chronically treatable⁽⁷⁾. Outcomes are worse in the developing world. In 2012, ovarian cancer occurred in 239,000 women and resulted in 152,000 deaths worldwide. This makes it, among women, the seventh most common cancer and the eighth most common cause of death from cancer⁽⁴⁾.

MATERIAL AND METHODS

Study design and setting

The cross sectional study was based on records from the Al-Shifaa Oncology Center in Misan province, Iraq, evaluated between September 2016 and February 2017.

Participants and data collection

One thousand seven hundred and sixty-four cancerous women, who were treated in the Al-Shifaa Oncology Center and Misan Radiotherapy Center, were analyzed. Fifty cases of ovarian cancer from 282 gynecologic cancers were referred for chemotherapy and radiotherapy.

Clinical parameters

Clinical and pathological data were collected and analyzed. Full past history was taken for every case including age, address, occupation, marital status, pregnancy history, parity, contraceptive history, family history, histopathology and staging of the disease.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the Chi-square test. The lowest level of statistically significant differences is equal or below 0.05⁽¹⁷⁾.

RESULTS

The overall prevalence of ovarian cancer

Of 1,064 female cancer patients, only 282 women had gynecologic cancer. Cancer affected five reproductive organs: cervix, ovary, uterus, vagina, and vulva. The results revealed that ovarian cancer constituted 17.73% of gynecologic cancer types, which is of statistical significance ($p < 0.05$) (Tab. 2).

Ovarian cancer in relation to socio-demographic variables

The study showed that ovarian cancer usually occurred in patients aged 60–70 years (30%) while the percentage was zero in extreme age groups, namely 1–10 years and 80–90 years, with statistical significance of $p < 0.01$. Ovarian cancer patients typically lived in urban areas: 1.5 times more frequently than in rural areas, with a significant difference ($p < 0.05$). Pregnancy and parity in this study showed relative ratios. As for educational level, 60% had low,

Gynecologic cancer	Cases	%
Ovarian	50	17.73%
Cervical	83	29.43%
Uterine	134	47.52%
Vaginal	11	3.90%
Vulvar	4	1.42%
Total	282	100.00%

Tab. 2. The overall prevalence of ovarian cancer among all gynecologic cancer types

Age (years)	Cases	%
1–10	0	0%
10–20	2	4%
20–30	3	6%
30–40	9	18%
40–50	11	22%
50–60	8	16%
60–70	15	30%
70–80	2	4%
80–90	0	0%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Place of residence	Cases	%
Rural	19	38%
Urban	31	62%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Pregnancy history	Cases	%
Nulliparous	16	32%
1–5	17	34%
6–10	17	34%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Education level	Cases	%
Illiterate	10	20%
Primary school	20	40%
Secondary school	13	26%
University	6	12%
Postgraduate	1	2%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Marital status	Cases	%
Single	11	22%
Married	27	54%
Divorced	3	6%
Widow	9	18%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Contraception	Cases	%
Yes	12	24%
No	38	76%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Occupation	Cases	%
Government employee	7	14%
Housewife	43	86%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>
Family history	Cases	%
Positive	9	18%
Negative	20	40%
Unknown	21	42%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>

Tab. 3. The percentage of ovarian cancer in relation to socio-demographic variables

26% intermediate and 14% high education. Ovarian cancer was more common among married women: 39 (78%), compared with single women: 11 (22%), which is a significant difference ($p < 0.01$). There was a significant difference ($p < 0.05$) between the percentage of ovarian cancer women who used and did not use contraception. Also, there was a significant difference in the rate of ovarian cancer between housewives (86%) and employed women (14%). The family history is a risk factor in the predisposition to ovarian cancer, but in this study, the results were insignificant because most of the women were uncertain about cancer history in their families (Tab. 3).

Ovarian cancer in histopathology

The most common histopathological type of ovarian cancer in this study was ovarian serous carcinoma: 24 (48%), with presence of other types in different proportions (Tab. 4).

Ovarian cancer and staging

The most common stage of the disease was stage IV, found in 42% of cases (Tab. 5).

Histopathology pattern	Cases	%
Serous	24	48%
Mucinous	9	18%
Yolk sac	1	2%
Lipid cell tumor	1	2%
Dysgerminoma	1	2%
Borderline	1	2%
Atypical epithelial	3	6%
Brenner	0	0%
Cystic follicle	1	2%
Cystic teratoma	1	2%
Undifferentiated	1	2%
Metastasis from colon	5	10%
Metastasis from breast	2	4%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>

Tab. 4. Ovarian cancer percentages and histopathological pattern of cancer

Stage	Cases	%
I	6	12%
II	6	12%
III	17	34%
IV	21	42%
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100%</i>

Tab. 5. Ovarian cancer percentages and stages

DISCUSSION

Ovarian cancer is one of the most common gynecologic cancer types and is the third type after uterine and cervical cancers. It constituted 17.73% of all gynecologic cancer types. These percentages were obtained due to improved ovarian cancer diagnosis, mainly thanks to sonography, which is now more widely available in Misan province. This result is similar to the results in other studies in Egypt and Jordan^(18,19). However, it is lower than the percentage reported in studies done in Iran⁽²⁰⁾. Other obtained data showed that ovarian cancer was most common in women between 60 and 70 years of age, with the percentage of 30%, but it was rare in age groups 1–10 years and 80–90 years, with the percentage of 0%; this result is the same in other countries, such as Egypt, Iran, Canada, Japan, Brazil and the USA^(18,20,21). In the year 2007, the Middle East Cancer Consortium (MECC) evaluated the incidence of ovarian cancer in its four member countries, namely Egypt, Cyprus, Jordan, and USA and compared it to the incidence in the USA based on the SEER data base. This study revealed that in Cypriots and US SEER data, most patients with ovarian cancer were in the age group from 50 to 69, while in Egypt and Jordan, most patients were below the age of 50 years⁽²⁰⁾. Ovarian cancer distribution by age in Saudi Arabia in 2008 was 32% in patients aged 45–59 years, 31% in patients aged 60–74 years, and 3.7% in patients aged 0–14 years⁽²²⁾, while in the United Kingdom it was 70.6% in women aged 75–79 years⁽²³⁾.

Regarding the place of residence, the majority of patients were from urban areas (about 62%) and fewer patients came from rural areas. In Iran, the rates of female reproductive cancers were significantly higher among residents of cities than villages⁽²⁴⁾. Differences in the prevalence of risk factors, including reproductive behavior, between the two populations may partly explain this diversity. Regarding parity, 32% of women were nulliparous, 34% had between 1 and 5 children and 34% had between 6 and 10 children. The percentage of women that were single was 22%, married 54%, divorced 6% and widows 18%. Seventy-six per cent of women in this study did not use contraception and 24% used contraception. The majority of patients were housewives (about 86%) while the remaining women were employed. There was no significant difference in the relationship between family history and ovarian cancer due to the low educational level of most patients and social phobia. It has been estimated that ovarian cancer is familial hereditary in about 5–10% of cases. The most important risk factor of ovarian cancer is the presence of this disease in first-degree relatives (mother, daughter, sister). The risk increases considerably with significant family history, meaning two first-degree relatives with ovarian cancer. Familial hereditary ovarian cancer falls into three categories: site-specific familial ovarian cancer, breast-ovarian cancer syndrome, and

Lynch syndrome type II. The true familial ovarian cancer and/or breast cancer develop mainly due to mutation of *BRCA1* which is located on the long arm of chromosome 17q21. The mutation of *BRCA2* gene (location on chromosome 13q21) is also responsible for ovarian and breast cancer syndrome⁽²⁵⁾.

The most common histopathological type was serous type (48%) followed by mucinous type (about 18%), while the following types were the least common: yolk sac, dysgerminoma, lipid cell tumor, borderline, cystic teratoma and undifferentiated epithelial cell (about 2%). As in the Middle East consortium study, serous carcinomas predominated, ranging between 27.2% and 49.9%, followed by adenocarcinomas in Jordanians (28.7%) and Egyptians (27.2%). The proportion of mucinous carcinomas among Egyptians was 16.1% and among Jordanians 11.7%, whereas the percentages were low in Cypriot registries (ranging from 6 to 8.7%⁽¹⁹⁾), Australia (3.4%), and Japan (5.4%)⁽²⁶⁾. In a Turkish study, 69% of ovarian cancers were epithelial stromal tumors, 9% were sex-cord stromal tumors, 5% germ cell tumors, and 15% were metastatic⁽²⁷⁾. In Iran, serous adenocarcinoma (57.6%) was the most common pathology found in patients with epithelial ovarian cancer⁽²⁸⁾. In Alexandria, serous carcinoma constituted 58%, and mucinous carcinoma 17.2%⁽¹⁸⁾. The incidence of the serous type in all ovarian cancer cases in our study was higher than that of some studies, whereas the incidence of the mucinous type was nearly the same, and this could be explained by the predominance of the molecular phenotype and genotype that expresses the serous histology more in our country.

The largest percentage of our patients presented in a late stage: stage III was noted in 34% and stage IV in 42% of patients. For all patients in this study, the typical presentation was late; stages III and IV were seen in 76% of the cases. Similar results, with 78% of stage III or IV cases, have also been reported⁽²²⁾. Another study found that stages III and IV accounted for only 56.2% of their cases⁽²¹⁾. In Alexandria, typical presentation was late; stage III was the initial presentation in 48 patients (41.3%) and stage IV in 44 patients (37.9%), which adds up to the total of 79.2% of cases⁽¹⁸⁾. Most of the patients in Egypt (84.3%) presented with advanced stage III and IV, whereas only 15.7% of patients presented with stage I and II⁽²⁸⁾. While in England, the percentage of stage III was 31.1% and stage IV was 18.1% whereas stage I was noted in 30.6% and stage II in 5% of cases⁽²³⁾. In Iran, most patients had a stage I (36.7%) or stage II (35%) disease⁽²⁸⁾. This could be explained by low education standards in Misan, resulting in late presentation after the disease has advanced and low interest in early detection with regular screening tests, such as ultrasound examination, as well as overlooked cancer risk factors, such as obesity, immobility and poor diet in this province. Ovarian cancer metastasizes early in its development, often before it has been diagnosed. More than 60% of women presented

with a stage III or stage IV disease, with cancer already spreading beyond the ovaries. Complications of ovarian cancer can include its spread to other organs, progressive function loss of various organs, ascites, and intestinal obstructions, which can be fatal. Intestinal obstructions in multiple sites are the most common proximate cause of death. Intestinal obstruction in ovarian cancer can either be a true obstruction, where tumor blocks the intestinal lumen, or a pseudo-obstruction when tumor prevents normal peristalsis. It is disproportionately deadly because it lacks any clear early detection or screening, meaning that most cases are not diagnosed until they have reached advanced stages⁽¹¹⁾.

CONCLUSION

Ovarian cancer represents the third most common gynecologic cancer type. It was more common in women aged 60–70 years. It occurred more frequently in women living in urban areas than rural areas while housewives developed it more frequently than employed women. Pregnancy and parity in this study showed relative ratios. A high percentage of cancer was noted among married women. Ovarian cancer was less common in women who used contraception compared with those with no history of contraception. Regarding the family history, the results were insignificant. The most common histopathological type of ovarian cancer in this study was ovarian serous carcinoma. The most common stages of the disease were stage III and IV (advanced stages). Tumor marker tests play important roles in screening and prognosis of cancer.

RECOMMENDATIONS

Increasing awareness of ovarian cancer. Engaging in cancer screening tests for pre-detection and early diagnosis. Organizing workshops and conferences with a multidisciplinary team of surgeons, gynecologists, pathologists, physicians, oncologists and radiotherapists. Conducting further studies to investigate other gynecological cancer types, other than ovarian cancer.

Limitations of the study

In this study, the collected data reflect the percentage in our province and not in all cities in our country.

Conflict of interest

There is no conflict of interest and this research has not been funded by any organization.

Acknowledgments

We would like to thank Dr. Rasha Khalil Al-Saad, Assistant Lecturer at the Faculty of Medicine, Misan University and Dr. Ahmed Salih AlShewered from the Misan Radiation Oncology Centre for their help.

References

1. National Cancer Institute: Defining Cancer. Available from: <https://www.cancer.gov/types/ovarian> [cited: 10 June 2014].
2. Konar H (ed.): DC Dutta's Textbook of Gynecology. Including Contraception. 6th ed., Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi 2013.
3. Prat J, Franceschi S: Cancers of the female reproductive organs. In: Stewart BW, Wild CP (eds.): World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon 2014.
4. National Cancer Institute: Ovarian Cancer Prevention. December 6, 2013. Available from: <https://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/ovarian-prevention-pdq> [cited: 1 July 2014].
5. SEER: Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. The SEER, Surveillance Research Program, in NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [cited: 18 June 2014].
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al.: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128.
7. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC et al.: Ovarian cancer. *Lancet* 2014; 384: 1376–1388.
8. Cancer Research UK: Ovarian cancer. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/ovarian-cancer/risks-causes> [cited: 29 January 2015].
9. Abdel Aziz KK, Shehata MA, Abdel Ghany AE et al.: Retrospective study of epithelial ovarian cancer in the Oncology Department, Menoufia University. *Menoufia Medical Journal* 2014; 27: 650–656.
10. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI et al.: Epithelial ovarian cancer. In: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI et al. (eds.): *Williams Gynecology*. 2nd ed., McGraw-Hill, 2012: 853–878.
11. Seiden MV: Gynecologic malignancies. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al. (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed., McGraw-Hill, New York 2012: 810–816.
12. Serov SF, Scully RE, Sobin LH: International Histological Classification of Tumours, No. 9. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. World Health Organization, Geneva 1973.
13. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 1–5.
14. National Cancer Institute: Diagnosis, Grading, and Staging.
15. Vermorken JB: What is new in ovarian cancer chemotherapy. *Ginekol Onkol* 2003; 1: 43–50.
16. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W et al.: Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 936–944.
17. Al-Rawi KM: Introduction to a statistical. *Dar Al-Kutob for distribution and press*. 2nd ed., University of Mosul, Mosul, Iraq 2000.
18. Mostafa MF, El-etreby N, Awad N: Retrospective analysis evaluating ovarian cancer cases presented at the clinical oncology department, Alexandria University. *Alexandria Journal of Medicine* 2012, 48: 353–360.
19. Freedman LS, Al-Kayed S, Qasem MB et al.: Cancer registration in the Middle East. *Epidemiology* 2001; 12: 131–133.
20. Arab M, Noghabaei G: Ovarian cancer incidence in Iran and the world. *Reports of Radiotherapy and Oncology* 2013; 1: 69–72.
21. Paes MF, Daltoé RD, Madeira KP et al.: A retrospective analysis of clinicopathological and prognostic characteristics of ovarian tumors in the State of Espirito Santo, Brazil. *J Ovarian Res* 2011; 4: 14.
22. Alghamdi IG, Hussain II, Alghamdi MS et al.: Incidence rate of ovarian cancer cases in Saudi Arabia: an observational descriptive epidemiological analysis of data from Saudi Cancer Registry 2001–2008. *Int J Womens Health* 2014; 6: 639–645.

23. Cancer Research UK: Ovarian cancer incidence statistics. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/incidence>.
24. Taheri N, Fazel A, Mahmoodzadeh H et al.: Epidemiology of female reproductive cancers in Iran: results of the Gholestan Population-based Cancer Registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8779–8782.
25. Bidziński M, Gawrychowski K, Krzakowski M: Diagnostics, treatment and follow-up after management of ovarian cancer. *Ginekol Onkol* 2003; 1: 29–42.
26. Sung PL, Chang YH, Chao KC et al.; Task Force on Systematic Review and Meta-analysis of Ovarian Cancer: Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 147–154.
27. Modugno F, Ness RB, Wheeler JE: Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 568–574.
28. Karimi-Zarchi M, Mortazavizadeh SM, Bashardust N et al.: The clinicopathologic characteristics and 5-year survival rate of epithelial ovarian cancer in Yazd, Iran. *Electron Physician* 2015; 7: 1399–1406.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

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

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

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

Agnieszka Żyromska, Magdalena Adamczak-Sobczak, Sylwia Szablewska

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży

Diagnosis and treatment of breast cancer in pregnancy

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Adamczak-Sobczak, Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 534 616 716, e-mail: adamczak.m.j@gmail.com

Department of Radiotherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Magdalena Adamczak-Sobczak, Department of Radiotherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 534 616 716, e-mail: adamczak.m.j@gmail.com

Streszczenie

Rak piersi współistniejący z ciążą stanowi 10–20% wszystkich nowotworów piersi u kobiet poniżej 30. roku życia. Jego diagnostyka i leczenie wymagają uwzględnienia ryzyka poszczególnych metod postępowania dla zarodka lub płodu. Za badania bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży uważa się tomografię komputerową i pozytonową tomografię emisyjną. Standardem leczenia jest zabieg operacyjny: mastektomia radykalna, którą można przeprowadzić na każdym etapie ciąży, lub operacja oszczędzająca pierś, zalecana wyłącznie w III trymestrze. Chemioterapię opartą na doksorubicynie i antracyklinach uważa się za względnie bezpieczną w II i III trymestrze. Przeciwwskazane są: leczenie hormonalne, stosowanie trastuzumabu i bifosfonianów. Szczegółne ograniczenia dotyczą stosowania radioterapii. Skutki wewnątrzmacicznej ekspozycji na promieniowanie zależą od okresu ciąży, dawki promieniowania oraz mocy dawki. Narażenie na promieniowanie w okresie preimplantacji może prowadzić do śmierci zarodka lub popromiennej karcynogenezy. W okresie organogenezy istnieje ryzyko opóźnienia wzrostu płodu oraz powstania malformacji narządowych. Ekspozycja na promieniowanie pomiędzy 8. a 25. tygodniem ciąży wiąże się z ryzykiem rozwoju upośledzenia umysłowego, mikrocefalii i karcynogenezy. Powyżej 25. tygodnia ciąży stwarza wyłącznie ryzyko karcynogenezy. Oszacowano, że zastosowanie u kobiet ciężarnych terapeutycznych dawek radioterapii na obszar klatki piersiowej wiąże się z niedopuszczalną ekspozycją płodu na promieniowanie. Jedyną metodą napromieniania dopuszczalną w ciąży, w I i II trymestrze, jest śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronową na obszar łoża po guzie piersi. Decyzja o podjęciu i kontynuacji leczenia onkologicznego u ciężarnych kobiet powinna być poprzedzona szczegółową analizą potencjalnych korzyści i ryzyka oraz uwzględnić wolę pacjentki.

Słowa kluczowe: ciąża, radioterapia, rak piersi, promieniowanie, wytyczne

Abstract

Pregnancy-associated breast cancer accounts for 10–20% of all breast cancers in women under the age of 30 years. The diagnosis and treatment of this type of cancer require an assessment of the risk of different management methods for the embryo or fetus. Computed tomography and positron emission tomography are absolutely contraindicated in pregnancy. Surgical management, i.e. radical mastectomy, which may be performed at any stage of pregnancy, or breast conserving treatment, which is recommended only in the third trimester, is standard treatment. Doxorubicin/anthracycline-based chemotherapy is considered relatively safe in the second and the third trimester. Hormonal treatment, trastuzumab and bisphosphonates are contraindicated. Special restrictions have been introduced for radiation therapy. The consequences of intrauterine exposure to radiation depend on the stage of pregnancy, radiation dose and dose rate. Preimplantation radiation can cause death of the embryo or radiation-induced carcinogenesis. There is a risk of delayed fetal growth and organ malformations in the period of organogenesis. Exposure to radiation between 8 and 25 weeks gestation is associated with the risk of intellectual disability, microcephaly and carcinogenesis. Exposure after 25 weeks gestation is associated only with the risk of carcinogenesis. It was estimated that targeting the chest with therapeutic radiation doses during pregnancy causes unacceptable fetal exposure to radiation. Electron beam intraoperative irradiation of the breast tumor bed is the only acceptable radiation method in the first and the second trimester. The decision on initiation and continuation of cancer therapy in a pregnant patient should be based on a detailed analysis of potential benefits and risks as well as patient's will.

Keywords: pregnancy, radiation therapy, breast cancer, radiation, guidelines

WSTĘP

Rak piersi występuje u około 1:3000 do 1:10 000 ciężarnych kobiet i jest drugim po raku szyjki macicy nowotworem rozpoznawanym w ciąży⁽¹⁻³⁾. U kobiet poniżej 30. roku życia stanowi 10–20% wszystkich nowotworów piersi, natomiast pomiędzy 30. i 50. rokiem życia rozpoznawany jest w 0,2–3,3% przypadków⁽⁴⁾.

Rak piersi współistniejący z ciążą (*pregnancy-associated breast cancer*, PABC) definiuje się jako nowotwór rozpoznany podczas ciąży, do roku od czasu jej ukończenia lub w okresie laktacji. Niniejsze opracowanie dotyczy sytuacji zachorowania na raka piersi wymagającego diagnostyki i leczenia w trakcie trwania ciąży. W około 70% przypadków choroba rozpoznawana jest w wyższych stopniach zaawansowania niż u pacjentek nieciążarnych, często w fazie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych⁽¹⁾. Jedną z przyczyn późniejszej diagnozy w porównaniu z pozostałą populacją pacjentek może być bagatelizowanie przez nie objawów i zaniedbywanie badań diagnostycznych innych niż ukierunkowane na kontrolę ciąży. Ponadto typowy dla ciąży wzrost poziomu estrogenów, progesteronu i prolaktyny powoduje zmiany w budowie piersi i stwarza trudności diagnostyczne. Według niektórych autorów PABC częściej charakteryzuje bardziej agresywny biologicznie fenotyp, w tym niższe zróżnicowanie histologiczne nowotworu, brak ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) oraz nadekspresja receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2)⁽⁵⁾. Jednak wskaźniki przeżyć 5-letnich i 10-letnich u kobiet niebędących i będących w ciąży nie różnią się istotnie, co oznacza, że współistnienie raka piersi z ciążą nie pogarsza rokowania. Częściej natomiast obserwuje się występowanie PABC u nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*⁽⁶⁾. W jednym z większych opracowań Cardonick i wsp.⁽⁷⁾ dokonali retrospektywnej analizy epidemiologicznej w grupie 113 kobiet chorych na raka piersi współistniejącego z ciążą. U 103 pacjentek rozpoznano nowotwór pierwotny, a u 8 nawrót choroby. Mediana wieku pacjentek wynosiła 34,8 roku, natomiast mediana wieku ciążowego w chwili rozpoznania choroby – 13,2 tygodnia. Na podstawie badania histopatologicznego u 42% pacjentek wykazano w komórkach raka ekspresję ER, u 35% – ekspresję PR, a u 25% – wysoką ekspresję HER2. Po zakończeniu ciąży u 30 kobiet rozpoznano nawrót choroby, a 21 pacjentek zmarło (średnio 16,2 i 24,7 miesiąca od porodu)⁽⁸⁾.

DIAGNOSTYKA RAKA PIERSI U KOBIET CIĘŻARNYCH

Diagnostyka raka piersi opiera się na takich badaniach, jak: ultrasonografia, mammografia (efektywna dawka dla płodu 0,6 mSv)⁽⁴⁾ i rezonans magnetyczny (RM) bez kontrastu. Wymienione badania uważa się za dopuszczalne w ciąży i zgodnie z powszechnie uznanymi amerykańskimi rekomendacjami Narodowej Rady Ochrony Radiologicznej

INTRODUCTION

Breast carcinoma occurs at a frequency of 1/3,000–1/10,000 pregnancies and is the second leading tumor diagnosed in pregnancy after cervical cancer⁽¹⁻³⁾. It accounts for 10–20% of all breast cancers in women under 30 years old and 0.2–3.3% of cases among women aged between 30 and 50 years⁽⁴⁾.

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy, in the first year postpartum or during lactation. The presented paper relates to breast cancer requiring diagnosis and treatment during pregnancy. In about 70% of cases, the disease is diagnosed at higher stages compared to non-pregnant patients, often at the stage of regional lymph node metastasis⁽¹⁾. Ignoring symptoms and neglecting diagnostic tests other than those related to pregnancy monitoring are one of the reasons for late diagnosis compared to the remaining patient population. Furthermore, increased levels of estrogens, progesterone and prolactin, which are typical of pregnancy, induce structural changes in the breasts, causing diagnostic difficulties. According to some authors, PABC is more frequently characterized by a more biologically aggressive phenotype, including lower histological differentiation, the absence of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) as well as overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)⁽⁵⁾. However, there are no significant differences in 5-year and 10-year survival rates between pregnant and non-pregnant patients, which means that the coexistence of breast cancer and pregnancy does not aggravate the prognosis. PABC is more often seen in the carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations⁽⁶⁾.

Cardonick et al.⁽⁷⁾ performed a retrospective epidemiological analysis in a group of 113 patients with pregnancy-associated breast cancer. Primary tumor was diagnosed in 103 patients, and recurrence was diagnosed in 8 patients. The median age of the patients was 34.8 years, and the median gestational age at diagnosis was 13.2 weeks. Based on histopathology, ER-positive cells were found in 42%, PR-positive cells – in 35% and high HER2 expression was observed in 25% of patients. A total of 30 patients were diagnosed with recurrence and 21 patients died in the postpartum period (a mean of 16.2 and 24.7 months postpartum)⁽⁸⁾.

DIAGNOSIS OF BREAST CANCER IN PREGNANCY

The diagnosis of breast cancer is based on ultrasonography, mammography (effective dose for the fetus 0.6 mSv)⁽⁴⁾ and non-contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI). These tests are considered acceptable in pregnancy and, according to the commonly recognized recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), should be performed

i Pomiarów (*National Council on Radiation Protection and Measurements*, NCRP) należy je przeprowadzić bezzwłocznie, gdy w ocenie lekarza decyduje to o zdrowiu pacjentki⁽⁹⁾. Za akceptowalne u ciężarnych pacjentek uznano także zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, jednak przy zastosowaniu dodatkowej osłony na powierzchnię podprzeporną, co wiąże się z ekspozycją płodu na dawkę poniżej 0,02 mSv⁽¹⁰⁾. NCRP rekomenduje zachowanie miesięcznego limitu dawki promieniowania dla zarodka lub płodu na poziomie 0,5 mSv^(11,12), podczas gdy Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej (*International Commission on Radiological Protection*, ICRP) rekomenduje limit dawki podanej na powierzchnię jamy brzusznej kobiety na poziomie 1–2 mSv^(13,14). Polskie zalecenia co do stosowania badań rentgenodiagnostycznych u kobiet ciężarnych, zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 roku (Dz.U. 2011 nr 51 poz. 265), uwzględniają konieczność zapewnienia maksymalnej ochrony zarodka lub płodu poprzez wybór właściwej techniki badania oraz stosowanie właściwych osłon osobistych na okolicę brzucha i miednicy. Wskazują też na obowiązek uzasadnienia badania w dokumentacji medycznej.

Za bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży uważa się tomografię komputerową (efektywna dawka dla płodu przy standardowym obrazowaniu klatki piersiowej wynosi 6 mSv⁽⁸⁾) i pozytonową tomografię emisyjną (PET/CT). W uzasadnionych przypadkach, przy braku możliwości uzyskania rozstrzygnięć diagnostycznych (potwierdzenia obecności przerzutów do układu kostnego) na podstawie innych badań (zalecane RM), akceptowalna jest scyntygrafia kości, pod warunkiem odpowiedniego nawodnienia pacjentki i zapewnienia właściwej diurezy⁽⁴⁾. Wpływ radionuklidów na zarodek czy płód nie został zbadany w takim zakresie jak konsekwencje ekspozycji na zewnętrzną wiązkę fotonów. Biologiczne efekty oddziaływania radioizotopu mogą zależeć od licznych czynników, w tym od jego postaci chemicznej, typu i energii emitowanego promieniowania oraz stopnia przechodzenia przez łożysko. Przenikanie radionuklidu przez łożysko może prowadzić do jego wysokiego stężenia w narządach płodu i w konsekwencji do ich uszkodzenia. Klasycznym przykładem takiego efektu jest wpływ jodu-131 na tarczycę płodu. Do 12. tygodnia ciąży nie wychwytuje ona izotopu, natomiast po tym okresie jego stężenie w tarczycy płodu znacząco przewyższa stężenie w tarczycy matki. Od lat 50. do 80. XX wieku udokumentowano liczne przypadki indukcji niedoczynności tarczycy i kretynizmu po ekspozycji tarczyc płodów na jod-131⁽¹⁵⁾. Z kolei badanie przesiewowe w kierunku raka tarczycy wśród populacji eksponowanej wewnątrzmacicznie na jod-131 w wyniku opadu radioaktywnego po katastrofie nuklearnej w Czarnobylu wykazało zwiększone ryzyko zachorowania na raka tarczycy⁽¹⁶⁾. W przypadku badania ¹⁸F FDG PET przy wyjściowej aktywności radioizotopu wynoszącej 400 MBq ekspozycję macicy szacuje się na 7 mSv, a zatem istotnie przekracza ona rekomendowany przez NCRP miesięczny limit dawki promieniowania dla zarodka lub płodu.

immediately if, in the doctor's opinion, this is of decisive importance for patient's health⁽⁹⁾. Chest X-ray is also acceptable in pregnancy provided that additional subdiaphragmatic shielding is used, which is associated with fetal exposure to less than 0.02 mSv⁽¹⁰⁾. The NCRP recommends maintaining a monthly dose limit for an embryo/fetus of 0.5 mSv^(11,12), while the International Commission on Radiological Protection (ICRP) recommends a monthly dose limit to the surface of the woman's abdomen of 1–2 mSv^(13,14). Polish recommendations for the use of diagnostic ionizing radiation in pregnant patients, which were included in the Regulation of the Minister of Health of 18 February 2011 (Journal of Laws No. 51, item 265) indicate the need to ensure maximum protection of the embryo or fetus by choosing a proper testing technique and using appropriate personal shields on the abdomen and the pelvis. Also, justification should be provided in the medical documentation.

Computed tomography (effective dose for the fetus during standard chest imaging is 6 mSv⁽⁸⁾) and positron emission tomography (PET/CT) are absolutely contraindicated in pregnancy. In justified cases, when diagnostic findings (bone metastases) cannot be confirmed with the use of other tools (recommended MRI), bone scintigraphy is acceptable provided that adequate patient hydration and appropriate diuresis are ensured⁽⁴⁾. The effects of radionuclides on the embryo or fetus have not been investigated to the same extent that the consequences of external photon beam exposure. Biological effects of radioisotope may depend on many factors, including its chemical form, the type and the energy of the emitted radiation as well as the extent to which it passes through the placenta. Radionuclide passage through the placenta can lead to its high levels in fetal organs and, consequently, their damage. The effects of iodine-131 on fetal thyroid are a classical example of such an effect. It does not begin to concentrate iodine until 12 weeks of gestation, but after this period the levels of this isotope in the fetal thyroid significantly exceed maternal thyroid levels. Between the 1950s and the 1980s, a number of cases of hypothyroidism and cretinism induction following fetal thyroid exposure to iodine-131 were reported⁽¹⁵⁾. Screening for thyroid cancer in a population exposed *in utero* to iodine-131 as a result of radioactive fallout following the Chernobyl nuclear disaster showed an increased risk of thyroid cancer⁽¹⁶⁾. In the case of ¹⁸F FDG PET, the estimated uterine exposure at baseline radioisotope activity of 400 MBq is 7 mSv, which significantly exceeds the monthly dose limit for an embryo/fetus recommended by NCRP.

There are reports on the possible use of lymphoscintigraphy with sentinel lymph node biopsy in pregnant women⁽¹⁷⁾. In a theoretical model of lymphoscintigraphy performed under the most unfavorable conditions, the maximum dose absorbed by the fetus following administration of 92.5 MBq of ^{99m}Tc radionuclide was 4.3 mSv, which exceeds the monthly fetal dose limit recommended

Istnieją doniesienia na temat możliwości wykonywania u ciężarnych kobiet limfoscyntygrafii z biopsją wartowniczego węzła chłonnego⁽¹⁷⁾. W modelu teoretycznym tego badania w najbardziej niesprzyjających warunkach maksymalna dawka pochłonięta przez płód po podaniu 92,5 MBq radiokoloidu znakowanego izotopem ^{99m}Tc wyniosła 4,3 mSv, co przewyższa rekomendowany przez NCRP miesięczny limit dawki dla płodu, niemniej odpowiada pochłanianej przez człowieka rocznej dawce pochodzącej z naturalnego promieniowania tła.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami (Dz.U. 2011 nr 51 poz. 265) w przypadku konieczności wykonania u kobiety w ciąży badania diagnostycznego z użyciem produktów radiofarmaceutycznych należy ograniczyć ich aktywność do najmniejszej wartości umożliwiającej badanie, a w przypadku, gdy dawka dla zarodka lub płodu może przekroczyć 5 mSv, uzasadnienie badania należy potwierdzić w dokumentacji medycznej. Dodatkowo za niedopuszczalne uważa się stosowanie u kobiet w ciąży po 8 tygodniach od zapłodnienia jodków znakowanych jodem-131. W przypadku konieczności użycia produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej należy poinformować pacjentkę o konieczności przerwania karmienia piersią lub okresowego zaprzestania karmienia z podaniem długości tego okresu.

LECZENIE – OGÓLNE WYTYCZNE

Do podjęcia decyzji o sposobie leczenia chorej na raka piersi niezbędne są informacje o związanych z chorobą czynnikach prognostycznych i predykcyjnych, takich jak: zaawansowanie kliniczne nowotworu, jego profil biologiczny (typ histopatologiczny, stopień złośliwości histologicznej, ekspresja ER, PR, HER2, wskaźnik proliferacji Ki67), stan ogólny i choroby współistniejące. U pacjentki ciężarnej należy uwzględnić dodatkowe czynniki, takie jak wiek ciąży (etap rozwoju płodu) i preferencje chorej (zaakceptowanie ryzyka podjęcia leczenia dla płodu).

Spektrum metod leczenia kobiet ciężarnych jest takie samo jak w pozostałej populacji pacjentek, choć możliwość stosowania poszczególnych rodzajów terapii zależy od etapu rozwoju płodu.

Powszechnie akceptowanym sposobem postępowania w ciąży jest zabieg operacyjny, wskazany u wszystkich pacjentek z niezaawansowanym, resekcyjnym rakiem piersi. Mastektomię radykalną można przeprowadzić na każdym etapie ciąży. Operacyjne leczenie oszczędzające piersi (*breast-conserving treatment*, BCT), które, zgodnie z przyjętymi standardami, w każdym przypadku wymaga uzupełniającej radioterapii na obszar gruczołu piersiowego, można przeprowadzić wyłącznie w ostatnim trymestrze ciąży, co pozwala bez istotnej zwłoki odroczyć napromienianie do czasu po porodzie. W przypadku, gdy niezbędne jest leczenie systemowe, radioterapię wdraża się 3–6 tygodni po jego zakończeniu^(18,19).

Chemioterapię, wskazaną u pacjentek z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, uważa się za metodę względnie

by NCRP, but corresponds to an annual background radiation dose absorbed by a human.

According to Polish recommendations (Journal of Laws of 2011, No. 51, item 265), if diagnostic testing using radiopharmaceuticals is necessary in a pregnant woman, their activity should be reduced to the lowest possible value and, in the case of a dose for an embryo/fetus that may exceed 5 mSv, the diagnostic request should be justified in medical documentation. Additionally, the use of I¹³¹-labeled iodide in a pregnant woman 8 weeks following conception is considered unacceptable. If administration of radiopharmaceuticals to a breastfeeding woman is necessary, the patient should be advised to abandon or discontinue breastfeeding for certain length of time.

TREATMENT – GENERAL GUIDELINES

Information on prognostic and predictive factors, such as the clinical stage, biological profile (histopathological type, histological grade, ER, PR and HER2 expression, Ki67 proliferation index), overall patient's status and comorbidities, is needed to choose the treatment method for a patient with breast cancer. Additional factors, such as gestational age (stage of fetal development) and patient's preferences (accepting the treatment-related risk for the fetus), should be considered in pregnant patients.

Although the choice of treatment methods is the same as in other patients, the possible use of different therapeutic modalities depends on the stage of fetal development.

Surgical treatment, which is indicated in all patients with non-advanced resectable breast cancer, is a commonly accepted management method used in pregnancy. Radical mastectomy can be performed at any stage of pregnancy. Breast-conserving treatment (BCT), which, according to the accepted standards, always requires adjuvant radiation therapy of the breast, may be performed only in the last trimester, which allows to safely delay irradiation until after birth. If systemic treatment is necessary, radiotherapy is introduced 3–6 weeks after its completion^(18,19).

Chemotherapy, which is indicated in patients with unfavorable prognostic factors, is considered to be relatively safe in the second and the third trimester. The degree of teratogenicity of cytostatics depends on the gestation period, dose and route of administration, treatment duration as well as the biophysical properties of cytostatics (particle size, lipid solubility, protein binding), which determine their ability to cross the placenta. Most toxic drug reactions (spontaneous abortion, premature birth, low birth weight, organ malformations, delayed psychomotor development, carcinogenesis) were reported following the use of cytostatics during embryo- and organogenesis. The most teratogenic agents include antimetabolites and alkylating agents. No toxic effects have been reported for plant alkaloids, taxoids (docetaxel and paclitaxel) and anthracyclines, which show poor placental penetration (large particles). The estimated risk of developmental defects following the use

bezpieczną w II i III trymestrze ciąży. Stopień teratogennego działania leków cytotoksycznych zależy od okresu ciąży, dawki i drogi podania leku, czasu trwania leczenia, a także biofizycznych właściwości cytostatyków (wielkości cząsteczek, rozpuszczalności w lipidach, stopnia wiązania z białkami), które wpływają na ich zdolność przechodzenia przez łożysko. Większość toksycznych działań polekowych (spontaniczne poronienia, porody przedwczesne, niska urodzeniowa masa ciała, malformacje narządowe, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, karcynogeneza) opisywano po stosowaniu cytostatyków w okresie embrio- i organogenezy. Do leków najbardziej teratogennych zalicza się antymetabolity i leki alkilujące. Nie opisano natomiast toksycznego wpływu na płód słabo penetrujących przez łożysko (duże cząsteczki) alkaloidów roślinnych, taksoidów (docetaksel i paklitaksel) i antracyklin. Ryzyko wad rozwojowych płodu po zastosowaniu antracyklin szacuje się na około 1,3% i jest ono porównywalne z ryzykiem dla populacji nieleczonej. Największe doświadczenie klinicznie dotyczy stosowania dokсорubicyny, rekomendowanej u kobiet w ciąży. Podczas chemioterapii przeciwwskazane jest karmienie piersią ze względu na przenikanie cytostatyków do mleka matki⁽⁶⁾. W ciąży nie należy stosować trastuzumabu, po którym obserwowano małowodzie i zgony noworodków w wyniku uszkodzenia płuc i nerek⁽⁶⁾. Wykluczone jest także leczenie hormonalne, które może zaburzać właściwy dla okresu ciąży profil hormonalny i wywierać teratogenne działanie na płód (tamoksyfen). Bisfosfoniany, stosowane u pacjentek z rozsiewem choroby do układu kostnego, są przeciwwskazane w ciąży ze względu na ryzyko hipokalcemii i zahamowania aktywności osteoklastów u płodu.

PROMIENIOWANIE A PŁÓD

Kardynalne dowody na niekorzystne efekty popromienne u płodu pochodzą z dwóch głównych źródeł: obserwacji ofiar wybuchów bomb atomowych w Hiroszimie i Nagasaki oraz osób narażonych na ekspozycję związaną z procedurami medycznymi, zwłaszcza napromienianie terapeutyczne. Pierwsze doniesienia o wpływie promieniowania na płód pochodzą z początku XX wieku. Opisują zaburzenia rozwoju umysłowego oraz wady somatyczne u dzieci matek, które przeżyły radioterapię miednicy, zanim zdały sobie sprawę, że są w ciąży. W 1929 roku Goldstein i Murphy przeanalizowali 38 takich przypadków. Wśród malformacji narządowych stwierdzili: mikrocefalię, wodogłowie, zez rozbieżny, ślepotę, rozszczep kręgosłupa, deformacje stóp i kończyn górnych oraz zaburzenia kostnienia kości czaszki. Wnioskowali, że opisane efekty były związane z ekspozycją na wysokie dawki promieniowania i nie dotyczyły przypadków napromienienia miednicy w wyniku diagnostycznych badań radiologicznych⁽²⁰⁾. Głównymi efektami wewnątrzmacicznej ekspozycji płodu na promieniowanie w wyniku wybuchu bomb atomowych w Japonii były mikrocefalia i opóźnienie rozwoju umysłowego. Trzydzieścioro z 1600 obserwowanych po katastrofach dzieci

of anthracyclines is 1.3% and is comparable to the risk in an untreated population. The greatest clinical experience is with doxorubicin, which is recommended in pregnancy. Breastfeeding is contraindicated during chemotherapy due to the passage of cytostatics into breast milk⁽⁶⁾.

Trastuzumab should not be used in pregnancy due to reported cases of microcephaly and neonatal death as a result of lung and kidney damage⁽⁶⁾. Hormonal therapy, which may impair the normal hormonal profile in pregnancy as well as have teratogenic effects on the fetus (tamoxifen), is also contraindicated. Bisphosphonates, which are used in patients with bone metastases, are also contraindicated due to the risk of hypocalcemia and inhibited osteoclast activity in the fetus.

RADIATION AND THE FETUS

There are two main sources of fundamental evidence for the negative radiation-induced effects in the fetus, i.e. observational studies in the victims of atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki as well as patients exposed during medical procedures, therapeutic irradiation in particular.

First reports on the effects of radiation on the fetus come from the early 20th century. They describe impaired mental development and somatic defects in children whose mothers underwent pelvic radiation therapy before realizing they were pregnant. In 1929, Goldstein and Murphy analyzed 38 such cases. The authors observed the following organ malformations: microcephaly, hydrocephalus, exotropia, blindness, spina bifida, foot and upper limb deformities as well as impaired skull ossification. They concluded that the described consequences were associated with exposure to high radiation doses rather than diagnostic irradiation of the pelvis⁽²⁰⁾. Microcephaly and delayed mental development were the main consequences of intrauterine fetal exposure to radiation after the bombing in Japan. Significant mental retardation was observed in 30 out of 1,600 children monitored after the disaster, while microcephaly was reported in 62 children. Small head circumference was observed only in cases of exposure to radiation before 16 weeks gestation. Mental retardation was mostly seen after exposure between 8 and 15 weeks gestation, i.e. during cerebral cortex formation. It is believed that this results from impaired proliferation, differentiation and, most of all, impaired cell migration from the site of their origin to the site of their specialized functioning. Both microcephaly and mental retardation show a linear radiation dose dependence and are considered to be deterministic effects, i.e. dependent on exceeding the threshold radiation dose. The estimated dose is 0.1–0.2 Gy (100–200 mGy), which should be considered in the case of required radiological imaging in a pregnant patient^(21–23).

All previous observations of human fetuses exposed to radiation as well as valuable experimental studies in rodents allowed to conclude that the consequences of

wykazywało znacznego stopnia upośledzenie umysłowe, a u 62 stwierdzono mikrocefalię. Mały obwód głowy dotyczył wyłącznie przypadków ekspozycji na promieniowanie przed 16. tygodniem ciąży. Opóźnienie umysłowe występowało najczęściej po ekspozycji pomiędzy 8. a 15. tygodniem ciąży, w okresie formowania się kory mózgu. Uważa się, że ma to związek z upośledzoną proliferacją, różnicowaniem, a przede wszystkim zaburzoną migracją komórek z miejsca ich powstawania do miejsca pełnienia wyspecjalizowanej funkcji. Zarówno mikrocefalia, jak i upośledzenie umysłowe wykazują liniową zależność od dawki promieniowania i są uważane za efekty deterministyczne, to jest zależne od przekroczenia progowej dawki promieniowania. Oszacowano ją na 0,1–0,2 Gy (100–200 mGy), co należy uwzględnić w razie konieczności wykonania radiologicznych badań obrazowych u ciężarnych kobiet^(21–23).

Wszystkie dotychczasowe obserwacje ekspozycji na promieniowanie płodów ludzkich, a także niezwykle wartościowe badania eksperymentalne na gryzoniach pozwoliły wnioskować, że skutki wewnątrzmacicznej ekspozycji zależą w największym stopniu od okresu ciąży, dawki promieniowania, a także mocy dawki.

Narażenie na promieniowanie w okresie preimplantacji (0.–9. dzień po zapłodnieniu) może doprowadzić do śmierci zarodka, a także stwarza ryzyko popromiennej karcynogenezy. W okresie organogenezy (od 10. dnia do 8. tygodnia ciąży) istnieje ryzyko opóźnienia wzrostu płodu, a także powstania malformacji narządowych, wśród których stwierdzano głównie zaburzenia w układzie nerwowym, moczowym i kostnym. Po ekspozycji na dawkę 0,18 Gy (180 mGy) ryzyko malformacji w układzie nerwowym (głównie mikrocefalii) oszacowano na 20%, a po 2,0 Gy (standardowa dawka frakcyjna/dobowa w radioterapii nowotworów złośliwych) – na 100%⁽²⁴⁾. Pomiędzy 8. a 25. tygodniem ciąży narażenie na promieniowanie stwarza ryzyko upośledzenia umysłowego, mikrocefalii i karcynogenezy. Powyżej 25. tygodnia ciąży istnieje wyłącznie ryzyko karcynogenezy, jednak niższe w porównaniu z ryzykiem oszacowanym dla pierwszego trymestru ciąży. Indukowana promieniowaniem karcynogeneza uważana jest za efekt stochastyczny, to znaczy niezależny od dawki progowej. Doll i Wakeford podsumowali opublikowane obserwacje dotyczące popromiennej karcynogenezy u płodu, wskazując, że większość danych dotyczy ekspozycji na dawki powyżej 10 mGy podane w III trymestrze ciąży, co zwiększa ryzyko karcynogenezy o 40% w porównaniu z ryzykiem dla ogólnej populacji⁽²⁵⁾.

Według niektórych autorów ekspozycja płodu na dawki efektywne powyżej 0,1–0,2 Sv może stanowić podstawę do terminacji ciąży. Z kolei American Academy of Pediatrics i American College of Radiology nie uważają terminacji ciąży za zasadną w przypadku, gdy płód był narażony na dawki promieniowania mniejsze niż 50 mGy^(26,27).

Zgodnie z polskimi rekomendacjami (Dz.U. 2011 nr 51 poz. 265) zastosowanie radioterapii u kobiet w ciąży wymaga spełnienia następujących warunków: lokalizacji guza w stosunku do zarodka lub płodu, zastosowania

intrauterine exposure mostly depend on the stage of pregnancy, radiation dose and dose rate.

Preimplantation radiation (day 0 to 9 after conception) can cause death of the embryo as well as involves the risk of radiation-induced carcinogenesis. During organogenesis (between day 10 and week 8 gestation), there is a risk of delayed fetal growth as well as organ malformations, which mainly include nervous, urinary and skeletal system abnormalities. The estimated risk of nervous system malformations (mainly microcephaly) after exposure to a dose of 0.18 Gy (180 mGy) is 20%, while the same risk after exposure to 2.0 Gy (standard fraction/daily dose in radiation therapy for malignancies) is 100%⁽²⁴⁾. Exposure to radiation between 8 and 25 weeks gestation involves the risk of mental retardation, microcephaly and carcinogenesis. After 25 weeks of gestation, there is only a risk of carcinogenesis, which is lower than the risk estimated for the first trimester. Radiation-induced carcinogenesis is considered to be a stochastic effect, i.e. independent of the threshold dose. Doll and Wakeford summarized published observations on radiation-induced fetal carcinogenesis, indicating that most data were related to exposure to doses above 10 mGy administered in the third trimester, which increased the risk of carcinogenesis by 40% compared to the risk in the general population⁽²⁵⁾.

According to some authors, fetal exposure to effective doses higher than 0.1–0.2 Sv may be the basis for pregnancy termination. On the other hand, the American Academy of Pediatrics and the American College of Radiology do not consider pregnancy termination as justified if the fetus was exposed to radiation doses lower than 50 mGy^(26,27).

According to Polish recommendations (Journal of Laws of 2011, No. 51, item 265), the use of radiation therapy in pregnant women requires: determining the location of the tumor in relation to the embryo or the fetus, the use of shields protecting the embryo or the fetus, calculation of the dose for the embryo or the fetus as well as determining the likelihood of damage to the embryo or the fetus. If the risk of severe damage to the embryo or the fetus is very high, the pregnant patient should be notified of this in writing.

EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY (EBRT) FOR BREAST CANCER

Radiation therapy of the breast or the chest wall in the first and the second trimester involves fetal exposure to 0.1–0.3% of the total radiation dose (about 50 Gy), i.e. 0.05–0.15 Gy (50–150 mGy). At the end of pregnancy, when the fetus is located closer to the irradiated field, it may absorb more than 4% (2.0 Gy) of the total dose. Van der Giessen presented a study on fetal exposure to radiation doses depending on the week of pregnancy. For X-ray at beam energies of 6–25 MV, the maximum dose for the fetus was 0.03 Gy (30 mGy) at 8 weeks gestation, 0.2 Gy (200 mGy) at 24 weeks gestation and up to 1.43 Gy (1,430 mGy) at 36 weeks gestation^(28–30).

osłon chroniących zarodek lub płód, obliczenia dawki dla zarodka lub płodu, a także ustalenia prawdopodobieństwa jego uszkodzenia. Jeżeli istnieje wysokie prawdopodobieństwo powstania ciężkiego uszkodzenia zarodka lub płodu, kobietę w ciąży należy o tym poinformować na piśmie.

RADIOTERAPIA RAKA PIERSI ZEWNĘTRZNĄ WIĄZKĄ FOTONÓW (EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY, EBRT)

W I i II trymestrze ciąży radioterapia na obszar gruczołu piersiowego lub ściany klatki piersiowej wiąże się z ekspozycją płodu na 0,1–0,3% całkowitej dawki (około 50 Gy) zastosowanego promieniowania, czyli 0,05–0,15 Gy (50–150 mGy). Pod koniec ciąży, gdy płód położony jest bliżej pola napromienianego, może on otrzymać ponad 4% (2,0 Gy) całkowitej dawki promieniowania. Van der Giessen przedstawił opracowanie dotyczące narażenia płodu na dawkę promieniowania w zależności od tygodnia ciąży. Dla promieniowania X o energii 6–25 MV maksymalna dawka na płód wynosiła 0,03 Gy (30 mGy) w 8. tygodniu ciąży, 0,2 Gy (200 mGy) w 24. tygodniu ciąży i do 1,43 Gy (1430 mGy) w 36. tygodniu ciąży^(28–30).

Dotychczas opublikowano kilka badań szacujących dawkę dla płodu w przypadku zastosowania lokalnej radioterapii z powodu raka piersi. Mazonakis i wsp.⁽³¹⁾ zmierzili dawkę promieniowania X o energii 6 MV w antropomorficznym fantomie symulującym kobietę ciężarną w I, II i III trymestrze ciąży. Gruczoł piersiowy napromieniono standardową dawką 50 Gy. Dawka dla płodu w I trymestrze ciąży wynosiła od 0,021 Gy (21 mGy) do 0,076 Gy (76 mGy) w zależności od wielkości napromienianego pola oraz jego odległości od płodu. W II trymestrze dawka wynosiła od 0,022 Gy (22 mGy) do 0,025 Gy (25 mGy), a w III – od 0,022 Gy (22 mGy) do 0,059 Gy (59 mGy).

Ngu i wsp.⁽³⁰⁾ obliczyli, że w zaawansowanej ciąży, gdy dno macicy znajduje się blisko granicy napromienianego pola, dawka promieniowania dla płodu wynosi 210 mGy i ulega redukcji do 140–180 mGy przy zastosowaniu osłon, jeśli całkowita dawka promieniowania na obszar gruczołu piersiowego wynosi 50 Gy. Opublikowane obserwacje wskazują, że zastosowanie u kobiet ciężarnych terapeutycznych dawek radioterapii na obszar klatki piersiowej wiąże się z niedopuszczalną ekspozycją płodu na promieniowanie, co może prowadzić do jego uszkodzenia na każdym etapie rozwoju. Opisano w takich sytuacjach występowanie wad wrodzonych, opóźnione wzrastanie wewnątrzmaciczne płodu, wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego i wzrost ryzyka poronienia⁽²⁴⁾.

ELIOT (ELECTRON BEAM INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY)

Alternatywą dla napromieniania całej piersi zewnętrzną wiązką promieniowania X jest śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronów (*electron beam intraoperative*

Several studies to estimate the dose for the fetus during local radiation therapy in breast cancer have been published so far. Mazonakis et al.⁽³¹⁾ measured 6 MV X-ray dose in an anthropomorphic phantom simulating a pregnant patient in the first, second and third trimester. The breast was irradiated with a standard dose of 50 Gy. The dose for the fetus in the first trimester ranged from 0.021 Gy (21 mGy) to 0.076 Gy (76 mGy), depending on the size of the irradiated field and its distance from the fetus. The dose ranged between 0.022 Gy (22 mGy) and 0.025 Gy (25 mGy) in the second trimester, and between 0.022 Gy (22 mGy) and 0.059 Gy (59 mGy) in the third trimester.

Ngu et al.⁽³⁰⁾ calculated that in advanced pregnancy, when the uterine fundus is located close to the border of the irradiated field, the dose for the fetus is 210 mGy and can be reduced to 140–180 mGy with the use of shielding if the total breast dose is 50 Gy. The published observations indicate that therapeutic radiation doses targeting the chest in pregnant patients cause unacceptable fetal exposure to radiation, which may lead to fetal damage at any developmental stage. Congenital defects, delayed intrauterine growth of the fetus, a risk of childhood cancer and spontaneous abortion have been reported in such situations⁽²⁴⁾.

ELECTRON BEAM INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY (ELIOT)

Electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) is an alternative to whole breast external beam irradiation. During breast-conserving surgery, a mobile linear accelerator delivers a single dose of 20–21 Gy electron radiation into the tumor bed. This method reduces radiation exposure to critical organs and the total duration of adjuvant radiation therapy, with only one fraction of radiation applied to the tumor bed^(32–35). ELIOT may be an integral component of BCT in the first and the second trimester. In the third trimester, when the fetus is located closer to the breasts, the method is considered less safe⁽³⁶⁾. Galimberti et al.⁽³⁶⁾ measured dispersed radiation doses in the uterine region in non-pregnant patients to estimate the possible use of ELIOT in pregnant patients. *In vivo* measurements were performed in 15 premenopausal women who received ELIOT during BCT at a dose of 12 Gy in a single fraction. Thermoluminescent detectors were placed on the skin in the subdiaphragmatic and the suprapubic region as well as in the uterus. For 5–9 MeV electrons, mean subdiaphragmatic doses were 3.7 mGy (1–8.5 mGy), mean pubic doses were 0.9 mGy (0.3–2 mGy), and mean uterine doses were 1.7 mGy (0.6–3.2 mGy)⁽³⁶⁾. It may be concluded based on the described experiments that ELIOT is safe for the fetus in the first and the second trimester. It is suggested to reduce the electron radiation dose to 12 Gy in the second trimester. It is also recommended that the time interval from the birth of child to adjuvant whole breast external beam radiotherapy is not longer than 16 weeks^(37,38).

radiotherapy, ELIOT). Podczas oszczędzającego zabiegu operacyjnego mobilny przyspieszacz liniowy dostarcza pojedynczą dawkę promieniowania elektronowego w wysokości 20–21 Gy na obszar łoży po wyciętym guzie piersi. Metoda ogranicza dawkę promieniowania na narządy krytyczne i pozwala skrócić całkowity czas uzupełniającej radioterapii, ograniczając do jednej liczby frakcji promieniowania stosowaną na obszar łoży po guzie^(32–35). Podczas I i II trymestru ciąży ELIOT może być integralną częścią BCT. W III trymestrze, gdy płód zlokalizowany jest bliżej piersi, metoda uważana jest za mniej bezpieczną⁽³⁶⁾. Galimberti i wsp.⁽³⁶⁾ dokonali pomiarów rozproszonej dawki promieniowania w obszarze macicy u kobiet niebędących w ciąży, by oszacować możliwość zastosowania ELIOT u ciężarnych kobiet. Pomiarów *in vivo* dokonano u 15 kobiet w wieku przedmenopauzalnym, które w trakcie BCT otrzymały ELIOT w dawce 21 Gy w jednej frakcji. W badaniu wykorzystano termoluminescencyjne detektory umieszczone na skórze w okolicy podprzeponowej i nadłonowej oraz w macicy. Dla elektronów 5–9 MeV dawki w okolicy podprzeponowej wynosiły średnio 3,7 mGy (1–8,5 mGy), w okolicy spojenia łonowego – średnio 0,9 mGy (0,3–2 mGy), a w macicy – 1,7 mGy (0,6–3,2 mGy)⁽³⁶⁾. Na podstawie opisanych doświadczeń można wnioskować, że ELIOT jest metodą bezpieczną dla płodu w I i II trymestrze ciąży. W II trymestrze ciąży sugeruje się obniżenie dawki promieniowania elektronowego do 12 Gy. Zaleca się, by czas od urodzenia dziecka do teleradioterapii uzupełniającej na obszar całego gruczołu piersiowego nie przekraczał 16 tygodni^(37,38).

PODSUMOWANIE

Za optymalną metodę leczenia ciężarnych kobiet chorych na raka piersi uważa się mastektomię, której przeprowadzenie możliwe jest nawet we wczesnym okresie ciąży. Radykalny zabieg operacyjny często eliminuje konieczność zastosowania pooperacyjnej radioterapii wiązką zewnętrzną. Jest ona bezwzględnie przeciwwskazana przez cały okres ciąży. Ogranicza to stosowanie oszczędzającego leczenia operacyjnego, zawsze uzupełnianego napromienianiem gruczołu piersiowego, do III trymestru ciąży. Jedyną bezpieczną metodą radioterapii, akceptowaną w I i II trymestrze ciąży i stosowaną w przebiegu BCT, stanowi śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronową – ELIOT. Leczenie systemowe jest ograniczone do stosowania cytostatyków, które nie penetrują przez łożysko i są względnie bezpieczne w II oraz III trymestrze ciąży.

Decyzja o podjęciu i kontynuacji leczenia onkologicznego w przypadku ciąży powinna być poprzedzona szczegółową analizą potencjalnych korzyści i ryzyka, z poszanowaniem woli pacjentki. Nie ma danych naukowych, które wskazywałyby, że przerwanie ciąży zmienia zachowanie biologiczne guza lub rokowanie pacjentki. Jeżeli kobieta decyduje się poddać aktywnemu leczeniu i utrzymaniu ciąży, konieczne jest przeprowadzenie interdyscyplinarnej konsultacji w celu optymalizacji kompleksowej opieki nad matką i dzieckiem.

SUMMARY

Mastectomy, which may be performed even at early pregnancy stages, is considered an optimal treatment method in pregnant patients with breast cancer. Radical treatment often eliminates the need to use postoperative external beam radiotherapy, which is absolutely contraindicated throughout pregnancy. Therefore, the use of BCT, which is always followed by breast irradiation, is limited to the third trimester. ELIOT is the only safe radiotherapeutic method, which is accepted in the first and the second trimester and combined with BCT. Systemic treatment is limited to the use of cytostatics, which do not penetrate through the placenta and are relatively safe in the second and the third trimester.

The decision on initiation and continuation of anticancer therapy in a pregnant patient should be based on a detailed analysis of potential benefits and risks as well as respect the will of the patient. There is no scientific evidence to suggest that pregnancy termination can change the biological behavior of the tumor or the patient's prognosis. If the patient decides for active treatment while maintaining pregnancy, an interdisciplinary consultation is necessary to ensure optimal comprehensive care for the mother and the child.

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. Pentheroudakis G, Pavlidis N: Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126–140.
2. Mignot L: Cancer du sein et grossesse: le point de vue du séniologue. *Bull Cancer* 2002; 89: 772–778.
3. Waalen J: Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 900–902.
4. Krzakowski M, Jassem K (eds.): Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2009: 233–234.
5. Ring AE, Smith IE, Ellis PA: Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16: 1855–1860.
6. Krzakowski M, Warzocha K (eds.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Vol. I, Via Medica, Gdańsk 2013: 492–503.
7. Cardonick E, Dougherty R, Grana G et al.: Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16: 76–82.
8. International Commission on Radiological Protection: Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 2000; 30: iii–viii, 1–43.
9. National Council on Radiation Protection and Measurements: Review of NCRP Radiation Dose Limit for Embryo and Fetus in Occupationally-Exposed Women. Report 53, Bethesda, MD, NCRP, 1977.
10. Sharp C, Shrimpton JA, Bury RF: Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. National Radiological Protection Board, College of Radiographers, Royal College of Radiologists, Chilton, Didcot, Oxon, UK, 1998.

Konflikt interesów

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

11. National Council on Radiation Protection and Measurements: Recommendations on Limits for Exposure to Ionizing Radiation. Report 91, Bethesda, MD, NCRP, 1987.
12. National Council on Radiation Protection and Measurements: Recommendations on Limits for Exposure to Ionizing Radiation. Report 116, Bethesda, MD, NCRP, 1993.
13. Streffer C, Shore R, Konermann G et al.: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 2003; 33: 205–206.
14. International Commission on Radiological Protection: Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). ICRP Publication 90. Elsevier Science Ltd, Oxford UK, 2004.
15. Hall EJ, Giaccia AJ: Radiobiology for the Radiologist. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
16. Hatch M, Brenner A, Bogdanova T et al.: A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed *in utero* to iodine-131 from Chernobyl fallout. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 899–906.
17. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G et al.: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1348–1351.
18. Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al.: Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer 2003; 98: 1055–1060.
19. Pirvulescu C, Mau C, Schultz H et al.: Breast cancer during pregnancy: an interdisciplinary approach in our institution. Breast Care (Basel) 2012; 7: 311–314.
20. Goldstein L, Murphy DP: Microcephalic idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1929; 18: 189–195, 281–282.
21. Otake M, Schull WJ: Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. Int J Radiat Biol 1998; 74: 159–171.
22. Otake M, Schull WJ: Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. Int J Radiat Biol 1993; 63: 255–270.
23. Otake M, Schull WJ, Lee S: Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. Int J Radiat Biol 1996; 70: 755–763.
24. Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6: 328–333.
25. Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70: 130–139.
26. Greer BE, Goff BA, Koh W: Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 2nd ed., Lippincott Raven, New York 1997.
27. Brent RL: The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 484–510.
28. Van der Giessen PH: Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. Radiother Oncol 1997; 42: 257–264.
29. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J et al.: Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 995–999.
30. Ngu SL, Duval P, Collins C: Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. Australas Radiol 1992; 36: 321–322.
31. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J et al.: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 386–391.
32. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al.: A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. Eur J Cancer 2001; 37: 2178–2183.
33. Veronesi U, Gatti G, Luini A et al.: Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. Arch Surg 2003; 138: 1253–1256.
34. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al.: Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. Ann Surg 2005; 242: 101–106.
35. Veronesi U, Gatti G, Luini A et al.: Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. Breast J 2003; 9: 106–112.
36. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC et al.: Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. Ann Surg Oncol 2009; 16: 100–105.
37. Whelan T, Olivetto I, Levine M; Health Canada's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ 2003; 168: 437–439.
38. Vujovic O, Yu E, Cherian A et al.: Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 760–764.

Marta Biedka^{1,2}

Received: 10.03.2017

Accepted: 14.06.2017

Published: 31.08.2017

Realizacja powtórnej radioterapii u pacjentki z nawrotem w pochwie – opis przypadku

Repeated radiotherapy in a patient with a vaginal recurrence – a case report

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

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

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

Nawrót choroby może mieć charakter wznowy miejscowej w obszarze usuniętego guza (albo w samej macicy po radioterapii) bądź w najbliższym sąsiedztwie przez ciągłość szerzenia się procesu nowotworowego lub też przerzutu. U około 30% pacjentek nawrót jest bezobjawowy i rozpoznaje się go podczas rutynowych badań kontrolnych, u około 35–40% pierwszym objawem jest krwawienie z pochwy, a u 16% – dolegliwości bólowe w obszarze miednicy. Należy pamiętać, że pierwszym objawem nawrotu miejscowego mogą być zaburzenia mikcji. Do niedawna pacjentów z nawrotem w miejscu po uprzednim leczeniu promieniami nie kwalifikowano do powtórnej radioterapii, głównie ze względu na narządy krytyczne, a dokładniej – dawki, jakie zostały tam zdeponowane podczas pierwotnego leczenia. Obecnie dynamiczny rozwój nowych technik planowania i realizacji leczenia z wykorzystaniem zewnętrznej wiązki promieniowania pozwala w wybranych przypadkach na rozważenie powtórnej radioterapii danego obszaru. Jednak planowanie i realizacja takiego leczenia są trudne i żmudne, wymagają zastosowania wysokospecjalistycznych technik radioterapii oraz indywidualnego podejścia. W artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki z nawrotem choroby w kikucie pochwy po kompleksowym leczeniu i omówiono elementy, które należy uwzględnić w trakcie planowania i realizacji powtórnej radioterapii.

Słowa kluczowe: nawrót, powtórna radioterapia, planowanie, pochwa

Abstract

A recurrent disease may assume the form of a local relapse within the area of the removed tumor (or in the uterus after radiotherapy) or in the neighborhood through extension of the neoplastic process or metastasis. Recurrences are asymptomatic in approximately 30% of patients and diagnosed during a routine check-up. In 35–40% of patients, vaginal bleeding is the first symptom, whereas 16% of women complain about pelvic pain. It must be remembered that urinary disorders may also be the first manifestation of a local recurrence. Until recently, patients with recurrences in a previously irradiated site were not candidates for a repeated radiotherapy mainly because of organs at risk, and more precisely – because of the dose deposited in these organs during the primary treatment. Currently, the dynamic development of new planning and treatment techniques using external-beam radiation makes it possible to consider re-irradiation in selected cases. However, planning and conducting such a treatment is difficult and time-consuming. It requires highly specialized radiotherapy techniques and an individual approach. This article presents a patient with a disease recurrence in the vaginal stump after comprehensive treatment and discusses elements that need to be taken into consideration for repeated radiotherapy to be planned and conducted.

Keywords: recurrence, repeated radiotherapy, planning, vagina

WSTĘP

Nawrót choroby może mieć charakter wznowy miejscowej w obszarze usuniętego guza (albo w samej macicy po radioterapii) bądź w najbliższym sąsiedztwie przez ciągłość szerzenia się procesu nowotworowego lub też przerzutu⁽¹⁾. Po leczeniu wyłącznie chirurgicznym wznowy miejscowe najczęściej występują w pochwie, głównie w jej szczycie oraz 1/3 dolnej przedniej ściany ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Rozpoznanie może być trudne w przypadku podśluzówkowego nacieku i musi zostać potwierdzone badaniem histopatologicznym, w różnicowaniu należy zawsze uwzględnić pierwotny nowotwór pochwy. U około 30% pacjentek nawrót jest bezobjawowy i rozpoznaje się go podczas rutynowych badań kontrolnych, u około 35–40% pierwszym objawem jest krwawienie z pochwy, a u 16% – dolegliwości bólowe w obszarze miednicy; mogą też występować zaburzenia mikcji⁽²⁾.

Szczególnym problemem w leczeniu chorych z nowotworami narządu rodowego są wznowy w kikucie pochwy. Ocenia się, że u pacjentek leczonych wyłącznie chirurgicznie ryzyko ich wystąpienia może sięgać 15%, dlatego w zależności od stopnia zaawansowania u większości chorych stosuje się leczenie adiuwantowe⁽³⁾. Pooperacyjna radioterapia redukuje ryzyko wznów miejscowych z około 14–15% do 4%, ale go nie likwiduje. Późne powikłania występują u 22% pacjentek pooperacyjnie napromieniowanych – w porównaniu z 6% powikłań u tylko operowanych, z czego około 70% powikłań ma niewielki stopień nasilenia, G1⁽⁴⁾. Część autorów podkreśla, że w ośrodkach niestosujących pełnej, chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania – mimo pooperacyjnej radioterapii, nawet obiema metodami (teleterapia oraz brachyterapia) – stwierdza się od 5% do 7% wznów lokoregionalnych⁽⁴⁾.

OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletnia pacjentka trafiła do Centrum Onkologii w Bydgoszczy z podejrzeniem nawrotu choroby. W 2011 roku operowana z powodu raka trzonu macicy w stopniu T2N0M0 według klasyfikacji TNM, w badaniu histopatologicznym stwierdzono *adenocarcinoma* G1. Ze względu na stopień zaawansowania chora została zakwalifikowana do uzupełniającej teleterapii i brachyterapii dojamowej, w styczniu 2012 roku otrzymała 15 Gy w 2 frakcjach. W kwietniu 2012 roku rozpoczęła radioterapię uzupełniającą nałożę po narządzie i regionalne węzły chłonne w dawce całkowitej 45 Gy w 25 frakcjach.

Na początku 2016 roku u pacjentki pojawiły się dolegliwości w postaci uczucia przeszkody w pochwie (w okolicy okołocewkowej) i okresowego występowania krwawienia. Ze względu na podejrzenie wznowy okolicy przedsionka pochwy wykonano badania diagnostyczne. Na podstawie pobranych wycinków zmiany w badaniu histopatologicznym potwierdzono nawrót choroby: *adenocarcinoma endometrioides*. W rezonansie magnetycznym

INTRODUCTION

A recurrent disease may assume the form of a local relapse within the area of the removed tumor (or in the uterus after radiotherapy) or in the neighborhood through extension of the neoplastic process or metastasis⁽¹⁾. After surgery alone, local recurrences are typically located in the vagina, mainly in the cuff and 1/3 of the inferior anterior wall of the external urethral opening. In the case of submucosal infiltration, the diagnosis can be difficult and must be confirmed in histopathology. Differential diagnosis should include primary vaginal cancer. Recurrences are asymptomatic in approximately 30% of patients and diagnosed during a routine check-up. In 35–40% of patients, vaginal bleeding is the first symptom, whereas 16% of women complain about pelvic pain; micturition disorders can also develop⁽²⁾.

Recurrences of gynecologic cancers in the vaginal stump are a particular problem. It is estimated that in patients treated with surgery alone, the risk of such a recurrence may reach 15%. That is why, depending on the stage, most patients also receive adjuvant treatment⁽³⁾. Postoperative radiotherapy reduces the risk of local recurrences from approximately 14–15% to 4%, but does not eliminate it completely. Late complications are observed in 22% of women treated with adjuvant radiotherapy compared with 6% of patients treated with surgery alone, 70% of which are minor reactions (G1)⁽⁴⁾. Some authors emphasize that in centers where complete surgical staging is not conducted, locoregional recurrences are observed in 5–7% of cases despite postoperative radiotherapy, even with both methods (tele- and brachytherapy)⁽⁴⁾.

CASE PRESENTATION

A 61-year-old patient was admitted to the Bydgoszcz Cancer Center with a suspicion of cancer recurrence. She was operated for T2N0M0 endometrial cancer in 2011. Histopathology revealed G1 adenocarcinoma. Due to the stage of the disease, the patient was found eligible for adjuvant external beam radiotherapy and intracavitary brachytherapy. In January 2012, she received 2 fractions to a dose of 15 Gy. In April 2012, she began adjuvant radiotherapy in 25 fractions to the total dose of 45 Gy to the uterine bed and regional lymph nodes.

In the beginning of 2016, the patient developed symptoms in the form of a feeling of vaginal resistance (at the periurethral region) and periodic bleeding. Since a relapse in the vaginal opening was suspected, diagnostic tests were ordered. A histopathological examination of the collected samples confirmed the recurrence: *adenocarcinoma endometrioides*. Magnetic resonance imaging of the pelvis showed: in the vaginal vestibule between the vaginal and urethral openings, a polycyclic 40 × 30 mm region, enhancing upon contrast agent administration with features of diffusion restriction. It was suggestive of a tumor.

miednicy wykazano: w przedsionku pochwy, między pochwą a ujściem cewki moczowej policykliczny obszar wielkości około 40 × 30 mm, ulegający wzmocnieniu po podaniu kontrastu, z cechami ograniczenia dyfuzji, sugerujący obecność guza. Powiększonych węzłów chłonnych w zakresie miednicy i przestrzeni okołoaortalnej nie znaleziono.

Komisja interdyscyplinarna zakwalifikowała chorą do leczenia operacyjnego. Po odkażeniu sromu i pochwy uwidoczono we wziernikach i uchwyciono w kulociąg zmianę o charakterze wznowy, zlokalizowaną na przedniej ścianie pochwy w okolicy podcewkowej. Częściowo na tępo, częściowo na ostro, krok po kroku wypreparowano i usunięto guz średnicy około 3 cm. Z uwagi na penetrację guza na pęcherz moczowy – zabieg nieradykalny. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym opisano: fragment ściany pochwy z mikroogniskiem raka endometrioidalnego średnicy 0,5 mm, zmiana usunięta w całości. W badaniu immunohistochemicznym: CA-125 (–), CKAE1/AE3 (+), Ki-67 (+), 15–20% ogniskowo. Chora została zakwalifikowana do chemioterapii uzupełniającej (otrzymała 3 kursy według schematu TK: taksany + karboplatyna) oraz brachyterapii i radioterapii adiuwantowej. Po 3 cyklach leczenia systemowego pacjentka zgłaszała poprawę samopoczucia, ustąpiło uczucie przeszkody w okolicy okołocewkowej, a badanie kliniczne wskazywało na częściową remisję.

Przy przyjęciu do Zakładu Radioterapii w badaniu pochwy średniej długości, bez widocznego guza, palpacyjnie wyczuwalne drobne zgrubienie – regresja częściowa guza.

Ze względu na powtórny radioterapię omówiono z chorą ryzyko powikłań tego leczenia, zwłaszcza ze strony pęcherza, jelit i odbytnicy. Z uwagi na możliwe nakładanie się obszarów z poprzedniego leczenia poproszono fizyków o skopiowanie planów z 2012 roku (ryc. 1), wykonano fuzję i zlokalizowano obszary nakładające się u chorej, ponadto przeprowadzono badanie PET-CT (ryc. 2, 3). Wrysowano obszar do leczenia – całą pochwę z marginesem 1 cm i 0,5 cm – na ruchomość narządową i ruchomość ułożenia pacjenta; skierowano do Zakładu Fizyki Medycznej w celu realizacji planu (ryc. 4).

W związku z nakładaniem się obszarów poproszono o maksymalną ochronę narządów krytycznych. Przygotowano plany leczenia w technice 3D oraz IMRT. Ze względu na ochronę narządów krytycznych zaakceptowano plan terapii techniką IMRT, z codzienną kontrolą ułożenia chorego przy użyciu techniki IGRT (ryc. 5 A, 5 B, 6 A, 6 B). Zaplanowano i zrealizowano radioterapię radykalną techniką IMRT z wykorzystaniem promieniowania X o energii 15 MV, 6 MV na obszar wznowy z marginesem, z uwzględnieniem wcześniejszych obszarów poddanych radioterapii w DC 54 Gy w 30 frakcjach, po 1 frakcji dziennie. Tolerancja leczenia była dość dobra, nie obserwowano odczynów ze strony układu moczowego i pokarmowego wyższych niż II według klasyfikacji EORTC. Największe dolegliwości dotyczyły odczynu ze strony śluzówki pochwy – pod postacią obrzęku, uczucia pieczenia i bólu. Stosowano czopki

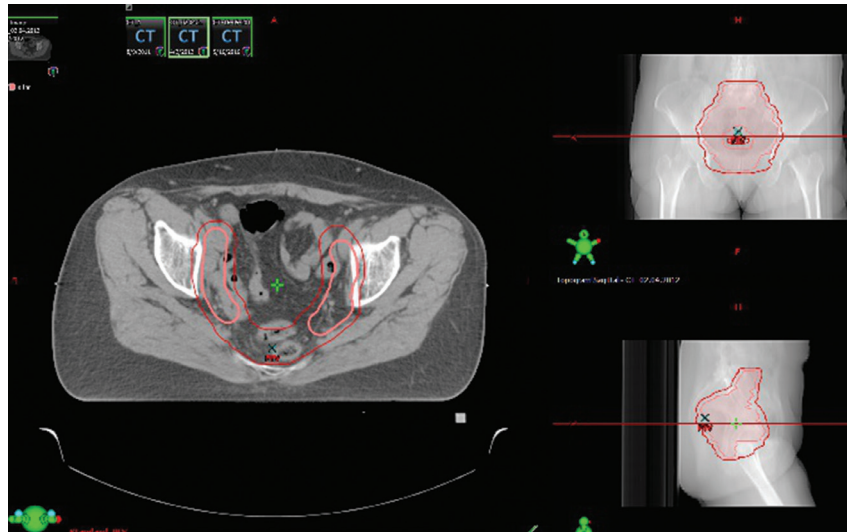
There were no enlarged lymph nodes within the pelvis and para-aortic space.

An interdisciplinary team deemed the patient eligible for surgery. After disinfection of the vulva and vagina, the lesion located on the anterior vaginal wall in the suburethral region was visualized in a speculum examination and grasped with forceps. Step by step, partly blunt and partly sharp dissection was performed, and the tumor measuring approximately 3 cm was excised. Due to the fact that the tumor penetrated onto the urinary bladder, the procedure was non-radical. The postoperative histopathological examination report stated: a fragment of the vaginal wall with a microfocus of endometrioid cancer measuring 0.5 mm; the lesion fully excised. The immunohistochemical test showed: CA-125 (–), CKAE1/AE3 (+), Ki-67 (+), 15–20% focally. Adjuvant chemotherapy (3 courses of the TC regimen: taxanes + carboplatin) as well as adjuvant brachytherapy and radiotherapy were ordered. After 3 chemotherapy cycles, the patient was feeling better, the vaginal resistance in the periurethral region disappeared and the clinical examination indicated partial remission.

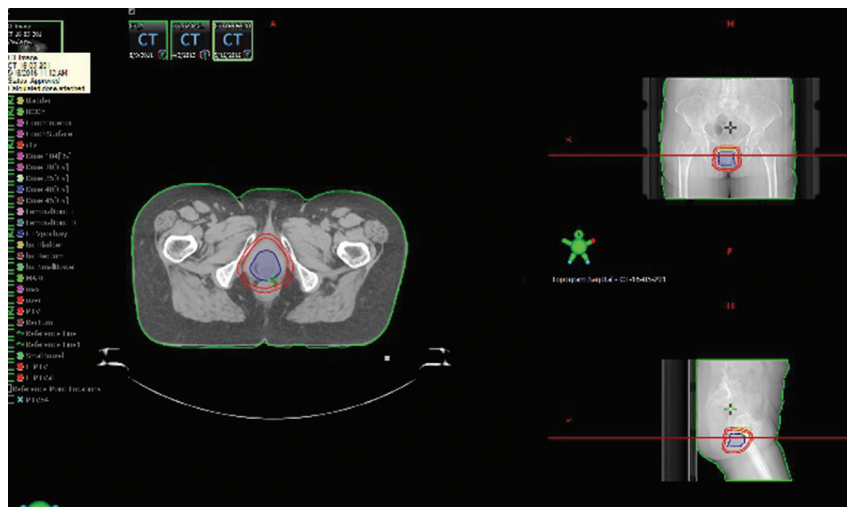
At admission to the Department of Radiotherapy, the vagina was of an average length with no visible tumor and with a palpable slight thickening – partial regression.

Due to the planned repeated radiotherapy, the risk of complications was discussed with the patient, particularly concerning the urinary bladder, bowel and rectum. Since areas from previous and current treatment could overlap, physics were asked to copy treatment plans from 2012 (Fig. 1). Subsequently, image fusion was performed and these regions were identified. Additionally, a PET-CT scan was performed (Figs. 2, 3). The area to be treated was contoured: the whole vagina with a 1 cm and 0.5 cm margin to account for organ motion and variable patient set-up. The patient was referred to the Department of Medical Physics for the planning of treatment (Fig. 4).

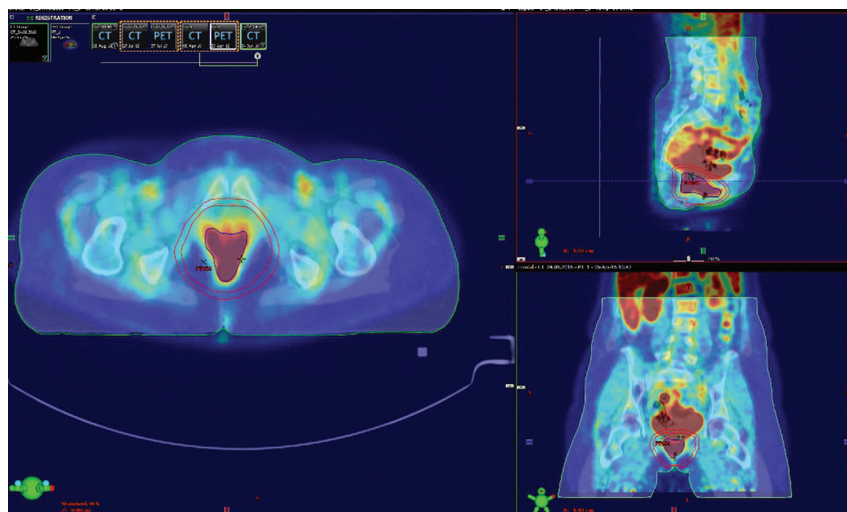
Due to overlapping regions, maximum protection of the organs at risk was requested. Treatment plans were prepared in 3D and IMRT technology. For protection of the organs at risk, the IMRT plan, with daily verification of patient set-up using IGRT, was accepted (Fig. 5 A, 5 B, 6 A, 6 B). Radical IMRT radiotherapy was planned and conducted, with X radiation energy of 15 MV, 6 MV to the area of the recurrence with a margin, taking into account earlier irradiated areas in DC, to 54 Gy in 30 fractions, 1 fraction daily. Treatment tolerance was relatively good. There were no urinary or gastrointestinal reactions more severe than EORTC grade II. The most severe reactions were those of the vaginal mucosa: edema, burning sensation and pain. The patient used vaginal suppositories with benzocaine, antibiotic and steroids, with very good effects. The whole planned dose was delivered; the patient's state did not change. The patient received interstitial brachytherapy with HDR 3D needle applicators, the total dose 6.0 Gy/reference isodose 85% in 1 fraction.



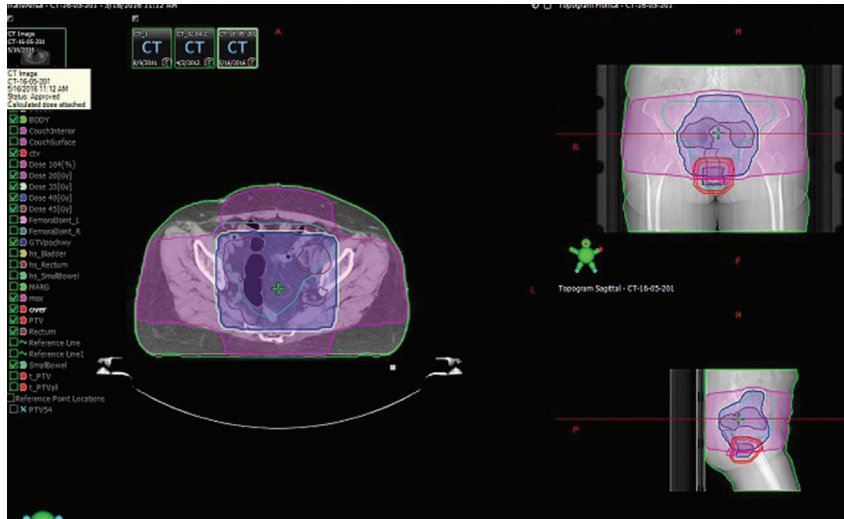
Ryc. 1. Obszar terapeutyczny z pierwotnej radioterapii
 Fig. 1. Therapeutic area from the previous radiotherapy



Ryc. 2. Obszar terapeutyczny z powtórnej radioterapii
 Fig. 2. Therapeutic area from the repeated radiotherapy

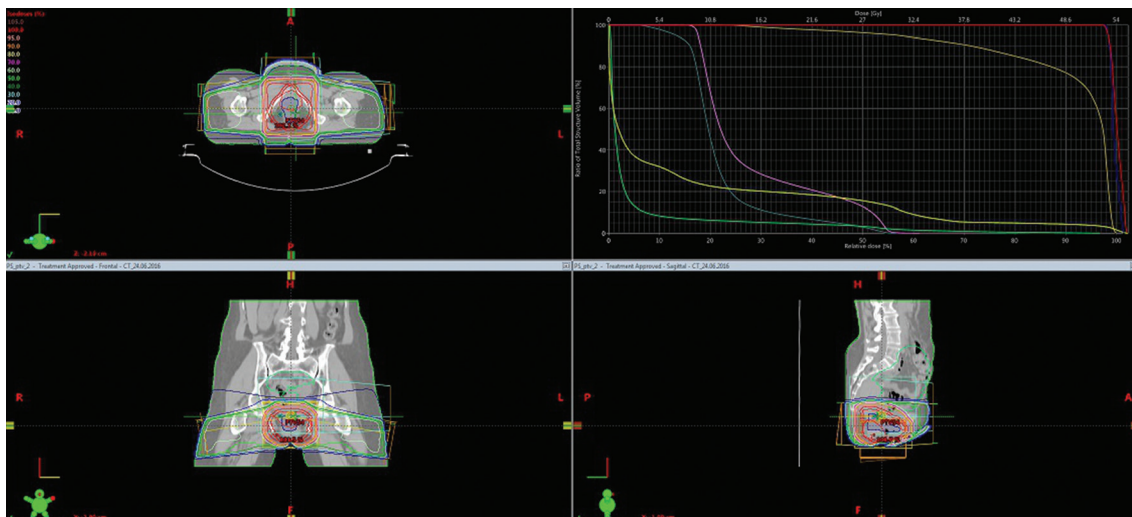


Ryc. 3. Fuzja PET-CT – planowanie leczenia nawrotu w pochwie u chorej z rakiem trzonu macicy
 Fig. 3. PET-CT fusion – planned treatment for a vaginal recurrence in a patient with endometrial cancer



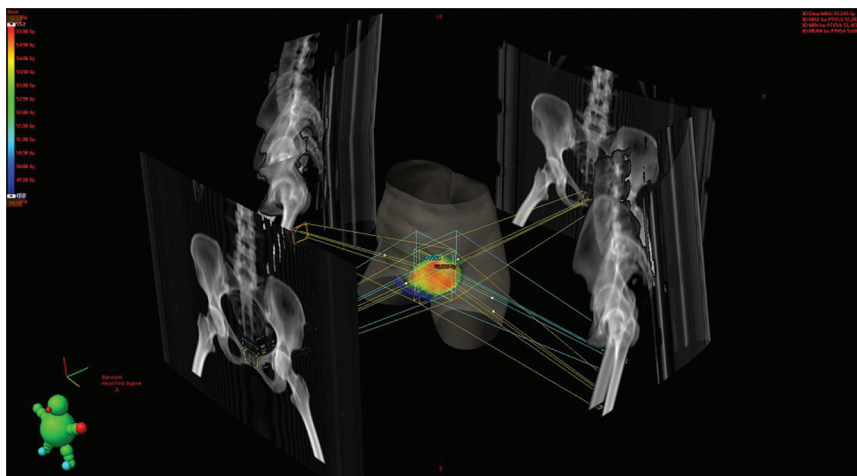
Ryc. 4. Obszary nakładania się dawek na narządy krytyczne z obu protokołów napromieniania (kolor różowy – DC 10 Gy, kolor granatowy – DC 40 Gy)

Fig. 4. Areas of overlapping radiation doses to organs at risk from both irradiation protocols (pink – DC 10 Gy, navy blue – DC 40 Gy)



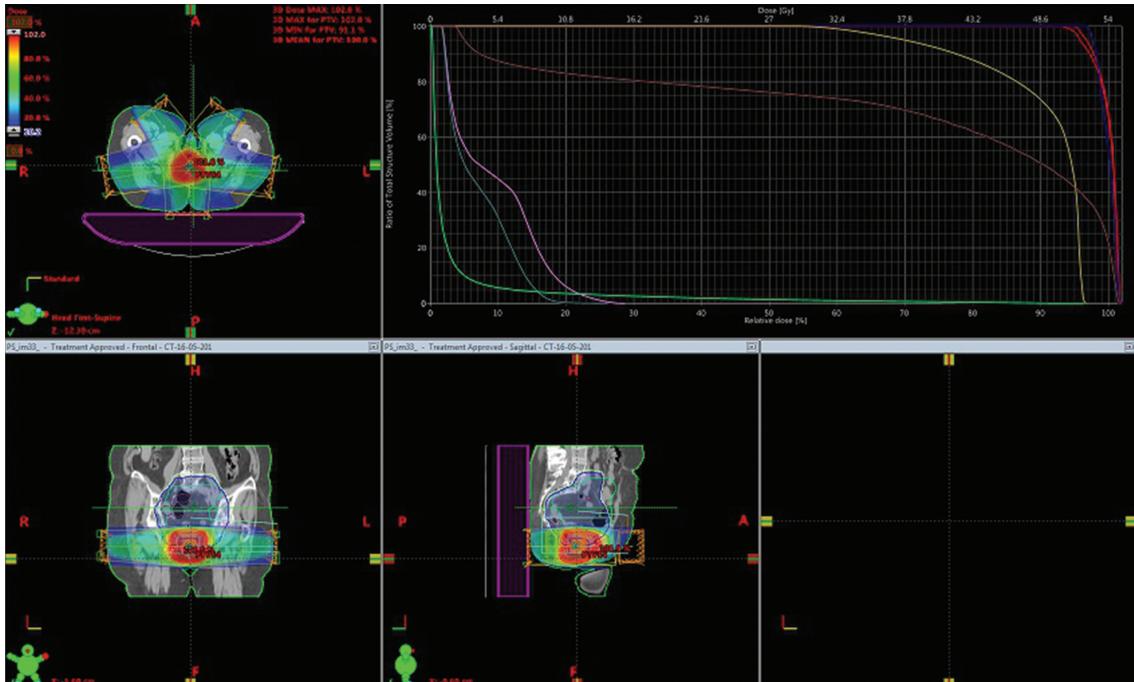
Ryc. 5 A. Planowanie powtórnej radioterapii 3D – rozkład izodoz, układ wiązek, histogram

Fig. 5 A. Planning of the repeated 3D radiotherapy – isodose distribution, beam arrangement, histogram

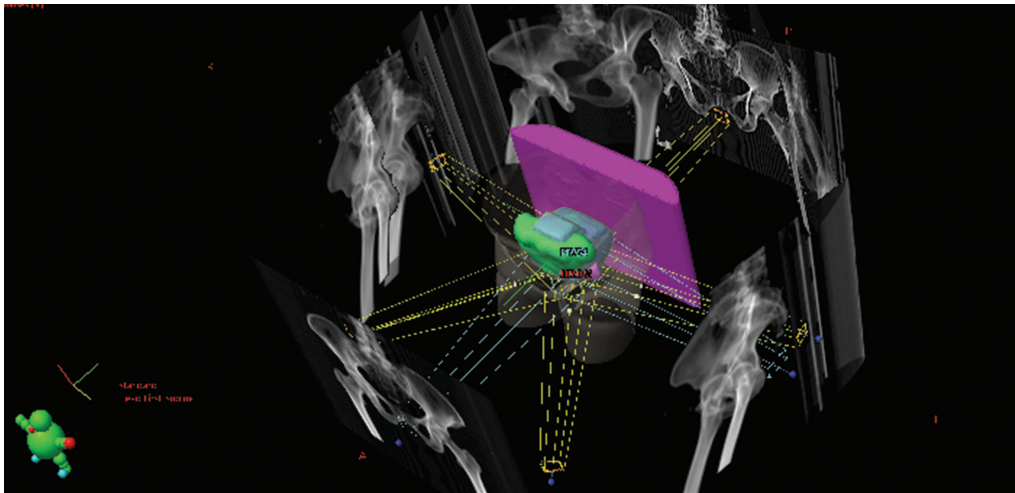


Ryc. 5 B. Rzut układu wiązek 3D, technika w odniesieniu do anatomii topograficznej pacjentki

Fig. 5 B. 3D beam arrangement, a technique in relation to the topographic anatomy of the patient



Ryc. 6 A. Planowanie powtórnej radioterapii IMRT – rozkład izodoz, układ wiązek, histogram
 Fig. 6 A. Planning of the repeated IMRT radiotherapy – isodose distribution, beam arrangement, histogram



Ryc. 6 B. Rzut układu wiązek techniką IMRT w odniesieniu do anatomii topograficznej pacjentki
 Fig. 6 B. Beam arrangement, IMRT technique in relation to the topographic anatomy of the patient

dopochwowo z anestezją, antybiotykiem i steroidami, z bardzo dobrym efektem. Podano całą zaplanowaną dawkę leczenia, stan chorej nie uległ zmianie. Pacjentka otrzymała brachyterapię śródkankową z wykorzystaniem przewodnic igłowych HDR 3D, dawka całkowita 6,0 Gy/izododa ref. 85% w 1 frakcji.

W badaniu kontrolnym po leczeniu: pochwa krótka, szeroka, opadanie ścian pochwy. Całkowita regresja kliniczna zmiany. Przymacicza wolne. Obecnie chora pozostaje pod opieką poradni ginekologicznej i radioterapeutycznej. W badaniach obrazowych, w tym w rezonansie magnetycznym miednicy z kontrastem: brak cech wznowy, całkowita remisja.

The follow-up examination revealed the short, broad vagina and vaginal wall descent, complete regression of the tumor and clear parametria. Currently, the patient is treated in a gynecologic and radiotherapeutic clinic. Imaging, including contrast-enhanced pelvic magnetic resonance imaging, shows no signs of relapse; complete remission.

DISCUSSION

Disease recurrences are the greatest challenge for oncologists. These are situations in which standard procedures fail and prior therapy has significantly limited the

OMÓWIENIE PROBLEMU KLINICZNEGO

Największym wyzwaniem w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury okazały się nieskuteczne, a przeprowadzona terapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. Do niedawna pacjentów z nawrotem w miejscu po poprzednim leczeniu promieniami nie kwalifikowano do powtórnej radioterapii, głównie ze względu na dawki zdeponowane dla narządów krytycznych.

Nawroty miejscowe po radioterapii najczęściej dotyczą macicy. Ich rozpoznanie może być utrudnione, zwłaszcza po długim bezobjawowym okresie, ponieważ nierzadko dochodzi do zarośnięcia kanału szyjki i/lub pochwy, uniemożliwiającego wykonanie abrazyj diagnostycznej. Po histopatologicznej weryfikacji rozpoznania wznowy należy zastanowić się nad możliwościami leczenia chirurgicznego⁽¹⁾.

U pacjentów, u których guz jest nieresekcyjny lub zabieg spowodowałby poważne okaleczenie, powinno się rozważyć powtórny radioterapię^(5,6). Kwalifikacja do tego leczenia powinna być ostrożna, uwzględniać rokowanie i odsetek późnych powikłań. Jeżeli leczenie promieniami nie jest możliwe, głównie z uwagi na duże ryzyko powikłań, pozostaje leczenie systemowe⁽¹⁾.

Obecnie dynamiczny rozwój nowych technik planowania i realizacji leczenia z wykorzystaniem zewnętrznej wiązki promieniowania pozwala w wybranych przypadkach na rozważenie powtórnej radioterapii tego samego obszaru⁽⁷⁾. Jednak planowanie i realizacja takiego leczenia są trudne i żmudne, wymagają zastosowania wysokospecjalistycznych technik radioterapii oraz indywidualnego podejścia (tab. 1, 2).

Przed rozpoczęciem planowania radioterapii trzeba wziąć pod uwagę wiele istotnych czynników:

1. Przede wszystkim należy ocenić czas, jaki minął od wcześniejszej radioterapii. Jeżeli ten czas jest krótki, próbuje się go wydłużyć poprzez stosowanie innych form terapii, np. leczenia systemowego i/lub samodzielnej brachyterapii.

1. Ograniczona wielkość guza <i>1. Limited tumor size</i>
2. Względnie długi czas od poprzedniego napromieniania (odpowiedni – choć arbitralny – minimalny okres to 1 rok) <i>2. Relatively long time from previous radiotherapy (an appropriate, but arbitrary, period is 1 year)</i>
3. Dobry stan ogólny <i>3. Good overall state</i>
4. Brak na skórze lub w tkance podskórnej w obszarze napromienianym uszkodzeń w postaci zwłóknień, zaników lub teleangiektazji, spowodowanych poprzednią radioterapią <i>4. No damage of the skin or subcutaneous tissue in the irradiated area in the form of fibrosis, atrophy or telangiectasia caused by radiotherapy</i>

Tab. 1. Kryteria kwalifikacji chorych do powtórnej radioterapii
 Tab. 1. Classification criteria for repeated radiotherapy

possibility of its re-use. Until recently, patients with recurrences in a previously irradiated site were not deemed eligible for a re-irradiation mainly because of dose deposition in organs at risk.

Local recurrences after radiotherapy are usually located in the uterus. Their detection might be difficult, particularly after a long asymptomatic period, since the cervical canal and/or vagina are frequently fused, thus rendering diagnostic abrasion impossible. After histopathological verification of a relapse, one should consider surgery⁽¹⁾.

Patients with non-resectable tumors or in whom surgery would lead to severe mutilation, repeated radiotherapy should be considered^(5,6). Selection of candidates for this treatment should be careful and include prognosis and the rate of late complications. If irradiation is impossible, mainly due to a high risk of complications, systemic treatment is the remaining option⁽¹⁾.

Currently, the dynamic development of new planning and treatment techniques using external-beam radiation enables re-irradiation of the same area in selected patients⁽⁷⁾. However, planning and conducting such

1. Czas od pierwotnej radioterapii <i>1. Time from previous radiotherapy</i>
2. System planowania zastosowany podczas pierwotnej radioterapii <i>2. Planning system employed for previous radiotherapy</i>
3. Rodzaj aparatu terapeutycznego <i>3. Type of therapeutic equipment</i>
4. Fuzja obrazów z pierwotnego i aktualnego planowania radioterapii <i>4. Fusion of images from previous and current radiotherapy planning</i>
5. Ocena nakładania się obszarów <i>5. Assessment of overlapping areas</i>
6. Wykorzystanie wysokospecjalistycznych technik planowania i realizacji leczenia <i>6. Usage of highly specialized planning and treatment techniques</i>
7. Dobór dawki całkowitej i frakcyjnej powtórnej radioterapii <i>7. Total and fractionated dose selection for repeated radiotherapy</i>
8. Wybór postępowania: leczenie samodzielne czy skojarzone <i>8. Selection of treatment: alone or combined</i>
9. Analiza efektów ubocznych pierwotnego leczenia <i>9. Analysis of adverse reactions after previous treatment</i>
10. Ocena ryzyka odczynów popromiennych i powikłań powtórnej radioterapii <i>10. Evaluation of the risk of radiation reactions and complications of repeated radiotherapy</i>
11. Intensywny monitoring i leczenie ostrych odczynów popromiennych <i>11. Intensive monitoring and treatment of radiation reactions</i>
12. Ścisła kontrola po leczeniu i leczenie późnych odczynów popromiennych <i>12. Close surveillance after treatment and managing late radiation reactions</i>

Tab. 2. Elementy, które należy uwzględnić podczas planowania i realizacji powtórnej radioterapii
 Tab. 2. Elements to consider during planning and conducting repeated radiotherapy

Zgodnie z przesłankami radiobiologicznymi można ustalić – na podstawie wzorów stosowanych w radiobiologii – jaka dawka uległa tzw. zapomnieniu. Niemniej jednak zawsze należy pamiętać o zmiennościach osobniczych, dlatego informacje na temat poprzedniego leczenia oraz wystąpienia objawów ubocznych ze strony narządów krytycznych (czy były to ostre, czy późne efekty popromienne i jakiego narządu dotyczyły) mogą wpłynąć na decyzję o kwalifikacji do tej formy leczenia⁽⁸⁾.

2. W przypadku chorych z długim odstępem od pierwotnej radioterapii trzeba ustalić, jaki system planowania został poprzednio wykorzystany (metoda 2D bez użycia tomografii do planowania leczenia, stosowana we wcześniejszych latach, czy technika 3D).

W napromienianiu konformalnym 3D (*3-dimensional*) celem jest podanie wysokiej dawki promieniowania na obszar guza przy minimalizacji napromieniania tkanek zdrowych. Ważny warunek skutecznego leczenia napromienianiem stanowi uzyskiwanie wysokiej jednorodności rozkładu dawki w obszarze napromienianym, czyli minimalizacja napromieniania niewielkiej objętości bardzo wysoką dawką (gorące punkty, *hot spots*), jak również objętości niedopromienionych (zimne punkty, *cold spots*). Przypadkowo występujące gorące punkty nie zwiększają w istotny sposób prawdopodobieństwa zniszczenia guza, ponieważ wyższa dawka dotyczy jedynie ograniczonej części (objętości) guza. Z kolei zimne punkty – „niedodawkowanie” – skutkują pozostawieniem komórek klonogennych guza, co nieuchronnie prowadzi do wznowy lub rozsiewu nowotworu. Rozkład izodoz obliczony w trakcie planowania 3D dostarcza znacznie więcej informacji niż technika 2D. W technice 3D przy obliczaniu dawki bierze się pod uwagę kształt pola i powierzchnie konturu w obrębie całej napromienianej objętości oraz wzajemne położenie guza i narządów krytycznych. W technice 2D wiele gorących punktów nie zostaje wykrytych, ponieważ znajdują się poza pojedynczym przekrojem obliczonego planu leczenia. Kolejne istotne ograniczenie techniki 2D stanowi fakt, że planowanie dotyczy jednej płaszczyzny (*coplanar*). W technice 3D osie napromienianych pól mogą przebiegać pod różnymi kątami i w różnych płaszczyznach (*non-coplanar*)⁽⁹⁾.

Najczęściej stosowane standardowe techniki napromieniania 2D to techniki dwóch wiązek przeciwległych – przedniej i tylnej – oraz technika bloku (*box technique*), a więc czterech wiązek skrzyżowanych: przedniej, tylnej i dwóch bocznych, przeciwstawnych. Obszar napromieniany obejmował teren miednicy mniejszej z marginesem 1,5–2 cm do boku od brzegu miednicy (kresy granicznej), górną granicą do poziomu L4–L5 lub L5–S1 i dolną do dolnego poziomu spojenia łonowego, tak by w obszarze napromienianym znalazły się zarówno węzły chłonne biodrowe wspólne, jak i pochwa. Wiązki boczne sięgały do przodu spojenia łonowego, co zapewniało napromienianie węzłów chłonnych biodrowych

a treatment is difficult and time-consuming. It requires highly specialized radiotherapy techniques and an individual approach (Tabs. 1, 2).

Prior to radiotherapy planning, one must consider a number of significant factors:

1. The first aspect that requires consideration is time that passed from the previous radiotherapy. If it is short, one may try to prolong it by using other forms of therapy, e.g. systemic treatment and/or brachytherapy alone. Based on formulas used in radiobiology, it is possible to determine what dose has become “forgotten.” However, individual variability must always be borne in mind. That is why data from the previous treatment and adverse effects concerning organs at risk (were they acute or late radiation reactions? which organs were involved?) may have an impact on the selection of this treatment method⁽⁸⁾.
2. If a lot of time has passed from primary radiotherapy, it must be determined what planning system was used previously (a 2D method without tomography, which used to be applied, or a 3D technique).

In 3-dimensional conformal radiotherapy, the main aim is to deliver a high radiation dose to the tumor volume with minimal irradiation of healthy tissues. For radiotherapy to be effective, it is necessary to obtain high dose distribution homogeneity in the irradiated area. This means minimization of hot and cold spots. Incidental hot spots do not increase tumor obliteration significantly since a higher dose concerns only a limited tumor area (volume). Cold spots, i.e. under-irradiated areas, on the other hand, result in the sparing of clonogenic cancerous cells, which inevitably leads to relapse or dissemination. The isodose distribution determined during 3D planning delivers much more information than a 2D technique. In the 3D technique, doses are calculated by considering the field shape and contour surfaces within the entire irradiated volume as well as reciprocal location of the tumor and organs at risk. In the 2D technology, numerous hot spots are overlooked since they are located beyond the single section of the determined treatment plan. Another significant limitation of the 2D technology is the fact that planning concerns only one plane (*coplanar*). As for the 3D technology, the axes of irradiated fields can run at various angles and in various planes (*non-coplanar*)⁽⁹⁾.

The most common standard 2D radiation techniques include the technique of two opposed fields (posterior and anterior) and the four-field box technique (four crossing fields: opposed anterior, posterior and two lateral). The irradiated area encompasses the pelvis minor with a 1.5–2 cm lateral margin from the pelvic brim (*linea terminalis*), superior margin from L4–L5 or L5–S1 levels and inferior margin from the inferior level of the pubic symphysis, so that the irradiated area includes the common iliac lymph nodes and the vagina. The lateral fields reach the anterior pubic symphysis,

zewnątrznych. W przypadku konieczności napromieniania terenu węzłów chłonnych pachwinowych i udowych, aby uniknąć podania zbyt wysokiej dawki na szyjki kości udowej, stosowało się kilka specjalnych technik napromieniania. Najczęstsze z nich to: użycie różnej wagi dawek promieniowania dla wiązki przedniej i tylnej (np. 2:1), kojarzenie wiązek fotonów o różnej energii (4–6 MeV AP i 15–19 MeV PA), użycie jednakowej wagi dawek, ale z zastosowaniem osłony środkowej części pola przedniego i małych wiązek AP fotonowych lub elektronowych na sam obszar węzłów chłonnych pachwinowo-udowych⁽¹⁰⁾.

W trakcie leczenia 3D kolimator wielolistkowy, głowica aparatu, a nawet stół terapeutyczny mogą być w ciągłym ruchu względem siebie. Umożliwia to odpowiednio szybki i dokładny dobór czasów napromieniania dla poszczególnych pól wlotowych, ich kierunku oraz wielkości i rozkładu zadanej energii promieniowania. Bardziej zaawansowaną techniką jest radioterapia z modulacją intensywności dawki wiązką intensywnie modulowaną (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT). W tym przypadku wykorzystuje się tzw. odwrócone planowanie. Skomplikowany algorytm obliczeniowy 3D w połączeniu z możliwością uzyskania dowolnego kształtu przekroju wiązki dzięki MLC razem z modulowaniem jej intensywności pozwoliły na „wyrzeźbienie” kształtu i dawki deponowanej w obszarach tarczowych z maksymalnym oszczędzeniem narządów krytycznych^(9,10).

3. Rodzaj aparatu terapeutycznego wykorzystanego podczas pierwotnego leczenia. W teleradioterapii stosuje się promieniowanie γ , elektronowe oraz fotonowe uzyskiwane z przyspieszaczy liniowych; preferowane jest to ostatnie, szczególnie wysokoenergetyczne. We wcześniejszych latach leczenie odbywało się w innych systemach do planowania radioterapii. Tu też nastąpił rozwój i aktualnie planowanie jest bardziej precyzyjne: można dokładnie ocenić dawkę zdeponowaną w obszarze tarczowym i organach ryzyka oraz częściowo wpłynąć na ich lokalizację, tak aby nie wypadły one w obszarach newralgicznych⁽¹¹⁾. W systemie 2D można było tylko oceniać, na jakiej głębokości pod skórą znajdują się takie obszary, bez wiedzy o ich lokalizacji względem obszarów ryzyka⁽¹²⁾. Ponadto energia generowana przez aparaty terapeutyczne ulegała zdeponowaniu na różnych głębokościach w zależności od jej mocy. W aparatach rentgenowskich większość promieniowania ulegała odbiciu i rozproszeniu na ciele chorego, by zacząć penetrować około 0,5 cm pod skórę przy użyciu aparatów kobaltowych i do głębszych partii ciała wraz z wprowadzaniem wysokoenergetycznych aparatów terapeutycznych. W sytuacji, gdy mieliśmy do czynienia ze znaczną różnicą w przekrojach w obrębie planowanej objętości (klatka piersiowa, rejon głowy i szyi, jama brzuszna), rozkład dawki ulegał znacznemu zróżnicowaniu w napromienianej objętości, zwłaszcza przy zastosowaniu niskoenergetycznego promieniowania.

which assures irradiation of the external iliac lymph nodes. If irradiation of the inguinal and femoral lymph nodes is needed, several special irradiation techniques are employed to avoid too high doses to the neck of the femur. The most common include: different radiation doses for anterior and posterior beams (e.g. 2:1), combining photon beams of various energy (4–6 MeV AP and 15–19 MeV PA), using identical beam weights but with shielding the middle part of the anterior field and small AP photon or electron doses only to the inguino-femoral lymph nodes⁽¹⁰⁾.

During 3D treatment, the multileaf collimator, apparatus head and even the radiotherapy table can be in constant motion in relation to one another. This enables rapid and accurate selection of irradiation time for individual entrance fields, their direction as well as size and distribution of the set radiation energy. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a more advanced technique. In this case, so-called inverse planning is used. A complex 3D calculation algorithm in combination with the possibility to obtain any shape of a beam section thanks to MLC as well as intensity modulation allow to “carve” the shape and dose deposited in target volumes with maximum preservation of organs at risk^(9,10).

3. The type of therapeutic equipment used for primary treatment. Teleradiotherapy utilizes γ , electron and photon radiation derived from linear accelerators. Photon beam radiation, particularly high-energy one, is preferred. In the past, the treatment was conducted using different radiotherapy planning systems. This has changed as well and currently, treatment planning is more precise: one can accurately assess dose deposition in the target volume and organs at risk, and partially influence their location so that they do not fall into critical regions⁽¹¹⁾. The 2D technology only allowed for the assessment of the depth under the skin at which such areas would be located with no knowledge about their position in relation to regions at risk⁽¹²⁾. Furthermore, energy generated by radiotherapy devices is deposited at various depths depending on its power. In X-ray devices, most radiation is refracted and scattered on the patient’s body. Cobalt devices enable penetration to approximately 0.5 cm under the skin, while high-energy therapeutic equipment allows its penetration to deeper levels. In the situation when we had to deal with considerable differences in sections within the planning target volume (chest, head and neck region, abdomen), dose distribution in the irradiated volume was heterogeneous, particularly when using low-energy radiation.
4. Determination of overlapping areas to be re-irradiated and the usage of highly specialized planning and therapeutic procedures. If the previous planning was conducted in the 3D system and the systems are compatible, one should perform

4. Ustalenie nakładających się obszarów poddanych powtórному napromienianiu i stosowanie wyspospecjalistycznych procedur planowania i realizacji leczenia. Jeżeli poprzednie planowanie odbywało się w systemie 3D i systemy są kompatybilne, należy wykonać fuzję np. obu tomografii oraz po wrysowaniu obszarów terapeutycznych i organów ryzyka zlokalizować/ustalić obszary nakładające się. Taka analiza pozwala na obniżenie dawki w miejscach nakładania się dawki i/lub ustalenie najbardziej newralgicznych obszarów, gdzie można się starać nie generować obszarów przedawkowania (*hot spots*), ponadto może wskazać narząd, w którym będzie zdeponowana wysoka i/lub przekroczone dawka, co będzie się wiązało z dużym ryzykiem powikłań popromiennych. U chorych z nakładającymi się obszarami tylko zastosowanie wyspospecjalistycznych technik planowania pozwala na przeprowadzenie powtórnej radioterapii przy akceptowalnym stopniu toksyczności. Przykładem może być 48-letnia chora z nawrotem w narządzie rodym, po radioterapii przebytej cztery lata wcześniej, operowana z powodu perforacji jelita. Po analizie poprzedniego leczenia i nakładających się obszarów terapeutycznych okazało się, że dawka dla jelit jest przekroczone. Pacjentka została poinformowana o wysokim ryzyku perforacji jelit i proponowanym postępowaniu w przypadku ponownego jego wystąpienia, pomimo tego wyraziła zgodę na leczenie. Zaplanowano radioterapię techniką IMRT, aby maksymalnie ograniczyć dawkę zdeponowaną w obszarze jelit, podano 54 Gy w 30 frakcjach na obszar wznowy z marginesem. Osiem tygodni po zakończeniu radioterapii doszło do ponownej perforacji jelit, w trybie pilnym założono kolostomię. Od zakończenia leczenia upłynęło sześć miesięcy – uzyskano całkowitą remisję, bez innych efektów ubocznych terapii. Radioterapia sterowana obrazem (*image-guided radiotherapy*, IGRT) odgrywa ważną rolę w nowoczesnej radioterapii. Jest szczególnie przydatna w trudnych lokalizacjach, gdy występuje duża ruchomość narządowa, lub w przypadku trudnego leczenia, np. u pacjentów poddanych powtórnej radioterapii⁽¹³⁾. Technika OBI (*on-board image*) pozwala na uzyskanie cyfrowych obrazów radiologicznych bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia z wiązki promieniowania i wykonanie przesunięć stołu w celu dostosowania ułożenia chorego do planowanego obszaru leczenia. Ponadto dokładne ułożenie pacjenta pozwala na zmniejszenie marginesów dodawanych do zdefiniowanych w planach leczenia struktur anatomicznych, związanych z poprawnością ułożenia. Wpływa to na ograniczenie dawki i/lub objętości napromienianych struktur krytycznych, a co za tym idzie – zmniejsza uszkodzenia popromienne, poprawia komfort i tolerancję leczenia, co jest bardzo ważne w powtórnej radioterapii⁽¹³⁾.
5. Wybór metod leczenia – radioterapia samodzielna lub skojarzona. Przy kwalifikacji do powtórnej radioterapii należy rozważyć formę leczenia: czy są przesłanki do terapii samodzielnej (samodzielna brachyterapia,

a fusion, e.g. of both tomography images, and identify/determine overlapping regions after contouring therapeutic volumes and organs at risk. This analysis enables one to lower doses at sites of an overlap and/or determine the most critical regions where one might try to avoid hot spots. Moreover, it can indicate an organ in which the absorbed dose will be high and/or exceeded, which might lead to a high risk of radiation complications. Only highly specialized planning technologies make re-radiation with acceptable toxicity possible in patients with overlapping areas.

A 48-year-old patient with a gynecologic cancer relapse after radiotherapy conducted four years before and surgery for bowel perforation might be an example. After an analysis of the previous treatment and overlapping therapeutic areas, it turned out that the dose for the bowels was exceeded. The patient was informed about the risk of bowel perforation and the proposed management in the case of its re-occurrence. Despite this, the patient gave her consent to treatment. IMRT was planned in order to maximally reduce the dose absorbed in the bowel. The patient received 54 Gy in 30 fraction to the recurrent tumor with a margin. Eight weeks after radiotherapy, bowel perforation occurred again, and emergency colostomy was performed. Since then (six months ago), the patient has been in complete remission with no other adverse reactions.

Image-guided radiotherapy (IGRT) plays a significant role in modern radiotherapy. It is particularly useful in difficult sites with considerable organ mobility or in “difficult” patients, e.g. those undergoing repeated radiotherapy⁽¹³⁾. The on-board image (OBI) technique provides digital radiological images directly before radiotherapy from a radiation beam and makes it possible to shift the radiotherapy table to adjust the patient set-up to the planning target volume. Moreover, precise patient positioning helps reduce set-up accuracy-related margins that are added to anatomic structures defined in treatment plans. This has an effect on dose restriction and/or limitation of volumes of irradiated structures at risk, which entails lower radiation-induced damage and improves treatment comfort and tolerance, i.e. very important aspects in re-irradiation⁽¹³⁾.

5. Treatment method selection – radiotherapy alone or combined. When evaluating the eligibility of a patient for repeated radiotherapy one must consider if there are indications for radiotherapy alone (brachytherapy alone or teletherapy alone) or combined therapy (brachytherapy with teletherapy and/or surgical and/or systemic treatment).

In patients with recurrences, the aim of the therapy is to achieve the best possible response with minimal adverse effects. That is why such patients are usually subject to various therapies. If possible, patients undergo surgical treatment, but it is relatively frequently associated with pelvic exenteration⁽¹⁴⁾. Because this is a major procedure

samodzielną teleterapią), czy też do terapii skojarzonej (brachyterapia z teleterapią i/lub w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym i/lub systemowym).

U pacjentów z nawrotem choroby zawsze dąży się do uzyskania najlepszej możliwej odpowiedzi z jak najmniejszymi efektami ubocznymi, dlatego najczęściej poddaje się ich różnym terapiom. Jeżeli jest to możliwe, chore są kwalifikowane do zabiegu resekcji nawrotu, choć nierzadko wiąże się to z wytrzewieniem miednicy⁽¹⁴⁾. Ponieważ jest to rozległy zabieg, obarczony dużym ryzykiem powikłań, częściej wykonuje się miejscowe wycięcie z uzupełniającą radioterapią w skojarzeniu z brachyterapią. Jeżeli czas nawrotu od radioterapii jest krótki, próbuje się łączyć zabieg wycięcia guza z brachyterapią. Należy jednak pamiętać, że takie postępowanie może być niewystarczające i może dochodzić do kolejnych nawrotów, ponieważ efekt brachyterapii dotyczy małego napromienianego obszaru. Pacjentki wymagają więc ścisłej obserwacji, a w kolejnym etapie może być konieczne powtórzenie brachyterapii i/lub radioterapii.

Przykładem jest 52-letnia chora z 1,5-centymetrowym nawrotem na tylnej ścianie pochwy, po radioterapii przebytej trzy lata wcześniej. Chorą poddano brachyterapii śródtkankowej w dawce 15 Gy w dwóch frakcjach, wskutek czego uzyskano całkowitą odpowiedź. Po roku ponownie doszło do nawrotu choroby w tym samym miejscu. Powtórzona procedura brachyterapii przyniosła dobre efekty na około sześć miesięcy, co sugerowało, że istnieje obszar nawrotu, który nie jest objęty napromienianiem w trakcie brachyterapii i generuje kolejne nawroty. W badaniu rezonansu magnetycznego wykazano 1-centymetrowy nawrót na tylnej ścianie pochwy, ale nie można było wykluczyć naciekania na przednią ścianę odbytnicy, w związku z czym chora została zakwalifikowana do uzupełniającej radioterapii w dawce całkowitej 54 Gy w 30 frakcjach na obszar wznowy wraz z objęciem przedniej ściany odbytnicy z marginesem. Chora została poinformowana o wysokim ryzyku wystąpienia przetoki ze względu na lokalizację zmiany, jak również przebytej i aktualne leczenie, jednak wyraziła zgodę na proponowaną terapię. Zaplanowano i podano całą dawkę leczenia z akceptowalnym stopniem odczynów popromiennych. Uzyskano całkowitą remisję. Od zakończenia leczenia minęło osiem miesięcy, w badaniach klinicznych i obrazowych nie stwierdza się cech nawrotu.

6. Wybór dawki frakcyjnej i całkowitej. Pełna dawka powtórnej radioterapii jest możliwa do zastosowania z akceptowalnym odsetkiem toksyczności leczenia. Podkreślić należy, że jedyna szansa na osiągnięcie lokoregionalnej kontroli wynika z możliwości podania pełnej dawki, podobnej do dawki wymaganej dla guza pierwotnego. Stosowanie niskiej dawki, zwykle aby uniknąć komplikacji, zapewnia efekt jedynie paliatywny⁽⁸⁾. Tak więc u chorych kwalifikujących się do powtórnej radioterapii trzeba podać zbliżoną dawkę jak podczas pierwotnego leczenia, z tą różnicą, że codzienne

with a high risk of complications, local resection with adjuvant radiotherapy combined with brachytherapy is more often applied. If the time from previous radiotherapy to relapse is short, it is attempted to combine tumor resection with brachytherapy. It should be remembered, however, that this management might not be sufficient and might not prevent further recurrences since brachytherapy effects concern a small irradiated region. Such patients require close surveillance, and brachytherapy and/or radiotherapy may need to be repeated as the next stage of treatment.

A 52-year-old patient with a 1.5 cm recurrence in the posterior vaginal wall who had undergone radiotherapy three years before can serve as an example. The patient underwent interstitial brachytherapy to the dose of 15 Gy in two fractions, which resulted in complete response. After a year, the patient developed a relapse in the same site. Repeated brachytherapy brought good effects for approximately six months, which suggested that the area of recurrence that remained unirradiated during brachytherapy generated subsequent recurrences. Magnetic resonance imaging showed a 1 cm recurrence in the posterior vaginal wall, but its infiltration to the anterior rectum wall could not be excluded. That is why the patient was deemed eligible for adjuvant radiotherapy in 30 fractions to the total dose of 54 Gy to the site of the recurrence, encompassing the anterior rectum wall with a margin. The patient was informed about a high risk of a fistula due to the site of the lesion as well as previous and ongoing treatment. Nevertheless, she gave her consent to repeated therapy. The whole dose was planned and delivered with an acceptable grade of radiation reactions. Complete remission was obtained. The treatment ended eight months ago, and there are no signs of a recurrence in both clinical and imaging examinations.

6. Selection of a fractionated and total dose. A total radiation dose can be delivered with acceptable treatment toxicity. It must be underlined, however, that the only chance for locoregional control is to deliver the total dose, similar to that administered to the primary tumor. The usage of a low dose to avoid complications gives merely a palliative effect⁽⁸⁾. Therefore, patients deemed eligible for re-irradiation should be administered a dose that is similar to that from the primary treatment, but everyday fractionated doses can be lower to enable regeneration of radiation reactions in cells. Moreover, highly specialized planning and treatment techniques should be used in order to markedly reduce the irradiated volume. The combination of external beam radiotherapy with brachytherapy enables a lower total teletherapy dose to be administered.
7. Assessment of radiation reactions – such an assessment is difficult, and certain authors do not report or consider minor or moderate, but only severe complications. Various classification systems and principles for

dawki frakcyjne są niższe, by komórki zdrowych tkanek miały możliwość naprawy uszkodzeń popromiennych. Ponadto zawsze należy dobierać wysokospecjalistyczne techniki planowania i realizacji radioterapii, żeby móc znacząco ograniczyć wielkość obszaru poddanego napromienianiu. Skojarzenie radioterapii wiązkami zewnętrznymi z brachyterapią pozwala też na zmniejszenie całkowitej dawki teleterapii.

7. Ocena powikłań popromiennych – ocena ta jest trudna, a część autorów nie raportuje i nie rozważa powikłań lekkich ani średnich, ograniczając się do powikłań ciężkich. Stosowane są różne systemy klasyfikacji i różne zasady statystycznego opracowania częstości powikłań. Ponieważ późne powikłania są ściśle związane z parametrami napromieniania, stwierdzone w piśmiennictwie różnice wiążą się także z odmiennymi technikami radioterapii, dawkami frakcyjnymi i całkowitymi, sposobem realizacji radioterapii, brakami w standaryzacji tych elementów i różnicami w ich kalkulacji (dawki fizyczne, biologiczne), co powoduje duże rozbieżności w wynikach prezentowanych grup chorych⁽¹⁵⁾.
 - a. Nie ulega wątpliwości, że kojarzenie teleterapii z brachyterapią daje wyższy odsetek powikłań w porównaniu z samodzielną brachyterapią lub radioterapią. Kucera i wsp. podają 3,7% przypadków pooperacyjnych zapaleń pęcherza moczowego, 2,9% zapaleń odbytnicy, 0,5% martwicy w pochwie i 0,3% przetok pochwowo-pęcherzowych u chorych leczonych samodzielną brachyterapią wobec 6,5% zapaleń pęcherza moczowego, 6,1% zapaleń odbytnicy, 2,6% martwicy w pochwie i 0,6% przetok pochwowo-pęcherzowych u chorych leczonych brachyterapią w skojarzeniu z teleterapią. Uważa się, że uzupełniająca brachyterapia stwarza mniejsze ryzyko późnych powikłań aniżeli teleterapia⁽¹⁶⁾.
 - b. Odsetek ciężkich późnych powikłań radioterapii adiuwantowej waha się od 1% do 8%, a najczęstsze z nich to: powikłania jelitowe i pęcherzowe (popromienne zapalenie odbytnicy i pęcherza, przetoki jelitowo-pochwowe i pęcherzowo-pochwowe, nietrzymanie moczu, martwice ściany jelit lub pęcherza moczowego, niedrożność jelit), zwężenie pochwy, martwice główki lub szyjki kości udowej, obrzęki kończyn dolnych.
 - c. Rozwojowi późnych powikłań popromiennych może sprzyjać uprzednio wykonana limfadenektomia.
 - d. Istotny może być wpływ chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie, otyłość) na częstość występowania późnych powikłań popromiennych⁽²⁾.
 - e. Późne powikłania są ściśle związane z parametrami napromieniania, np. dawką całkowitą i/lub frakcyjną, dawką zdeponowaną z brachyterapii; niekorzystna okazała się technika dwóch pól naprzeciwległych z przekroczeniem dawki całkowitej 50 Gy, stosowana w poprzednim stuleciu.

Kliniczny obraz powikłania popromiennego jest wypadkową stopnia uszkodzenia komórki, jej zdolności do

a statistical analysis of the complications rate are in use. Since late complications are strictly associated with irradiation parameters, the differences noted in the literature are also linked with different radiotherapy techniques, fractionated and total doses, manners of conducting radiotherapy, lacking standardization of these elements and differences in their calculation (physical, biological doses). This results in significant discrepancies between the outcomes of the presented groups of patients⁽¹⁵⁾.

- a. Without a doubt, combination of external beam radiotherapy with brachytherapy results in a higher complication rate compared with brachytherapy or radiotherapy alone. Kucera et al. reported 3.7% of postoperative cystitis, 2.9% of proctitis, 0.5% of vaginal necrosis and 0.3% of vesicovaginal fistula in patients treated with brachytherapy alone compared with 6.5% of cystitis, 6.1% of proctitis, 2.6% of vaginal necrosis and 0.6% of vesicovaginal fistula in patients treated with brachytherapy combined with teletherapy. It is believed that adjuvant brachytherapy carries a lower risk of late complications than teletherapy⁽¹⁶⁾.
- b. The rate of severe late complications after adjuvant radiotherapy ranges from 1% to 8%. The most common are: intestinal and vesical complications (radiation proctitis and cystitis, vesicovaginal and rectovaginal fistulae, urinary incontinence, bowel or bladder wall necrosis, intestinal obstruction), vaginal stenosis, necrosis of the femoral head or neck and edema of the lower extremities.
- c. Previous lymphadenectomy can favor late radiation complications.
- d. The rate of late radiation complications may be affected by comorbidities (diabetes, hypertension, obesity)⁽²⁾.
- e. Late complications are strictly associated with radiation parameters, e.g. total and/or fractionated dose or dose deposited during brachytherapy. The technique of two opposed fields with doses exceeding 50 Gy, which was used in the previous century, occurred unfavorable.

The clinical picture of radiation complications is a resultant of the grade of cell damage, its capacity for damage repair and the manner of functional subunit organization. In the case of linear organization, which is observed e.g. in the spinal cord, damage to functional subunits elicits the loss of function of the remaining ones, even those that are not damaged by ionizing radiation. The number of non-functional cells is then much higher than the number of damaged cells⁽¹²⁾.

Moreover, the ultimate picture of a radiation reaction can be influenced by modifying factors associated with internal diseases (e.g. microcirculation disorders caused by diabetes mellitus or vascular diseases). This causes progression of radiation reaction symptoms, which results from these two overlapping pathologies. One of the significant problems in predicting a response to radiation is

naprawy uszkodzenia oraz sposobu organizacji podjednostek funkcjonalnych. W przypadku organizacji liniowej podjednostek funkcjonalnych, jaką obserwuje się np. w rdzeniu kręgowym, uszkodzenie zaledwie jednej z nich wywołuje przerwanie funkcji całego łańcucha pozostałych, nawet tych nieuszkodzonych przez promieniowanie jonizujące. Liczba komórek wyłączonych z funkcjonowania jest zatem znacznie większa od liczby komórek bezpośrednio uszkodzonych⁽¹²⁾.

Dodatkowo na ostateczny kształt odczynu popromiennego mogą wpływać czynniki modyfikujące związane ze schorzeniami internistycznymi (np. zaburzenia w mikrokrążeniu spowodowane cukrzycą czy chorobami naczyń krwionośnych). Powoduje to progresję objawów uszkodzenia popromiennego, będącą wynikiem nałożenia się obu wymienionych patologii. Jednym z istotnych problemów w prognozowaniu odpowiedzi na napromienianie jest brak wiedzy o potencjale regeneracyjnym tkanki zdrowej, na który składają się m.in. tempo proliferacji komórek rozrodczych oraz ukrwienie tkanki⁽¹²⁾.

WNIOSKI

Powtórna radioterapia w nawrotach nowotworów narządu rodowego wiąże się ze statystycznie istotnym odsetkiem powikłań i wzrostem śmiertelności (5,3–35% przypadków)^(3,17,18), jednak ścisła kontrola chorych podczas leczenia i po jego zakończeniu oraz stosowanie wspomagającego leczenia farmakologicznego w celu zmniejszenia odczynów popromiennych sprawiają, że ponowna radioterapia jest możliwa do zrealizowania przy akceptowalnym stopniu toksyczności.

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo / References

1. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R et al.: Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients – radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2015; 11: 26–30.
2. Mantel F, Flentje M, Guckenberger M: Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – a review. *Radiat Oncol* 2013; 8; 7.
3. Puthawala AA, Syed AM, Fleming PA et al.: Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 1982; 50: 2810–2814.
4. 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.
5. 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.
6. Ito H, Kumagaya H, Shigematsu N et al.: High dose rate intracavitary brachytherapy for recurrent cervical cancer of the vaginal

the lack of knowledge about healthy tissue regeneration capacity, which includes, among other things, reproductive cell proliferation pace and tissue perfusion⁽¹²⁾.

CONCLUSIONS

Repeated radiotherapy for gynecological cancer recurrences is associated with a statistically significant complication rate and an increase in mortality (5.3–35% of cases)^(3,17,18). However, close surveillance during and after treatment as well as the application of supportive pharmacotherapy to relieve radiation reactions make re-irradiation with acceptable toxicity possible to perform.

Conflict of interest

The author does 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.

- stump following hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 927–932.
7. 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.
8. Gasińska A: Leksykon pojęć i definicji – radiobiologia kliniczna – cz. I. Nowotwory 2006; 56: 595–604.
9. Milecki P, Stryczyńska G, Nawrocki S et al.: Radioterapia konformalna 3-D – stan obecny i perspektywy. *Współcz Onkol* 2000; 4: 30–32.
10. Blecharz P, Urbański K, Reinfuss M et al.: Radioterapia i chemioterapia chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy. *Współcz Onkol* 2010; 14: 265–269.
11. Upasani MN, Chopra S, Engineer R et al.: Internal target volume for post-hysterectomy vaginal recurrences of cervical cancers during image-guided radiotherapy. *Br J Radiol* 2015; 88: 20140783.
12. Milecki P, Szyfter K: Prognozowanie efektu napromieniania na podstawie oceny promieniowrażliwości tkanek zdrowych i guza nowotworowego – ograniczenia i możliwości. *Współcz Onkol* 2003; 7: 339–345.
13. Biedka M, Ziółkowska E, Windorbska W: Realizacja radioterapii u pacjentek otyłych z wykorzystaniem techniki OBI (On-Board Imaging). Atlas innowacyjnych technik w onkologii: ginekologia onkologiczna. Centrum Onkologii, Bydgoszcz 2012.
14. 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.
15. Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W: Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. *Otorinolaryngologia* 2011; 10: 147–153.
16. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K: Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 99–104.
17. 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.
18. Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH: Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 2467–2471.

Hyun Young Kwon¹, Seo-Hee Rha², Jung-Woo Park¹

In postmenopausal women, some uterine leiomyosarcomas mimic a cystic degeneration of uterine myoma: two case reports and a literature review

U kobiet w okresie pomenopauzalnym mięsak gładkokomórkowy macicy może imitować zwyrodnienie torbielowate mięśniaka macicy – opis dwóch przypadków i przegląd literatury

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea

² Department of Pathology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea

Correspondence: Jung-Woo Park, Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University College of Medicine, 26 Daeshingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea, tel.: +82-51-240-5090, fax: +82-51-244-9553, e-mail: mdpjw1216@gmail.com

Abstract

Uterine leiomyosarcoma is an uncommon malignancy accounting for approximately 1% of gynecologic oncology cases. Most uterine leiomyosarcomas occur in menopausal women and they are notorious for their aggressive character, early dissemination, and poor prognosis. It is difficult to accurately differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyomas, especially when leiomyomas undergo degenerative changes. We treated two menopausal women with a uterine mass showing cystic change. Clinical work-up included needle aspiration, sonography, computed tomography, and serum tumor markers to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma. All results were negative for malignancy, but uterine leiomyosarcoma was ultimately diagnosed by pathological examination. Until an accurate preoperative diagnostic method is available, menopausal women diagnosed with a degenerating cystic uterine fibroid should be considered to have a malignancy intraoperatively in order to prevent tumor cells from intraperitoneal spreading.

Keywords: degenerating cystic uterine leiomyoma, uterine leiomyosarcoma, uterine malignancies

Streszczenie

Mięsak gładkokomórkowy macicy to rzadki nowotwór złośliwy odpowiadający za około 1% przypadków nowotworów narządów rodnych. Nowotwór ten występuje głównie u kobiet w okresie pomenopauzalnym i jest znany z agresywnego przebiegu, wczesnego rozsiewu oraz złego rokowania. Przeprowadzenie dokładnej diagnostyki różnicującej mięsaka gładkokomórkowego i mięśniaków jest trudne, zwłaszcza w przypadku zmian degeneracyjnych tych drugich. W pracy przedstawiono przypadki dwóch kobiet w okresie pomenopauzalnym, u których w macicy stwierdzono obecność masy wykazującej zmianę torbielowatą. W ramach diagnostyki klinicznej wykonano biopsję aspiracyjną, badanie ultrasonograficzne, tomografię komputerową oraz oznaczono stężenia markerów nowotworowych w surowicy krwi w celu zróżnicowania mięsaka gładkokomórkowego i mięśniaka. Chociaż wszystkie badania dały wynik ujemny dla nowotworu złośliwego, badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie mięsaka gładkokomórkowego macicy. Dopóki nie będzie dostępna dokładna metoda diagnozowania przedoperacyjnego, w przypadku kobiet w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaniem zwyrodnienia torbielowatego mięśniaka macicy należy śródoperacyjne założyć obecność nowotworu złośliwego w celu uniknięcia dootrzewnowego rozsiewu komórek nowotworowych.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie torbielowate mięśniaka macicy, mięsak gładkokomórkowy macicy, nowotwory złośliwe macicy

INTRODUCTION

Uterine leiomyosarcoma (LMS) is a rare tumor, accounting for approximately 1% of uterine malignancies^(1,2). Despite its rarity, LMS has the worst prognosis of all uterine malignancies and a high recurrence rate of 53%⁽¹⁾. Some study reported that the impact of primarily surgical manipulation in LMS on prognosis is important⁽³⁾. However, LMS is usually diagnosed postoperatively because its symptoms and signs resemble those of leiomyoma, and there are no accurate tools available for preoperative diagnosis⁽¹⁾. We report two cases of LMS in which the diagnosis of leiomyoma was made before surgery. Both cases were initially presumed to be cystic degenerating leiomyomas, and the patients underwent total hysterectomy; the final diagnosis of LMS was made by histopathological examination.

CASE REPORT

Case 1

A 52-year-old Korean woman (gravida 2, para 2) was admitted to our hospital with the chief complaint of vaginal spotting, which had persisted for 1 month. She had taken conjugated estrogens and bazedoxifene for 2 years since menopausal symptoms and had a history of myomectomy 20 years before. Two years ago, the patient was diagnosed with 3 cm, 4 cm, and 5 cm uterine myomas.

Gynecological examination revealed a uterus that was similar in size to that of a 10 weeks pregnant woman and a palpable mass. Transvaginal sonography showed three masses in the uterus. One mass measured 6 cm, and was irregular in shape with cystic and solid components as well as calcifications. The other two masses measured 5 cm and 3 cm, were encapsulated by a continuous membrane and filled with fluid contents. Also the thickness of the uterine endometrium was as thin as 0.4 cm. The results of laboratory test were within normal limits: CA-125 7.3 U/mL (normal range 0–35), CA 19-9 ≤ 3.0 U/mL (normal range 0–37). Abdominal and pelvic computed tomography (CT) showed that the central portion of the mass was cystic with calcifications, and the mass did not invade adjacent tissues; multiple uterine leiomyomas with secondary degeneration, intramural type (Fig. 1A), were diagnosed. Considering the masses to be benign, we performed total abdominal hysterectomy and bilateral salphingo-oophorectomy.

On gross examination, a 6 cm intramural mass was present, consisting of gray white soft tissue with a central irregular cystic lesion filled with clear serous fluid, and with a focally ill-defined margin (Fig. 1B). On microscopic examination, the largest solid region showed coagulative tumor cell necrosis, low mitotic count [<10 /high-power field (HPF)], and diffuse moderate cellular atypia (Fig. 1C, 1D). This was consistent with uterine LMS and staged as IB according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification. Two other histologic diagnoses revealed intramural and subserosal leiomyomas.

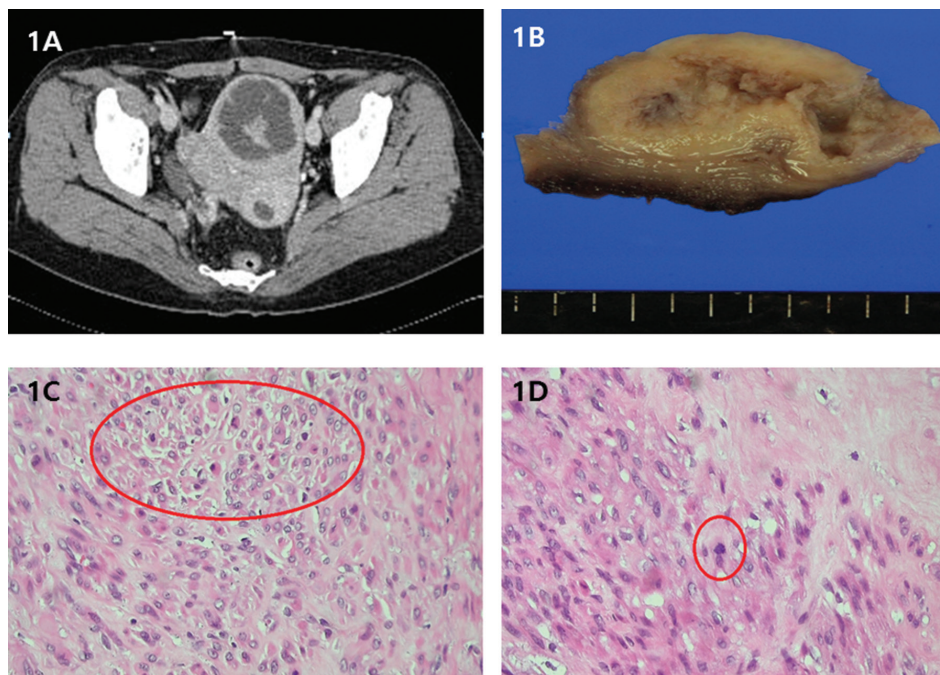


Fig. 1 **A.** Abdominal and pelvic CT suggested a diagnosis of multiple uterine leiomyomas (6 cm, 5 cm, 3 cm) with secondary degeneration, intramural type. **B.** On gross examination, uterine mass was 6 cm, intramural, with a central irregular cystic lesion and clear serous fluid. **C.** On microscopic examination, coagulative tumor cell necrosis was present (hematoxylin and eosin, $\times 400$). **D.** On microscopic examination, low mitotic count (<10 /high power field) and diffuse moderate cellular atypia was present (hematoxylin and eosin, $\times 400$)

Positron-emitting tomography-CT was performed postoperatively to evaluate for distant metastasis; there was no evidence of malignancy. The patient reported for a follow-up involving abdominal, pelvic and chest CT every 3 months. The patient showed no clinical evidence of tumor recurrence or metastasis 10 months after surgery.

Case 2

A 52-year-old Korean, menopausal woman (gravida 2, para 2) visited her physician due to a 2-month history of lower abdominal discomfort and a palpable mass. She never received hormone therapy and had no other gynecologic history. Transvaginal sonography showed an abnormal cystic uterus mass, and the patient was transferred to our hospital for further evaluation. On gynecologic examination, a soft and firm mass was palpable, which corresponded to about 10 weeks pregnant uterus. Serum hemoglobin was 12 g/dL; other laboratory parameters, including tumor markers (CA-125, CA 19-9) were non-specific. Transvaginal sonography revealed a well-circumscribed, approximately 10 cm uterine mass with cystic and solid components (Fig. 2A). We aspirated the cystic lesion under ultrasonographic guidance and cytologic results were negative for malignancy. Based on the presumed diagnosis of a degenerating cystic uterine leiomyoma, we performed total laparoscopic hysterectomy. Based on an intraoperative frozen pathology assessment, it was difficult to distinguish between malignant and benign lesion because the

differentiation of the cells was very low and the shape of the cells was broken; therefore bilateral salpingo-oophorectomy was performed. During operation, no cancer cell spilled into the operative field.

Grossly, the uterus showed a 9 × 7 cm intramural mass with a soft and yellowish gray fish-flesh-like cut surface (Fig. 2B). On pathological examination, the uterine smooth muscle showed coagulative tumor cell necrosis, a high mitotic index ($\geq 10/\text{HPF}$), and diffuse mild cellular atypia (Fig. 2C, 2D). These findings were consistent with the diagnosis of uterine LMS.

Postoperatively, abdominal, pelvic and chest CT was performed to rule out metastasis. No significant findings were revealed and the patient was ultimately diagnosed with uterine LMS, staged as IB according to the FIGO classification. A follow-up abdominal, pelvic and chest CT was performed after 3 months. There was no clinical evidence of tumor recurrence at 1 year after surgery.

DISCUSSION

Uterine sarcomas are rare tumors that account for approximately 3% of all uterine malignancies⁽⁴⁾. The most common type of uterine sarcoma is LMS (63%), followed by low/high grade endometrial stroma sarcoma (21%) and undifferentiated uterine sarcoma⁽⁴⁾. Most uterine sarcomas occur in women over 40 years of age who usually present with abnormal vaginal bleeding, a palpable pelvic mass, and pelvic pain⁽¹⁾. In menopausal women who are not on

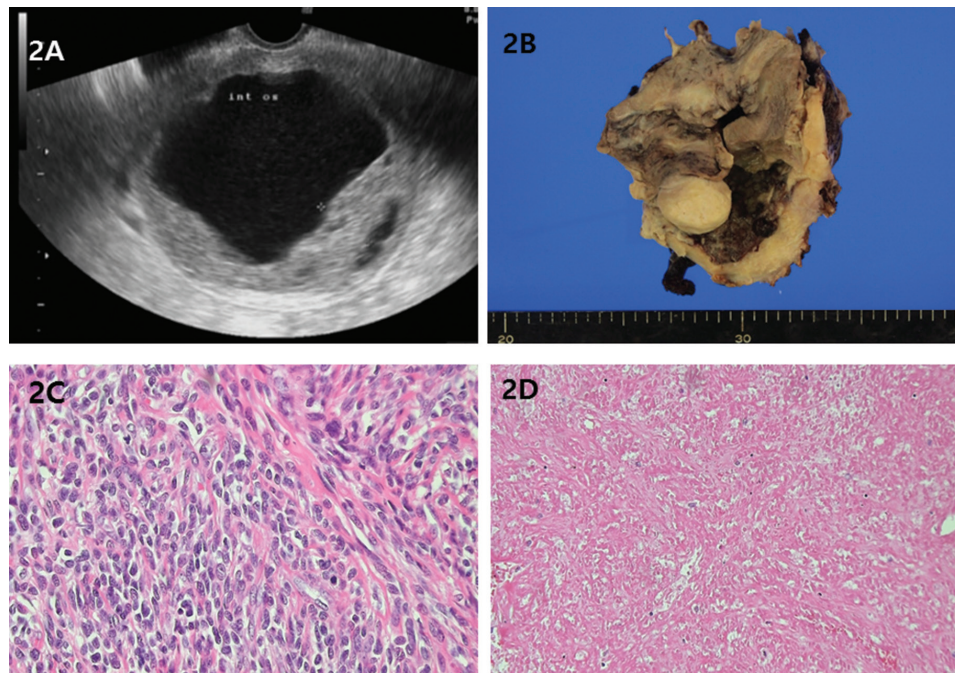


Fig. 2 **A.** Transvaginal sonography revealed a well-circumscribed, approximately 10 cm uterine mass with cystic and solid components. **B.** Grossly, the uterus showed a 9 × 7 cm intramural mass with a soft and yellowish gray fish-flesh-like cut surface. **C–D.** The uterine smooth muscle showed coagulative tumor cell necrosis, a high mitotic index ($\geq 10/\text{HPF}$), and diffuse mild cellular atypia (hematoxylin and eosin, $\times 400$)

hormonal replacement therapy and present with a rapid growth of a leiomyoma, malignancy should be suspected⁽¹⁾. It is difficult to accurately differentiate LMS from leiomyomas because both tumors develop from uterine smooth muscle and the symptoms and signs are similar. The incidence of LMS found in women operated on for presumed uterine leiomyoma is approximately 0.5%⁽⁵⁾.

Unlike uterine leiomyoma, LMS are characterized by aggressive nature, early dissemination, and poor prognosis. Importantly, the treatment methods differ. Minimally invasive procedures can now be used in leiomyoma treatment, while LMS is treated with total abdominal hysterectomy without morcellation to prevent tumor cell spreading throughout the pelvic cavity^(1,6). It was reported that the recurrence rate of the uterine sarcoma is increased three times or more when using the morcellation⁽⁷⁾. Also, patients undergoing intact removal of the uterus had significantly improved survival rates and decreased recurrence rates⁽⁸⁾. Thus accurate diagnosis and proper treatment are important. Many studies distinguishing LMS from leiomyoma preoperatively using radiological criteria, tumor markers, and cytology, as well as other factors have been reported. Exacoustos et al. reported that ultrasound findings, including a single and large diameter lesion greater than 8 cm, marked peripheral and central vascularity as well as cystic degeneration, were significantly associated with LMS⁽⁹⁾. However, these features were not observed in our two patients. Cho et al. reported that preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (>2.1), large tumor size (>8 cm), and lower body mass index (≤ 20) could be useful for the discrimination of LMS from leiomyoma⁽¹⁰⁾. Goto et al. studied the relationship between magnetic resonance imaging-based and pathologic diagnosis in 130 patients with myoma and 10 patients with LMS. The results showed 3% false positive, 0% false negative, 100% sensitivity, 96.9% specificity, and 71.4% positive predictive value, 100% negative predictive value⁽¹²⁾. Dynamic magnetic resonance imaging enhanced with Gd-DTPA combined with serum determination of lactate dehydrogenase (LDH) and LDH3 seems to be useful in the preoperative differential diagnosis of uterine LMS from degenerated leiomyoma⁽¹²⁾. Transcervical needle biopsy using histopathologic scoring (mitotic index, cytologic atypia, coagulative tumor cell necrosis, variant, vascular extension, marginal infiltration) is a reliable diagnostic tool^(12,13). However, this test is limited because there is a restriction that the tumor should be involving or encroaching on the endometrium⁽¹³⁾. So the roles of these modalities in the preoperative prediction of LMS remain unclear, and there is no accurate diagnostic tool available.

In our cases, in the course of treating menopausal women with a uterine mass showing cystic change, we performed needle aspiration, sonography, CT, and serum tumor markers to differentiate uterine LMS from leiomyoma.

All results were negative for malignancy, so we preoperatively presumed a diagnosis of benign uterine leiomyoma. However, LMS was diagnosed by final pathological examination.

In conclusion, uterine LMS is very difficult to distinguish from a degenerating cystic uterine leiomyoma, especially in the menopausal state. Until an accurate preoperative diagnostic modality becomes available, menopausal women with a cystic uterus mass diagnosed as uterine leiomyoma should be treated surgically as if they had a malignant diagnosis, in order to prevent tumor cells from spreading intraperitoneally.

Conflict of interest

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

References

1. D'Angelo E, Prat J: Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 131–139.
2. Nam JH, Park JY: Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 36–42.
3. Perri T, Korach J, Sadetzki S et al.: Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 257–260.
4. Koh W, Greer BE, Abu-Rustum NR et al.: Uterine sarcoma, version 1.2016: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1321–1331.
5. Harry VN, Narayansingh GV, Parkin DE: Uterine leiomyosarcomas: a review of the diagnostic and therapeutic pitfalls. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2007; 9: 88–94.
6. Pritts EA, Parker WH, Brown J et al.: Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 26–33.
7. George S, Barysaukas C, Serrano C et al.: Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2014; 120: 3154–3158.
8. Raine-Bennett T, Tucker LY, Zaritsky E et al.: Occult uterine sarcoma and leiomyosarcoma: incidence of and survival associated with morcellation. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 29–39.
9. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A et al.: Can gray-scale and color doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 449–457.
10. Cho HY, Kim K, Kim YB et al.: Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 313–318.
11. Kawamura N, Ichimura T, Ito F et al.: Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002; 94: 1713–1720.
12. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K et al.: Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 354–361.
13. Sato K, Yuasa N, Fujita M et al.: Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 368.e1–368.e8.

İbrahim Gülhan¹, Halil İbrahim Yıldız², Hamdi İnan³,
Mustafa Bağcı¹, Selçuk Erkılınç¹, Muzaffer Sancı¹

Received: 22.02.2017
Accepted: 09.08.2017
Published: 31.08.2017

Gestational trophoblastic neoplasia after miscarriage with dilatation and curettage with normal histological findings

Ciążowa neoplazja trofoblastu w następstwie poronienia u pacjentki z prawidłowymi wynikami badania histopatologicznego po zabiegu łyżeczkowania jamy macicy

¹ Department of Gynecologic Oncology, İzmir Tepecik Research and Training Hospital, İzmir, Turkey

² Department of Medical Oncology, İzmir Tepecik Research and Training Hospital, İzmir, Turkey

³ Department of Gynecology and Obstetrics, İzmir Tepecik Research and Training Hospital, İzmir, Turkey

Correspondence: İbrahim Gülhan, Department of Gynecologic Oncology, İzmir Tepecik Research and Training Hospital, Gaziler Street, No: 468, 35120 İzmir, Turkey, tel.: 0 506 7146590, e-mail: drigulhan@yahoo.com

Abstract

Gestational trophoblastic neoplasia may develop after a molar, term, ectopic pregnancy, or an abortion. The diagnosis of gestational trophoblastic neoplasia can be made solely based on changes in human chorionic gonadotropin levels without pathologic confirmation. It is important to distinguish molar pregnancy from that disease, as treatment for these entities differs. However, gestational trophoblastic neoplasia developing after a term or ectopic pregnancy, or an abortion may be difficult to diagnose, because there is no tissue confirmation. In such cases, the time between a previous pregnancy event and the current event, and an inconsistency between very high levels of human chorionic gonadotropin and the size of lesions in the uterine cavity may be warning signs of gestational trophoblastic neoplasia. The role of curettage in the treatment of the disease is limited. We present a case of gestational trophoblastic neoplasia that developed after an abortion, serving as a reminder illustration that gestational trophoblastic neoplasia can develop not only after molar pregnancies, but also after other pregnancy events.

Keywords: molar pregnancy, gestational trophoblastic neoplasia, abortion, curettage

Streszczenie

Ciążowa neoplazja trofoblastu może rozwinąć się jako powikłanie zaśniadu groniastego, ciąży donoszonej, pozamacicznej, zakończonej zarówno poronieniem, jak i w wyniku zabiegu. Rozpoznanie możliwe jest w oparciu o sam poziom ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, bez konieczności potwierdzenia histopatologicznego. Istotne jest rozróżnienie tej jednostki chorobowej od zaśniadu groniastego, jako że sposoby leczenia obu chorób różnią się. Niemniej jednak ciążowa neoplazja trofoblastyczna rozwijająca się w następstwie ciąży donoszonej, pozamacicznej lub zakończonej poronieniem bądź zabiegiem przerywania ciąży może być trudna do rozpoznania z powodu braku potwierdzenia w postaci materiału tkankowego. W takich przypadkach wykładnikiem objawów chorobowych może być czas od ostatniej ciąży do obecnego stanu ciąży w połączeniu z nieadekwatnie wysokim stężeniem ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej oraz wielkością zmian obecnych w macicy. Zabieg łyżeczkowania jamy macicy odgrywa ograniczoną rolę w leczeniu ciąży neoplazji trofoblastycznej. W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek ciąży neoplazji trofoblastu, która rozwinęła się po przebytych poronieniu, w celu przypomnienia, iż choroba ta może wystąpić jako powikłanie każdej ciąży, nie tylko zaśniadowej.

Słowa kluczowe: zaśniad groniasty, ciążowa neoplazja trofoblastu, przerywanie ciąży, poronienie, łyżeczkowanie jamy macicy

INTRODUCTION

The term “gestational trophoblastic neoplasia” (GTN) is used to describe a metastatic or non-metastatic persistent disease that develops after a molar, term, or ectopic pregnancy. Pathologic confirmation is not necessary for its diagnosis⁽¹⁾. However, tissue confirmation is always helpful in making a definitive diagnosis. Within this context, the diagnosis of GTN developing after a molar pregnancy can be made easily based solely on changes in human chorionic gonadotropin (HCG) levels, without pathologic confirmation, because there is already pathology from the previous molar pregnancy⁽¹⁾. However, in the case of GTN developing after a term or ectopic pregnancy, or an abortion, diagnosis can be difficult because there is no tissue confirmation, particularly in situations where anamnesis cannot be taken reliably. In such cases, the interval between the previous pregnancy event and the current event may be important. It can be easier to make a GTN diagnosis if this interval is too short to indicate a new pregnancy event, and the patient is sure that she used contraception properly. However, when the time after the previous pregnancy event is sufficiently long for a subsequent pregnancy to occur, and the patient did not use contraception, it is difficult to distinguish between molar pregnancy and GTN. It is important to distinguish between the two diseases, because the treatment of each is different. Another diagnostic criterion in this situation is an inconsistency between a very high level of HCG and the size of the lesion(s) in the uterine cavity. In a molar pregnancy, the cavity is full of trophoblastic lesions, and the appearance is typical on ultrasound, whereas in a GTN case, the cavity may be nearly empty.

This report, in which we present a GTN case that developed after an abortion, is aimed as a reminder for physicians that GTN may develop not only after molar pregnancies, but also after other pregnancy events. We also wanted to draw attention to the role of curettage in the treatment of GTN.

CASE

A 39-year-old (G2P1–C/S), 6-week pregnant woman was admitted to the hospital due to vaginal bleeding and underwent curettage based on a diagnosis of inevitable abortion. The pathology revealed a missed abortion. About 1 month after this intervention, she was admitted to the same hospital with vaginal bleeding, and was then referred to our hospital because of a very high level of HCG. We performed curettage to control the bleeding after observing a molar pregnancy-like ultrasound image. The HCG level was measured at 114,735 mIU/mL during the initial evaluation performed at our hospital. The pathology of the curettage material was reported as “trophoblastic proliferation – cannot rule out molar pregnancy.” The HCG level dropped to 11,833 mIU/mL at 2 weeks after curettage (Tab. 1). After neglecting the regular follow-up visits for 1 month, the patient was admitted to the hospital again and

hospitalized for evaluation, as her HCG level was measured at 128,935 mIU/mL. Her HCG rose to 189,423 mIU/mL during the 4-day evaluation period in our hospital. The pelvic examination, chest X-ray and abdominal ultrasound were all normal. Pelvic ultrasound revealed millimetric anechoic cystic lesions at the anterior corpus of the uterus, which has no clear border with the bladder. The uterine cavity was empty, and the endometrial thickness was 4 mm. With these findings, the patient was diagnosed with non-metastatic GTN developing after an abortion, and treatment was started following International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) scoring⁽¹⁾. The FIGO GTN scoring was as follows: previous gestational history, abortion, 1 point, and pretreatment HCG level, 189,423 mIU/mL, 4 points, for a total of 5 points⁽²⁾. Considering this case as low-risk non-metastatic GTN, we recommended single-agent chemotherapy. In our department, we apply a regimen of four sequential doses of methotrexate (MTX) and folinic acid for these patients⁽³⁾. According to this protocol, a 50 mg MTX intramuscular injection is repeated every 48 hours, for a total of four doses, and 15 mg folinic acid is given orally 30 hours after each injection of MTX every 15 days, until HCG is within the normal range. In our case, HCG was normal after four treatments; we administered two more treatments (six treatments in total), and then the patient entered follow-up. We also started oral contraceptives with the chemotherapy.

DISCUSSION

While 50% of GTN cases develop after a molar pregnancy, the remaining 50% develop after a term pregnancy, abortion, or ectopic pregnancy⁽¹⁾. As mentioned previously, it is easier to diagnose GTN developing after a molar pregnancy than GTN that develops after other pregnancy events. Because an HCG increase or plateau can be easily determined, therapy can be started immediately, as the patient

Date	HCG level (mIU/mL)
1. 15.10.2016	114,735 – curettage
2. 26.10.2016	11,833
3. 21.11.2016	128,935
4. 24.11.2016	189,423 – MTX started
5. 30.11.2016	58,436
6. 05.12.2016	3,085 – 2nd MTX
7. 16.12.2016	106
8. 22.12.2016	42 – 3rd MTX
9. 29.12.2016	16
10. 05.01.2017	7.5 – 4th MTX

Tab. 1. Changes in HCG levels by curettage and treatment

is already in follow-up. However, the HCG level is equally important in GTN cases developing after other pregnancy events, and HCG changes after an ectopic pregnancy or an abortion should be monitored for the possibility of GTN⁽⁴⁾. A very high level of HCG, lack of evidence of pregnancy in the uterine cavity or pelvis, and the history of abortion 1 month earlier helped us to make the GTN diagnosis in this case. The empty uterine cavity in our patient, as well as an HCG level of 190,000, was an important factor in ruling out a molar pregnancy. We think that this high level of HCG may have been caused by trophoblastic cells, which invaded the myometrium similarly to invasive moles.

Any patient with bleeding after a past pregnancy event should be evaluated for GTN, because the most prevalent symptom of GTN, particularly when it develops after an abortion, is irregular vaginal bleeding⁽⁵⁾. In our case, hospital admission also occurred due to post-abortion vaginal bleeding.

Although the main treatment approach in non-metastatic low-risk disease is single-agent chemotherapy, curettage may be used in certain situations^(6,7). Thus, curettage was performed in our case at first admittance because of bleeding, but upon a continued increase in HCG during the follow-up period after curettage, we decided to start single-agent chemotherapy. Curettage is rarely used in the treatment of GTN because of the risk of bleeding and rupture or treatment failure. It is particularly recommended that HCG be below 1,500 or 5,000, to minimize complications if curettage is planned in the treatment of patients without bleeding^(3,5,8). Although we performed curettage to control the bleeding, we think that the very high level of HCG may have prevented this treatment from being curative. A very high level of HCG can be indicative of a large amount of trophoblastic cells in the uterine wall, which may stimulate further trophoblastic proliferation⁽⁹⁾. In conclusion, the possibility of GTN after abortion or other pregnancy events should be kept in mind, and a diagnostic

workup specific to GTN should be conducted, particularly in patients with irregular vaginal bleeding. Classical GTN protocols should be used in treatment, and curettage should only be performed in the presence of certain indications and conditions.

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 thereto.

References

1. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS et al.: Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 2: S123–S126.
2. Ngan HYS, Bender H, Benedet JL et al.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83 Suppl 1: 175–177.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA et al.; ESMO Guidelines Working Group: Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi39–vi50.
4. Stenman UH, Alftan H: Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 783–793.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Management of Gestational Trophoblastic Disease. RCOG Green-top Guideline No. 38, February 2010.
6. Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP et al.: The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 3–5.
7. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC et al.: Second curettage for low-risk nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 535–542.
8. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P et al.: The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 423–429.
9. Cole LA: hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 24.

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, grotty, 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.