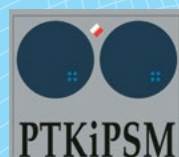
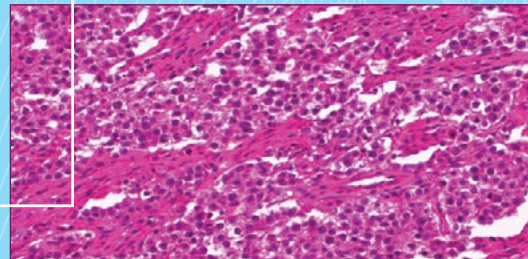
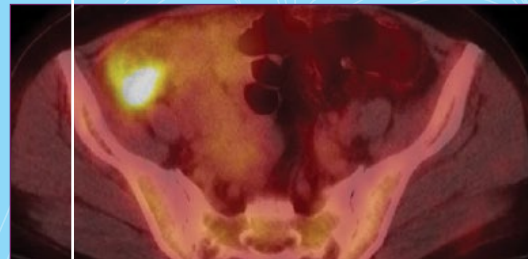


Current Gynecologic Oncology

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. 151 Okołooperacyjna ocena grubości naciekania miometrium u pacjentek z rakiem endometrium – porównanie dokładności oceny w badaniu rezonansu magnetycznego i w śródoperacyjnej ocenie patologa
- s. 158 Comparison of pre- and postoperative techniques in the assessment of histological tumor grading in patients with endometrial carcinoma: a descriptive cross-sectional study
- s. 164 A new prognostic index in patients with hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer
- s. 168 Malignant ovarian tumors in adolescents: a single center study
- s. 173 Komórki CD133 w raku błony śluzowej trzonu macicy
- s. 178 Aspekt urologiczny wytrzewienia miednicy mniejszej ze wskazań ginekologii onkologicznej
- s. 185 Two cases of malignant peritoneal mesothelioma without asbestos exposure
- s. 189 Swyer syndrome with dysgerminomas: ambiguity of pathologic diagnosis



Current Gynecologic Oncology

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

Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Katarzyna Rokosz

501 507 044

Composition and setting:

Michał Matulewicz

Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

Proofreading:

Marta Durczyńska,

Agnieszka Frankiewicz

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

Redaktor Naczelny

Editor-in-Chief

Kazimierz Pityński

Kraków

Sekretarz Redaktora

Secretary of the Editor

Inga Ludwin

Kraków

Zespół Redakcyjny

Editorial Staff

Jan Bahrycz

Tomasz Banaś

Artur Ludwin

Jan Skupień

Komitet Honorowy

Honorary Committee

Jörg Baltzer

Niemcy

Jan Kornafel

Wrocław

Krzysztof Urbański

Kraków

Janusz Emerich

Gdańsk

Joseph G. Schenker

Jerozolimka

Komitet Naukowy

Editorial Board

Nadeem Abu-Rastum

Nowy Jork

Kazimierz Karolewski

Kraków

Raj Naik

Londyn

Jan Stencel

Bratysława

Paweł Basta

Kraków

Vesna Kesić

Belgrad

Anita Olejek

Bytom

Jacek Sznurkowski

Gdańsk

Mariusz Bidziński

Warszawa

Paweł Knapp

Białystok

Ryszard Poręba

Tychy

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Andrzej Bienkiewicz

Łódź

Zbigniew Kojs

Kraków

Denis Querleu

Tuluza

Laszlo Ungar

Gynor

Paweł Blecharz

Kraków

Jan Kotarski

Lublin

Piotr Richter

Kraków

Rene Verheijen

Utrecht

Lubomir Bodnar

Warszawa

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Andrzej Roszak

Poznań

Ludmyla Vorobyeva

Kijów

Marek Budner

Berlin

Maria Marchetti

Padwa

Hüseyin Sahinbas

Bochum

Holger Wehner

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 Sehoul

Berlin

 Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wzrznego

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

Spis treści

Table of contents

Czasopismo jest indeksowane
w bazach: BASE – Bielefeld
Academic Search Engine,
EBSCO, EMBASE,
Google Scholar,
Index Copernicus,
Journal TOCs, Keepers Registry,
MIAR, OpenAIRE,
MNIŚW, POL-index,
Polish Scientific
Journals Database,
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,
Portico, ProQuest – Summon,
Scopus i WorldCat.

Zasady
prenumeraty
na stronie 192

Copyright 2019
by Medical
Communications

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

PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 151

**Ewa Iwańska, Radosław Kosobucki,
Konrad Muzykiewicz, Wiktor Szatkowski,
Kazimierz Karolewski, Marcin Misiek,
Paweł Blecharz**

Okolooperacyjna ocena grubości naciekania miometrium
u pacjentek z rakiem endometrium – porównanie
dokładności oceny w badaniu rezonansu magnetycznego
i w śródoperacyjnej ocenie patologicznej
*Perioperative assessment of myometrial invasion
in patients with endometrial cancer – comparison
of the accuracy of magnetic resonance imaging
and intraoperative pathological assessment* 151

Kemine Uzel, Igor Lakhno

Comparison of pre- and postoperative techniques
in the assessment of histological tumor grading
in patients with endometrial carcinoma:
a descriptive cross-sectional study
*Porównanie przed- i pooperacyjnych technik oceny
histologicznego stopnia złośliwości nowotworu
u chorych na raka endometrium:
przekrojowe badanie opisowe* 158

**Hayriye Şahinli, Esra Zeynelgil, Sema Türker,
Doğan Yazılıtaş, Özlem Aydın İshak, Mustafa Altınbaş**

A new prognostic index in patients with hormone
receptor-positive and HER2-negative breast cancer
*Nowy wskaźnik prognostyczny u pacjentek z rakiem piersi
i ekspresją receptorów hormonalnych oraz brakiem
ekspresji HER2* 164

**Gulsah Selvi Demirtas, Ibrahim Gülhan,
Mehmet Gokcu, Ibrahim Uyar, Ulas Solmaz,
Duygu Ayaz, Muzaffer Sancı**

Malignant ovarian tumors in adolescents:
a single center study
*Złośliwe nowotwory jajnika u nastolatek:
badanie jednośrodkowe* 168

PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS 173

**Michał Mleko, Miłosz Pietrus,
Magdalena Duda-Wiewióra, Kazimierz Pityński**

Komórki CD133 w raku błony śluzowej trzonu macicy
CD133 cells in endometrial cancer 173

**Tomasz Drewniak, Marta Stelmach,
Kazimierz Pityński, Andrzej Stelmach**

Aspekt urologiczny wytrzewienia miednicy mniejszej
ze wskazań ginekologii onkologicznej
*Urological aspect of pelvic exenteration
for gynecologic oncologic indications* 178

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS 185

Jung-Woo Park

Two cases of malignant peritoneal mesothelioma
without asbestos exposure
*Dwa przypadki złośliwego międzybłoniaka otrzewnej
bez ekspozycji na działanie azbestu w wywiadzie* 185

Jung-Woo Park

Swyer syndrome with dysgerminomas:
ambiguity of pathologic diagnosis
*Zespół Swyera z obecnością rozrodczaka:
niejednoznaczne rozpoznanie patologiczne* 189

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 193

Ewa Iwańska¹, Radosław Kosobucki¹, Konrad Muzykiewicz¹, Wiktor Szatkowski¹,
Kazimierz Karolewski¹, Marcin Misiek², Paweł Blecharz³

Received: 05.12.2019
Accepted: 16.12.2019
Published: 31.12.2019

Okłooperacyjna ocena grubości naciekania miometrium u pacjentek z rakiem endometrium – porównanie dokładności oceny w badaniu rezonansu magnetycznego i w śródoperacyjnej ocenie patologa

Perioperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer – comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and intraoperative pathological assessment

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

² Klinika Ginekologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

³ Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Ewa Iwańska, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: ewa.iwanska@onet.pl

¹ Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Branch in Krakow, Krakow, Poland

² Department of Gynecology, Holy Cross Cancer Center, Kielce, Poland

³ St. John's Cancer Center in Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Ewa Iwańska, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Branch in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Kraków, Poland, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: ewa.iwanska@onet.pl

Streszczenie

Cel pracy: Celem prezentowanej pracy było porównanie metod oceny grubości naciekania mięśniówki trzonu macicy u pacjentek z rakiem trzonu macicy. Przeanalizowano zgodność wyników rezonansu magnetycznego miednicy i śródoperacyjnej oceny naciekania miometrium dokonanej przez patologa z ostatecznym wynikiem badania histopatologicznego. **Materiał i metody:** Analiza materiału klinicznego obejmuje chore na raka endometrium leczone pierwotnie chirurgicznie w krakowskim oddziale Centrum Onkologii w latach 2012–2014. Przedoperacyjnie wykonywano rezonans magnetyczny miednicy z oceną naciekania miometrium. W trakcie zabiegu przekazywano wyciętą macicę do badania doraźnego. Przeanalizowano zgodność wyników oceny naciekania miometrium w rezonansie magnetycznym miednicy i śródoperacyjnej oceny patologa z ostatecznym wynikiem histopatologicznym. W analizie statystycznej wykorzystano współczynnik kappa Cohena. **Wyniki:** Uwzględniono historie choroby 128 pacjentek z rakiem endometrium. Czulość wykonanych przedoperacyjnie badań rezonansu magnetycznego wyniosła 81%, a czulość badania śródoperacyjnego – 84,11%. Współczynnik kappa Cohena to odpowiednio 0,61% i 0,655%, co oznacza dużą zgodność. Obie metody są bardziej dokładne w przewidywaniu nacieku <1/2 grubości miometrium. Ocena naciekania miometrium podczas badania doraźnego okazała się metodą o wyższej czulości, ale niższej swoistości niż rezonans magnetyczny. **Wnioski:** Dokładność oceny naciekania miometrium w badaniu rezonansu magnetycznego i śródoperacyjnej ocenie patologa jest zbliżona. Użyteczność kliniczna obu metod wczesnej oceny naciekania mięśniówki trzonu macicy przemawia na korzyść metody tańszej i szybszej, czyli badania śródoperacyjnego.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, rezonans magnetyczny, naciekanie miometrium

Abstract

Aim: The aim of this paper was to compare methods for the assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. We analyzed concordance between pelvic magnetic resonance imaging and intraoperative assessment of myometrial invasion performed by a pathologist and final histopathology. **Materials and methods:** We analyzed clinical material from patients with endometrial cancer who underwent primary surgical treatment in the Center of Oncology (Branch in Krakow) between 2012 and 2014. Pelvic magnetic resonance imaging with an assessment of myometrial invasion was performed preoperatively. During the procedure, the resected uterus was examined intraoperatively. We analyzed the concordance between the assessment of myometrial invasion in pelvic magnetic resonance and intraoperative assessment performed by

a pathologist and final histopathological examination. Cohen's kappa coefficient was used in the statistical analysis. **Results:** We analyzed medical history of 128 patients with endometrial cancer. The sensitivity of preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative assessment was 81% and 84.11%, respectively. Cohen's kappa coefficient was 0.61% and 0.655%, indicating substantial agreement. Both methods are more accurate in predicting $<1/2$ myometrial invasion. Intraoperative assessment of myometrial invasion showed higher sensitivity, but lower specificity compared to magnetic resonance imaging. **Conclusions:** Magnetic resonance and intraoperative evaluation by a pathologist show similar accuracy in the assessment of myometrial invasion. Clinical utility of both these methods for early assessment of myometrial invasion speaks in favor of intraoperative examination, which is a less expensive and faster method.

Keywords: endometrial cancer, magnetic resonance, myometrial invasion

WSTĘP

Rak endometrium (*endometrial cancer*, EC) jest najczęstszym nowotworem złośliwym wywodzącym się z narządu rodniczego i czwartym co do częstości nowotworem u kobiet. Ponad 90% zachorowań dotyczy pacjentek po 50. roku życia^(1,2). W 1988 roku Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) zmieniła klasyfikację oceny stopnia zaawansowania raka trzonu macicy z klinicznej na chirurgiczno-patologiczną ze względu na niedokładność oceny klinicznej w ponad 20% przypadków i w rezultacie kwalifikację do leczenia o niewłaściwym zakresie⁽³⁾.

Prawidłowa przedoperacyjna ocena stopnia zaawansowania nowotworu jest kluczowa dla zaplanowania terapii. Zakres leczenia operacyjnego, w szczególności kwalifikacja do limfadenektomii zaotrzewnowej (*lymph node dissection*, LND), pozostaje kwestią dyskusyjną. Usuwanie węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych i śmiertelność⁽⁴⁾, a stosowanie LND jako elementu stajingu w wczesnych postaciach EC nie poprawia całkowitego przeżycia^(4,5). Ponieważ ponad 50% pacjentek z EC diagnozowanych jest na wczesnych etapach choroby, o niewielkim ryzyku rozsiewu węzłowego, rutynowe wykonywanie LND u wszystkich chorych na EC prowadzi do nadmiernie rozległego leczenia zabiegowego⁽⁶⁾. Dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu diagnozowania i przewidywania przerzutów do węzłów chłonnych. Ryzyko obecności przerzutów węzłowych wydaje się najbardziej zależne od typu i stopnia złośliwości nowotworu oraz grubości nacieku miometrium (*myometrial invasion*, MI)⁽⁷⁻¹⁰⁾. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów jest 6–7 razy większe w przypadku MI $>1/2$ grubości miometrium⁽⁷⁾.

Wciąż prowadzone są badania zmierzające do znalezienia optymalnej metody oceny MI. Analizy prowadzone w ostatnich latach porównują przydatność rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI), ultrasonografii przezpochwowej (USG TV), histologicznego badania śródoperacyjnego i różnych markerów nowotworowych, których skuteczność w ocenie MI waha się między 70 a 95%⁽¹¹⁾. Niestety nadal nie wybrano najbardziej efektywnej metody.

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecologic malignancy and the fourth most prevalent cancer in women. More than 90% of cases are found among women after 50 years of age^(1,2). In 1988, the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) changed the classification for staging of endometrial cancer from clinical to surgical-pathological due to the inaccuracy of clinical assessment in more than 20% of cases, which resulted in qualification for inappropriate treatment extent⁽³⁾.

Correct preoperative staging is of key importance for treatment planning. The extent of surgery, qualification for retroperitoneal lymph node dissection (LND) in particular, is disputable. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy increases the risk of perioperative complications and mortality⁽⁴⁾, and the use of LND as staging element in early EC does not improve total survival^(4,5). Since more than 50% of EC patients are diagnosed at early stages of the disease, when the risk of nodal spread is low, routine LND in all EC patients leads to over-extensive surgery⁽⁶⁾. So far, no optimal method for nodal invasion diagnosis and prediction has been established. The risk of nodal involvement seems to be most dependent on the type and grade of the tumor as well as the depth of myometrial invasion (MI)⁽⁷⁻¹⁰⁾. The risk of metastasis is 6–7-fold higher for MI $>1/2$ ⁽⁷⁾.

There are ongoing studies to find an optimal method for MI assessment. Analyses conducted in recent years compare the usefulness of magnetic resonance imaging (MRI), transvaginal ultrasound (TV-US), intraoperative histology, and different tumor markers, whose efficacy in MI assessment ranges between 70 and 95%⁽¹¹⁾. Unfortunately, the most effective method has not been chosen so far.

In 2015, three scientific societies, i.e. the European Society for Medical Oncology, the European Society of Gynaecological Oncology, and the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO), developed a consensus on the diagnosis and treatment of endometrial cancer and patient surveillance. According to the guidelines for FIGO I G1 or G2 EC patients, one of the following three examinations should be performed before a decision to perform LND: TV-US, MRI

W 2015 roku trzy towarzystwa – European Society for Medical Oncology, European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Radiotherapy & Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO) – opracowały konsensus dotyczący diagnozowania i leczenia raka trzonu macicy oraz prowadzenia nadzoru nad pacjentkami. Zgodnie z zaleceniami u chorych z EC w stopniu I według FIGO o zróżnicowaniu histologicznym G1 lub G2 przed podjęciem decyzji o LND należy – w celu oceny MI – wykonać jedno z trzech badań: eksperyckie USG TV, MRI albo badanie śródoperacyjne⁽²⁾. Niniejsza praca ma na celu porównanie dokładności oceny MI w badaniu MRI oraz w śródoperacyjnej ocenie makroskopowej dokonywanej przez patologa.

MATERIAŁ I METODY

Metodykę pracy oparto na analizie retrospektywnej materiału klinicznego, który obejmował kobiety chore na EC leczone pierwotnie chirurgicznie w krakowskim oddziale Centrum Onkologii w latach 2012–2014. W analizowanym okresie w Klinice Ginekologii Onkologicznej operowano 128 pacjentek z EC. W trakcie przygotowania przedoperacyjnego wykonywano MRI miednicy mniejszej przy użyciu rezonansu 1,5 T Siemens Magnetom – w płaszczyznach prostopadłych, przed dożylnym podaniem kontrastu i po podaniu kontrastu, w obrazach T1- i T2-zależnych, FAT/SAT, DWI. Następnie pacjentki kwalifikowano do leczenia operacyjnego. Podczas zabiegu po wykonaniu prostego lub rozszerzonego wycięcia macicy przekazywano materiał do badania doraźnego. Patolog wykonywał wielokrotne przekroje w płaszczyźnie czołowej, otwierając jamę macicy w poszukiwaniu nacieku. W miejscu jego występowania nacinano mięsień, po czym makroskopowo, przy użyciu linijki, oceniano grubość nacieku w porównaniu z mięśniówką wolną od nacieku. Limfadenektomię przeprowadzano u pacjentek, u których stwierdzono MI >1/2 grubości miometrium, stopień zróżnicowania G3 lub nieendometrioidalny typ nowotworu. Przeanalizowano zgodność wyników MRI i śródoperacyjnej oceny MI z ostatecznym wynikiem histopatologicznym. W analizie statystycznej wykorzystano współczynnik kappę Cohena.

WYNIKI

Średni wiek pacjentek wynosił 64 (30–85, mediana 65) lata. Cechy kliniczno-patologiczne analizowanej grupy przedstawiono w tab. 1.

Dokładność badania MRI w porównaniu z ostatecznym badaniem histopatologicznym

Retrospektywnie oceniając zgodność między grubością naciekania mięśniówki podaną w wynikach badania z blozków parafinowych a grubością określoną w badaniu MRI dla MI <1/2, stwierdzono, że czułość badania to 77,4%,

or intraoperative examination⁽²⁾. The aim of this paper was to compare the accuracy of MRI and an intraoperative macroscopic evaluation performed by a pathologist in the assessment of MI.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective analysis of clinical data from EC patients who underwent primary surgical treatment in the Branch in Krakow of the Center of Oncology between 2012 and 2014. A total of 128 EC patients underwent surgical treatment in the Department of Gynecologic Oncology in the analyzed period. Preoperative pelvic MRI using 1.5 T Siemens Magnetom was performed in perpendicular planes, before and after intravenous contrast agent administration, using T1- and T2-weighted images, FAT/SAT, and DWI. Patients were then qualified for surgery. After simple or extended hysterectomy, samples were sent for an intraoperative examination. The pathologist performed multiple sections in the frontal plane, opening the uterine cavity to search of invasion. If identified, the muscle at the invaded site was incised, and then the depth of invasion was measured using a ruler and compared with uninvaded myometrium. Lymphadenectomy was performed in patients with MI >1/2, G3 tumor, or non-endometrioid cancer type. We analyzed the concordance between MRI and intraoperative MI assessment and final histopathological findings. Cohen's kappa coefficient was used in the statistical analysis.

RESULTS

Mean age of patients was 64 years (30–85 years, median 65 years). The clinical-pathological characteristics of the study group is shown in Tab. 1.

Accuracy of MRI vs. final histopathology

Retrospective analysis of concordance between MI depth based on paraffin blocks and that reported in MRI for MI <1/2 showed sensitivity of 77.4%, specificity of 87.9%, positive predictive value (PPV) of 92.3%, and negative predictive value (NPV) of 67.4%. Overall agreement between both these assessments was 81.05%. Cohen's kappa coefficient was 0.61%, indicating substantial agreement.

Accuracy of intraoperative assessment vs. final histopathology

Comparison of concordance between MI depth based on paraffin blocks and MI depth in the intraoperative examination for MI <1/2 showed sensitivity of 85.7%, specificity of 81.1%, PPV of 89.6%, and NPV of 75%. Overall agreement between both these assessments was 84.11%. Cohen's kappa coefficient was 0.655%, indicating substantial agreement.

Cecha Item		n	%
Stan ogólny pacjenta wg skali American Society of Anesthesiologists (ASA) <i>Patient's ASA (American Society of Anesthesiologists) status</i>	ASA 1	16	12,50%
	ASA 2	51	39,84%
	ASA 3	51	39,84%
	Brak danych <i>No data</i>	10	7,81%
MI w badaniu MRI <i>MI in MRI</i>	<1/2 mięśniówki <1/2	52	40,63%
	>1/2 mięśniówki >1/2	44	34,38%
	Brak danych <i>No data</i>	32	25,00%
MI w śródoperacyjnym badaniu patologicznym <i>MI in intraoperative pathological assessment</i>	<1/2 mięśniówki <1/2	67	52,34%
	>1/2 mięśniówki >1/2	40	31,25%
	Brak danych <i>No data</i>	21	16,41%
MI w ostatecznym badaniu histopatologicznym <i>MI in final histopathology</i>	<1/2 mięśniówki <1/2	80	62,5%
	>1/2 mięśniówki >1/2	46	35,94%
	Brak danych <i>No data</i>	2	1,56%
Typ histologiczny EC <i>Histological type of EC</i>	<i>Adenocarcinoma clarocellulare</i>	2	1,56%
	<i>Adenocarcinoma endometrioides</i>	111	86,72%
	<i>Adenocarcinoma endometrioides cum metaplasia plano</i>	7	5,47%
	<i>Adenocarcinoma serosum</i>	4	3,12%
	<i>Carcinosarcoma</i>	2	1,56%
	Inny <i>Other</i>	2	1,56%
Ocena cytologiczna popłuczyn z jamy otrzewnej <i>Peritoneal lavage cytology</i>	Dodatnie <i>Positive</i>	6	4,69%
	Ujemne <i>Negative</i>	107	83,59%
	Brak danych <i>No data</i>	15	11,72%
Stopień zaawansowania EC wg FIGO <i>EC FIGO stage</i>	IA	66	51,56%
	IB	26	20,31%
	II	18	14,06%
	IIIA	1	0,78%
	IIIB	6	4,69%
	IIIC	3	2,34%
	IIIC1	2	1,56%
	IIIC2	1	0,78%
	IVA	3	2,34%
	IVB	2	1,56%
Zróżnicowanie histologiczne EC <i>EC grade</i>	G1	55	42,97%
	G2	48	37,50%
	G3	21	16,41%
	Brak danych <i>No data</i>	4	3,12%
LVSİ	Tak <i>Yes</i>	14	10,94%
	Nie <i>No</i>	112	87,50%
	Brak danych <i>No data</i>	2	1,56%

Tab. 1. Cechy kliniczno-patologiczne analizowanej grupy
Tab. 1. Clinical-pathological characteristics of the study group

swoistość – 87,9%, wartość predykcyjna dodatnia (*positive predictive value*, PPV) – 92,3%, a wartość predykcyjna ujemna (*negative predictive value*, NPV) – 67,4%. Ogólnie oba badania były zgodne w 81,05%. Współczynnik kappa Cohena wyniósł 0,61%, co oznacza dużą zgodność.

Dokładność badania śródoperacyjnego w porównaniu z ostatecznym badaniem histopatologicznym

Porównując zgodność między grubością naciekania mięśniówki podaną w wynikach badania z blozków parafinowych a grubością określoną w badaniu doraźnym dla MI <1/2, stwierdzono, że czułość badania to 85,7%, swoistość – 81,1%, wartość predykcyjna dodatnia – 89,6%, a wartość predykcyjna ujemna – 75%. Ogólnie oba badania były zgodne w 84,11%. Współczynnik kappa Cohena wyniósł 0,655%, co oznaczają dużą zgodność.

Dokładność badania śródoperacyjnego w porównaniu z badaniem MRI

W analizowanej grupie makroskopowa ocena grubości naciekania w badaniu śródoperacyjnym okazała się metodą o wyższej czułości, ale niższej swoistości niż MRI. Ogólnie czułość MRI wyniosła 81%, a badania doraźnego – 84%, przy czym obie metody są bardziej dokładne w przewidywaniu nacieku <1/2. Szczegóły porównania zaprezentowano w tab. 2.

OMÓWIENIE

Grubość nacieku i stopień złośliwości histologicznej nowotworu to najważniejsze czynniki prognostyczne w EC, które ściśle korelują z ryzykiem przerzutowania do węzłów chłonnych. Przedoperacyjna znajomość tych czynników ma decydujący wpływ na wybór zakresu zabiegu – pozwala zidentyfikować grupę pacjentek, u których nie trzeba wykonywać LND. W EC limfadenektomia jest elementem diagnostycznym i prognostycznym, nie zaś terapeutycznym, a jednocześnie istotnie wpływa na jakość życia pacjentek⁽⁶⁾. Ponadto przedłuża czas operacji oraz zwiększa ryzyko powikłań okołooperacyjnych i koszty leczenia szpitalnego⁽⁸⁾. Międzynarodowe zalecenia ESMO-ESGO-ESTRO sugerują, by nie wykonywać rutynowo LND u chorych z grupy niskiego ryzyka przerzutowania do węzłów chłonnych [typ endometrioidny nowotworu, G1–G2, MI <1/2, brak inwazji przestrzeni limfatycznej (*lymphovascular space invasion*, LVSI), brak nowotworu poza macicą]⁽²⁾. Poszukiwanie metody diagnostycznej pozwalającej na dokładną przedoperacyjną identyfikację tak zdefiniowanej grupy pacjentek wciąż pozostaje wyzwaniem. Wielu autorów bada przydatność różnych metod, takich jak MRI, eksperkie USG TV, badanie doraźne, poziomy markerów CA-125 i HE4, oraz ich kombinacji w przedoperacyjnym przewidywaniu stopnia zaawansowania^(7,9–16). Niestety nadal nie ma standaryzowanej techniki przedoperacyjnej o odpowiedniej czułości i swoistości.

Ocena z blozków parafinowych <i>Paraffin blocks</i>				Czułość [%] <i>Sensitivity</i> [%]	Swoistość [%] <i>Specificity</i> [%]	PPV [%]	NPV [%]
	<50%	>50%	Razem <i>Total</i>				
MRI							
<50%	48	4	52	77,4	87,9	92,3	67,4
>50%	14	29	43				
Razem <i>Total</i>	62	33					
Badanie doraźne <i>Intraoperative assessment</i>							
<50%	60	7	67	85,7	81,1	89,6	75
>50%	10	30	40				
Razem <i>Total</i>	70	37					

Tab. 1. Porównanie MRI i badania doraźnego w przewidywaniu MI <1/2

Tab. 1. Comparison of MRI vs. intraoperative assessment for predicting MI <1/2

Accuracy of intraoperative examination vs. MRI

Intraoperative macroscopic assessment of MI depth had higher sensitivity, but lower specificity than MRI. The overall sensitivity of MRI was 81% vs. 84% for intraoperative examination, and both these methods were more accurate in predicting <1/2 invasion. Detailed comparison is presented in Tab. 2.

DISCUSSION

Depth of invasion and tumor grade are the most important prognostic factors in EC, which are closely correlated with the risk of nodal involvement. Preoperative knowledge of these factors has a decisive impact on surgical extent – it allows for identifying a group of patients who require no LND. Lymphadenectomy is a diagnostic and prognostic rather than therapeutic element in EC, and at the same time, it has a significant impact on the quality of life of patients⁽⁶⁾. Furthermore, LND prolongs surgery and increases both the risk of perioperative complications and hospital treatment costs⁽⁸⁾.

The international ESMO-ESGO-ESTRO recommendations suggest to avoid routine LND in patients with low risk of nodal involvement [endometrioid tumor, G1–G2, MI <1/2, absence of lymphovascular space invasion (LVSI), no extrauterine involvement]⁽²⁾. The search for a diagnostic method that would ensure precise preoperative identification of such a group of patients still poses a challenge. Many authors investigate the utility of different methods, such as MRI, expert TV-US, intraoperative examination, CA-125 and HE4, as well as their combinations in the preoperative prediction of the stage of disease^(7,9–16). Unfortunately, a standardized preoperative technique with adequate sensitivity and specificity is still missing.

Dokładność oceny nacieku w MRI jest ograniczona w przypadku występowania adenomiozy, śródściennych mięśniaków, polipowatej formy guza nowotworowego oraz cienkiego, atroficznego endometrium u starszych kobiet^(9,10).

W prezentowanym badaniu czułość MRI wyniosła 81%, podczas gdy wartości podawane w literaturze medycznej wahają się między 71% a 92%⁽⁹⁾. Todo i wsp. wykazali czułość MRI przy MI <1/2 na poziomie 79,2%, przy nieco mniejszej swoistości – 74,4%⁽¹⁰⁾; autorzy ci wykorzystali dodatkowo indeks objętości (*volume index*) oceniany w MRI. Woo i wsp. jako pierwsi przeanalizowali subiektywność oceny MRI. Udowodnili, że dokładność oceny naciekania w znacznym stopniu zależy od doświadczenia opisującego radiologa. Ocenę radiologa z danej jednostki porównywali z oceną dokonaną przez radiologa specjalizującego się w ginekologii onkologicznej. Różnica w czułości okazała się znaczna (48% vs 76%), przy porównywalnej swoistości⁽¹²⁾. Angioli i wsp. porównali skuteczność MRI ze skutecznością USG TV, uzyskując czułość MRI na poziomie 71,4%⁽¹³⁾. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne jest prostą i taną metodą oceny naciekania miometrium. Część publikacji dotyczy badania makroskopowego, część – badania mikroskopowego w skrawkach mrożakowych, jednak efekty obu ocen są porównywalne⁽¹⁴⁾. W naszym materiale czułość badania śródoperacyjnego wyniosła 84,11%, co jest zgodne z wynikami dostępnymi w literaturze (70–98%)^(8,11,15). Turan i wsp. uzyskali czułość na poziomie 85,4%, a jednocześnie wykazali, że przeszacowanie w badaniu doraźnym skutkujące niepotrzebnie wykonaną LND było niskie – 2,2%⁽¹¹⁾. Vorgias i wsp. w badaniu obejmującym makroskopową ocenę MI u 245 pacjentek osiągnęli czułość 83%⁽¹⁶⁾. Nieco niższy wynik – 74% uzyskali Sanjuán i wsp.⁽¹⁴⁾.

Kombinacja obydwu technik zwiększa czułość oceny stopnia naciekania, niestety uwzględniając wysoki koszt badania MRI oraz różną dokładność w zależności od placówki i doświadczenia opisującego radiologa, należy stwierdzić, że nadal nie jest to badanie, które może być wykonywane rutynowo. Z kolei śródoperacyjne badanie histopatologiczne nie jest dostępne we wszystkich szpitalach.

Prezentowane tu badanie ma kilka słabych punktów. Analizowana grupa nie była duża, dodatkowo nie każda z pacjentek miała MRI wykonane w Centrum Onkologii, więc nie każdy wynik spełniał wymagane kryteria (25% wyników nie zawierało informacji o MI). Ponadto zwraca uwagę niewielka liczba węzłów chłonnych, która nie pozwala na wnioskowanie o znaczeniu MI w prognozowaniu przerzutów węzłowych.

Wydaje się, że zbliżona użyteczność kliniczna obu metod wczesnej oceny MI przemawia na korzyść metody tańszej i szybszej, czyli badania śródoperacyjnego. Jednak w wielu polskich szpitalach dostępność badania doraźnego jest bardzo ograniczona. Dlatego obie metody znajdują zastosowanie raczej w dużych placówkach i ośrodkach referencyjnych.

Konflikt interesów

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

Adenomyosis, intramural fibroids, polypoid tumors, and thin atrophic endometrium in elderly women limit the precision of MRI in assessing invasion^(9,10).

In this study, MRI showed sensitivity of 81% compared to 71–92% in medical literature⁽⁹⁾. Todo et al. showed that MRI had 79.2% sensitivity for MI <1/2, with slightly lower specificity of 74.4%⁽¹⁰⁾; the authors additionally used volume index assessed in MRI. Woo et al. were the first to analyze the subjectivity of MRI interpretation. They demonstrated that the accuracy of the assessment of invasion significantly relies on the experience of the interpreting radiologist. They compared the interpretation performed by a radiologist from a given center with an assessment performed by a radiologist specialized in gynecologic oncology. There was a significant difference in sensitivity (48% vs. 76%) and a comparable specificity⁽¹²⁾. Angioli et al. compared the efficacy of MRI with that of TV-US, achieving MRI sensitivity of 71.4%⁽¹³⁾.

Intraoperative histopathological examination is a simple and inexpensive method for the assessment of MI. Some publications concern macroscopic examination, while others discuss microscopic assessment of frozen sections; however, the results of both assessments are comparable⁽¹⁴⁾. In our study, the sensitivity of intraoperative examination was 84.11%, which corresponds to literature reports (70–98%)^(8,11,15). Turan et al. achieved 85.4% sensitivity and reported low overestimation rates (2.2%) leading to unnecessary LND for intraoperative examination⁽¹¹⁾. Vorgias et al. reported 83% sensitivity in a study including macroscopic MI assessment in 245 patients⁽¹⁶⁾. Slightly lower results, i.e. 74%, were presented by Sanjuán et al.⁽¹⁴⁾.

Combination of both techniques increases the sensitivity of the assessment of the degree of invasion. Unfortunately, it is still not possible to use this method routinely due to high costs of MRI and variable accuracy, which depends on the facility and the interpreting radiologist's experience. Intraoperative histopathology is not available in all hospitals. Our study has some limitations. The analyzed group was small, and since not all patients had their MRI performed in the Center of Oncology, some findings failed to meet the required criteria (25% of findings contained no data on MI). Furthermore, the small number of lymph nodes excludes the possibility to draw conclusions on the role of MI in predicting nodal involvement.

It seems that similar clinical utility of both methods for early MI assessment speaks in favor of intraoperative examination, which is cheaper and faster. However, the availability of intraoperative assessment is limited in many Polish hospitals. For this reason, both methods are used rather in large facilities and reference centers.

Conflict of interest

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

Piśmiennictwo / References

1. Markowska J, Mądry R (eds.): Zarys ginekologii onkologicznej. Vol. II, Termedia, Poznań 2018: 11–29.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
3. Creasman WT: FIGO stages: 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125–127.
4. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–1716.
5. ASTEC study group; Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
6. Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ et al.: Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 177–185.
7. Frei KA, Kinkel K, Bonél HM et al.: Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2000; 216: 444–449.
8. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al.: Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 301–311.
9. AlHilli MM, Mariani A: Preoperative selection of endometrial cancer patients at low risk for lymph node metastases: useful criteria for enrollment in clinical trials. *J Gynecol Oncol* 2014; 25: 267–269.
10. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R et al.: Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1265–1272.
11. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E et al.: Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167: 90–95.
12. Woo S, Kim SY, Cho JY et al.: Assessment of deep myometrial invasion of endometrial cancer on MRI: added value of second-opinion interpretations by radiologists subspecialized in gynecologic oncology. *Eur Radiol* 2017; 27: 1877–1882.
13. Angioli R, Plotti F, Capriglione S et al.: Preoperative local staging of endometrial cancer: the challenge of imaging techniques and serum biomarkers. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 1291–1298.
14. Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J et al.: Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 385–390.
15. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A et al.: The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One* 2011; 6: e21912.
16. Vorgias G, Hintipas E, Katsoulis M et al.: Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cervical infiltration in patients with endometrial cancer: decision-making accuracy. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 483–486.

Comparison of pre- and postoperative techniques in the assessment of histological tumor grading in patients with endometrial carcinoma: a descriptive cross-sectional study

Porównanie przed- i pooperacyjnych technik oceny histologicznego stopnia złośliwości nowotworu u chorych na raka endometrium: przekrojowe badanie opisowe

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Health Sciences University, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Correspondence: Igor Victorovich Lakhno, MD, PhD, DSc, professor of perinatology, obstetrics and gynecology department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 61176, Ukraine, Kharkiv, Amosova str., 58, fax: +38(057) 711-80-25, tel.: +38(095) 534-72-08, e-mail: igorlakhno71@gmail.com; Dr. Kemine Uzel, Department of Gynecology and Obstetrics, Health Sciences University, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey, tel.: +90 541 314 25 10, e-mail: kemineuzel@hotmail.com

Abstract

Introduction: This study aimed to compare histological grades in patients with endometrial cancer assessed by pre- and postoperative techniques. **Methods:** We retrospectively reviewed the records of 43 patients operated on for endometrial cancer between 2012 and 2019. The primary dependent variables included histological grade assessed by preoperative probe curettage and postoperative analysis of surgical specimens. The independent variables included age, surgery type (laparoscopy or laparotomy), pre- and postoperative hemoglobin levels, and the length of hospital stay. **Results:** The mean age was 62.14 ± 9.14 years, and the length of hospitalization time was 6.51 ± 3.46 days. The mean values of pre- and postoperative hemoglobin levels were 12.44 ± 1.51 mg/dL and 10.91 ± 1.28 mg/dL, respectively. According to the grading results of probe curettage, grade 1, 2, and 3 tumors were found in 21 (48.8%), 19 (44.2%), and 3 (7.0%) patients, whereas the paraffin sections revealed grade 1, 2, and 3 in 12 (27.9%), 22 (51.2%), and 9 (20.9%) patients, respectively. There was a fair but statistically significant agreement between the pre- and postoperative grading ($\kappa = 0.365$, $p = 0.001$). **Discussion:** This study confirms literature reports that preoperative histological tumor grade fairly predicts final histological results. Caution is warranted when making clinical decisions solely based on probe curettage. Further improvements in preoperative diagnostic techniques in endometrial cancer are needed.

Keywords: endometrial cancer, curettage, diagnostic techniques and procedures

Streszczenie

Wstęp: Celem badania było porównanie stopnia złośliwości histologicznej nowotworu u chorych na raka endometrium, ocenianego z zastosowaniem metod przed- i pooperacyjnych. **Metoda:** Analizą retrospektywną objęto dokumentację medyczną 43 pacjentek operowanych w latach 2012–2019 z powodu raka endometrium. Głównymi zmiennymi zależnymi były stopnie złośliwości histologicznej oceniane na podstawie wyników uzyskanych po przedoperacyjnym wyłęczkowaniu jamy macicy lub pooperacyjnie na podstawie próbek pobranych podczas zabiegu. Zmienne niezależne obejmowały wiek, typ zabiegu (laparoscopia lub laparotomia), przed- i pooperacyjne stężenie hemoglobiny oraz długość pobytu w szpitalu. **Wyniki:** Średnia wieku wyniosła $62,14 \pm 9,14$ roku, natomiast długość hospitalizacji $6,51 \pm 3,46$ dnia. Średnie wartości przed- i pooperacyjnego stężenia hemoglobiny wynosiły odpowiednio $12,44 \pm 1,51$ mg/dl i $10,91 \pm 1,28$ mg/dl. Zgodnie z wynikami uzyskanymi po wyłęczkowaniu jamy macicy stopnie G1, G2 i G3 stwierdzono odpowiednio u 21 (48,8%), 19 (44,2%) i 3 (7,0%) pacjentek, podczas gdy analiza skrawków parafinowych ujawniła stopnie G1, G2 i G3 odpowiednio u 12 (27,9%), 22 (51,2%) i 9 (20,9%) pacjentek. Odnotowano przeciętną (**współczynnik kappa = 0,365**), ale istotną statystycznie ($p = 0,001$) zgodność między oceną przed- i pooperacyjną. **Omówienie:** Wyniki badania potwierdzają dane z piśmiennictwa wskazujące, że przedoperacyjna ocena stopnia złośliwości histologicznej nowotworu przeciętnie dokładnie przewiduje ostateczne wyniki badania histopatologicznego. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji jedynie w oparciu o rezultaty uzyskane w wyniku abrazyj jamy macicy. Niezbędne są dalsze udoskonalenia w zakresie przedoperacyjnych metod diagnostycznych stosowanych u chorych na raka endometrium.

Słowa kluczowe: rak endometrium, wyłęczkowanie jamy macicy, metody i procedury diagnostyczne

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignancies in women, especially in Western countries. It is responsible for 6–9% of all cancer types in females and mainly occurs in postmenopausal women at the age of 50–65 years^(1,2). The majority of patients (approximately 80%) have stage-1 endometrial carcinoma due to the early symptoms such as postmenopausal or abnormal uterine bleeding⁽³⁾. On the other hand, the incidence of EC is systematically increasing, and there are some crucial risk factors, including obesity, diabetes, late menopause, uncontrolled use of estrogens, tamoxifen for breast cancer, and aging^(4,5).

Serum tumor markers such as CA-125, CA-15-3, and CA-19-9 are defined as cancer antigens, and are observed in some disorders, including EC⁽⁶⁾. Carbohydrate antigen 125 (CA-125) is the most known and used serum marker, which is found in 80% of patients with EC. Thresholds of 35 U/mL^(7,8) and 20 U/mL⁽⁹⁾ have been suggested. Carbohydrate antigen 19-9 (CA-19-9) is known as a monoclonal antibody, which is increased in some types of cancers^(7,10). The CA-19-9 threshold is 37 U/mL in healthy individuals. On the other hand, cancer antigen 15-3 (CA-15-3) is a murine monoclonal antibody associated with cancer; its threshold is given as 32 U/mL^(7,11).

The stage of EC, serum markers, the depth of myometrial invasion, and the histological grade are the most critical factors for determining the prognosis and treatment. Pelvic and paraaortic lymph node metastases are directly proportional to the depth and histological grade of myometrial invasion⁽¹²⁾. These prognostic factors should be evaluated in the preoperative period to determine an appropriate treatment protocol. For example, in addition to total abdominal hysterectomy (TAH) and bilateral salpingo-oophorectomy (BSO), lymph node dissections (LND) are also performed through a vertical midline incision in patients with deep myometrial invasion and high histological grade. Furthermore, preoperative radiotherapy can be used in some patients. While the histology and grade of EC can be determined by endometrial biopsy or diagnostic curettage in the preoperative period, the depth of myometrial invasion of the tumor can only be evaluated by imaging methods or postoperative histopathological examinations^(12–14).

The first-choice treatment for early-stage endometrial cancer is TAH and BSO⁽¹⁵⁾. Although accepted as an effective and preferred treatment option, it is not adequate for patients who are at risk of lymph node metastasis. Besides, it is highly invasive and has several adverse effects, including blood loss and wound problems⁽¹⁶⁾. An alternative approach for these patients is laparoscopy, which is a less invasive technique. Related retrospective and prospective studies reported that the laparoscopic approach is an effective and safe alternative with shorter hospital stay, reduced mortality and morbidity, and less pain in patients with early-stage EC^(17–20).

OBJECTIVES

In this study, we aimed to compare the histological grades in patients with endometrial cancer determined by preoperative probe curettage and postoperative paraffin pathology techniques after total laparoscopic and total abdominal hysterectomy surgeries.

MATERIALS AND METHODS

Ethical approval

The necessary permissions were obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, No 41.0619p. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Study reporting was done following the STROBE guidelines⁽²¹⁾.

Study design

In this study, we retrospectively reviewed the records of 77 patients with endometrial cancer who had been subjected to surgery between 2012 and 2019. During the study period, 43 patients had single or combined surgeries including total laparoscopic hysterectomy (TLH) and TAH as well as BSO, pelvic paraaortic lymph node dissection, appendectomy, omentectomy, and left/right hypogastric artery ligation. EC stage diagnosed by endometrial aspiration or curettage was the main eligibility criterion for a laparoscopic surgery. All patients had their initial diagnosis made by probe curettage and had undergone hysterectomy. After hysterectomy, surgical samples were evaluated in the department of pathology for tumor histology, cancer types, and histological grade.

Participants

Seventy-seven endometrial cancer patients were included in the study. Six patients whose pathology results were not recorded in the patient files were excluded ($n = 6$).

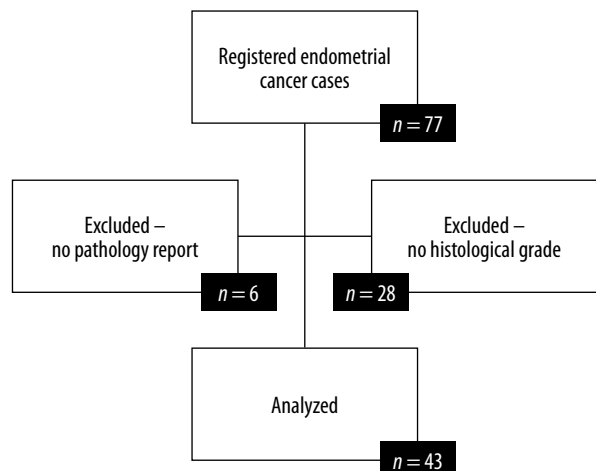


Fig. 1. Study flow diagram

Twenty-eight patients whose histological grades were not available were also excluded. The final study population consisted of 43 patients with EC (Fig. 1). Of the 43 endometrial cancer patients, 40 (93.0%) had endometrial adenocarcinoma, 2 (4.7%) had clear cell carcinoma, and 1 (2.3%) had adenosquamous carcinoma.

Variables

The primary dependent variables were histological grade assessed by preoperative probe curettage and postoperative analysis of surgical specimens. Other variables assessed included age, surgery type (laparoscopy or laparotomy), serum tumor markers (CA-125, CA-15-3, and CA-19-9), pre- and postoperative hemoglobin values, and the length of hospital stay (LOS).

Statistical analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The “number (*n*),” “percentage (%),” “mean,” “standard deviation (*SD*),” median, minimum and maximum values were given for the descriptive statistics. The independent samples *t*-test or Mann–Whitney *U* test were used to compare numerical variables. Statistical differences between more than two groups were determined with the one-way ANOVA test. The Pearson chi-square or Fisher’s exact test was used to analyze categorical data. Pearson correlation was used to search for relationships between scale variables. Agreements of the pre- and postoperative histological grading were calculated by Cohen’s kappa coefficient. The level of significance (*p*) was set at 0.05.

RESULTS

Data for 43 patients with EC were analyzed. The mean age of patients was 62.14 ± 9.14 years (median: 63, minimum: 47, maximum: 84). The mean LOS was 6.51 ± 3.46 days. Mean values of pre- and postoperative hemoglobin levels were 12.44 ± 1.51 mg/dL and 10.91 ± 1.28 mg/dL, respectively. There was a significant correlation between pre- and postoperative hemoglobin values (*r* = 0.704; *p* < 0.001). According to the grading results from probe curettage, grade 1, 2, and 3 distribution was 21 (48.8%), 19 (44.2%), and 3 (7.0%), respectively. On the other hand, grading results from paraffin sections indicated grade 1, 2 and 3 in 12 (27.9%), 22 (51.2%), and 9 (20.9%) patients, respectively.

Probe curettage	Paraffin section			Total	Kappa	<i>p</i>
	Grade 1	Grade 2	Grade 3			
Grade 1	11	8	2	21	0.365	0.001
Grade 2	1	13	5	19		
Grade 3	0	1	2	3		
Total	12	22	9	43		

Tab. 1. Comparison of pre- and postoperative grading results

Probe curettage	Paraffin section			Total	Kappa	<i>p</i>
	Grade 1	Grade 2	Grade 3			
Grade 1	8	7	2	17	0.413	0.001
Grade 2	0	8	2	10		
Grade 3	0	0	2	2		
Total	8	15	6	29		

Tab. 2. Comparison of preoperative and TLH laparoscopy grading results

Probe curettage	Paraffin section			Total	Kappa	<i>p</i>
	Grade 1	Grade 2	Grade 3			
Grade 1	3	1	0	4	0.263	0.223
Grade 2	1	5	3	9		
Grade 3	0	1	0	1		
Total	4	7	3	14		

Tab. 3. Comparison of preoperative and TAH laparoscopy grading results

There was a fair but statistically significant agreement between the pre- and postoperative grading results (**kappa = 0.365, *p* = 0.001**) (Tab. 1).

When the histological grades detected by curettage and paraffin section after TLH surgery were compared, again a fair but significant agreement was found between probe curettage and paraffin grading (**kappa = 0.413, *p* = 0.001**) (Tab. 2). We performed another analysis to compare histological grades determined based on probe curettage and paraffin section after TAH surgery, which demonstrated no agreement between probe curettage and paraffin grading (kappa: 0.263, *p* = 0.223) (Tab. 3).

The mean values of serum markers (CA-125, CA-15-3, and CA-19-9) were 18.00 ± 17.63 U/mL, 13.32 ± 7.70 U/mL, and 16.56 ± 19.02 U/mL, respectively. Although 9 patients (21%) had high CA-125 levels, the mean values of all patients were within normal limits. On the other hand, one of the 43 patients had high CA-19-9, while all patients had normal CA-15-3 levels. Besides, the mean CA-15-3 and CA-19-9 levels were below the threshold in all EC grades. Also, the mean serum CA-125 levels were normal in patients with grade 1 and grade 2 EC, whereas they were above the threshold in patients with grade 3 EC (Tab. 4). There were no statistically significant differences in CA-125 (*F* = 0.298, *p* = 0.744), CA-15-3 (*F* = 0.906, *p* = 0.413), or CA-19-9 (*F* = 0.585, *p* = 0.562) levels between endometrial carcinoma grades.

Additionally, we compared the surgery types in terms of age, hemoglobin values, LOS, and histological grade. There were no statistically significant differences for age, pre- and postoperative hemoglobin values between patients who were

	CA-125	CA-15-3	CA-19-9
Grade 1	15.33 ± 14.64	11.50 ± 5.03	15.08 ± 9.83
Grade 2	18.05 ± 18.85	13.15 ± 8.56	19.65 ± 25.56
Grade 3	21.44 ± 19.79*	16.11 ± 8.96	11.67 ± 8.41

* Above the threshold for normal.

Tab. 4. The mean values of serum markers in patients with EC

	Laparoscopy (TLH) n = 29	Laparotomy (TAH) n = 14	Z/ χ^2	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		
Age (years)	61.90 \pm 8.92	62.64 \pm 9.91	-0.208	0.835
Preoperative hemoglobin (g/dL)	12.35 \pm 1.56	12.64 \pm 1.44	-0.536	0.592
Postoperative hemoglobin (g/dL)	10.90 \pm 1.37	10.93 \pm 1.14	-0.160	0.873
Length of hospitalization (days)	5.83 \pm 3.60	7.93 \pm 2.73	-2.649	0.008*
Paraffin section report				
Grade 1	8 (27.6%)	4 (28.6%)	0.011	1.000
Grade 2	15 (51.7%)	7 (50.0%)		
Grade 3	6 (20.7%)	3 (21.4%)		

* Mann-Whitney U test.
SD – standard deviation.

Tab. 5. Characteristics of patients with endometrial cancer by the type of surgery

subjected to TLH or TAH surgery ($Z = -0.208$, $p = 0.835$; $Z = -0.536$, $p = 0.592$; and $Z = -0.160$, $p = 0.873$, respectively). However, a significant difference was detected between these groups for the length of hospitalization ($Z = -2.649$, $p = 0.008$). Patients after TLH stayed in the hospital for approximately 6 days, while those subjected to TAH were hospitalized for around 8 days. No statistically significant differences were detected between TLH and TAH surgeries regarding the paraffin section reports ($Z = 0.011$, $p = 1.000$) or histological results ($Z = 2.129$, $p = 0.793$) (Tab. 5).

DISCUSSION

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in developed countries. Approximately 40,000 new cases are diagnosed each year, and early detection of 80% of the cases is probably the reason for the overall good prognosis⁽²²⁾. An accurate preoperative assessment is imperative for the patients, which will allow the planning of surgery and therapy⁽²³⁾. This study demonstrated that there is a fair comparison between pre- and postoperative grading techniques in patients with EC.

The overall diagnostic accuracy of preoperative curettage was reported as ranging between 35% and 96%^(24–26). We retrospectively found 43 patients with EC who had both pre- (curettage) and postoperative (surgery) results. The comparison of curettage- and surgery-based histological grades in EC patients showed a statistically significant but fair agreements between the two diagnostic methods. The concordance between these methods was 61% in our study. However, Acikalin et al.⁽¹⁶⁾ reported this rate as 84.3%. The highest agreement was in grade 2 (13/19, 68%), followed by grade 3 (2/3, 66%), and grade 1 (11/21, 52%). We detected a discrepancy of 39% (17/43), overgrading of 35%, and undergrading of 5% preoperative grading results when compared to post-operative results. Looking at the data in the literature, our findings are close to those of Larson et al.⁽²⁷⁾

Authors	Year	Preoperative grading	
		Discrepant (%)	Upgrade (%)
Daniel and Peters ⁽²⁹⁾	1988	28 (31)	17 (11)
Zorlu et al. ⁽³⁰⁾	1994	2 (7)	1 (4)
Larson et al. ⁽²⁷⁾	1995	9 (24)	5 (14)
Frumovitz et al. ⁽²⁸⁾	2004	23 (27)	19 (23)
Stephan et al. ⁽³¹⁾	2014	24 (29)	4 (5)
Current study	2019	17 (39)	15 (35)

Tab. 6. Preoperative grading versus final histological results in diagnosing endometrial cancer grade: summary of published series

and Frumovitz et al.⁽²⁸⁾ (Tab. 6). At this point, we can say that the results of our study also confirm previous findings that preoperative histological tumor grade does not predict final histological results with high accuracy.

On the other hand, many centers in the world have moved away from using the preoperative method, focusing more on intraoperative or postoperative techniques⁽³¹⁾. Having said that, laparotomy has generally been preferred. However, laparoscopy is a less-invasive, effective, and safe alternative to laparotomy. Hence, its utilization in patients with EC is increasing⁽²⁵⁾. Also, factors such as hemoglobin, operative time, body mass index, LOS, and postoperative complaints are important for the therapy.

In our study, 29 patients were subjected to TLH, while 14 patients received TAH. When the histological tumor grades were compared to preoperative results, it was seen that there was a statistically significant difference between the TLH groups, whereas no significant difference was detected in patients receiving TAH. On the other hand, we compared the surgical techniques for tumor grades. No statistically significant difference was detected between TLH and TAH, considering the final pathology results. However, there is a dilemma concerning the use of surgical methods for EC patients^(32,33). For this reason, some studies were performed to identify advantages of these surgical techniques. We evaluated this issue by comparing only two parameters.

The mean hemoglobin decline after surgical intervention in TLH and TAH patients was 1.54 g/dL and 1.57 g/dL, respectively. For comparison, no such difference was detected between TAH and TLH. However, Malzoni et al.⁽³⁴⁾ reported a significant difference between TAH and TLH in terms of hemoglobin drops (1.1 g/dL and 0.4 g/dL, respectively). Also, Seracchioli et al.⁽³⁵⁾ reported a higher hemoglobin drop in TAH patients (2.3 g/dL).

Moreover, the LOS is a chief factor for EC patients. From this perspective, our findings were in line with the current literature. Zullo et al.⁽²⁰⁾ reported that LOS in TLH and TAH patients was 4.1 and 8.2 days, respectively. Similarly, Obermair et al.⁽³³⁾, Bell et al.⁽³⁶⁾, Frigerio et al.⁽³⁷⁾, Soliman et al.⁽³⁸⁾, Ghezzi et al.⁽³⁹⁾, and Malzoni et al.⁽³⁴⁾ reported that TAH patients had a shorter LOS than TLH patients. The reduced hospital stay in TLH patients indicates lower cost and rapid recovery.

Serum markers such as CA-125, CA-15-3, and CA-19-9 may be a useful to predict endometrial cancer preoperatively^(40,41). Panidis et al.⁽⁶⁾ reported that mean serum CA-125, CA-15-3, and CA-19-9 values were 56.8, 43.1, and 30.1, respectively. Additionally, Ghosh et al.⁽⁷⁾ also reported that all serum cancer antigens were above the threshold in EC patients. Furthermore, Hsieh et al.⁽⁴²⁾ found that serum levels of CA-125 were approximately 8-fold higher, especially in patients with positive node metastases. However, our results were in disagreement with the current literature. Except CA-125 levels in patients with grade 3 EC, all serum marker levels were below the threshold. Lower levels of serum markers may be related to the number of lymph node metastases in our patients.

LIMITATIONS

Our study has some limitations. First, it has the drawbacks of retrospective studies; almost half of the patients had to be excluded due to missing data. Second, measurement of some other parameters, such as the amount of blood loss, operative time, postoperative complications, and FIGO staging, would have contributed to interpreting the outcomes. Third, the intraoperative and postoperative serum levels of cancer antigens should be measured to perform a better comparison. Lastly, the study population is limited to one hospital, and, thus, caution is suggested in generalizing the findings.

CONCLUSION

This study confirms literature reports indicating that preoperative histological tumor grade fairly predicts final histological results. Caution is warranted when taking clinical decisions solely based on probe curettage. Further improvements in preoperative diagnostic techniques in endometrial cancer are needed.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest for this study.

Funding/Support and role of the sponsor

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Bijen CB, Briët JM, de Bock GH et al.: Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy in the treatment of patients with early stage endometrial cancer: a randomized multi center study. *BMC Cancer* 2009; 9: 23.
2. Wang HL, Ren YF, Yang J et al.: Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2515–2519.
3. Janda M, GebSKI V, Brand A et al.: Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for

stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 772–780.

4. Galaal K, Bryant A, Fisher AD et al.: Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD006655.
5. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
6. Panidis D, Vlassis G, Matalliotakis J et al.: Serum levels of the oncofetal antigens CA-125, CA 19-9 and CA 15-3 in patients with endometriosis. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 801–804.
7. Ghosh I, Bhattacharjee D, Das AK et al.: Diagnostic role of tumour markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in lung cancer. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28: 24–29.
8. Powers AC: Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill, New York 2008: 2275–2304.
9. Lo SST, Cheng DKL, Ng TY et al.: Prognostic significance of tumour markers in endometrial cancer. *Tumour Biol* 1997; 18: 241–249.
10. Kobayashi T, Xu XW, MacMahon H et al.: Effect of a computer-aided diagnosis scheme on radiologists' performance in detection of lung nodules on radiographs. *Radiology* 1996; 199: 843–848.
11. Daniel WC, Stewart S: *Tumour markers*. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds.): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed., Saunders Elsevier, Philadelphia 1999: 733–737.
12. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM et al.: Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol* 2000; 78: 329–335.
13. Berek JS, Hacker NF: *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*. 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
14. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P et al.: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S105–S143.
15. O'Hanlan KA, Huang GS, Garnier AC et al.: Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: cohort review of patients with uterine neoplasia. *JLS* 2005; 9: 277–286.
16. Acikalin A, Gumurdulu D, Bagir EK et al.: The guidance of intraoperative frozen section for staging surgery in endometrial carcinoma: frozen section in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 119–122.
17. Garry R, Fountain J, Brown J et al.: EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–154.
18. Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA et al.: Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001; 83: 563–568.
19. Tozzi R, Malur S, Koehler C et al.: Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2005; 97: 4–9.
20. Zullo F, Falbo A, Palomba S: Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 94–100.
21. von Elm E, Altman DG, Egger M et al.: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4: e296.
22. Boronow RC: Advances in diagnosis, staging, and management of cervical and endometrial cancer, stages I and II. *Cancer* 1990; 65 (Suppl): 648–659.
23. Alcázar JL, Jurado M, López-García G: Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 210–214.
24. Sato S, Itamochi H, Shimada M et al.: Preoperative and intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 884–887.

25. Terao Y, Kitade M, Kusunoki S et al.: Surgical and oncological outcome of laparoscopic surgery, compared to laparotomy, for Japanese patients with endometrial cancer. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2016; 5: 64–68.
26. Wang X, Zhang H, Di W et al.: Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 194.e1–194.e10.
27. Larson DM, Johnson KK, Broste SK et al.: Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 38–42.
28. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L et al.: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 463–468.
29. Daniel AG, Peters WA 3rd: Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 612–614.
30. Zorlu CG, Cobanoglu O, İşik AZ et al.: Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 272–275.
31. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M et al.: Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 499–505.
32. Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS et al.: The evaluation of reliability and contribution of frozen section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 391–397.
33. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y et al.: Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 789–793.
34. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F et al.: Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 126–133.
35. Seracchioli R, Venturoli S, Vianello F et al.: Total laparoscopic hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in the presence of a large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 333–338.
36. Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U et al.: Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 407–411.
37. Frigerio L, Gallo A, Ghezzi F et al.: Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 209–213.
38. Soliman HO, Elsebaie HI, Gad ZS et al.: Laparoscopic hysterectomy in the treatment of endometrial cancer: NCI experience. *J Egypt Natl Canc Inst* 2011; 23: 101–104.
39. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V et al.: Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for the management of endometrial cancer: a randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 114–120.
40. Dotters DJ: Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1328–1334.
41. Tas EE, Yavuz AF: The prognostic significance of preoperative serum cancer antigen 15-3 levels in endometrial carcinomas. *Saudi Med J* 2017; 38: 1096–1100.
42. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H et al.: Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86: 28–33.

Hayriye Şahinli¹, Esra Zeynelgil¹, Sema Türker², Doğan Yazılıtaş¹,
Özlem Aydın İshak¹, Mustafa Altınbaş¹

Received: 06.12.2019
Accepted: 17.12.2019
Published: 31.12.2019

A new prognostic index in patients with hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer

Nowy wskaźnik prognostyczny u pacjentek z rakiem piersi i ekspresją receptorów hormonalnych oraz brakiem ekspresji HER2

¹ Department of Medical Oncology, Ankara Dışkapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Medical Oncology, Zonguldak Bülent Ecevit Medical School, Zonguldak, Turkey

Correspondence: Hayriye Şahinli, Şehit Ömer Halisdemir Street, No: 22, Altındağ, Ankara, Turkey, tel.: 05536934969, e-mail: dr.hayriye@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1561-9346>

Abstract

Aim: Breast cancer is a heterogeneous disease. This study investigated the pretreatment prognostic significance of a new inflammatory index in hormone receptor positive (HR+) and human epidermal growth factor negative (HER2-) breast cancer patients. **Methods:** We retrospectively analyzed 80 patients diagnosed with HR+ and HER2- breast cancer between January 2014 and December 2018. We calculated prognostic inflammatory index (PII) = mean platelet volume (MPV) × neutrophil/lymphocyte. PII cut off was the best-predicted value by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. We used the Kaplan–Meier method to determine disease-free survival (DFS). We used the log-rank test to compare the DFS rates between the two patient groups. We performed a multivariate analysis by performing Cox regression analysis with prognostic factors defined in univariate analysis. **Results:** The median follow-up period was 38 (19–66) months. The 5-year survival was 91.3%. The 5-year DFS was 87.9%. The optimal cut-off value of MPV × neutrophil/lymphocyte ratio was determined as 22 by ROC curve analysis [area under the curve, AUC 735, HR % CI (confidence interval) 0.561–0.909, sensitivity 72.7%, specificity 70.4%]. The number of patients with PII ≤22 was 60, and the number of patients with PII >22 was 32. DFS was worse in the high PII group than in the low PII group ($p = 0.001$). Multivariate analysis revealed PII as an independent prognostic factor ($p = 0.016$). **Discussion:** In this study, we detected elevated MPV × neutrophil/lymphocyte ratio as an independent poor prognostic factor in operated HR+ and HER2- breast cancer patients. Prospective studies are needed to determine the prognostic significance of this index.

Keywords: breast cancer, estrogen receptor, progesterone receptor

Streszczenie

Cel: Rak piersi jest chorobą heterogenną pod względem histologicznym i biologicznym. W badaniu dokonano analizy znaczenia prognostycznego nowego wskaźnika stanu zapalnego przed rozpoczęciem leczenia u pacjentek z rakiem piersi i obecnością receptorów hormonalnych (HR+) oraz brakiem ekspresji receptora czynnika wzrostu naskórka (HER2-). **Metoda:** Analizę retrospektywną objęto 80 pacjentek, u których w okresie od stycznia 2014 do grudnia 2018 roku rozpoznano raka piersi HR+/HER2-. Obliczono prognostyczny wskaźnik stanu zapalnego (*prognostic inflammatory index*, PII): PII = średnia objętość płytek krwi (*mean platelet volume*, MPV) × stosunek neutrofilii do limfocytów. Punkt odcięcia wskaźnika PII był najlepszą wartością przewidywaną w analizie pola pod krzywą ROC (*receiver operating characteristic*). W celu określenia czasu wolnego od choroby (*disease-free survival*, DFS) zastosowano metodę Kaplana–Meiera, a do porównania wskaźnika DFS w dwóch grupach pacjentek – test log-rank. Przeprowadzono analizę wieloczynnikową metodą regresji Coxa z czynnikami prognostycznymi określonymi w analizie jednoczynnikowej. **Wyniki:** Mediana okresu obserwacji wyniosła 38 (19–66) miesięcy. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia wyniósł 91,3%, a pięcioletniego przeżycia wolnego od choroby – 87,9%. Optymalna wartość odcięcia dla wskaźnika PII (MPV × stosunek neutrofilii do limfocytów) obliczona na podstawie analizy krzywej ROC wyniosła 22 [pole pod krzywą, AUC 735, HR % CI (przedział ufności) 0,561–0,909, czułość 72,7%, specyficzność 70,4%]. PII ≤22 i >22 stwierdzono odpowiednio u 60 i 32 pacjentek. W grupie z wysoką wartością wskaźnika PII odnotowano krótszy czas przeżycia bez choroby w porównaniu z grupą z niską wartością tego wskaźnika ($p = 0,001$). Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że wskaźnik PII jest niezależnym czynnikiem prognostycznym ($p = 0,016$). **Omówienie:** W niniejszym badaniu stwierdzono, że podwyższona wartość PII (MPV × stosunek neutrofilii do limfocytów) stanowi niezależny czynnik złego rokowania u leczonych operacyjnie pacjentek z rakiem piersi HR+/HER2-. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań w celu ustalenia znaczenia prognostycznego tego wskaźnika.

Słowa kluczowe: rak piersi, receptor estrogenowy, receptor progesteronowy

INTRODUCTION

Despite all advances in treatment, breast cancer is still the most important cause of cancer-related deaths in women. Breast cancer is divided into three main histological types [estrogen receptor (ER) status, progesterone receptor (PR) status, and human epidermal growth factor (HER2) overexpression], depending on the presence and absence of molecular markers. Hormone receptor-positive breast cancer accounts for 70% of all breast cancers⁽¹⁾. It is estimated that 5-year survival is 91% in this group⁽²⁾. Prognostic factors in breast cancer depend on lymph node metastasis status, tumor size, tumor grade, vascular invasion, ER status, PR status, and HER2 overexpression status⁽³⁾.

Tumor microenvironment, inflammation, and immune response have been shown to play an essential role in tumor progression and prognosis⁽⁴⁾. Biomarkers such as neutrophil, lymphocyte, platelet, mean platelet volume, platelet neutrophil ratio (PLR) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) are determinants of inflammation⁽⁵⁾. These indicators are prognostic factors in many solid tumors⁽⁶⁻⁹⁾.

It has been shown that many hormone receptor positive (HR+) breast cancer patients receive unnecessary chemotherapy and a relatively low proportion of these patients benefit from chemotherapy. Important prognostic markers are needed to select the appropriate treatment. Reliable molecular diagnostic tests, such as MammaPrint and Oncotype DX tests, are available. However, they cannot be used due to the high costs and limited availability in many countries. Affordable and easily accessible prognostic markers are needed to determine the appropriate treatment for HR+ breast cancer patients.

In this study, we investigated the prognostic significance of a new prognostic index in hormone receptor positive and human epidermal growth factor negative (HER2-) breast cancer patients.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively analyzed 80 patients diagnosed with HR+ and HER2- breast cancer between January 2014 and December 2018. We obtained patient data from electronic records and patient files. We excluded patients with metastatic breast cancer, patients with negative hormone receptors, and patients with active inflammatory disease. We administered adjuvant therapy according to NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines.

We obtained hematological parameters from electronic records before any treatment of patients who underwent surgery. We defined the prognostic inflammatory index (PII) = MPV × neutrophil/lymphocyte ratio.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). We analyzed the relationship between clinicopathological characteristics using

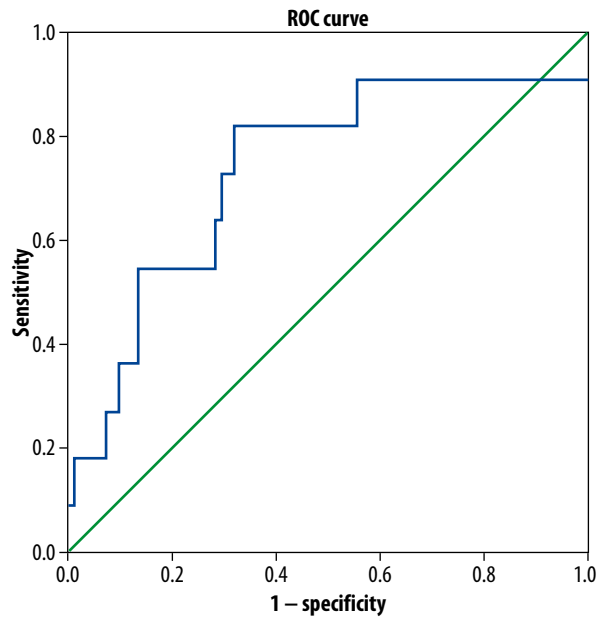


Fig. 1. ROC curve of PII for DFS prediction

a chi-square test. We determined the survival curve by Kaplan-Meier analysis and compared it using the log-rank test. We performed a multivariate analysis with the Cox regression model with significant factors in univariate analysis. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. The optimal cut-off value of PII and neutrophil-lymphocyte ratio for recurrence was determined by the receiver operating characteristic curve. The median value was taken as the cut off value for PLR.

Overall survival was defined as the time from diagnosis to death or last visit. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from diagnosis to the date of relapse.

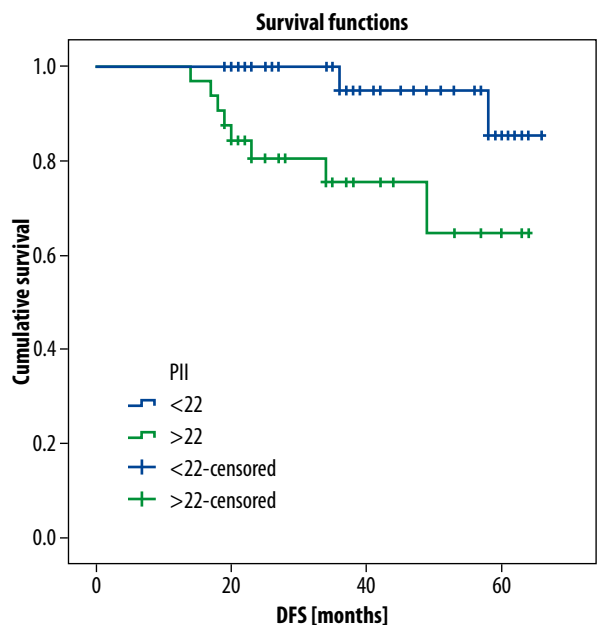


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves of DFS according to PII

	PII ≤22 n (%)	PII >22 n (%)	p value
Age [years]: • <60 • >60	39 (65) 21 (35)	21 (65.6) 11 (34.4)	0.952
Tumor size: • ≤2 cm • >2 cm	22 (36.7) 38 (63.3)	14 (43.8) 18 (56.2)	0.507
Grade: • 1, 2 • 3	51 (85) 9 (15)	22 (68.8) 10 (31.2)	0.067
Lymph node metastasis: • no • yes	35 (58.3) 25 (41.7)	22 (68.8) 10 (31.2)	0.293
PLR: • <134 • >134	36 (60) 24 (40)	10 (31.2) 22 (68.8)	0.009
NLR: • <2.49 • >2.49	53 (88.3) 7 (11.7)	3 (9.4) 29 (90.6)	<0.001

PII – prognostic inflammatory index; PLR – platelet to lymphocyte ratio; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

Tab. 1. Relationships between prognostic inflammatory index and clinicopathological factors

	Univariate	Multivariate	
	p value	HR (95% CI)	p value
Age [years]: • <60 • >60	0.819		
Grade: • 1, 2/3	0.574		
Lymph node metastasis: • no • yes	0.169		
Tumor size: • ≤2 cm • >2 cm	0.529		
NLR: • <2.49 • >2.49	0.048	0.592 (0.104–3.257)	0.554
PLR: • <134 • >134	0.404		
PII: • ≤22 • >22	0.001	0.099 (0.015–0.649)	0.016

CI – confidence interval; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio; PLR – platelet to lymphocyte ratio; PII – prognostic inflammatory index.

Tab. 2. Univariate and multivariate analyses of factors for the prediction of DFS

RESULTS

The median age was 56 (38–86) years. The median follow-up period was 38 (19–66) months. The 5-year survival was 91.3%. The 5-year DFS was 87.9%. Recurrence occurred in 11 (12%) patients during follow-up.

The optimal cut-off value was taken as 22 for DFS by PII receiver operating characteristic (ROC) analysis (AUC 735, HR 0.561–0.909, sensitivity 72.7%, specificity 70.4%) (Fig. 1).

The optimal cut off value for PLR was taken as the median value of 134. The optimal cut-off value for the NLR by ROC analysis was 2.49 (AUC 673, HR 0.491–0.885, sensitivity 63.6%, specificity 64.2%). The number of patients with PII ≤22 was 60, and the number of patients with PII >22 was 32. The relationships between prognostic inflammatory index and clinicopathological factors are summarized in Tab. 1. There was a significant relationship between high PII and PLR ($p = 0.009$) and NLR ($p < 0.001$). However, there was no significant relationship between PII and age ($p = 0.952$), tumor diameter ($p = 0.507$), lymph node involvement ($p = 0.293$) and histological grade ($p = 0.067$) (Tab. 1). DFS was found to be worse in the high PII group than in the low PII group ($p = 0.001$). At 12 months, the DFS of patients with low PII was 100%, while the DFS of patients with high PII was 80.3%. DFS of patients with low PII at 24 months was 94.9%, whereas DFS of patients with high PII was 75.4%. The DFS of patients with high PII was 64.6% at 36 months, while the DFS of patients with low PII was 94.9%.

The prognostic effect of clinicopathological variables on DFS is summarized in Tab. 2. Using a univariate analysis, we found a significant correlation between NLR ($p = 0.048$) and prognostic inflammatory index ($p = 0.001$) with DFS. However, age, histological grade, lymph node involvement, and tumor diameter were not significantly associated with DFS. When the multivariate analysis was performed using significant findings in univariate analysis, we found that PII was an independent prognostic factor ($p = 0.016$).

DISCUSSION

In recent years, there has been an increase in the number of studies showing the importance of systemic inflammation markers in cancer prognosis. In this study, we demonstrated that MPV × neutrophil/lymphocyte ratio was a poor prognostic factor for DFS in patients with HER2– and HR+ localized breast cancer. For this index, the cut-off value was taken as 22 with 72.7% sensitivity and 70.4% specificity by ROC-curve analysis.

Platelets play a role in tumor growth and metastasis. Platelets release various growth factors and cytokines that support tumor growth, invasion, and metastasis⁽¹⁰⁾. Studies have shown that increased platelet count in patients with breast cancer is associated with poor prognosis⁽¹¹⁾. Large platelets are more metabolically and enzymatically active than small platelets. The MPV level is a marker of platelet activation and function. Elevated MPV levels are also associated with platelet aggregation, thromboxane synthesis, and β-thromboglobulin release, which are other markers of platelet activation⁽¹²⁾. Studies have shown that platelet indicators have essential roles in disease activity in cancer^(13,14). Elevated MPV levels are a poor prognostic factor in many types of cancer such as hepatocellular cancer, colorectal carcinoma, and gastric cancer^(15,16). In patients with invasive breast cancer, pretreatment MPV levels were found to be significantly higher than in healthy controls⁽¹⁷⁾.

Studies have shown that the microenvironment of the tumor plays an essential role in cancer progression⁽¹⁸⁾. The tumor microenvironment has an impact on treatment response and overall outcomes of patients. Neutrophils, which are crucial factors in the tumor microenvironment, have an essential regulatory role in tumor progression⁽¹⁹⁾. Neutrophils are cells responsible for host defense and immune modulation. Research has shown that neutrophils play a critical role in chronic inflammatory diseases, including cancer⁽²⁰⁾. Once neutrophils are integrated into the cancer cell, they release some cytokines, such as transforming growth factor-beta and vascular endothelial growth factor, inducing cancer cell proliferation, infiltration and metastasis. Lymphocytes are known to play a crucial role in cancer suppression by inducing cytotoxic cell death. High tumor infiltrated lymphocytes have been shown to play an essential role in the prognosis of many cancers such as breast cancer, gastric cancer and lung cancer^(21–23).

The limitations of our study were as follows: the number of patients was low due to its single-center nature, it was a retrospective study and the follow-up period was short.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethics statement

This retrospective observational study was approved by the Ethics Committee of the Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital.

References

1. Waks AG, Winer EP: Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019; 321: 288–300.
2. Nasrazadani A, Thomas RA, Oesterreich S et al.: Precision medicine in hormone receptor-positive breast cancer. *Front Oncol* 2018; 8: 144.
3. Bundred NJ: Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 137–142.
4. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
5. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T et al.: Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014; 32: 1041–1048.
6. Li MX, Liu XM, Zhang XF et al.: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014; 134: 2403–2413.
7. Xiao WK, Chen D, Li SQ et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14: 117.
8. Chen J, Deng Q, Pan Y et al.: Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015; 5: 502–507.
9. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T et al.: Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 83: 97–101.
10. Yan M, Jurasz P: The role of platelets in the tumor microenvironment: from solid tumors to leukemia. *BiochimBiophys Acta* 2016; 1863: 392–400.
11. Taucher S, Salat A, Gnant M et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: Impact of pretreatment thrombocytosis on survival in primary breast cancer. *ThrombHaemost* 2003; 89: 1098–1106.
12. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157–161.
13. Leader A, Pereg D, Lishner M: Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med* 2012; 44: 805–816.
14. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP et al.: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47–58.
15. Kurt M, Onal IK, Sayilir AY et al.: The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1580–1582.
16. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J et al.: Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 9213074.
17. Gu M, Zhai Z, Huang L et al.: Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 23: 752–760.
18. Peinado H, Zhang H, Matei IR et al.: Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 302–317.
19. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE: Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 431–446.
20. Shaul ME, Fridlender ZG: Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment. *J Leukoc Biol* 2017; 102: 343–349.
21. Geng Y, Shao Y, He W et al.: Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 1560–1571.
22. Mao Y, Qu Q, Chen X et al.: The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0152500.
23. Zheng X, Song X, Shao Y et al.: Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 57386–57398.

Gulsah Selvi Demirtas¹, Ibrahim Gülhan¹, Mehmet Gokcu¹, Ibrahim Uyar¹,
Ulas Solmaz¹, Duygu Ayaz², Muzaffer Sancı¹

Received: 05.12.2019
Accepted: 18.12.2019
Published: 31.12.2019

Malignant ovarian tumors in adolescents: a single center study

Złośliwe nowotwory jajnika u nastolatek: badanie jednośrodkowe

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Tepecik Education and Research Hospital, İzmir, Turkey

² Department of Pathology, Tepecik Education and Research Hospital, İzmir, Turkey

Correspondence: Gulsah Selvi Demirtas, Department of Gynecology and Obstetrics, Tepecik Research and Education Hospital, 35000 İzmir, Turkey, tel.: +905337271512, e-mail: drg.selvi@gmail.com

Abstract

Objectives: To investigate the incidence, clinical manifestations, treatment methods, accuracy of frozen section analyses, histopathological properties, and outcomes of malignant ovarian tumors in adolescents. **Materials and methods:** Adolescent females <21 years old with malignant ovarian tumors who were treated between January 2000 and December 2016 were reviewed retrospectively. Patient demographics, clinical characteristics, complaints, cancer antigen 125 (CA-125), alpha-fetoprotein (AFP) and stages of malignant ovarian tumors according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics, surgical pathological features, treatments and recurrences were evaluated. **Results:** A total of 964 patients, 22 of which were <21 years of age (2.2%) with primary ovarian tumors, were evaluated. The highest percentage of tumors were germ cell tumors and epithelial tumors ($n = 9$ and $n = 9$ both, 45%). Two germ cell tumors and 1 sex cord tumor, but no epithelial tumors, were diagnosed in patients <17 years of age. Eight of 9 epithelial tumors were borderline ovarian tumors, a well-differentiated serous cystadenocarcinoma was detected in 1 patient. The median follow-up period was 103.4 ± 40.06 months. **Conclusions:** In contrast to previous reports, this study shows no difference in the occurrence of germ cell and epithelial tumors in patients <21 years of age when compared with adult patients. Fertility-sparing surgery with or without chemotherapy had favorable outcomes.

Keywords: ovarian tumors, germ cell tumors, borderline ovarian tumors, adolescent

Streszczenie

Cel badania: Analiza częstości występowania, objawów klinicznych, metod leczenia, dokładności analizy skrawków mrożonych, cech histopatologicznych oraz wyników leczenia złośliwych nowotworów jajnika u nastoletnich pacjentek. **Materiał i metody:** Oceną retrospektywną objęto kobiety poniżej 21. roku życia leczone w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2016 roku z powodu złośliwych guzów jajnika. W ocenie uwzględniono dane demograficzne, cechy kliniczne, dolegliwości, stężenie markera CA-125 (CA-125) i alfa-fetoproteiny (AFP) oraz stopień zaawansowania raka jajnika według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics), cechy histopatologiczne, metody leczenia i występowanie nawrotów. **Wyniki:** Analizą objęto łącznie 964 pacjentki, w tym 22 w wieku poniżej 21 lat (2,2%), u których rozpoznano pierwotne nowotwory jajnika. Największy odsetek nowotworów stanowiły nowotwory germinalne i nabłonkowe (w obu przypadkach $n = 9$, 45%). U pacjentek w wieku poniżej 17 lat rozpoznano 2 guzy germinalne oraz 1 guz sznurów płciowych, ale żadnych nowotworów nabłonkowych. Osiem spośród 9 nowotworów nabłonkowych stanowiły guzy o granicznej złośliwości, natomiast u 1 pacjentki wykryto dobrze zróżnicowanego surowiczego torbielakogruczolakoraka. Średnia czasu obserwacji wynosiła $103,4 \pm 40,06$ miesięcy. **Wnioski:** W przeciwieństwie do poprzednich doniesień, w obecnym badaniu wykazano brak różnicy w występowaniu guzów germinalnych i nabłonkowych u chorych poniżej 21. roku życia w porównaniu z pacjentkami dorosłymi. Odnotowano korzystne wyniki chirurgicznego leczenia oszczędzającego zachowującego płodność z lub bez chemioterapii.

Słowa kluczowe: guzy jajnika, guzy germinalne, guzy o granicznej złośliwości, nastolatki

INTRODUCTION

Adolescent and young adult age is defined as 10–19 and 19–24 years of age according to the World Health Organization. The exact prevalence of adnexal masses in adolescents and young adults is unknown, but they are relatively uncommon in this population. Most ovarian masses are benign neoplasms^(1,2). Malignant ovarian tumors in adults and adolescents are rare, accounting for 0.9% of all malignancies⁽³⁾. These tumors constitute a special group of gynecologic tumors due to their clinical and histopathological features⁽⁴⁾. Malignant germ cell tumors are the most frequent malignant tumors in adolescents and young adults, but are the rarest in the reproductive age group. They account for approximately 5% of all malignant ovarian tumors⁽⁵⁾. Protection of ovarian tissue in these patients is necessary for normal physical development and fertility. In this study, we describe clinicopathological features of malignant ovarian tumors diagnosed in patients <21 years of age between January 2000 and December 2016. The objective of the study was to evaluate malignant ovarian tumors in adolescents and young adults who were treated at Tepecik Education and Research Hospital with regards to surgical procedures, adjuvant therapies, restaging, recurrence, and the possible use of this database for future clinical studies.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study included ovarian cancer patients ≤20 years of age who were treated at Tepecik Education and Research Hospital Gynecologic Oncology Clinic between January 2000 and December 2016. The study was approved by the Ethics Committee of Tepecik Education and Research Hospital. Medical files of 22 patients were analyzed, but data was only available for 20 patients. Data for the other 2 patients were missing and thus excluded from the study. Patient demographics, clinical characteristics, complaints, cancer antigen 125 (CA-125), alpha-fetoprotein (AFP) and stages of malignant ovarian tumors according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics

Histopathological type	<17 years	≥17 years
Germ cell	2	7
Epithelial	0	9
Sex cord-stromal	1	1
Total	3	17

Tab. 1. Number and distribution of malignant ovarian tumors in patients <17 years of age and ≥17 years of age

(FIGO), surgical pathological features, treatments and recurrences were evaluated. The follow-up period was from the end of treatment to the date of the last contact. All patients underwent comprehensive surgical staging, including unilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, pelvic and/or para-aortic lymph node biopsy, peritoneal washing and peritoneal biopsy, and appendectomy for mucinous tumors. Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 software package.

RESULTS

Twenty-two of 964 patients <21 years of age with primary ovarian tumors were treated between 2000 and 2016 at our clinic (2.2%). Prevalence rates of germ cell tumors and epithelial tumors were similar ($n = 9$ and $n = 9$, respectively; 45% and 45%). Sex cord-stromal tumors were observed in 2 patients (10%). The mean age of patients was 17.9 ± 2.5 years. The mean age was 18.7 ± 1.4 years for patients with epithelial tumors, 17.4 ± 3.2 years for patients with germ cell tumors, and 17.5 ± 3.5 years for patients with sex cord-stromal tumors. Patients were followed-up for an average of 103.4 ± 40.06 months (89.55 ± 24.7 for germ cell tumors, 116 ± 47.1 for borderline tumors). There were no patients <17 years of age with epithelial tumors in our study (Tab. 1). Among 9 patients diagnosed with epithelial tumor, there were 8 borderline ovarian tumors (BOTs), and a well-differentiated serous cystadenocarcinoma was detected in 1 patient (Tab. 2). Four of 9 germ cell tumors were diagnosed as pure dysgerminoma: 3 were mixed germ cell tumors, 1 was endodermal sinus tumor, and 1 was immature

Age [years] (18.7 ± 1.4)	Histopathological type	CA-125 levels (68.33 ± 4.6)	Follow-up [months] (116 ± 7.1)	FIGO stage	Recurrence	Chemotherapy
17	Serous BOT	12	137	IB	No	+
20	Serous BOT	65	160	IA	No	No
20	Serous BOT	16	162	IA	No	No
20	Serous BOT	274	50	IC	No	+
20	Serouscystadenoca	9	65	IA	No	No
17	Mucinous BOT	118	72	IA	No	No
17	Mucinous BOT	25	148	IA	No	No
18	Mucinous BOT	35	165	IC	No	+
19	Mucinous BOT	61	85	IA	No	No

CA-125 – cancer antigen 125, reference range: 0–35 U/mL; FIGO – International Federation of Obstetrics and Gynecology; BOT – borderline ovarian tumor; serouscystadenoca – well differentiated serous cystadenocarcinoma. Values represent the mean ± standard deviation (SD).

Tab. 2. Clinical and pathological features of patients with epithelial ovarian tumors

Age [years] (17.4±3.2)	Histopathological type	AFP levels (1.7 ± 1.1)	Follow-up [months] (89.55 ± 24.7)	FIGO stage	Recurrence	Chemotherapy
19	Dysgerminoma	0.6	65	IA	No	No
20	Dysgerminoma	-	118	IA	Yes	No
15	Dysgerminoma	3.5	74	IC	No	VAC
20	Dysgerminoma	-	120	IC	No	BEP
20	Mixed germ cell ¹	2.5	120	IC	No	BEP
18	Mixed germ cell ²	2.2	74	IC	No	BEP
17	Mixed germ cell ³	0.8	66	IA	No	No
10	Endodermal s.t. ⁴	0.83	68	IC	No	BEP
18	Immature teratoma	-	101	IA	No	No

AFP – alpha-fetoprotein, reference range: 0–7 ng/mL; **FIGO** – International Federation of Obstetrics and Gynecology; **VAC** – vincristine + actinomycin D + cyclophosphamide; **BEP** – bleomycin + etoposide + cisplatin.
¹ embryonic + yolk sac; ² yolk sac + endodermal sinus tumor + embryonic; ³ embryonic + dysgerminoma; ⁴ endodermal sinus tumor.
Values represent the mean ± standard deviation (SD).

Tab. 3. Clinical and pathological features of patients with germ cell tumors

teratoma (Tab. 3). There were 2 sex cord-stromal tumors (15 and 20 years old), both of which were juvenile granulosa cell tumors. Both patients were stage IC. Correlation between diagnoses using frozen sections versus pathology results was 88.8% for germ cell tumors, 77.7% for epithelial tumors, and 100% for sex cord-stromal tumors. All tumors in 3 patients under 17 years of age (100%) were malignant.

DISCUSSION

We evaluated adolescents and young adults <21 years of age with malignant ovarian tumors who were treated and followed-up in our clinic. In the literature, germ cell tumors are the most common type of pediatric ovarian tumors, followed by surface epithelial stromal tumors and sex cord-stromal tumors, whereas epithelial stromal tumors most commonly occur in adults^(6,7). In contrast to the literature, we found that the prevalence of epithelial and germ cell tumors was the same ($n = 9$ and $n = 9$, respectively; 45% and 45%).

Rathore et al. showed that abdominal pain (46.4 %) was the most common complaint followed by abdominal lump (24%) and abdominal distension (10.7%)⁽⁸⁾. In our study, the initial symptoms in most patients (85%) were pelvic pain and abdominal distension.

BOTs are heterogeneous noninvasive tumors with uncertain malignant potential occurring in younger females and have an excellent prognosis, but symptomatic recurrence and mortality may occur after the first treatment. In a study in patients <19 years, 10-year overall survival for these patients was 97.3%⁽⁹⁾. Compared to adult patients, BOTs in younger females have been reported to occur more frequently^(10,11). In several studies, borderline ovarian epithelial tumors were reported to account for 30–53% of all epithelial tumors^(12,13). In adults, this prevalence is approximately 10–20%⁽¹²⁾. In our study, 8 of 9 epithelial tumors (88.8%) in patients >16 years of age were BOTs. Furthermore, 2 patients with preoperative ruptured FIGO stage IC serous and mucinous borderline and 1 patient with stage IB serous borderline tumor received

adjuvant three cycle platin-based chemotherapy in the years 2000–2005. Past studies have reported that adjuvant therapy did not improve survival in stage I–II disease. Instead, there was increased toxicity, with overall survival rates of 99% and 94% with no adjuvant therapy, respectively⁽¹⁴⁾. Based upon recent studies, our current clinical management for stage 1 and 2 tumors includes no adjuvant chemotherapy.

Zanetta et al. suggested that patients must be monitored using clinical examinations, vaginal ultrasound, and CA-125 measurements⁽¹⁵⁾. In our study, we followed-up patients with borderline tumors every 3 months during the first 2 years and every 6 months after 2 years. No recurrences were observed during the follow-up period.

In the present study, 1 patient with bilateral serous borderline tumor underwent unilateral salpingo-oophorectomy and cystectomy for a contralateral borderline serous tumor and no recurrence was detected. In a meta-analysis by Vasconcelos and de Sousa Mendes, bilateral cystectomy was suggested for patients with bilateral serous borderline tumors who wished to preserve fertility, because no significant difference was seen in the recurrence rate compared with unilateral salpingo-oophorectomy with contralateral cystectomy⁽¹⁶⁾. Restaging surgery was performed in 2 patients with borderline tumors and in 1 patient whose frozen tumor sections were reported as borderline tumor; this patient's diagnosis was serous cystadenocarcinoma.

Previous retrospective studies conducted to evaluate restaging surgery for borderline tumors showed no effect on survival^(17,18). An upstaging rate of 14.8% was reported by Fauvet et al., but there was no difference in recurrence rates in their study⁽¹⁸⁾. Similarly, Snider et al. reported that staging surgery for patients with mucinous tumors did not require a second surgery⁽¹⁹⁾. In contrast, du Bois et al. reported that incomplete staging surgery showed an elevated risk for recurrence and restaging after the initial surgery, and had a beneficial effect on progress-free survival⁽²⁰⁾. In the present study, 4 of 9 germ cell tumors were pure dysgerminomas. In one study, 35% of the observed ovarian neoplasias were malignant⁽²¹⁾, and in another, dysgerminoma was the most frequent tumor⁽²²⁾. Similarly, in other studies

in this age group, germ cell tumors were predominant pathological type^(23,24).

In another study, immature teratoma was the most common malignant tumor in adolescents <20 years old⁽⁸⁾. Without peritoneal dissemination, tumors that are sensitive to radiotherapy can metastasize to the para-aortic lymph nodes, lung, liver, and bone⁽²⁵⁾. Due to organ-sparing treatments, the recurrence rate is between 17–35%, and postoperative chemotherapy is recommended. Ertas et al. suggested that unnecessary use of adjuvant chemotherapy in the early stages will remain a contentious issue due to concerns about the long-term effects of this treatment⁽²⁶⁾. In a study, 7 of 43 patients with germ cell tumors did not undergo comprehensive surgical restaging, and were staged clinically as FIGO stage IA. Three (43%) of these patients experienced disease recurrence. These tumors were dysgerminoma and endodermal sinus tumors. Recurrences were treated with chemotherapy and/or surgery⁽²⁷⁾. In an early stage malignant ovarian germ cell tumor study, the median follow-up time was 26.1 (range 1.9–88.5) months, with a mean of 35.5 ± 26.2 months. The rate of loss to follow-up was 18.4% (7 of 38 patients)⁽²⁸⁾. In our study, the average follow-up time for germ cell tumors was 89.5 ± 24.7 months. Four of 9 germ cell tumors were pure dysgerminoma, with tumor stages of IA, IA, IC and IC. Stage IC dysgerminoma patients received adjuvant chemotherapy. In one of these patients, sacral vertebral metastasis was diagnosed 12 months after the initial diagnosis. This patient received chemotherapy and radiotherapy.

Hassan et al. reported that ovarian sex cord-stromal tumors accounted for 12.3% of all tumors in patients 0–19 years old⁽²⁹⁾. Similarly, we found that 10% of ovarian tumors in patients <21 years of age were sex cord neoplasms. Juvenile granulosa cell tumors account for 90% of all granulosa cell tumors in this age group. This type of tumor can secrete steroid hormones^(30–33). The most common symptom is abnormal uterine bleeding⁽³⁴⁾. In 10% of cases, the tumors rupture, and an acute abdomen may be the most common symptom. Ascites occurs in approximately 10% of cases and pleural effusion rarely develops⁽³⁵⁾. In our study, we detected juvenile granulosa cell tumors in 2 patients with stage IC tumors. Both cases were admitted to our clinic after reports of pelvic pain.

Analyses of frozen sections are especially important in this patient group for a correct diagnosis. In the present study, only 1 of the frozen section results of germ cell tumors was reported as benign. An epithelial tumor reported as a serous carcinoma based on its definitive pathology was reported as BOT based on the analysis of frozen sections, and 1 mucinous tumor was reported as benign using the same method. All sex cord-stromal tumors were correctly diagnosed using frozen sections. Tempfer et al. reported agreement between diagnoses using frozen sections and histological examination in 62.8% of patients⁽³⁶⁾. Song et al. reported that due to low accuracy, sensitivity, and positive predictive value, surgical decisions for borderline tumors based on frozen sections should be made carefully⁽³⁷⁾. In the present study,

the correlation between diagnoses using frozen sections versus pathology results was 88.8% for germ cell tumors, 77.7% for epithelial tumors, and 100% for sex cord-stromal tumors. In conclusion, standard procedures for the diagnosis of ovarian tumors in symptomatic adolescents and young adults involve ultrasound and tumor markers, CA-125 and AFP in particular. In our study, borderline tumors were found at a similar prevalence as germ cell tumors, and the prognosis of stage 1 patients was very good. In this group, fertility-sparing comprehensive surgery reduced recurrences and was a useful tool for risk assessment and follow up of patients without salvage chemotherapy related to morbidity. Contrary to our past experience, our current clinical management for borderline stage 1 and 2 tumors involves no adjuvant chemotherapy, as indicated in the studies. We have no consensus regarding restaging, similar to previous reports, but based upon our clinical judgment, in terms of actual staging, restaging should be a standard management procedure.

Conflict of interest

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

References

- Zhang M, Jiang W, Li G et al.: Ovarian masses in children and adolescents – an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27: e73–e77.
- Templeman CL, Fallat ME: Benign ovarian masses. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 93–99.
- Deligeoroglou E, Eleftheriades M, Shiadoes V et al.: Ovarian masses during adolescence: clinical, ultrasonographic and pathologic findings, serum tumor markers and endocrinological profile. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 1–8.
- Fotiou SK: Ovarian malignancies in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 338–346.
- Park JY, Kim DY, Suh DS et al.: Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 418–422.
- Morowitz M, Huff D, von Allmen D: Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 331–335; discussion 331–335.
- Schultz KA, Sencer SF, Messenger Y et al.: Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 167–173.
- Rathore R, Sharma S, Arora D: Spectrum of childhood and adolescent ovarian tumors in India: 25 years experience at a single institution. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 551–555.
- Nasioudis D, Alevizakos M, Holcomb K et al.: Malignant and borderline epithelial ovarian tumors in the pediatric and adolescent population. *Maturitas* 2017; 96: 45–50.
- Menczer J, Sadetzki S, Murad H et al.: Childhood and adolescent ovarian malignant tumors in Israel. A nationwide study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 813–817.
- Morris HB, La Vecchia C, Draper GJ: Malignant epithelial tumors of the ovary in childhood: a clinicopathological study of 13 cases in Great Britain 1962–1978. *Gynecol Oncol* 1984; 19: 290–297.
- Tsai JY, Saigo PE, Brown C et al.: Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 2001; 91: 2065–2070.

13. Deprest J, Moerman P, Corneillie P et al.: Ovarian borderline mucinous tumor in a premenarchal girl: review on ovarian epithelial cancer in young girls. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 219–224.
14. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T et al.: Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2928–2937.
15. Zanetta G, Rota S, Lissoni A et al.: Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 63–66.
16. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M: Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015; 51: 620–631.
17. Camatte S, Morice P, Thoury A et al.: Impact of surgical staging in patients with macroscopic “stage I” ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1842–1849.
18. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C et al.: Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* 2004; 100: 1145–1151.
19. Snider DD, Stuart GC, Nation JG et al.: Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 129–132.
20. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N et al.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group: Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905–1914.
21. Breen JL, Maxson WS: Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 20: 607–623.
22. van Winter JT, Simmons PS, Podratz KC: Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1780–1786; discussion 1786–1789.
23. Liang P, Zhang X, Zhang Z et al.: Treatment approach and prognosis of pediatric and adolescent nonepithelial malignant ovarian tumors: a retrospective prognosis analysis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31: 304–310.
24. Akyüz C, Varan A, Büyükpamukçu N et al.: Malignant ovarian tumors in children: 22 years of experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 422–427.
25. Merino MJ, Jaffe G: Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 537–544.
26. Ertas IE, Taskin S, Goklu R et al.: Long-term oncological and reproductive outcomes of fertility-sparing cytoreductive surgery in females aged 25 years and younger with malignant ovarian germ cell tumors. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 797–805.
27. Lin KY, Bryant S, Miller DS et al.: Malignant ovarian germ cell tumor – role of surgical staging and gonadal dysgenesis. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 84–89.
28. Chatchotikawong U, Ruengkachorn I, Leelaphatanadit C et al.: 8-year analysis of the prevalence of lymph nodes metastasis, oncologic and pregnancy outcomes in apparent early-stage malignant ovarian germ cell tumors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1609–1613.
29. Hassan E, Creatsas G, Deligeorolgo E et al.: Ovarian tumors during childhood and adolescence. A clinicopathological study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 124–126.
30. Sehoul J, Drescher FS, Mustea A et al.: Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004; 24: 1223–1229.
31. Bouffet E, Basset T, Chetail N et al.: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in infants: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 762–765.
32. Scully RE: Juvenile granulosa cell tumor. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 423–427.
33. Cronjé HS, Niemand I, Bam RH et al.: Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 240–247.
34. Malmström H, Högberg T, Risberg B et al.: Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 50–55.
35. Cronjé HS, Niemand I, Bam RH et al.: Review of the granulosa-theca cell tumors from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 323–327.
36. Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK et al.: Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 248–252.
37. Song T, Choi CH, Kim HJ et al.: Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 127–131.

Michał Mleko, Miłosz Pietrus, Magdalena Duda-Wiewióra, Kazimierz Pityński

Komórki CD133 w raku błony śluzowej trzonu macicy

CD133 cells in endometrial cancer

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

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński, Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel.: +48 12 400 10 00, e-mail: pitynski@wp.pl

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

Correspondence: Professor Kazimierz Pityński, MD, PhD, Department of Gynecology and Oncology of the University Hospital in Krakow, Jakubowskiego 2, 30-688, Krakow, Poland, tel.: +48 12 400 10 00, e-mail: pitynski@wp.pl

Streszczenie

Rak endometrium jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych. Częstość jego występowania stale rośnie. Rokowanie – szczególnie w przypadku nawrotu i w zaawansowanym stadium choroby – jest złe. Dlatego wciąż poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych. Jednym z celów nowoczesnych metod diagnostyki oraz leczenia raka endometrium mogą być nowotworowe komórki macierzyste. Są to komórki o właściwościach komórki macierzystej szpiku, które nabyły mutację onkogenną, zyskały możliwość samoodnowy oraz różnicowania i generowania całej populacji komórek nowotworowych. Wiele badań skupia się na poszukiwaniu markera (lub markerów) nowotworowych komórek macierzystych, który pozwoliłby na ich precyzyjną identyfikację i opracowanie zindywidualizowanej terapii celowanej. Można przypuszczać, że glikoproteina CD133, znana również jako prominin-1, może być obiecującym markerem powierzchniowym do identyfikacji nowotworowych komórek macierzystych, w tym w raku endometrium. Celem pracy jest przedstawienie stanu badań nad koncepcją macierzystych komórek nowotworowych w raku błony śluzowej trzonu macicy, zwłaszcza odnoszących się do komórek CD133, które prezentują właściwości podobne do komórek pnia.

Słowa kluczowe: rak endometrium, macierzyste komórki nowotworowe, prominin-1, antygen CD133

Abstract

Endometrial cancer is one of the most common malignancies in women in Western Europe. Its incidence is constantly increasing. The prognosis is poor, especially in the case of recurrent and advanced stages of the disease. Therefore, new therapeutic options are constantly sought to improve the prognosis for women with this type of cancer. One of the targets of modern diagnostic and therapeutic methods for endometrial cancer may be cancer stem cells. These are cells with the properties of a bone marrow stem cell that has acquired an oncogenic mutation, gained the ability to self-renew, differentiate and generate the entire cancer cell population. Many studies are focused on searching for a marker (or markers) of cancer stem cells that would allow their precise identification and development of individualized targeted therapy. The CD133 glycoprotein, also known as prominin-1, appears to be a promising surface marker for identifying cancer stem cells, including endometrial cancer. The aim of the paper is to present studies on the concept of cancer stem cells in endometrial cancer, especially those related to CD133 cells, which display stem-like properties.

Keywords: endometrial cancer, cancer stem cells, prominin-1, CD133 antigen

WSTĘP

Rak endometrium (*endometrial cancer*, EC) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych, cechującym się stale rosnącą zachorowalnością. Częstość jego występowania zwiększała się w ostatnich 10 latach o 1% na każdy rok i wynosi obecnie 79 przypadków na 100 000 kobiet zamieszkujących kraje europejskie. Mediana wieku w chwili rozpoznania to 62 lata⁽¹⁾. Rak błony śluzowej trzonu macicy zazwyczaj wykrywany jest we wczesnych stadiach zaawansowania, objawiając się najczęściej nieprawidłowym krwawieniem z narządu rodowego. Biologię EC odzwierciedla podział na dwa typy wg Bokhmana⁽²⁾ lub podział molekularny wg The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁽³⁾. Rokowanie dla pacjentek we wczesnym stadium zaawansowania choroby (I i II) jest na ogół dobre. Większość z nich może być skutecznie leczona operacyjnie w połączeniu lub bez połączenia z brachyterapią, teleterapią bądź chemioterapią⁽⁴⁾. Pięcioletnie całkowite przeżycie w EC w I stopniu zaawansowania wynosi 95%, a w stadium II – 69%⁽¹⁾. Niemniej jednak nawrót choroby obserwuje się u 13–15% pacjentek wysokiego ryzyka i u 3% pacjentek niskiego ryzyka. Rokowanie w przypadku nawrotów i w zaawansowanym stadium choroby (III lub IV) jest złe. Pięcioletnie przeżycie chorych, u których stwierdza się przerzuty nowotworowe, nie przekracza 15–17%⁽¹⁾.

Wyjaśnienia wielu zjawisk towarzyszących rozwojowi i progresji nowotworu, np. chemo- i radiooporności bądź czynnościowej heterogenności pomimo homogenności genetycznej, dostarcza model nowotworowych komórek macierzystych (*cancer stem cells*, CSCs)⁽⁵⁾.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnych poglądów na temat roli CSCs bądź macierzystopodobnych komórek nowotworowych w rozwoju i przebiegu raka błony śluzowej trzonu macicy.

MODEL NOWOTWOROWYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH (CSCs)

Coraz więcej dowodów wskazuje, że komórki nowotworowe wywodzą się z populacji komórek, które mają takie same własności biologiczne jak typowe dojrzałe komórki macierzyste. Koncepcja CSCs nie jest całkowicie nowa, jednak to właśnie w ciągu ostatnich dwóch dekad udało się zidentyfikować CSCs w kilku ludzkich nowotworach⁽⁶⁾.

Model CSCs zakłada, że nowotwory, podobnie jak zdrowa tkanka, składają się z komórek na różnych etapach dojrzewania, w tym również komórek CSCs. CSC to komórka o właściwościach komórki macierzystej szpiku, która nabyła mutację onkogeną i zyskała możliwość samoodnowy oraz różnicowania i jest przy tym odpowiedzialna za generowanie całej populacji komórek nowotworowych wraz z ich heterogenicznością, lekoopornością i inwazyjnością⁽⁷⁾. Komórki CSCs zidentyfikowano zarówno w białaczkach, jak i w guzach litych. Charakterystyczną cechą CSCs jest zdolność do samoodnowy, różnicowania i migracji z pierwotnej masy do naczyń krwionośnych oraz innych narządów⁽⁸⁾. Zdolność do samoodnawiania prowadzi do

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignancies in women in developed countries and it is characterized by a constantly increasing morbidity. The incidence of EC increased by 1% annually for the last 10 years and is currently estimated at 79 cases per 100,000 European women. Median age at diagnosis is 62 years⁽¹⁾. EC is usually detected at early stages, usually manifested by abnormal uterine bleeding. EC biology is reflected by the dualistic model proposed by Bokhman⁽²⁾ or molecular classification by The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁽³⁾.

Generally, the prognosis is good for patients at early stages (I and II). Most of these patients may be successfully treated surgically with or without brachytherapy, external beam radiotherapy or chemotherapy⁽⁴⁾. The total 5-year survival is 95% for stage I EC and 69% for stage II EC⁽¹⁾. However, recurrence is seen in 13–15% of high-risk patients and 3% of low-risk patients. Prognosis in recurrences and advanced stages (III and IV) is poor. The 5-year survival rates in patients with metastases do not exceed 15–17%⁽¹⁾.

The model of cancer stem cells (CSCs) explains many phenomena in tumor development and progression, e.g. chemo- and radioresistance or functional heterogeneity despite genetic homogeneity⁽⁵⁾.

The aim of this paper is to present current views on the role of CSCs or stem-like cancer cells in the development and course of EC.

CANCER STEM CELL (CSC) MODEL

Increasing evidence indicates that cancer cells originate from populations of cells showing the same properties as typical mature stem cells. Although the concept of CSCs is not entirely new, it was during the last two decades that CSCs were identified in a few human cancers⁽⁶⁾.

The CSC model assumes that tumors, like healthy tissue, are composed of cells at different stages of maturation, including CSC cells. CSC is a cell showing the properties of a bone marrow stem cell, which acquired an oncogenic mutation as well as the ability of self-renewal, and is responsible for generating the entire population of cancer cells along with their heterogeneity, drug resistance and invasiveness⁽⁷⁾. CSCs were identified in leukemias and solid tumors. The ability of self-renewal, differentiation and migration from the primary mass towards blood vessels and other organs is a characteristic feature of CSCs⁽⁸⁾. The ability of self-renewal generates highly-differentiated cells able to survive despite apoptotic signals⁽⁸⁾. Tumor development and survival are probably based on this phenomenon⁽⁹⁾. On the other hand, the ability of CSCs to migrate, induce angiogenesis and produce extracellular matrix plays a key role in metastasis formation⁽⁸⁾.

powstania komórek o dużym zróżnicowaniu, które są zdolne do przeżycia pomimo sygnałów apoptozy⁽⁸⁾. Zjawisko to jest prawdopodobnie podstawą rozwoju i utrzymywania się guza⁽⁹⁾. Z drugiej strony zdolność nowotworowych komórek macierzystych do migracji, ale także do indukcji angiogenezy i wytwarzania macierzy pozakomórkowej odgrywa kluczową rolę w tworzeniu przerzutów⁽⁸⁾. Dodatkowo, CSCs ze względu na swoją plastyczność słabo odpowiadają na chemioterapię⁽¹⁰⁾.

CSCs W EC

Pierwsza populacja CSCs została wyizolowana z ludzkiego guza piersi⁽¹¹⁾. Z kolei pierwsze dowody na istnienie CSCs w EC uzyskano dzięki badaniom na modelach mysich⁽¹²⁾. Szacuje się, że CSCs w EC stanowią 1,3–62,6% populacji guza nowotworowego⁽¹³⁾. Istnieją trzy hipotezy dotyczące powstania endometrialnych CSCs. Pierwsza hipoteza zakłada, że CSCs rozwijają się z dojrzałej komórki macierzystej, która pod wpływem mutacji genetycznych i zmian epigenetycznych ulega transformacji do CSCs⁽¹⁴⁾. Zgodnie z drugą hipotezą, która zyskuje coraz więcej zwolenników, powstanie CSCs jest wynikiem różnicowania się komórek zmienionych nowotworowo⁽¹⁴⁾. Trzecia hipoteza postuluje, że prekursorem CSCs są zróżnicowane komórki somatyczne endometrium, które nabywają zdolność do samoodnowy i plastyczności⁽¹⁰⁾.

MARKERY CSCs

Bez względu na „pochodzenie” istotną kwestią jest właściwa detekcja macierzystopodobnych komórek nowotworowych. W zależności od rodzaju guza, z którego pochodzą, CSCs posiadają różne markery powierzchniowe, takie jak CD24, CD44, CD55, CD133, CD117, ALDH1, SP. Większość markerów powierzchniowych jest wspólna dla wielu typów nowotworów złośliwych⁽¹⁴⁾. Markery te wykazują ekspresję nie tylko na CSCs, ale również na prawidłowych komórkach macierzystych, co zdecydowanie utrudnia identyfikację CSCs oraz opracowanie leków celowanych na te komórki. Najbardziej przydatna w identyfikacji CSCs okazała się glikoproteina CD133, znana również jako prominin-1 (PROM1). Marker ten został wykorzystany jako pierwszy do identyfikacji CSCs w EC. CD133 ulega ekspresji na zdrowych komórkach, takich jak np. progenitorowe komórki nabłonkowe, komórki brodawki nerkowej, gruczołu mlekowego i ślinianek, ale także na komórkach nowotworowych raka żołądka, prostaty, piersi, płuc, glejaków oraz EC⁽¹⁵⁾. Liczba komórek CD133 stanowi 10–20% całkowitej populacji komórek⁽¹⁶⁾. Glikoproteina CD133 składa się z podtypów CD133+ i CD133-. W EC wykazano większą proliferację komórek CD133+ niż CD133-. W jednym z badań przeanalizowano 113 próbek EC i stwierdzono, że komórki CD133+ charakteryzują się bardziej agresywną proliferacją, większą zdolnością do tworzenia kolonii i większą opornością na cisplatinę i paklitaksel w porównaniu z komórkami CD133-⁽¹⁷⁾. Ten potencjał do tworzenia guzów przez CSCs potwierdzono również w badaniach na zwierzętach. Myszom z obniżoną

Additionally, CSCs poorly respond to chemotherapy due to their plasticity⁽¹⁰⁾.

CSCs IN EC

First CSC population was isolated from human breast cancer⁽¹¹⁾. First evidence for CSCs in EC comes from studies in mice models⁽¹²⁾. It is estimated that CSCs account for 1.3–62.6% of tumor cell population in EC⁽¹³⁾. There are three hypotheses on the origin of endometrial CSCs. The first hypothesis is that CSCs arise from a mature stem cell, which undergoes transformation into CSCs as a result of genetic mutations and epigenetic changes⁽¹⁴⁾. According to the second, increasingly popular hypothesis, CSCs develop as a result of differentiation of neoplastically transformed cells⁽¹⁴⁾. The third hypothesis is that differentiated somatic endometrial cells which acquire the ability of self-renewal and plasticity are CSC precursors⁽¹⁰⁾.

CSC MARKERS

Regardless of the origin, proper detection of stem-like cancer cells is an important aspect. Depending on the type of tumor, CSCs have different surface markers, such as CD24, CD44, CD55, CD133, CD117, ALDH1, and SP. The majority of surface markers are common for many malignant types⁽¹⁴⁾. These markers are expressed not only on CSCs, but also on normal stem cells, which significantly hinders CSC identification and the development of therapies targeting these cells.

Glycoprotein CD133, also known as prominin-1 (PROM1), has proven most useful for identifying CSCs. This was the first marker used for identifying CSCs in EC. CD133 is expressed on healthy cells such as epithelial progenitor cells, renal papilla cells, mammary gland and salivary gland cells as well as on gastric, prostate, breast, and lung cancer cells, in gliomas, and EC⁽¹⁵⁾. CD133 cells account for 10–20% of the total cell population⁽¹⁶⁾.

Glycoprotein CD133 has two subtypes: CD133+ and CD133-. Higher proliferation of CD133+ vs. CD133- cells was demonstrated for EC. One study analyzed 113 EC samples and found that CD133+ cells exhibit more aggressive proliferation, increased colony-forming ability, and higher resistance to cisplatin and paclitaxel compared to CD133- cells⁽¹⁷⁾. This potential of CSCs to form tumors was also confirmed in animal studies. It was shown that CD133+ cells implanted in immunodeficient mice were able to generate primary tumors⁽¹⁷⁾. The role of CD133 as a marker for carcinogenic potential in EC cells was confirmed in several analyses^(18–20). It was also shown that CD133+ cells grow faster, are able to form more colonies, and have higher sphere-forming capacity than CD133- cells⁽²¹⁾. Spherical shape (sphericity) of cells contributes to higher tumorigenic potential⁽²²⁾.

odpornością wszczepiono komórki CD133+ i wykazano, że są one zdolne do generowania guzów pierwotnych⁽¹⁷⁾. Rola CD133 jako markera potencjału rakotwórczego w komórkach EC została potwierdzona w kilku analizach^(18–20). Udowodniono też, że komórki CD133+ rosną szybciej, mogą tworzyć więcej kolonii i częściej przybierają kształt kulisty niż komórki CD133–⁽²¹⁾. Kulisty kształt, czyli sferyczność komórek, wpływa na wyższą zdolność nowotworzenia⁽²²⁾.

Analiza immunohistochemiczna komórek EC wykazała, że przeżycie całkowite było gorsze w przypadku guzów z wysoką ekspresją CD133+ w porównaniu z guzami z niską ekspresją CD133+⁽²³⁾. Wskazuje to na bardziej agresywny przebieg choroby i gorsze rokowanie u chorych na EC z obecnością CD133+. Nadal brak jest jednak odpowiedzi, jakie ścieżki sygnalizacyjne lub cząsteczki są odpowiedzialne za ten efekt. Takie informacje mogłyby dać początek molekularnej terapii celowanej w EC. W celu wyjaśnienia mechanizmów molekularnych takiego zachowania się guzów z dużą ekspresją CD133 zastosowano technikę mikromacierzy DNA do oceny ekspresji genów w komórkach CD133+. Wykazano, że komórki CD133+ cechują się wyższą, w porównaniu z CD133–, ekspresją genów embrionalnych komórek macierzystych, takich jak Oct4, Sox-2 i Nanog, Cmyc. Geny te odpowiadają za pluripotencję i samoodnowę komórek, a komórki, które je posiadają, mają większy potencjał do tworzenia nowotworu oraz wykazują większą chemiooporność^(24,25). Badanie ekspresji Oct4 i Sox-2 pokazało, że stopień ekspresji Sox-2 był zależny od stopnia zróżnicowania histologicznego EC. Taka zależność nie zaistniała w przypadku Oct4⁽²⁶⁾. Inne badania wykazały, że chemiooporność i potencjał nowotworzenia komórek CD133+ mogą być również związane z ekspresją markera SP (frakcja populacji komórek bocznych) i ekspresją genów metyloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP-1)⁽²⁷⁾. Ponadto w komórkach CD133+ wykazano większą ekspresję genów łączonych z CSCs, takich jak *ALDH1* (dehydrogenaza aldehydowa 1, marker często wykrywany w komórkach CSC) i *IGF-1R* (insulinopodobny czynnik wzrostu, wskaźnik ryzyka dla EC) w porównaniu z CD133–⁽²⁴⁾. Komórki CD133+ wyodrębnione z EC cechują się wyższą opornością na cisplatynę, paklitaksel i doxorubicynę w porównaniu z CD133–⁽²⁸⁾. Dawka doxorubicyny eliminująca komórki CD133– okazała się niewystarczająca w przypadku komórek CD133+⁽²⁸⁾.

Wszystkie przeprowadzone do tej pory badania wskazują, że komórki CD133+ cechują się większą zdolnością do proliferacji, większą klonogennością, większym potencjałem nowotworzenia i większą chemioopornością. Komórki te mają zatem cechy CSCs, co sprawia, że marker CD133 jest użyteczny do identyfikacji nowotworowych komórek macierzystych – może być on nowym celem molekularnym w leczeniu EC⁽²⁸⁾. Mimo że glikoproteina CD133 wydaje się obiecującym markerem macierzystych komórek EC, to nadal trwają badania mające wyjaśnić, czy koncepcja CSCs odnosi się do EC, jakie są ich pochodzenie oraz rola w karcynogenezie w obrębie błony śluzowej macicy, a także wpływ na przebieg choroby. Finalnie może się to przyczynić do opracowania zindywidualizowanej i celowanej terapii tego coraz częściej występującego nowotworu.

EC cell immunohistochemistry showed worse total survival for tumors with high expression of CD133+ compared to tumors with low expression of CD133+⁽²³⁾. This indicates a more aggressive course of the disease and worse prognosis in patients with CD133+ EC. However, the signaling pathways or molecules responsible for this effect remain unknown. This information could enable targeted molecular therapy for EC.

DNA microarray technology for the assessment of gene expression in CD133+ cells was used to explain the molecular mechanisms underlying such behavior of tumors with high CD133 expression. It was demonstrated that CD133+ cells show higher expression of embryonic stem cell genes, such as Oct4, Sox-2 and Nanog, Cmyc, than CD133– cells. These genes are responsible for cellular pluripotency and self-renewal, and the cells with these genes show a greater potential for tumor formation and higher chemoresistance^(24,25). An analysis of Oct4 and Sox-2 expression showed that the level of Sox-2 expression depended on the degree of histological differentiation of EC. Such a relationship was not observed for Oct4⁽²⁶⁾.

Other studies showed that chemoresistance and tumorigenic potential of CD133+ cells may be also associated with marker expression in SP (side population fraction) and the expression of extracellular matrix metalloproteinases (MMP-1)⁽²⁷⁾. Furthermore, CD133+ cells were shown to exhibit higher expression of CSC-related genes, such as *ALDH1* (aldehyde dehydrogenase 1, a marker frequently detected in CSCs) and *IGF-1R* (insulin-like growth factor, a risk factor for EC) compared to CD133–⁽²⁴⁾.

CD133+ cells isolated from EC show higher resistance to cisplatin, paclitaxel and doxorubicin compared to CD133–⁽²⁸⁾. A dose of doxorubicin eliminating CD133– cells proved insufficient in the case of CD133+ cells⁽²⁸⁾.

All studies conducted to date indicate that CD133+ cells exhibit increased proliferative capacity, clonogenic potential, tumorigenicity, and chemoresistance. Therefore, these cells have CSC features, which makes the CD133 marker useful for identifying cancer stem cells – it may become a novel molecular target in EC therapy⁽²⁸⁾.

Although CD133 glycoprotein seems a promising marker for EC stem cells, there are still ongoing studies to explain whether the CSC concept refers to EC, identify their origin and their role in endometrial carcinogenesis as well as their effects on the course of the disease. This may ultimately contribute to the development of individualized, targeted therapy for this increasingly common cancer.

Conflict of interest

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

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356–387.
2. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10–17.
3. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.
4. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G et al.: Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3431–3441.
5. Scott JG, Dhawan A, Hjelmeland A et al.: Recasting the cancer stem cell hypothesis: unification using a continuum model of microenvironmental forces. *Curr Stem Cell Rep* 2019; 5: 22–30.
6. Tan BT, Park CY, Ailles LE et al.: The cancer stem cell hypothesis: a work in progress. *Lab Invest* 2006; 86: 1203–1207.
7. Ito T, Zimdahl B, Reya T: aSIRting control over cancer stem cells. *Cancer Cell* 2012; 21: 140–142.
8. Mancebo G, Sole-Sedeno JM, Pino O et al.: Prognostic impact of CD133 expression in endometrial cancer patients. *Sci Rep* 2017; 7: 7687.
9. Hubbard SA, Gargett CE: A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? *Reproduction* 2010; 140: 23–32.
10. Tang DG: Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res* 2012; 22: 457–472.
11. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM et al.: Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod* 2009; 80: 1136–1145.
12. Hubbard SA, Friel AM, Kumar B et al.: Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 8241–8248.
13. Giannone G, Attademo L, Scotto G et al.: Endometrial cancer stem cells: role, characterization and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2019; 11. pii: E1820.
14. Visvader JE, Lindeman GJ: Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755–768.
15. Vincent Z, Urakami K, Maruyama K et al.: CD133-positive cancer stem cells from Colo205 human colon adenocarcinoma cell line show resistance to chemotherapy and display a specific metabolomic profile. *Genes Cancer* 2014; 5: 250–260.
16. Kyo S, Kato K: Endometrial cancer stem cell as a potential therapeutic target. *Semin Reprod Med* 2015; 33: 341–349.
17. Rutella S, Bonanno G, Procoli A et al.: Cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the CD133 antigen in human endometrial tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4299–4311.
18. Park JY, Hong D, Park JY: Association between morphological patterns of myometrial invasion and cancer stem cell markers in endometrial endometrioid carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 123–130.
19. Elbasateeny SS, Salem AA, Abdelsalam WA et al.: Immunohistochemical expression of cancer stem cell related markers CD44 and CD133 in endometrial cancer. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 10–16.
20. Friel AM, Zhang L, Curley MD et al.: Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133 positive and negative endometrial cancer cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 147.
21. Sun Y, Yoshida T, Okabe M et al.: Isolation of stem-like cancer cells in primary endometrial cancer using cell surface markers CD133 and CXCR4. *Transl Oncol* 2017; 10: 976–987.
22. Park IK, Qian D, Kiel M et al.: Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423: 302–305.
23. Nakamura M, Kyo S, Zhang B et al.: Prognostic impact of CD133 expression as a tumor-initiating cell marker in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2010; 41: 1516–1529.
24. Kong FF, Li D, Yang H et al.: Preliminary identification of endometrial cancer stem cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490: 506–513.
25. Bokhari AA, Baker TM, Dorjbal B et al.: Nestin suppression attenuates invasive potential of endometrial cancer cells by downregulating TGF- β signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 69733–69748.
26. Pityński K, Banas T, Pietrus M et al.: SOX-2, but not Oct4, is highly expressed in early-stage endometrial adenocarcinoma and is related to tumour grading. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8189–8198.
27. Nakamura M, Zhang X, Mizumoto Y et al.: Molecular characterization of CD133+ cancer stem-like cells in endometrial cancer. *Int J Oncol* 2014; 44: 669–677.
28. Ding D, Liu HW, Chang YH et al.: Expression of CD133 in endometrial cancer cells and its implications. *J Cancer* 2017; 8: 2142–2153.

Tomasz Drewniak¹, Marta Stelmach², Kazimierz Pityński², Andrzej Stelmach¹

Aspekt urologiczny wytrzewienia miednicy mniejszej ze wskazań ginekologii onkologicznej

Urological aspect of pelvic exenteration for gynecologic oncologic indications

¹ Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Tomasz Drewniak, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 634 80 00, faks: +48 12 423 10 76, e-mail: tom Drew@vp.pl

¹ Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Branch in Krakow, Krakow, Poland

² Department of Gynecology and Oncology, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Tomasz Drewniak, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Branch in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 634 80 00, fax: +48 12 423 10 76, e-mail: tom Drew@vp.pl

Streszczenie

Nowotwory trzonu i szyjki macicy należą do najczęstszych nowotworów występujących u kobiet. Podstawową metodą terapii jest leczenie operacyjne, w razie potrzeby kojarzone z innymi metodami: radioterapią czy leczeniem systemowym. Mimo pierwotnie radykalnego leczenia u części pacjentek może dojść do nawrotu lub progresji choroby. O ile we wczesnych stadiach raka postępowanie jest stosunkowo proste i wiąże się z niższą umieralnością i mniejszymi powikłaniami, o tyle chirurgiczne leczenie nowotworów zaawansowanych i nawracających jest znacznie bardziej skomplikowane i często wymaga rozległych procedur. Operacja wytrzewienia miednicy polega na usunięciu niektórych albo wszystkich narządów miednicy. W przypadku raka przetrwałego lub nawracającego po początkowym leczeniu jest to operacja trudna, związana zwykle z wysokim odsetkiem powikłań pooperacyjnych i wyższą śmiertelnością okołoperacyjną. Daje jednak chorym szansę na wyleczenie, które bez interwencji chirurgicznej bywa niemożliwe. U starannie wybranych pacjentek może łagodzić objawy choroby podstawowej. Operacja wytrzewienia składa się z dwóch etapów: resekcji i rekonstrukcji. W trakcie rekonstrukcji odtwarza się ciągłość przewodu pokarmowego i dróg moczowych, a sposób rekonstrukcji – szczególnie w przypadku dróg moczowych – różni się w zależności od wielu czynników, omówionych w niniejszym artykule.

Słowa kluczowe: wytrzewienie, miednica mniejsza, rak szyjki macicy, egzenteracja

Abstract

Endometrial and cervical cancers belong to the most common neoplasms in women. Surgery is the primary treatment approach and may be combined with other methods, such as radiation or systemic therapy, if needed. Despite radical primary treatment, recurrence or disease progression may occur in some patients. Although the management is relatively simple and associated with lower mortality and complication rates in patients with early stage cancer, surgical treatment of advanced and recurrent tumors is much more complex and often requires extensive procedures. Pelvic exenteration involves removal of part or all of the pelvic organs. In the case of cancer that persists or recurs after primary treatment, the surgery is difficult and usually associated with high rates of postoperative complications and higher perioperative mortality. However, it gives patients a chance to survive, which may be impossible without surgical intervention. It can alleviate the symptoms of the underlying disease in carefully selected patients. Pelvic exenteration is performed in two stages: resection and reconstruction. During reconstruction, gastrointestinal and urinary tract continuity is reestablished, and the mode of reconstruction differs depending on many factors, especially in the case of the urinary tract, which will be discussed in this paper.

Keywords: exenteration, lesser pelvis, cervical cancer

WPROWADZENIE

Nowotwory ginekologiczne należą do najczęstszych nowotworów występujących u kobiet. Globalnie ryzyko zachorowania na raka szyjki i trzonu macicy w wieku 65 lat wynosi 2,2%. Nowotwory ginekologiczne stanowią 25% wszystkich nowotworów diagnozowanych u kobiet w wieku do 65 lat w krajach rozwijających się i 16% wśród kobiet w krajach rozwiniętych⁽¹⁾.

Rak trzonu macicy rozpoznawany jest częściej u kobiet starszych i otyłych. Ponad 80% przypadków pochodzi z endometrium (blony śluzowej macicy). Rak endometrium to najczęstszy rak narządów płciowych wśród kobiet w krajach rozwiniętych. Światowe ryzyko wystąpienia raka macicy u kobiety w wieku 65 lat wynosi 0,59%; w krajach rozwiniętych jest dwa razy większe niż w krajach rozwijających się⁽¹⁾. Podstawą leczenia raka endometrium jest operacyjne wycięcie narządu rodowego, w niektórych przypadkach skojarzone z radioterapią i leczeniem systemowym. Prognozy we wczesnym stadium choroby są dobre, a wiele pacjentek można wyleczyć za pomocą samej operacji. W chorobie zaawansowanej lub nawracającej rokowanie jest znacznie gorsze, a mediana ogólnego przeżycia wynosi 9–10 miesięcy^(2,3).

Rak szyjki macicy to drugi najczęstszy nowotwór ginekologiczny u kobiet do 65. roku życia i najczęstsza przyczyna śmierci z powodu nowotworów ginekologicznych na świecie. Częstość występowania raka szyjki macicy jest dwa razy wyższa w krajach rozwijających się, w których kobiety są diagnozowane w zaawansowanym stadium choroby⁽¹⁾. W ostatnich trzech dekadach stało się jasne, że głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest trwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV) – główne podtypy, odpowiedzialne za większość przypadków raka, to 16. i 18. Kobiety z rakiem szyjki macicy są leczone głównie chirurgicznie lub za pomocą chemioradioterapii; niewielka grupa pacjentek wymaga obu sposobów leczenia. We wczesnym stadium, przy małej objętości nowotworu, chirurgia i radioterapia wydają się równie skuteczne⁽⁴⁾, a chemioradioterapia przynosi lepsze efekty niż samo promieniowanie⁽⁵⁾. O ile we wczesnych stadiach raka postępowanie chirurgiczne jest stosunkowo proste i cechuje się niewielką ilością powikłań pooperacyjnych i niskim ryzykiem zgonu, o tyle leczenie chirurgiczne zaawansowanych i nawracających nowotworów złośliwych jest znacznie bardziej skomplikowane i często wymaga rozległych procedur, włącznie z całkowitym wytrzewieniem. Główny czynnik prognostyczny pod względem kontroli miejscowej i przeżycia długoterminowego to resekcja guza z histologicznie ujemnymi marginesami (R0)⁽⁶⁾. U chorych, które nie mają przerzutów odległych oraz akceptują zakres operacji i wytworzenie przetoki kałowej, przetoki moczowej lub obu, wytrzewienie miednicy jest podstawowym sposobem leczenia. Obejmuje wybrane albo wszystkie narządy miednicy, w tym końcowy odcinek jelita grubego, pęcherz moczowy i narządy rozrodcze; możliwa jest też resekcja pętli jelita cienkiego. Rekonstrukcja obejmuje drogi moczowe, drogi oddawania stolca, dno miednicy i pochwę.

INTRODUCTION

Gynecologic tumors belong to the most common female malignancies. The global risk of cervical and endometrial cancer in women aged 65 years is 2.2%. Gynecologic tumors account for 25% of all neoplasms diagnosed in women aged up to 65 years in developing countries compared to 16% in developed ones⁽¹⁾.

Endometrial cancer is more common in older and obese women. More than 80% of cases arise in the endometrium (the lining of the uterus). Endometrial cancer is the most common cancer of the female reproductive system in developed countries. The worldwide risk of developing cancer of the uterus by the age of 65 is 0.59%; this rate is twice as high in developed compared with developing countries⁽¹⁾. The treatment of endometrial cancer is based on hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, combined in some cases with radiation and systemic therapy. Early stage of the disease is associated with good prognosis, and many patients may be cured with surgery alone. The prognosis is significantly worse in advanced or recurrent disease, with median overall survival of 9–10 months^(2,3).

Cervical cancer is the second most common gynecologic cancer in women up to 65 years of age and the most common cause of death due to gynecologic cancer globally. The incidence of cervical cancer is twice as high in developing countries, where women are diagnosed in an advanced stage of the disease⁽¹⁾. In the last three decades, it has become clear that persistent infection with human papilloma virus (HPV) is the main risk factor of cervical cancer, with subtypes 16 and 18 being responsible for most cases. Women with cervical cancer are mainly treated with surgery or chemotherapy; a small group of patients require both treatment modes. At an early stage, when the tumor volume is small, surgery and radiation therapy seem equally effective⁽⁴⁾, and chemoradiation is more effective than radiation alone⁽⁵⁾. While in the early stages of cancer surgical management is relatively simple and associated with low rates of postoperative complications and low risk of mortality, surgery in advanced and recurrent malignancies is much more complex and often requires extensive procedures, including total pelvic exenteration. Tumor resection with histologically negative margins (R0) is the main prognostic factor for local control and long-term survival⁽⁶⁾. In the case of patients without distant metastases, who accept the extent of surgery and formation of fecal and/or urinary fistula, pelvic exenteration is the primary treatment method. It involves resection of selected or all pelvic organs, including terminal colon, urinary bladder and reproductive organs; small bowel loop resection is also possible. Reconstruction involves restoring the urinary tract, fecal tract, pelvic floor and vagina.

Pelvic exenteration was first performed by Brunschwig in 1948. In the last few decades, the development of pelvic

Pierwszą operację opisał Brunshwig w 1948 roku. W kilku ostatnich dekadach rozwój technik resekcji i rekonstrukcji miednicy doprowadził do znacznego spadku częstości powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej oraz do poprawy wyników leczenia – ocenianych na podstawie czasu do wznowy, przeżywalności całkowitej i zależnej od nowotworu⁽⁶⁻¹²⁾. Wynika to nie tylko z doskonalenia techniki operacyjnej, lecz także z postępu w sposobie prowadzenia chorych po zabiegach w ramach oddziałów intensywnej terapii i lepszej oceny zaawansowania miejscowego choroby nowotworowej w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna)⁽¹³⁾. Jednak wskaźniki powikłań w okresie około- i pooperacyjnym pozostają wysokie ($\geq 50\%$). Dzięki nowym sposobom postępowania okołoperacyjnego śmiertelność związana z leczeniem spadła do mniej niż 10%, a przeżycie pięcioletnie wzrosło z 40% do 50% u chorych z zaawansowanym nowotworem złośliwym miednicy mniejszej⁽⁶⁾. Rekonstrukcja miednicy po rozległej chirurgicznej resekcji nowotworu narządów płciowych stawia przed lekarzem wiele wyzwań. Pusta miednica („martwa przestrzeń” miednicy) prowadzi do niedrożności jelit i powstawania krwiaków, ropni czy stanów zapalnych. Najczęstszym wskazaniem do wytrzewienia jest rak szyjki macicy, który utrzymuje się po leczeniu pierwotnym lub stanowi nawrót⁽⁶⁾. Celem operacji powinna być resekcja całego guza wykonana z intencją wyleczenia.

W zależności od zakresu zabiegu wyróżnia się:

- wytrzewienie przednie – usunięcie narządu rodowego (z możliwością poszerzenia o resekcję pochwy i krocza) i pęcherza moczowego z cewką moczową lub bez cewki, z nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu przez wstawkę z jelita krętego albo wszczępieniem moczowodów w skórę;
- wytrzewienie tylne – usunięcie narządu rodowego (z możliwością resekcji krocza i pochwy) oraz dystalnego odcinka jelita grubego, obejmującego odbytnicę i u niektórych chorych kanał odbytu oraz końcowy odcinek esicy, z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego lub wytworzeniem końcowej kolostomii;
- wytrzewienie całkowite, obejmujące oba powyższe^(14,15).

ASPEKT UROLOGICZNY WYTRZEWIENIA MIEDNICY MNIEJSZEJ

Anatomicznie narząd rodny, odbytnica i esica sąsiadują z narządami układu moczowego i ich unerwieniem, dlatego uszkodzenia układu moczowego są najczęstszymi uszkodzeniami w trakcie zabiegów ginekologicznych. Uszkodzenia moczowodu stwierdza się w przypadku 1–2% zabiegów ginekologicznych i stanowią one do 70% wszystkich uszkodzeń^(16,17). W chirurgii miednicy mniejszej układ moczowy jest narażony z powodu zaawansowanych miejscowo nowotworów jelita grubego, nasilonych chorób zapalnych jelita, przebytego napromieniania, obecności zwłóknień lub zrostów, wcześniejszego leczenia operacyjnego w obrębie miednicy i radykalnej limfadenektomii miedniczej. Najczęstszymi powikłaniami chirurgicznymi wytrzewienia

resection and reconstruction techniques has led to a significant decrease in the incidence of complications and perioperative mortality as well as improved treatment outcomes assessed based on time to recurrence, total survival and cancer-dependent survival⁽⁶⁻¹²⁾. This results not only from the improvement of surgical techniques, but also from advances in the postoperative management of patients in intensive care units, and improved local staging using diagnostic imaging (computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography)⁽¹³⁾. Nevertheless, peri- and postoperative complication rates remain high ($\geq 50\%$). New methods for the perioperative management allowed for 10% reduction in treatment-associated mortality and 5-year survival improvement from 40% to 50% in patients with advanced pelvic malignancy⁽⁶⁾. Pelvic reconstruction after extensive resection of gynecologic cancer poses many challenges for the doctor. An empty pelvis (pelvic dead space) leads to intestinal obstruction and formation of hematomas, abscesses or inflammation. Persistent or recurrent cervical cancer after primary treatment is the most common indication for exenteration⁽⁶⁾. Curative resection of the entire tumor should be the goal of surgery.

The following types of exenteration are distinguished depending on the surgical extent:

- anterior exenteration – removal of all reproductive organs (with possible resection of vagina and perineum) and the bladder with or without urethra, with suprapubic urinary diversion using an ileal conduit or by implantation of the ureters into the skin;
- posterior exenteration – removal of all reproductive organs (with possible resection of vagina and perineum) and distal large bowel segment, including the rectum and, in some patients, the anal canal, and the terminal segment of the sigmoid colon, with gastrointestinal – GI continuity restoration or formation of an end colostomy;
- total exenteration involving both above described options^(14,15).

UROLOGICAL ASPECT OF PELVIC EXENTERATION

Anatomically, the reproductive organ, the rectum and the sigmoid colon lie close to the urinary system; therefore, urinary tract damage is the most common injury during gynecologic procedures. Ureteral injuries occur in 1–2% of gynecologic procedures and account for up to 70% of all injuries^(16,17). In pelvic surgery, the urinary tract is exposed due to locally advanced colorectal cancers, severe inflammatory bowel diseases, past irradiation, the presence of fibrosis or adhesions, previous pelvic surgery, and radical pelvic lymphadenectomy. Bleeding, bowel and ureteral damage and perioperative death are the most common complications of exenteration. The incidence of complications depends on the organization of the hospital (there are centers

są krwawienie, urazy jelit i moczowodów oraz zgony okołooperacyjne. Częstość występowania powikłań zależy od organizacji szpitala (istnieją ośrodki specjalizujące się w wytrzewieniu) i doświadczenia chirurga, a także od wieku chorego (poniżej 65. roku życia ryzyko jest mniejsze). Osobne zagadnienie stanowi decyzja o sposobie odprowadzenia moczu w przypadku wytrzewienia całkowitego lub przedniego. Do czynników wpływających na wybór metody odprowadzenia moczu należą: radykalność zabiegu wytrzewienia miednicy (radykalna czy paliatywna), żywotność jelit (często stan po radiochemioterapii), ocena wydolności nerek (włączenie jelita w układ moczowy), stan chorego przed zabiegiem (odżywienie, choroby współistniejące), utrata krwi w trakcie zabiegu (odsetek powikłań zwiększa się statystycznie przy utracie powyżej 500 ml), preferencje pacjenta oraz umiejętności i doświadczenie chirurga⁽¹⁵⁾. Najprostszym sposobem odprowadzenia moczu po wytrzewieniu miednicy jest wszczepienie moczowodów w skórę, często stosowane w operacjach paliatywnych. Wiąże się to z koniecznością utrzymywania sond w moczowodach, by nie zęwały się one na poziomie powięzi powłok brzucha, które mają tendencję do zaciskania moczowodu. Opisana metoda daje najniższą jakość życia, ale jest też najmniej obciążająca – z powodu zachowania ciągłości przewodu pokarmowego i uniknięcia zaburzeń metabolicznych związanych z włączeniem odcinka dróg pokarmowych w układ moczowy^(15,17). Najczęściej do odprowadzenia moczu używa się wstawek jelitowych z jelita biodrowego, wyłączonych na krezce jelitowej około 20 cm przed zastawką Bauhina, z wszczepieniem moczowodów do bliższego końca i wszczepieniem do skóry dalszego końca wstawki w postaci urostomii (bez trzymania moczu) nad prawym talerzem biodrowym⁽¹⁷⁾. Metodę jako pierwszy opisał Bricker w 1950 roku⁽¹⁸⁾. Wszczepienia moczowodów do wstawki jelitowej dokonuje się na sondach mono J według Wallace'a I lub II albo według Nesbita zaotrzewnowo. Wstawka jelitowa ma istotną przewagę nad wszczepieniem moczowodów w skórę, ponieważ nie ulega zęwężeniu na poziomie powięzi i może być zaopatrzona tylko workiem stomijnym. W wytrzewieniach przednich można odprowadzić moczu za pomocą ortotopowych pęcherzy jelitowych z jelita biodrowego (operacje według Hautmanna lub Studera) bądź z jelita biodrowego i kątnicy (operacje Mainz pouch II, Miami)^(19,20). Kwalifikowanie chorych do wytworzenia pęcherza jelitowego powinno być zgodne z wytycznymi. Choć pacjent nie ma przetok i oddaje moczu przez cewkę, rehabilitacja zwieracza trwa długo (około 6–12 miesięcy), a włączenie w drogi moczowe około 70 cm jelita wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, które chory musi kontrolować. Ponadto pacjent musi być odpowiednio zdeterminowany, a także mieć prawidłową wydolność nerek i wątroby oraz dobrą wydolność ogólną. Przeciwwskazaniem są stany zapalne jelit. Czynniki istotne dla powodzenia zabiegu rekonstrukcji dróg moczowych to: zespolenia moczowodowo-jelitowe (powinny być szerokie, bez mechanizmu przeciwodpływowego), dobre unaczynienie wyłączanego jelita

specialized in exenteration) and surgeon's experience as well as patient's age (the risk of complications is lower in patients under 65 years of age).

Decision on the mode of urinary diversion in total or anterior exenteration is a separate issue. Factors affecting the choice of method for urinary diversion include: radicality of pelvic exenteration (radical or palliative), bowel viability (a frequent status after chemoradiotherapy), an assessment of renal efficiency (bowel inclusion in the urinary tract), preoperative patient's condition (nutritional status, comorbidities), intraoperative blood loss (complication rates are statistically increased in the case of blood loss >500 mL), patient's preferences as well as surgeon's skills and experience⁽¹⁵⁾.

Implantation of ureters into the skin, which is often used in palliative surgeries, is the simplest method for urinary diversion after pelvic exenteration. This is associated with the need to place stents in the ureters to prevent their stricture at the level of fascia of the abdominal walls, which tend to compress the ureters. The described method is associated with the lowest quality of life, but is also least intrusive due to the maintained GI continuity and the possibility to avoid metabolic disorders associated with the inclusion of GI segments into the urinary tract^(15,17).

Ileal conduits, which are excluded on the small bowel mesentery about 20 cm from the Bauhin's valve, with ureter implantation into the proximal end of the conduit in the form of urostomy (incontinent) above the right iliac plate, are most often used for urinary diversion⁽¹⁷⁾. The method was first described by Bricker in 1950⁽¹⁸⁾. Implantation of ureters into the ileal conduit is performed using mono J stents according to Wallace I or II technique or through a retroperitoneal approach according to Nesbit. Ileal conduit has a significant advantage over the implantation of ureters into the skin as it does not stricture at the level of the fascia and can be fitted with only an ostomy bag. In anterior exenteration, urine can be drained using an orthotopic ileal bladder made of the ileum (Hautmann or Studer surgery) or the ileum and the cecum (Mainz pouch II, Miami)^(19,20).

Qualification of patients for an ileal bladder should follow the guidelines. Although the patient has no fistulas and passes urine through the urethra, sphincter rehabilitation is long (about 6–12 months), and the inclusion of about 70 cm of the intestine into the urinary tract is associated with metabolic disorders, which must be controlled by the patient. Furthermore, the patient needs to be appropriately determined as well as have normal renal and hepatic function and good general efficiency. Inflammatory bowel diseases are a contradiction.

Factors important for successful urinary tract reconstruction include uretero-intestinal anastomoses (which should be wide and with no anti-reflux mechanism), good vascularization of the excluded bowel segments (backlighting the mesentery to identify vessels during dissection), and "bleeding ureter" (laving a large amount of periureteral tissue).

(podświetlenie krezki w celu identyfikacji naczyń w trakcie preparatyki) i „krwawiący moczowód” (pozostawienie dużej ilości tkanki okołomoczowodowej). Należy unikać koagulacji przy preparatyce moczowodu. Zespoleń można wykonywać różnymi technikami – przykładowo koniec do boku wstawki jelitowej, według Wallace’a I lub Nesbita.

W nadzorze nad chorymi z pęcherzem jelitowym konieczne są: regularna kontrola mikrobiologiczna moczu, profilaktyka nietrzymania moczu i przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek, okresowa ocena skuteczności oddawania moczu i ocena zalegania moczu po mikcji (badanie ultrasonograficzne, cystoskopia). U pacjentów ze znaczącym zaleganiem moczu niezbędne jest okresowe samocewnikowanie; zatrzymanie moczu po wytworzeniu pęcherza jelitowego występuje nawet u 50% kobiet. Profilaktyka zmian metabolicznych po włączeniu jelita w drogi moczowe wymaga pozostawienia 20 cm jelita biodrowego przed zastawką Bauhina (gdzie wchłaniają się kwasy żółciowe), okresowej kontroli równowagi kwasowo-zasadowej, stężenia elektrolitów i witaminy B₁₂ oraz stałej alkalizacji.

Usunięcie pęcherza moczowego z następowym odprowadzeniem moczu to najtrudniejszy zabieg w urologii. Odsetek powikłań jest wysoki (30%), ale w większości są to powikłania 1. i 2. stopnia. Mogą występować do 20 lat od zabiegu, a chory wymaga nadzoru do końca życia. Duża liczba wykonanych zabiegów, właściwy wybór pacjentów, udział pacjenta w decydowaniu o rodzaju odprowadzenia moczu, dobra technika operacyjna, opieka przed- i pooperacyjna oraz uważny nadzór onkologiczny są niezbędnymi warunkami zmniejszenia odsetka powikłań i uzyskania dobrego wyniku czynnościowego i onkologicznego.

Historycznie Brunshwig (1948) w opisie wytrzewienia miednicy zaproponował wszczepienie moczowodów do esicy, ale takie postępowanie jest związane ze znacznym odsetkiem odmiedniczkowych zapaleń nerek, biegunkami, zaburzeniami elektrolitowymi i zwiększoną zapadalnością na raka esicy. Prawie dekadę wcześniej Bricker (1940) opisał wytworzenie osobno stomii na esicy i urostomii z jelita biodrowego z wszczepieniem do wstawki jelitowej moczowodów. Obecnie, w celu poprawy jakości życia chorych, proponuje się nowe sposoby odprowadzenia moczu po wytrzewieniu miednicy, do których należy proponowana przez Cartera i wsp. *double-barrelled wet colostomy* (DBWC)⁽²¹⁾. W porównaniu odprowadzenia moczu i stolca osobno (dwie stomie) z jedną stomią według techniki DBWC nie wykazano różnic w częstości powikłań ze strony dróg moczowych, za to u pacjentów z jedną stomią nastąpiła znaczna poprawa jakości życia.

Trzeba zaznaczyć, że postępowanie powinno być dobrane indywidualnie, w zależności od stanu chorego (stan sprawności – *performance status*, *Karnofsky score*), przebiegu zabiegu wytrzewienia miednicy (R0, utrata krwi), przewidywanego czasu przeżycia i prognozowanej jakości życia pacjenta. Powikłania związane z odprowadzeniem moczu po wytrzewieniu są najczęstsze i dotyczą co najmniej co trzeciego chorego. W decyzji o odprowadzeniu moczu

Coagulation should be avoided during ureteral dissection. Anastomoses can be performed using various techniques, such as end-to-side (of the ileal conduit), e.g. using Wallace I or Nesbit technique.

Regular urinary microbiological monitoring, prevention of urinary incontinence and chronic pyelonephritis, periodic assessment of voiding effectiveness and post-void residual urine (ultrasonography, cystoscopy) are key elements of surveillance of patients with ileal bladder. Patients with significant post-void residual urine require periodic self-catheterization; urinary retention is observed in up to 50% of women with ileal bladder. In order to prevent metabolic diseases after bowel incorporation into the urinary tract, 20 cm of the ileum before the Bauhin’s valve (where bile acids are absorbed) should be left, as well as periodic monitoring of acid-base balance, electrolyte and vitamin B₁₂ levels, and permanent alkalization should be performed.

Cystectomy followed by urine diversion is the most difficult urological procedure. Although complication rates are high (30%), these are mostly grade 1 and 2 complications. They may occur for up to 20 years after the procedure, and the patient requires life-time surveillance. A large number of performed procedures, proper choice of patients, patient’s involvement in decision making about the type of urinary diversion, good surgical technique, pre- and postoperative care as well as careful oncological supervision are necessary conditions for reducing complication rates and achieving good functional and oncological outcomes.

In his historical description of pelvic exenteration, Brunshwig (1948) proposed implantation of ureters into the sigmoid colon; however, this approach is associated with high rates of pyelonephritis, diarrhea, electrolyte imbalance and increased incidence of sigmoid cancer. Almost a decade earlier, Bricker (1940) described an isolated sigmoid colon as a conduit and an ileal urostomy with implantation into the ileal conduit of the ureters. Currently, new methods for urinary diversion after pelvic exenteration, such as double-barrelled wet colostomy (DBWC) proposed by Carter et al., are offered to improve the quality of life of patients⁽²¹⁾. A comparison of separate urinary and fecal diversion (two stomas) and a single stoma (DBWC) showed no differences in urinary complication rates and significantly improved quality of life in patients with a single stoma.

It should be noted that the treatment should be selected individually, depending on patient’s performance status (Karnofsky score), the course of pelvic exenteration (R0, blood loss), expected survival time and the patient’s predicted quality of life. Complications associated with urinary diversion after pelvic exenteration are common and occur in about one in three patients. Previous radiation therapy (dose) as well as intraoperative assessment of bowel and ureter viability should be considered when deciding on urinary diversion. Bricker’s ileal conduit is the most common

należy uwzględnić wcześniejszą radioterapię (dawka), a także śródzabiegową ocenę żywotności jelit i moczowodów. Najczęstszym odprowadzeniem moczu jest *ileal conduit* – wstawka jelitowa wykonana metodą Brickera. DBWC zaś – według najnowszych badań – może być alternatywą poprawiającą jakość życia pacjentów po wytrzewieniu⁽¹⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Główne działania zmierzające do redukcji odsetka powikłań w wytrzewieniu miednicy to właściwa kwalifikacja do zabiegu, skrócenie czasu operacji (zależne od techniki zabiegu), zmniejszenie utraty krwi (również zależne od techniki) i zaplanowanie postępowania na podstawie badań obrazowych wraz z radiologiem. Istotne są także: konsultacje przedoperacyjne (radiolog, chirurg, urolog, ginekolog), rutynowe cewnikowanie moczowodów, dren do odbytnicy (zwłaszcza w nawrotach raka po radioterapii), śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne w celu precyzyjnej lokalizacji guza, przedzabiegowa selektywna embolizacja naczyń i okresowa analiza wyników zabiegów wytrzewienia miednicy. Należy podkreślić, że chirurgiczne leczenie powikłań wytrzewienia wymaga szczególnej staranności i wprawy. Wszyscy chirurdzy muszą znać zasady rozpoznawania, prewencji i leczenia głównych przyczyn zgonów. Konieczna jest ponadto dokładna znajomość anatomii oraz aktualnych danych klinicznych o najskuteczniejszych metodach operacyjnych. Obecnie terapia miejscowo zaawansowanych nowotworów złośliwych rozwijających się w miednicy mniejszej jest leczeniem skojarzonym, planowanym przez zespół interdyscyplinarny, który tworzą chirurg, ginekolog, urolog, onkolog i radioterapeuta. Dotyczy to zarówno skojarzonego postępowania onkologicznego, jak i techniki chirurgicznej czy rekonstrukcyjnej. Odpowiedni dobór chorych, kwalifikacja w zespole multidyscyplinarnym, doświadczony zespół chirurgiczny wraz z właściwą opieką około- i pooperacyjną stwarzają największą szansę na powodzenie leczenia⁽²²⁾. Kwalifikację i leczenie należy prowadzić w ośrodkach referencyjnych, o dużym doświadczeniu chirurgicznym, z udziałem lekarzy wymienionych specjalności. Postęp, jaki dokonał się w wytrzewieniu miednicy w ostatnim półwieczu, doprowadził do znacznego spadku częstości powikłań i zgonów pooperacyjnych, a także znacząco poprawił przeżycia całkowite i bezobjawowe. Wynika to z trzech aspektów: doskonalenia techniki chirurgicznej, poprawy prowadzenia pacjentów w okresie pooperacyjnym w warunkach oddziałów intensywnej terapii oraz zdecydowanie lepszej oceny przedoperacyjnej w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna) na etapie kwalifikacji.

Konflikt interesów

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

urinary diversion. According to latest research, DBWC may be an alternative used to improve the quality of life in patients after exenteration⁽¹⁵⁾.

CONCLUSION

The main measures aimed to reduce complication rates after pelvic exenteration include proper qualification for the procedure, reduction of surgical duration (depending on the technique used), reduction of blood loss (also depending on the technique used), and planning the management with a radiologist based on diagnostic imaging. Preoperative consultations (radiologist, surgeon, urologist, gynecologist), routine ureteral catheterization, rectal drainage (especially in recurrent cancer after radiation therapy), intraoperative ultrasonography for precise tumor location, preoperative selective vessel embolization, and periodic analysis of pelvic exenteration outcomes are also important. It should be emphasized that surgical treatment of complications after exenteration requires special care and skills. All surgeons should be familiar with diagnostic, preventive and therapeutic guidelines for the main causes of mortality. Furthermore, detailed knowledge of the anatomy and current clinical data on the most effective surgical approaches is needed. At present, combined therapy, planned by an interdisciplinary team, including a surgeon, gynecologist, urologist, oncologist and radiotherapist, is used in locally advanced pelvic malignancies. This applies to both combined anticancer treatment and surgical or reconstructive techniques. Appropriate selection of patients, qualification by a multidisciplinary team, an experienced surgical team with proper peri- and postoperative care create the greatest chance for successful treatment⁽²²⁾. Qualification and treatment should be conducted in reference centers with extensive surgical experience, with the participation of the above-mentioned specialists. Advances in pelvic exenteration in the last half-century have led to a significant reduction in the incidence of postoperative complications and mortality, and has significantly improved overall and asymptomatic survival. This is due to three aspects: improved surgical techniques, improved postoperative patient management in an intensive care setting as well as significantly better preoperative imaging assessment (computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography) at the stage of qualification.

Conflict of interest

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

Piśmiennictwo / References

1. The Global Cancer Observatory (GCO) 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD et al.: Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 364–367.
3. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902–3908.
4. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L et al.: Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 199–205.
5. Green J, Kirwan J, Tierney J et al.: Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002225.
6. Höckel M, Dornhöfer N: Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol* 2006; 7: 837–847.
7. Brunschwig A: Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948; 1: 177–183.
8. Höckel M: Laterally extended endopelvic resection (LEER) – principles and practice. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (2 Suppl): S13–S17.
9. Lawhead RA Jr, Clark DG, Smith DH et al.: Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecologic malignancies: a 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1972–1981). *Gynecol Oncol* 1989; 33: 279–282.
10. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS et al.: Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1027–1034.
11. Stanhope CR, Webb MJ, Podratz KC: Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 897–909.
12. Symmonds RE, Pratt JH, Webb MJ: Exenterative operations: experience with 198 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 907–918.
13. Meads C, Davenport C, Matysiak S et al.: Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *BJOG* 2014; 121: 398–407.
14. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V et al.: Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 2012; 21: e59–e66.
15. Wicherek Ł, Kojs Z, Bręborowicz GH (eds.): *Ginekologia onkologiczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2019.
16. Taneja SS, Shah O: *Taneja's Complications of Urologic Surgery. Diagnosis, Prevention, and Management*. 5th ed., Elsevier, 2018: section VIII, IX, X.
17. Scott McDougal W, Wein AJ, Kavoussi LR et al.: *Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition Review*. Elsevier, Philadelphia 2016.
18. Bricker EM: Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950; 30: 1511–1521.
19. Gross T, Meierhans Ruf SD, Meissner C et al.: Orthotopic ileal bladder substitution in women: factors influencing urinary incontinence and hypercontinence. *Eur Urol* 2015; 68: 664–671.
20. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC et al.: Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006; 24: 305–314.
21. Yazici S, Tonyali S, Bozaci AC et al.: Urinary and fecal diversion following pelvic exenteration: comparison of double-barrelled and plain wet colostomy. *Urol J* 2018; 15: 290–294.
22. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F et al.: Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 64–68.

List of Reviewers 2019/Lista Recenzentów w 2019 roku

Serdecznie dziękujemy wszystkim Recenzentom, którzy w 2019 roku wspierali nasze pismo, dbając o jakość prac publikowanych w „Current Gynecologic Oncology”.

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

Marta Bałajewicz-Nowak

Tomasz Banaś

Paweł Basta

Paweł Blecharz

Krzysztof Cendrowski

Piotr Chłosta

Anita Chudecka-Głaz

Anita Cymbaluk-Płoska

Marek Dziechciowski

Diana Hodorowicz-Zaniewska

Monika Kabzińska-Turek

Kazimierz Karolewski

Dagmara Klasa-Mazurkiewicz

Tomasz Kluz

Paweł Knapp

Juliusz Kobierski

Artur Ludwin

Inga Ludwin

Anna Markowska

Tomasz Milewicz

Kazimierz Pityński

Marta Stelmach

Joanna Szpor

Rafał Tarkowski

Katarzyna Wójcik-Krowiranda

Agnieszka Wrona-Cyranowska

Dariusz Wydra

Joanna Wysocka

Wojciech Wysocki

Kamil Zalewski

Jung-Woo Park

Received: 05.12.2019

Accepted: 18.12.2019

Published: 31.12.2019

Two cases of malignant peritoneal mesothelioma without asbestos exposure

Dwa przypadki złośliwego międzybłoniaka otrzewnej bez ekspozycji na działanie azbestu w wywiadzie

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

Correspondence: Jung-Woo Park, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea, tel.: +82 51 240 5090, fax: +82 52 244 9553, e-mail: mdpjw1216@gmail.com

Abstract

Malignant peritoneal mesothelioma is a rare disease and usually develops in individuals aged between 50 and 69 years. Exposure to asbestos is reported in 80% of cases of pleural mesothelioma, but in peritoneal type such an exposure is noted in only 8% of cases. Prognosis is poor for mesothelioma with a median survival of <1 year. Here, we report two cases of malignant peritoneal mesothelioma without history of exposure to asbestos.

Keywords: malignant peritoneal mesothelioma, peritoneal malignancy, surgical treatment

Streszczenie

Złośliwy międzybłoniak otrzewnej jest rzadką chorobą i zwykle rozwija się u osób w wieku od 50 do 69 lat. Ekspozycję na azbest odnotowano u 80% chorych z międzybłoniakiem opłucnej i jedynie u 8% z międzybłoniakiem otrzewnej. Rokowanie jest złe, a mediana przeżycia wynosi <1 rok. W pracy przedstawiamy dwa przypadki złośliwego międzybłoniaka otrzewnej bez narażenia na działanie azbestu w wywiadzie.

Słowa kluczowe: złośliwy międzybłoniak otrzewnej, nowotwór otrzewnej, leczenie chirurgiczne

INTRODUCTION

Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is an extremely rare disease, with approximately 250–500 cases annually in the United States⁽¹⁾. Although the etiology of mesothelioma is not yet fully understood, it has been associated with industrial pollutants and mineral exposures^(2,3). The most common carcinogen that leads to the development of pleural mesothelioma is asbestos, with approximately 80% of cases associated with asbestos exposure^(4,5). Although a strong relationship between asbestos exposure and development of pleural mesothelioma has been shown, such a strong relationship has not been found with MPM. The most common initial complaint is abdominal distension, followed by nonspecific abdominal pain. Patients also often complain of nausea, weight loss, satiety, and fever of unknown origin. Due to the vague and nonspecific nature of its symptoms, serum marker levels, and radiologic imaging findings, MPM is difficult to diagnose⁽⁶⁾. As a result of the delay in the onset of patient's symptoms and diagnosis, most MPMs spread throughout the abdominal cavity. Here, we report two cases of MPM without exposure to asbestos.

CASE PRESENTATION

Case 1

A 27-year-old woman (gravida 0, para 0) presented to our hospital with abdominal distension and weight loss of 10 kg in 2 months. The patient had no underlying diseases and no history of asbestos exposure. Blood test results showed slightly increased CA-125 levels to 77 U/mL (normal range, 0–35) and normal other tumor marker levels. In the initial abdominal computed tomography (CT), a large amount of ascites was noted in the pelvic cavity, and multiple growing papillary lesions with solid portion around both adnexa and enhanced nodules along some peritoneum

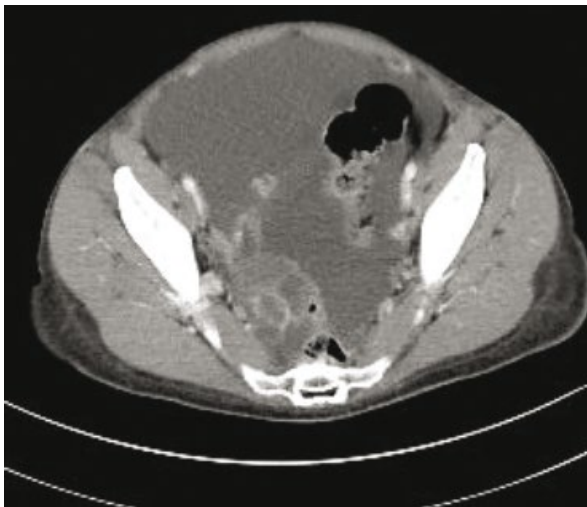


Fig. 1. APCT shows a large amount of ascites, multiple growing papillary lesions with solid portion around both adnexa and enhanced nodules along some peritoneum

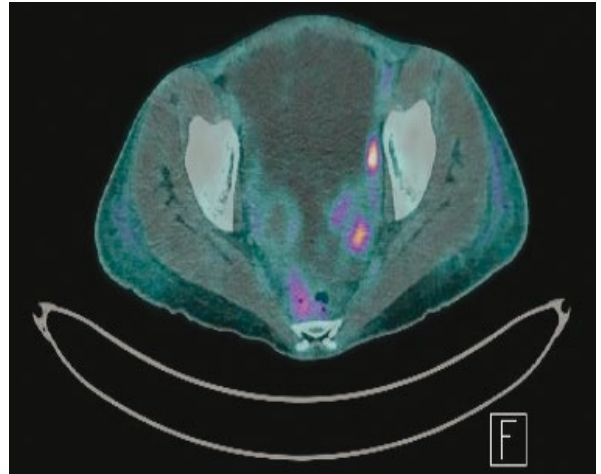


Fig. 2. PET-CT shows cystic masses with hypermetabolic solid portion in the pelvic cavity

along the peritoneum were observed (Fig. 1). Chest CT showed pleural effusion in both lungs and no other specific findings. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed cystic masses with hypermetabolic solid portion in the pelvic cavity (Fig. 2). The cytologic findings of ascites and pleural fluid were consistent with malignant mesothelioma. The patient underwent optimal cytoreductive surgery; total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and bilateral pelvic lymph node dissection, para-aortic lymph node dissection, and peritonectomy. Pathological examination showed MPM in the peritoneum and metastatic lesions in other tissues. Immunohistochemical staining was positive for anti-mesothelial antibody (Fig. 3).

Three weeks postoperatively, she started pemetrexed-cisplatin chemotherapy. On completion of the five cycles of chemotherapy, the patient complained of severe abdominal pain. Follow-up chest CT showed newly developed multiple lymph nodes in the left supraclavicular, mediastinal, and axillary areas, and PET-CT confirmed these findings. The chemotherapy regimen was changed to mitomycin/vinblastine/cisplatin, and up to six cycles were completed. However, lymph node, lung, and liver

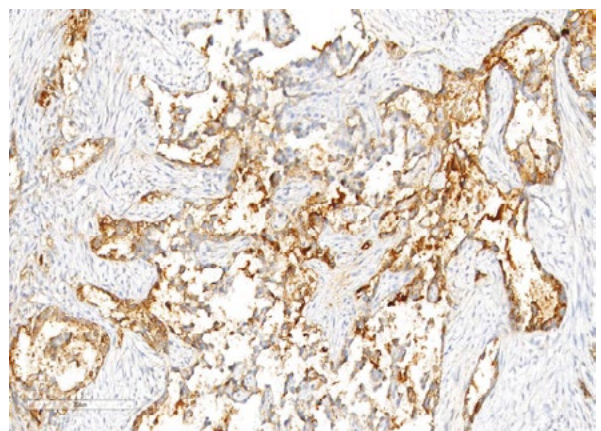


Fig. 3. Immunohistochemical staining positive for anti-mesothelial antibody

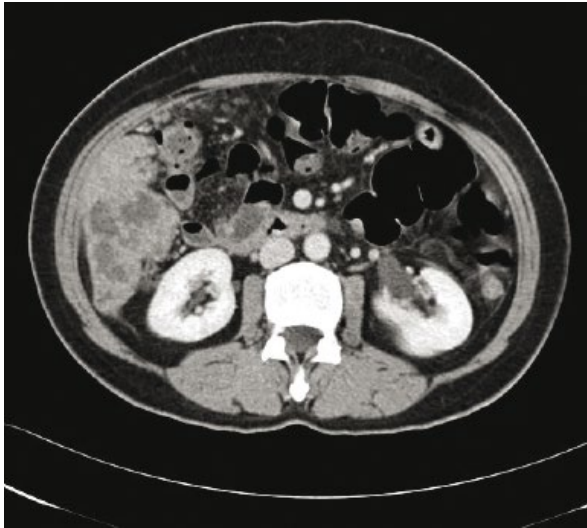


Fig. 4. Abdominal CT showing 9 × 5 cm heterogeneously enhancing mass in the mesentery and omentum

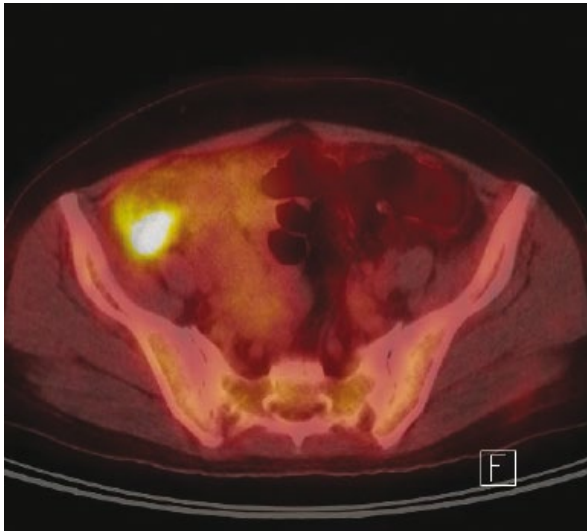


Fig. 5. PET-CT showed malignancy in the paracolic gutter

metastases persisted. Moreover, the patient was no longer able to undergo chemotherapy due to pancytopenia. Eventually the patient died 18 months after cancer diagnosis.

Case 2

A 53-year-old Asian woman (gravida 3, para 3) was admitted due to flank pain and fever for 4 days. The patient had menopause 3 years earlier and had not received any hormonal therapy. There was no history of underlying disease and no occupational history of asbestos exposure. Blood test results showed increased CA-125 level to 867 U/mL. Other tumor maker levels were normal. Abdominal CT showed a 9 × 5 cm heterogeneously enhancing mass in the mesentery and omentum (Fig. 4). Ultrasonography revealed normal uterus and both adnexa. No ascites was observed. PET-CT showed malignancy in the paracolic gutter (Fig. 5).

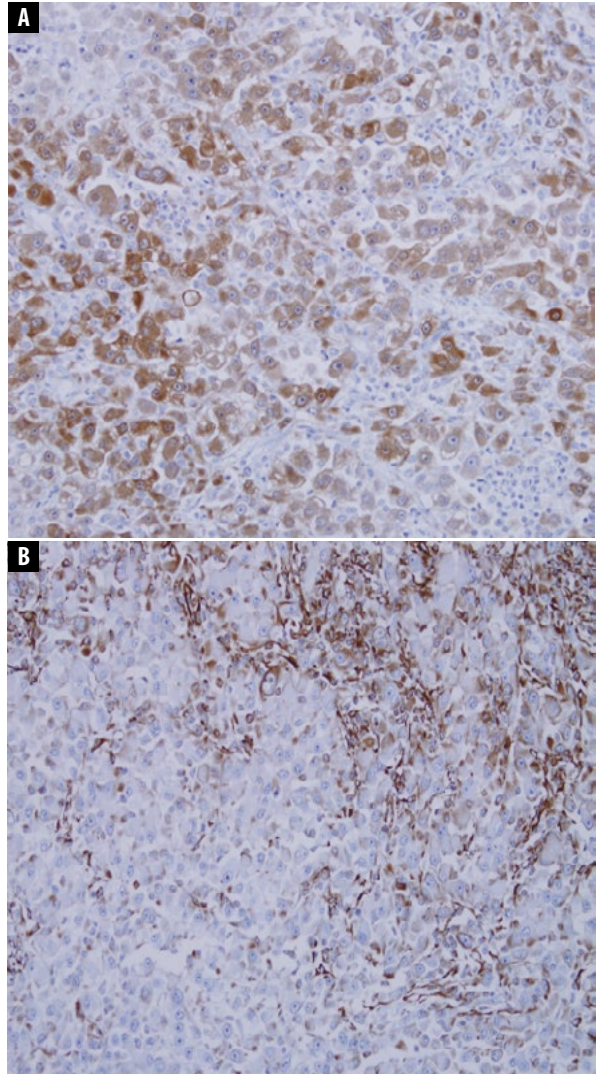


Fig. 6. Immunohistochemical staining positive for anti-mesothelial antibody and calretinin

The patient underwent cytoreductive surgery, i.e. hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymph node dissection, para-aortic lymph node dissection, inferior colic omentectomy, and peritonectomy. Pathological examination showed MPM in the peritoneum and metastatic lesions in other tissues. Tumor cells were positive for anti-mesothelial antibody, vimentin, cytokeratin, and calretinin but negative for WT-1, CEA, and CD15 on immunohistochemical staining (Fig. 6).

Three weeks postoperatively, pemetrexed/cisplatin chemotherapy was started. After completion of six cycles of chemotherapy, abdominal and chest CT showed persistent lung and liver metastases. Subsequently, the patient refused further chemotherapy and eventually died 12 months postoperatively.

DISCUSSION

Mesothelioma is an extremely rare malignant tumor of the serosal membranes, including the pleura, pericardium, peritoneum, and tunica vaginalis of the testis⁽⁷⁾. The most common site is the

visceral pleura, followed by the peritoneum. Pleural mesothelioma is more common than malignant peritoneal mesothelioma, so most studies focused on pleural mesothelioma.

To date, it has been found that there are many causes of mesothelioma, such as asbestos exposure, radiation, infection with simian virus 40, chronic inflammation, and hereditary disposition^(8,9). Exposure to asbestos is reported in 80% of pleural mesothelioma cases, but in peritoneal type such an exposure is noted only in 8% of cases^(10,11).

MPM is difficult to diagnose due to ambiguous nonspecific symptoms^(4,5). The main symptoms are variable due to the spread of the tumor in the abdominal cavity. The most common initial symptom is abdominal distension, which is present in 30–80% of patients. The second most common symptom is abdominal pain, which is present in 27–58% of patients. Patients also often complain of nausea, weight loss, and satiety. Blood tests and tumor marker examinations have limited utility in the diagnosis of MPM⁽¹²⁾. Unfortunately, some patients have shown increased CA-125, AFP, CEA, and mesothelin levels, but the sensitivity is too low for diagnostic purposes. There is no specific diagnostic imaging technique, but CT is a widely accepted first-line technique⁽¹³⁾. MPM appears as a heterogeneous, solid, soft tissue mass with irregular margins, which is enhanced using contrast agents. Since the symptoms, imaging findings, and serum marker levels are nonspecific, the final diagnosis of MPM is made by pathological evaluation. There is no single immunohistochemical marker specific for MPM^(14,15). Instead, a marker panel is used to distinguish MPM from other tumors that may have similar histologic features. MPM is positive for EMA, CK 5/6, WT-1, calretinin, mesothelin, and anti-mesothelial cell antibody-1, and negative for carcinoma markers such as CEA, Ber-EP4, LeuM1, B72.3, and Bg8 thyroid transcription factor-1.

According to the World Health Organization, MPMs are divided into three histological subtypes (epithelioid, sarcomatoid, and biphasic/mixed). The epithelioid subtype is the most common, accounting for 75% of MPMs, and has the best prognosis with median survival of 55 months^(16,17). Approximately 25% of MPMs are biphasic, but the sarcomatoid subtype is extremely rare. Both of these subtypes have poor prognosis – in particular – the median survival in the biphasic type is 13 months.

Until now, complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy has become the first-line therapy for MPM. Peritoneal chemotherapy can be delivered in the form of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) or early postoperative chemotherapy^(18,19). Although systemic chemotherapy has been shown to be effective, it is likely to focus more on targeted molecular pathways in the future. Although not yet fully understood, an ongoing investigation on this treatment method is expected to provide better survival for this currently fatal disease due to aggressive broad-spectrum peritonitis.

Therefore, these cases showed that diffuse MPM could develop in individuals younger than 30 and 53 years without history of asbestos exposure. To date, the clinical

characteristics, biologic and prognostic factors, and treatment are unclear. Further research is needed to determine the risk factors for diffused MPM, the biphasic type in particular. Since the disease has rapid progression and the prognosis is extremely poor, early diagnosis is important.

Conflict of interest

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

References

- Magge D, Zenati MS, Austin F et al.: Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1159–1165.
- Bridda A, Padoan I, Mencarelli R et al.: Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed* 2007; 9: 32.
- Teta MJ, Mink PJ, Lau E et al.: US mesothelioma patterns 1973–2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 525–534.
- de Pangher Manzini V: Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005; 91: 1–5.
- Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC et al.: Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma* 2014; 61: 433–438.
- Kim J, Bhagwandin S, Labow DM: Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med* 2017; 5: 236.
- Henley SJ, Larson TC, Wu M et al.: Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003–2008. *Int J Occup Environ Health* 2013; 19: 1–10.
- Yang H, Testa JR, Carbone M: Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 147–157.
- Zervos MD, Bizakis C, Pass HI: Malignant mesothelioma 2008. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 303–309.
- Broeckx G, Pauwels P: Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 537–542.
- Boussios S, Moschetta M, Karathanasi A et al.: Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 659–669.
- Baratti D, Kusamura S, Martinetti A et al.: Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 500–508.
- Busch JM, Kruskal JB, Wu B; Armed Forces Institute of Pathology: Best cases from the AFIP. Malignant peritoneal mesothelioma. *Radiographics* 2002; 22: 1511–1515.
- Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG et al.: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89–108.
- Robinson BW, Lake RA: Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591–1603.
- Liu S, Staats P, Lee M et al.: Diffuse mesothelioma of the peritoneum: correlation between histological and clinical parameters and survival in 73 patients. *Pathology* 2014; 46: 604–609.
- Ordóñez NG: The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol* 2006; 19: 34–48.
- Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF et al.: Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4560–4567.
- Helm JH, Miura JT, Glenn JA et al.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1686–1693.

Jung-Woo Park

Received: 06.12.2019

Accepted: 18.12.2019

Published: 31.12.2019

Swyer syndrome with dysgerminomas: ambiguity of pathologic diagnosis

Zespół Swyera z obecnością rozrodczaka: niejednoznaczne rozpoznanie patologiczne

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

Correspondence: Jung-Woo Park, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, 26, Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan, 49201, Republic of Korea, tel.: +82 51 240 5090, fax: +82 52 244 9553, e-mail: obgypjw@dau.ac.kr

Abstract

Swyer syndrome – or pure gonadal dysgenesis – is one of the type of gonadal dysgenesis. The affected person suffers from primary amenorrhea, does not develop secondary sex characteristics. Seventeen-year-old girl was admitted due to right ovarian tumors of small cell carcinoma. Dysgerminoma shares several clinical and pathologic entities with small cell carcinoma. We reported a case of dysgerminoma in Swyer syndrome with pathologic ambiguity.

Keywords: Swyer syndrome, dysgerminoma, immunohistochemistry

Streszczenie

Zespół Swyera – lub czysta dysgeneza gonad – jest jednym z rodzajów dysgenezy gonad. Osoba z zespołem Swyera cierpi na pierwotny brak miesiączki i nie rozwija wtórnych cech płciowych. Siedemnastoletnia dziewczynka została przyjęta z powodu drobnokomórkowego raka jajnika prawego. Rozrodczak – *dysgerminoma* – ma kilka cech klinicznych i patologicznych wspólnych z drobnokomórkowym rakiem jajnika. W pracy przedstawiono przypadek rozrodczaka w zespole Swyera z niejednoznacznym wynikiem badania histopatologicznego.

Słowa kluczowe: zespół Swyera, *dysgerminoma*, immunohistochemia

INTRODUCTION

Gonadal dysgenesis is a sex reversal disease, and is related to impaired gonadal development. Swyer syndrome or pure gonadal dysgenesis is a type of gonadal dysgenesis. In 1955, Swyer described the features of a normal female phenotype, primary amenorrhea, and 46/XY karyotype in Swyer syndrome for the first time^(1,2). It is also characterized by a hypoplastic uterus, normal vagina, and streak gonads instead of ovaries. An affected individual has primary amenorrhea and does not develop secondary sex characteristics⁽³⁾.

If there are no abnormal findings associated with the phenotype, the condition often remains undiagnosed until late adolescence. The condition is usually diagnosed during evaluations of primary amenorrhea or upon the discovery of a gonadal mass with symptoms of abdominal pain and discomfort. The estimated incidence of the syndrome is 1:80,000–1:100,000. Of all cases, 10–20% are caused by loss-of-function mutations in the *SRY* gene present on the Y-chromosome⁽⁴⁾. Tumor development has been reported in 20–30% of Swyer syndrome cases. Gonadoblastoma is the most common type of the tumor. However, approximately 5% of dysgerminoma cases are also observed in patients with 46/XY Swyer syndrome⁽²⁾.

In the present case of dysgerminoma, there were tumors that required pathologic differential diagnosis. We report a rare case of suspected Swyer syndrome that exhibited pathological ambiguity.

CASE PRESENTATION

In November 2017, a 17-year-old woman was admitted to the Obstetrics and Gynecology Department in a hospital due to primary amenorrhea. A right ovarian mass measuring 4.5 × 5.0 × 6.0 cm was found on ultrasound imaging. The mass exhibited a heterogeneous mixed echogenicity. Laparoscopic exploration was performed, and the patient underwent right salpingo-oophorectomy during the surgery. The result of the biopsy confirmed ovarian small cell carcinoma with undifferentiated type and oviduct metastasis. The patient visited the Pediatric Department in our hospital for further evaluation of known ovarian cancer. Initial laboratory investigations showed a cancer antigen 125 level of 20 U/mL, ROMA (risk of malignancy algorithm) value indicating low risk, carbohydrate antigen 19-9 of 15 U/mL, carcinoembryonic antigen level of 0.803 ng/mL, lactate dehydrogenase level of 485 U/L, and alpha-fetoprotein (AFP) level increased to 1149 ng/mL. The prolactin level was 19.8 (normal range, 8–29 mg/mL). In addition, the patient did not have any history of headache, disturbance of vision, or anosmia. No abnormal findings were observed on positron emission tomography/computed tomography or hematological oncologic examination (i.e. peripheral blood smear and bone marrow biopsy).

While waiting for the results of the chromosome analysis, a germ cell tumor (GCT) was suspected due to the elevated AFP levels, and the pathologic examination of microscopic slides of the left ovarian mass was reassigned to the pathology department. The pathologic diagnosis was revised to dysgerminoma. On microscopic histopathologic examination, the tumor was composed of diffuse sheets of tumor cells interrupted by the fibrous septa, which were infiltrated by lymphocytes. The tumor cells were large and round in shape with a distinct cell membrane, clear cytoplasm and prominent nucleoli (Fig. 1 A). On immunohistochemistry (IHC), the tumor cells were diffuse; the cytoplasmic membrane tested positive for c-kit and D2-40 (podoplanin), while it tested negative for glypican 3 and cluster of differentiation 30 (Fig. 1 B, C). After the revised diagnosis was made, the patient received four cycles of combination chemotherapy of BEP regimen containing bleomycin, etoposide, and cisplatin. The result of chromosome analysis was 46/XY, and the patient was referred to the Obstetrics and Gynecologic Department for surgical treatment.

Based on the history of gonadal dysgerminoma, genetic and imaging tests, as well as laboratory findings, Swyer syndrome was suspected. Considering the possibility of tumor development in the gonads, we decided to remove the remaining left gonad. Intraoperatively, a streak gonad on the left side was observed. The patient underwent laparoscopic left gonadectomy. There were no peritoneal or omental nodules or deposits. Pathological examination of the left gonad was performed. Grossly, the left gonad measured 2.3 × 1.1 cm and had a grayish-brown fibrotic mass-like appearance on the cut section. The salpinx measured 4.7 cm in length and appeared like an otherwise normal salpinx. Microscopic examination of the left gonad showed nests composed of sex cord-like cells distributed around hyalinized acini (Fig. 2). The final diagnosis of the left gonad was gonadoblastoma. The postoperative course was without complications.

DISCUSSION

Early diagnosis of Swyer syndrome with 46/XY type is difficult because it is an extremely rare disease with various clinical presentations. Of these, the propensity of tumor development has been reported to be 20–30%⁽²⁾. The most common ovarian tumor in the syndrome is gonadoblastoma, and dysgerminoma is found in about 5% of the cases⁽²⁾. Several studies have demonstrated a relationship between tumor risk and specific genes in Swyer syndrome. Dimitri et al. showed that a deletion or a mutation of the *SRY* gene is found in 20% of Swyer syndrome cases⁽⁵⁾. Zhu et al. hypothesized that the expression of the Y chromosome would further increase the risk of developing gonadal tumors, such as dysgerminoma and gonadoblastoma. They also reported that *SRY* gene abnormalities found in gonadal tumors accounted for 50%

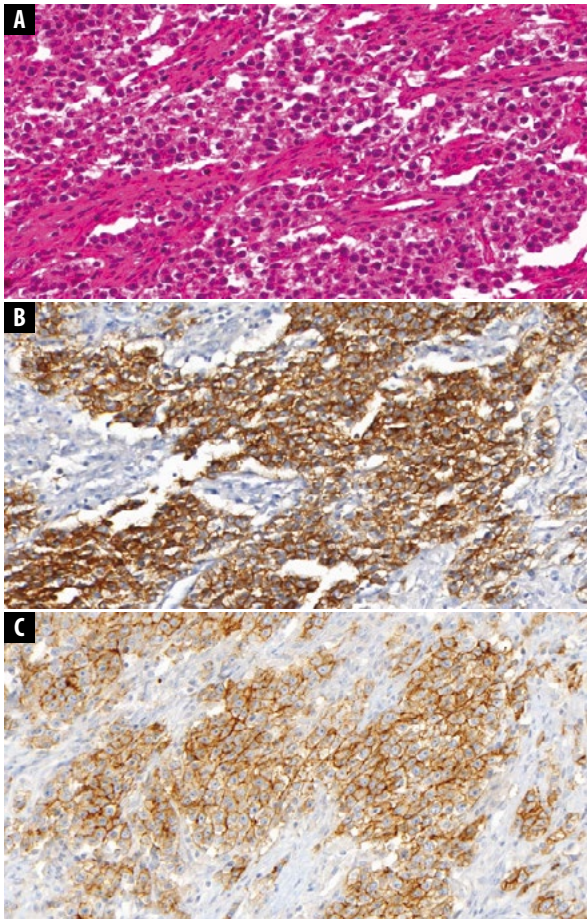


Fig. 1. Dysgerminoma. A. Sheets or nests of polygonal tumor cells are separated by fibrous septa with lymphocytic infiltration. The tumor cells have central large nuclei and abundant clear cytoplasm with distinctive cytoplasmic membranes (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$). B, C. The tumor cells show diffuse cytoplasmic membranous c-kit (B) and D2-40 (C) expression (immunohistochemistry for c-kit and D2-40, $\times 20$)

of cases⁽⁶⁾. Another study suggested that *SRY* gene abnormalities may play a role in the formation of gonadal tumors, especially dysgerminoma in Swyer syndrome⁽⁷⁾. Dysgerminoma is the only germ cell malignancy with a significant rate (15%) of bilaterality⁽¹⁾. Survival rates of XY gonadal dysgenesis and dysgerminoma are similar to those of XX type with malignant ovarian germ cell tumors, and the survival rate in both groups is dependent on the tumor stage (stage 1 96.9%; stage 2–4 53.9%)⁽⁸⁾. Reports regarding these patients with long survival times are limited. Due the high risk of tumor development the principal treatment involves gonadectomy without delay. In patients whose contralateral gonad has been preserved, a tumor could develop in 5–10% of the retained gonad over the next two years⁽¹⁾.

The gross appearances of small cell carcinoma and dysgerminoma are similar, and some microscopic features

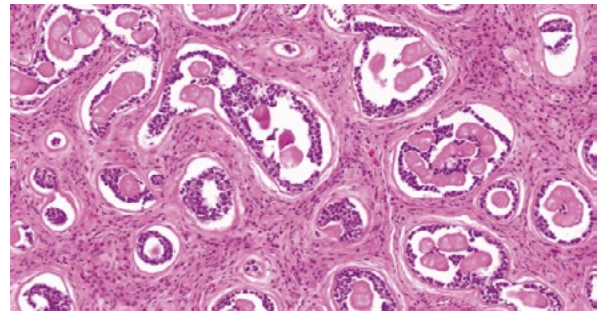


Fig. 2. Gonadoblastoma. The tumor shows nests composed of sex cord-like cells around hyalinized acini. However, a large germ cell population is not observed (hematoxylin and eosin staining, $\times 20$)

are also shared. Small cell carcinoma has small, closely packed round cells with scant cytoplasm and hyperchromatic nuclei. The cytoplasm is composed of a follicle-like structure and is filled with eosinophilic fluid. Some dysgerminomas may show similar follicle-like space and small shrunken-type cells. Most dysgerminoma cells are large cells with a moderate to high nucleus-to-cytoplasm ratio, but large cell variants are present in about 50% of small cell carcinomas, which show abundant eosinophilic cytoplasm. Mitotic figures also frequently appear in both cell types. Of course, the follicle-like space is more common in small cell carcinomas, and this type of carcinoma may present with an eosinophilic cytoplasm of a rhabdoid appearance distinct from that in eosinophilic cells of dysgerminoma. However, differential diagnosis is still difficult to obtain with definite pathologic evidence^(9–11). In order to add credibility to the ambiguity of the aforementioned pathologic diagnosis, IHC examinations targeting dysgerminoma and small cell carcinoma are recommended⁽⁹⁾. This is a case in which the diagnosis of dysgerminoma could be defined based on IHC, and a good example in which non-small cell carcinoma and embryonal carcinoma could be excluded based on IHC. D2-40 and c-kit have been identified as diagnostic markers of ovarian germ cell tumors⁽¹²⁾.

In the present case, gonadoblastoma was diagnosed during the second surgery. However, large germ cells, which are usually present in gonadoblastoma, were not noted. IHC for c-kit to reveal the germ cell population also showed negativity. This absence of the germ cell population was probably due to preoperative chemotherapy because germ cells are sensitive to chemotherapeutic agents. Although the germ cell populations were absent, this tumor was regarded as gonadoblastoma.

In summary, we report a case of dysgerminoma in Swyer syndrome with pathologic ambiguity. We also suggest that small cell carcinoma should be considered as a pathologically differential diagnosis of dysgerminoma.

Conflict of interest

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

References

1. Berek JS, Hacker NF: Chapter 23. In: Bhasker K (ed.): Clinical Gynecology. 4th ed., Elsevier, 2004: 514–518.
2. Speroff L, Frith MA: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 322–325, 348–349, 386–387.
3. Jones HW, Jones GS: Novak's Textbook of Gynecology. 10th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1981: 112.
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF et al.: Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol 2006; 2: 148–162.
5. Dimitri P, Cohen M, Wright N: Indications for familial screening and gonadectomy in patients with 46,XY gonadal dysgenesis. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95: 167–168.
6. Zhu J, Liu X, Jin H et al.: Swyer syndrome, 46,XY gonadal dysgenesis, a sex reversal disorder with dysgerminoma: a case report and literature review. Clin Exp Obstet Gynecol 2011; 38: 414–418.
7. Uehara S, Funato T, Yaegashi N et al.: SRY mutation and tumor formation on the gonads of XP pure gonadal dysgenesis patients. Cancer Genet Cytogenet 1999; 113: 78–84.
8. Lin KY, Bryant S, Miller DS et al.: Malignant ovarian germ cell tumor – role of surgical staging and gonadal dysgenesis. Gynecol Oncol 2014; 134: 84–89.
9. Young RH: Ovarian tumors and tumor-like lesions in the first three decades. Semin Diagn Pathol 2014; 31: 382–426.
10. Pernick N: Small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type. PathologyOutlines.com, 2019. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorsmallcellhyper.html>.
11. Song S, Reyes MC: Dysgerminoma. PathologyOutlines.com, 2019. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumordysgerminoma.html>.
12. Chang MC, Vargas SO, Hornick JL et al.: Embryonic stem cell transcription factors and D2-40 (podoplanin) as diagnostic immunohistochemical markers in ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Pathol 2009; 28: 347–355.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

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

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Santander Bank Polska S.A. 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637. For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Santander Bank Polska S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: PL 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637 SWIFT Code/IBAN: WBKPLPPP. 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.

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 obiektywizm. 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 dołączonym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

Prawa autorskie

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

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

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

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

Scientific reliability

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

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

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

Copyright

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