

Aneta Świątlik<sup>1</sup>, Piotr Sobiczewski<sup>2</sup>, Magdalena Kowalska<sup>2</sup>, Beata Śpiewankiewicz<sup>2</sup>

## Leczenie systemowe guzów jajnika o granicznej złośliwości – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### Systemic treatment of borderline ovarian tumors – case report and literature review

### Системное лечение опухолей яичников пограничной злокачественности – клинический случай и обзор литературы

<sup>1</sup> II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

Correspondence to: II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

<sup>1</sup> II Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Czajkowski, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD

Correspondence to: II Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Princess Anna Mazowiecka Teaching Hospital, Karowa 2, 00-315 Warsaw, Poland

#### Streszczenie

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 1973 roku guzy o granicznej złośliwości wyodrębniono jako oddzielną grupę nabłonkowych nowotworów jajnika. Najważniejszymi cechami tych nowotworów są: przede wszystkim brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, a także nawarstwianie komórek nabłonka oraz umiarkowana aktywność mitotyczna i atypia jądrowa. Podstawowym sposobem leczenia guzów granicznych jest chirurgia – u kobiet młodych, planujących ciążę może być oszczędzająca. Leczenie uzupełniające pozostaje przedmiotem dyskusji. W wybranych przypadkach stosuje się chemioterapię, chociaż protokoły leczenia nie są jednolite i różnią się w zależności od ośrodka. Wskazania do leczenia uzupełniającego i liczbę jego kursów determinuje doświadczenie ośrodka onkologicznego. Wątpliwości dotyczą głównie pacjentek z wszczepami inwazyjnymi i zaawansowaną postacią choroby. Celem pracy była prezentacja szczególnego przypadku 25-letniej kobiety z obustronnymi guzami granicznymi jajników oraz wszczepami inwazyjnymi w otrzewnej i sieci większej. Pacjentkę leczono chirurgicznie oszczędzająco, ze względu na chęć zachowania płodności, a następnie uzupełniająco chemioterapią. Czas obserwacji bez cech nawrotu wynosi dwa lata. W artykule dokonano analizy dostępnego piśmiennictwa na temat leczenia uzupełniającego w guzach granicznych oraz najnowszych zaleceń ekspertów i towarzystw onkologicznych. Większość badań wskazuje na brak skuteczności leczenia systemowego. W opisanym przypadku uzyskano jednak remisję choroby po sześciu cyklach chemioterapii, co sugeruje konieczność indywidualizacji leczenia w części przypadków.

**Słowa kluczowe:** guzy graniczne jajnika, leczenie oszczędzające, chemioterapia, wskazania, obserwacja

#### Abstract

In the classification of the World Health Organization from 1973, borderline tumors were classified as a separate group of epithelial ovarian tumors. The most important characteristics of such tumors include: the absence of destructive stromal invasion and a buildup of epithelial cells as well as moderate mitotic activity and nuclear atypia. Surgery, which can be fertility-sparing in younger women who plan pregnancy, is the basic treatment of borderline tumors. Adjuvant therapy is, however, a debatable issue. In selected cases, chemotherapy is implemented but treatment protocols are not uniform and vary in different centers. The indications for adjuvant treatment and the number of cycles are determined by the experience of an oncological center. Doubts usually concern patients with invasive implants and advanced forms of the disease. The aim of the paper was to present a rather special case of a 25-year-old patient with bilateral borderline ovarian tumors with invasive implants in the peritoneum and greater omentum. The patient underwent a sparing surgery, due to her decision to retain fertility, followed by chemotherapy. The patient has not presented any signs of relapse for two years. The article also presents a review of available literature on adjuvant treatment of borderline tumors and new recommendations of experts and

oncological societies. Most of the studies indicate that systemic treatment is ineffective. In the case presented, however, a remission was achieved after six cycles of chemotherapy, which suggests the need for individualizing treatment in certain cases.

**Key words:** borderline ovarian tumors, fertility-sparing treatment, chemotherapy, indications, follow-up

## Содержание

В классификации Всемирной организации здравоохранения за 1973 год опухоли с пограничной злокачественностью выделяются в отдельную группу эпителиальных опухолей яичников. Наиболее важными особенностями этих опухолей являются, в первую очередь, отсутствие деструктивного отека стромы, а также наращивание эпителиальных клеток и умеренная митотическая активность и ядерная атипия. Основным методом лечения опухолей низкой степени злокачественности является хирургия – у молодых женщин, планирующих беременность, может быть органосохраняющей. Адьювантная терапия остается предметом дискуссий. В некоторых случаях применяется химиотерапия, хотя протоколы лечения не одинаковы, и отличаются в зависимости от медицинского заведения. Показания для адьювантной терапии и количество курсов определяется опытом онкологического диспансера. Сомнения касаются прежде всего пациенток с инвазивными имплантатами и формой развития заболевания. Цель данного исследования заключалась в описании отдельного случая 25-летней женщины с двусторонними пограничными опухолями яичников и инвазивными имплантатами в брюшной полости и сальнике. Пациентка прошла органосохраняющую хирургию, в связи с желанием сохранить репродуктивную функцию, а затем, дополнительно, химиотерапию. Время наблюдения без симптомов рецидива составляет два года. Статья представляет собой анализ имеющейся литературы по адьювантной терапии при пограничных опухолях и последних рекомендаций экспертов и онкологических ассоциаций. Большинство исследований указывает на недостаточную эффективность системного лечения. В описанном случае все же достигнута ремиссия болезни после шести циклов химиотерапии, что свидетельствует о необходимости индивидуализации лечения в некоторых случаях.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли яичников, органосохраняющая хирургия, химиотерапия, показания, наблюдение

## WSTĘP

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1973 roku guzy jajnika o granicznej złośliwości wyodrębniono jako oddzielną grupę nabłonkowych nowotworów jajnika. Najważniejszymi cechami tych nowotworów są przede wszystkim brak dеструкcyjnego naciekania podścieliska, a także nawarstwianie komórek nabłonka oraz umiarkowana aktywność mitotyczna i atypia jądrowa.

Nowotwory graniczne opisano po raz pierwszy w 1929 roku; Taylor określił je jako guzy półzłośliwe (*semimalignant tumors*). Obecnie – zgodnie z klasyfikacją WHO, uzupełnioną w 2003 roku – najczęściej mówi się o guzach granicznych (*borderline tumors*). Zmiany o granicznej złośliwości stanowią około 10–20% guzów jajnika i dotyczą pacjentek młodszych od tych cierpiących na raka jajnika. Rokowanie jest zdecydowanie lepsze niż w przypadku nowotworów złośliwych. Chorobę zwykle rozpoznaje się w I stopniu zaawansowania; u zaledwie około 20% kobiet stwierdza się zmiany poza jajnikiem, najczęściej w postaci wszczepów otrzewnowych albo w sieci. Zdecydowana większość guzów granicznych (80–90%) to zmiany typu surowiczego lub śluzowego, pozostałe typy histologiczne (endometrialne, jasnokomórkowe, guzy Brennera) występują sporadycznie.

Podstawowym sposobem leczenia jest chirurgia – u kobiet młodych, planujących ciążę może być oszczędzająca,

## INTRODUCTION

In the classification of the World Health Organization (WHO) from 1973, borderline tumors were classified as a separate group of epithelial ovarian tumors. The most important characteristics of such tumors include: the absence of destructive stromal invasion and a buildup of epithelial cells as well as moderate mitotic activity and nuclear atypia.

Borderline tumors were first described in 1929. Taylor referred to them as “semi-malignant tumors.” Currently, according to the WHO classification supplemented in 2003, the term “borderline tumors” is usually used. Borderline tumors account for approximately 10–20% of ovarian tumors and occur in younger patients than those affected by ovarian carcinoma. The prognosis is considerably better than in the case of malignant cancers.

The disease is usually diagnosed in stage I, and lesions outside of the ovary, usually in the form of peritoneal or omental implants, are detected in merely 20% of patients. A sizeable proportion of borderline tumors (80–90%) are serous or mucinous lesions, and the remaining histological types (such as endometrial, clear cell, Brenner tumors) are rare. Surgery is the basic treatment method of borderline tumors. It can be fertility-sparing in younger women who plan pregnancy, but in patients at the perimenopausal age, it usually involves the removal of the uterus with the adnexa and

a u kobiet starszych, w wieku okołomenopauzalnym obejmuje całkowite usunięcie macicy z przydatkami i resekcję sieci. Każdorazowo należy przeprowadzić wnikliwą ocenę stopnia zaawansowania choroby.

Leczenie uzupełniające pozostaje przedmiotem dyskusji. Chemioterapię stosuje się w wybranych przypadkach, przede wszystkim gdy występują wszczepy inwazyjne.

## OPIS PRZYPADKU

Dwudziestopięcioletnia kobieta została przyjęta 24 lipca 2012 roku do Kliniki Ginekologii Onkologicznej COI w Warszawie z rozpoznaniem „obustronne guzy jajników”. W badaniu ginekologicznym: trzon macicy w przodocięciu, prawidłowej wielkości, za macicą opór o średnicy 5–6 cm. W badaniu ultrasonograficznym (USG) przezpochwowym uwidoczniło: jajnik lewy o wymiarach 45 × 44 mm, o budowie torbielowato-litej, z endofitycznymi wyrostkami o nierównych granicach, jajnik prawy o wymiarach 60 × 55 mm i litej echostrukturze, z widocznymi pojedynczymi pęcherzykami.

Ze względu na podwyższone stężenia markera CA-125 (160 U/ml) i podejrzaną strukturę guzów w badaniu USG pacjentkę zakwalifikowano do laparotomii w celu usunięcia zmian – z badaniem śródoperacyjnym i możliwością rozszerzenia zabiegu w przypadku rozpoznania nowotworu złośliwego.

Dwa dni później wykonano zabieg operacyjny, w trakcie którego w miednicy stwierdzono około 300 ml płynu (ewakuowano go i przesłano do badania cytologicznego) oraz obustronne guzy jajników z kruchymi egzofitycznymi wyrostkami o średnicy 60 mm. Macicą prawidłową, wyrostek robaczkowy w nacieku w zroście z jajnikiem prawym, naciek zatoki Douglasa po stronie prawej. Prawe przydatki, usunięte w całości, przesłano do badania. Wynik: guz surowiczy o granicznej złośliwości. Usunięto wyrostek robaczkowy i guzek okolicy kątnicy (średnica 20 mm). Ze względu na młody wiek pacjentki i jej chęć zachowania płodności zdecydowano o postępowaniu oszczędzającym i wykonano częściową resekcję jajnika lewego. Usunięto częściowo sieć większą, makroskopowo niezmienną, oraz obustronnie węzły chłonne biodrowe i zasłonowe.

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W czwartej dobie po zabiegu chora została wypisana ze szpitala w stanie ogólnym dobrym.

W ostatecznym badaniu histopatologicznym: surowiczy guz graniczny jajnika prawego, zajmujący głównie powierzchnię, surowiczy guz graniczny jajnika lewego z ogniskowym zajęciem powierzchni jajnika, inwazyjne wszczepy otrzewnej okolicy odbytnicy i kątnicy, w węzłach chłonnych widoczne ogniska surowiczego guza granicznego, w sieci nieliczne drobne ogniska inwazyjnych wszczepów guza surowiczego.

Ze względu na znaczne zaawansowanie zmian w obrębie miednicy i ostateczny wynik histopatologiczny pacjentkę zakwalifikowano do trzech kursów chemioterapii według

resection of the omentum. In each case, a thorough stage assessment should be conducted.

Adjuvant therapy is, however, a debatable issue. Chemotherapy is used in selected cases, mostly when invasive implants are detected.

## CASE REPORT

A 25-year-old female was admitted to the Department of Gynecologic Oncology in Warsaw on July 24, 2012 with a diagnosis that said “bilateral ovarian tumors.”

In a pelvic examination, the uterine body was anteverted, of normal size. Behind the uterus, a resistance with the diameter of 5–6 cm was detected. A transvaginal ultrasound examination (US) revealed: the left ovary with the size of 45 × 44 mm, of cystic-solid structure and with endophytic projections with uneven margins, and the right ovary with the size of 60 × 55 mm with solid echotexture and single visible follicles.

Due to elevated CA-125 (160 U/ml) and suspicious tumor structure observed in the US scan, the patient was qualified to laparotomy for tumor resection with an intraoperative examination and the possibility to extend the procedure if a malignancy would be diagnosed.

The procedure was conducted two days later. It revealed the presence of 300 ml of fluid in the pelvis (which was evacuated and sent for a cytological evaluation) and bilateral ovarian tumors with brittle exophytic projections with the diameter of 60 mm. The uterus was normal; the appendix was infiltrated and fixed to the right ovary. The pouch of Douglas was invaded at the right side. The right adnexa were removed and sent for evaluation. Result: serous borderline tumor. The appendix was removed together with a nodule in the region of the cecum (with the diameter of 20 mm). Due to the patient's young age and her wish to retain fertility, a sparing procedure was performed and only partial resection of the left ovary was conducted. The greater omentum, which was macroscopically unaltered, was resected partially. Moreover, the iliac and obturator lymph nodes were removed bilaterally.

The postoperative period proceeded without complications. On the fourth day after the procedure, the patient was discharged in an overall good condition.

The final histopathological examination revealed: serous borderline tumor of the right ovary that occupied its entire surface, serous borderline tumor of the left ovary with focal involvement of the ovarian surface, invasive implants in the region of the rectum and cecum, foci of serous borderline tumor in the lymph nodes and a few slight foci of invasive implants of serous tumor in the omentum.

Due to considerable advancement of lesions within the pelvis and the final result of the histopathological examination, the patient was qualified to three cycles of chemotherapy according to the “taxol and carboplatin” regimen (AUC 6), every 21 days. Another surgery was planned after three cycles and a follow-up computed tomography (CT).

programu „taksol i karboplatyna” (AUC 6), co 21 dni. Planowano reoperację po trzech kursach i kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK).

Przed rozpoczęciem chemioterapii stężenie CA-125 wynosiło 63 U/ml, a w USG przezpochwowym uwidoczniło: trzon macicy o wymiarze A–P 25 mm, jednorodny, endometrium szerokości 1 mm, jednorodny, jajnik lewy 26 × 16 mm, przy naczyniach biodrowych lewych torbiel limfatyczna o wymiarach 41 × 22 mm, w zatoce Douglasa niewielka ilość wolnego płynu.

17 sierpnia 2012 roku rozpoczęto chemioterapię. Po podaniu trzech kursów uzyskano normalizację stężenia markera CA-125: 9 U/ml. W TK jamy brzusznej i miednicy w lokalizacji jajnika lewego opisano przestrzeń płynową 40 × 35 mm; obraz macicy prawidłowy. Nie stwierdzono płynu ani nacieków w jamie otrzewnej. Narządy jamy brzusznej i węzły chłonne niezmiennione.

Ze względu na brak zgody chorej na radykalizację zabiegu i dobrą odpowiedź na chemioterapię postanowiono kontynuować leczenie do sześciu kursów, które zakończono 18 stycznia 2013 roku. Przebieg chemioterapii był powikłany małopłytkowością II stopnia, neutropenią II stopnia i bólami stawowo-mięśniowymi.

W badaniu kontrolnym przeprowadzonym 13 lutego 2013 roku, oceniającym skuteczność leczenia, stwierdzono stabilizację (CA-125: 10 U/ml). W TK w rzucie jajnika lewego obecna przestrzeń płynowa 40 × 35 mm, porównywalna do tej uwidocznionej w badaniu wykonanym po trzech kursach chemioterapii.

Pacjentka podlegała kontroli ambulatoryjnej co trzy miesiące. Podczas ostatniej wizyty (30 grudnia 2014 roku) stwierdzono: prawidłowe stężenia markerów (CA-125: 7 U/ml, HE4: 47 pmol/l), a w USG przezpochwowym w rzucie jajnika lewego utrzymującą się gładkościenną hipoechogenną zmianę o charakterze torbieli dwukomorowej i wymiarach 60 × 26 mm, bez patologicznego unaczynienia. Pacjentkę pozostawiono w obserwacji.

## OMÓWIENIE

Poglądy na leczenie uzupełniające w przypadku guzów granicznych uległy w ostatnich kilku dekadach znacznej ewolucji.

W latach 50.–60. XX wieku protokoły leczenia były analogiczne jak dla chorych z rakiem jajnika, obejmowały więc cały dostępny panel metod terapeutycznych: napromienianie na tzw. dolne i górne pola jajnikowe oraz dootrzewnowe stosowanie koloidalnego roztworu izotopu Au-198. Tę metodę, zapoczątkowaną przez Mullera w 1950 roku, stosowano w latach 60. w leczeniu raka jajnika. Izotop Au-198 emitował energię promienistą, głównie promieniowania gamma, o głębokości penetracji 4–5 mm. Leczenie wiązało się ze znacznymi objawami ubocznymi, głównie w postaci wczesnych powikłań ze strony jelit i długotrwałej leukopenii. W rezultacie metoda została zarzucona pod koniec lat 60.

Prior to chemotherapy, the CA-125 level was 63 U/ml and a transvaginal ultrasound revealed: homogeneous uterine body with the A–P size of 25 mm, homogeneous endometrium with the width of 1 mm, the left ovary with the size of 26 × 16 mm, a lymphatic cyst in the region of the iliac vessels with the size of 41 × 22 mm and a slight amount of free fluid in the pouch of Douglas.

Chemotherapy started on August 17, 2012. Following three cycles, the level of CA-125 normalized: 9 U/ml. An abdominal and pelvic CT revealed the presence of a fluid collection of 40 × 35 mm at the site of the left ovary; the uterus was normal. No fluid or infiltrates were seen in the peritoneal cavity. The abdominal organs and lymph nodes were unaffected.

Since the patient did not consent to a radical procedure and due to her good response to chemotherapy, it was decided to continue the treatment to six cycles, which ended on January 18, 2013. The course of chemotherapy was complicated with grade II thrombocytopenia, grade II neutropenia as well as articular and muscular pain.

In a follow-up examination conducted on February 13, 2013 to assess treatment efficacy, the patient's condition was found stabilized (CA-125: 10 U/ml). In a CT, the fluid collection of 40 × 35 mm in the region of the left ovary was comparable to the collection visualized after three cycles of chemotherapy.

The patient was followed-up in an outpatient clinic every three months. During the latest visit (December 30, 2014), marker levels were normal (CA-125: 7 U/ml, HE4: 47 pmol/l), in the region of the left ovary, a transvaginal US showed a persistent hypoechoic bilocular cystic lesion with smooth walls and the size of 60 × 26 mm with no pathological vessels. The patient continues to be followed-up.

## DISCUSSION

The attitudes to adjuvant therapy in ovarian borderline tumors have evolved in the past several decades.

In the 1950s–1960s, treatment protocols were analogous to those in ovarian carcinoma and encompassed the entire available arsenal of therapeutic methods: irradiation of so-called lower and upper ovarian fields and intraperitoneal administration of colloidal solution of Au-198. This method, first used by Muller in 1950, was applied in ovarian carcinoma treatment throughout the 1960s. Au-198 isotope emitted radiation, mainly gamma, with the depth of penetration of 4–5 mm. The treatment was associated with numerous adverse effects, mainly early enteral complications and long-term leukopenia. As a result, the method was abandoned at the end of the 1960s.

In the late 1970s, a new chemotherapeutic agent was introduced – cisplatin, which became a standard method in the treatment of ovarian carcinoma and advanced borderline tumors. Currently, adjuvant therapy (if used) is mainly based on platinum derivatives and taxanes. Treatment protocols are not uniform and vary depending on the center,

W późnych latach 70. wprowadzono nowy chemioterapeutyk – cisplatynę, która stała się standardem w leczeniu raka jajnika i zaawansowanych postaci guzów granicznych. Obecnie leczenie uzupełniające (jeśli jest stosowane) opiera się przede wszystkim na pochodnych platyny i taksanach. Protokoły leczenia nie są jednolite i różnią się w zależności od ośrodka, a wskazania do chemioterapii i liczbę kursów determinuje doświadczenie ośrodka onkologicznego. Wynika to głównie z braku jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii w przypadku guzów granicznych i braku możliwości przeprowadzenia badań III fazy – ze względu na niewielką liczbę pacjentek z zaawansowaną postacią choroby. Ocena efektów chemioterapii opiera się głównie na badaniach retrospektywnych, obejmujących niewielkie grupy i pojedyncze ośrodki.

Zdecydowana większość chorych z guzami granicznymi nie wymaga leczenia uzupełniającego – wątpliwości dotyczą głównie pacjentek z wszczepami inwazyjnymi i zaawansowaną postacią choroby. Ryzyko nawrotu w postaci raka u kobiet z wszczepami inwazyjnymi jest znacząco wyższe niż u tych z wszczepami nieinwazyjnymi – odpowiednio 29% i 8,3%. Z kolei ryzyko zgonu z powodu progresji choroby wynosi 25% i 3,6%<sup>(1)</sup>.

Badanie oceniające retrospektywnie wyniki leczenia chorych z guzami granicznymi i wszczepami inwazyjnymi obejmujące grupę 39 kobiet leczonych uzupełniająco (w tym 22 otrzymywały pochodne platyny) nie wykazało korzyści ze stosowania chemioterapii<sup>(2)</sup>.

W analizie retrospektywnej 36 przypadków pacjentek z wszczepami inwazyjnymi leczonych uzupełniająco chemioterapią wznowy wystąpiły u 13 kobiet, w tym u czterech w postaci *low grade carcinoma* i u czterech w postaci wszczepów inwazyjnych. Część chorych przeżyła operacje nieradykalne i była pierwotnie leczona preparatami platyny, a po rozpoznaniu wznowy – według programu „taksoł i karboplatyna”. Obiektywną odpowiedź na chemioterapię, udokumentowaną badaniem obrazowym, stwierdzono u czterech spośród sześciu pacjentek (66%) z chorobą resztkową widoczną w momencie rozpoczęcia leczenia<sup>(3)</sup>.

Guzy graniczne uważane są za nowotwory chemiooporne – ze względu na niski indeks mitotyczny i niski stopień proliferacji, co czyni je raczej niewrażliwymi na standardowe leczenie preparatami platyny. Dotyczy to zarówno zaawansowanych stadiów choroby, jak i guzów nawrotowych oraz przypadków progresji o histopatologii guzów granicznych<sup>(4,5)</sup>.

W starszym piśmiennictwie pojawiają się jednak doniesienia mówiące o skuteczności chemioterapii: spośród 19 chorych z pozostawionymi po operacji resztkowymi zmianami u 12 stwierdzono całkowitą remisję, potwierdzoną operacją *second-look* po zakończeniu leczenia uzupełniającego<sup>(6)</sup>. W innym badaniu retrospektywnym efektywność chemioterapii – opartej na cisplatynie – okazała się wysoka: u siedmiu z ośmiu kobiet z pozostawionymi mikroskopowymi ogniskami choroby oraz u dwóch na siedem z ogniskami makroskopowymi potwierdzono całkowitą remisję

and indications for chemotherapy and the number of cycles is determined by the experience of a cancer center. This mainly results from the lack of unambiguous evidence for the efficacy of chemotherapy in borderline tumor treatment and the impossibility of conducting phase III trials due to a small number of patients with this form of the disease. Therefore, the assessment of treatment efficacy is mainly based on retrospective studies on small groups of patients and in single centers.

A sizeable majority of patients with borderline tumors do not require adjuvant therapy – doubts usually concern patients with invasive implants and advanced forms of the disease. The risk of relapse in women with invasive implants is considerably higher than in those with non-invasive implants, amounting to 29% and 8.3%, respectively. The risk of death due to the disease progression is 25% and 3.6%, respectively<sup>(1)</sup>.

A retrospective study that assessed treatment outcomes in patients with borderline tumors and invasive implants, conducted on a group of 39 women treated with chemotherapy (including 22 patients treated with platinum derivatives), has demonstrated no benefits from the adjuvant treatment<sup>(2)</sup>.

In another retrospective analysis conducted on 36 cases with invasive implants treated with adjuvant chemotherapy, the disease recurred in 13 women, including four cases of low grade carcinoma and further four cases of invasive implants. Some patients had non-radical surgeries and received primary treatment with platinum-based agents, and when the disease recurred, the “taxol and carboplatin” regimen was started. An objective response to chemotherapy, documented with imaging, was found in four of six patients (66%) with a residual disease observed at the start of the therapy<sup>(3)</sup>.

Borderline tumors are considered chemoresistant cancers due to their low mitotic index and low proliferation degree, which makes them rather insensitive to standard platinum-based agents. This equally concerns advanced diseases and recurrent tumors as well as cases of progression of histopathologically borderline tumors<sup>(4,5)</sup>.

However, the effectiveness of chemotherapy has been reported in some older publications: of 19 patients with residual lesions after a surgery, a complete remission was found in 12 cases and confirmed with a second-look surgery following the termination of adjuvant treatment<sup>(6)</sup>.

In another retrospective study, the efficacy of cisplatin-based chemotherapy occurred to be high. A complete remission was confirmed in a second-look surgery in seven of eight women with residual microscopic foci and in two of seven patients with macroscopic foci<sup>(7)</sup>. Other reports, however, did not confirm such high effectiveness.

In the investigations conducted by the Gynecologic Oncology Group in 1991, which enrolled patients in stage III with a residual tumor mass, a remission was found in only two of eight patients<sup>(8)</sup>.

In another group (39 patients with invasive implants), the response to cisplatin was low. Nevertheless, the authors

w trakcie operacji *second-look*<sup>(7)</sup>. W pozostałych doniesieniach skuteczność nie okazała się już równie wysoka.

Badanie Gynecologic Oncology Group z 1991 roku, obejmujące chore w III stopniu klinicznego zaawansowania z pozostawioną masą resztkową guza, wykazało remisję jedynie u dwóch na osiem pacjentek<sup>(8)</sup>.

W innej grupie – 39 chorych z wszczepami inwazyjnymi – odpowiedź na cisplatynę była niewielka, mimo to autorzy stosowali standardowo sześć cykli leczenia. Zalecenia te od 1998 roku nadal realizowano w wielu ośrodkach onkologicznych<sup>(9)</sup>.

Badanie retrospektywne obejmujące 80 pacjentek z guzami granicznymi w stopniu II–IV, leczonych od 1979 do 2008 roku, w tym prawie 80% w stopniu III, nie wykazało wpływu uzupełniającej chemioterapii na czas wolny od progresji choroby. Chemioterapię otrzymało 26% kobiet, trzeba jednak zaznaczyć, że leczenie nie było jednolite, ponieważ grupa obejmowała pacjentki leczone na przestrzeni wielu lat, z zastosowaniem różnych schematów chemioterapii<sup>(10)</sup>. W badaniu obejmującym 73 kobiety z guzami granicznymi i wszczepami nieinwazyjnymi otrzymujące chemioterapię ze względu na pozostawioną makroskopowo masę resztkową guza remisję stwierdzono jedynie w 5% przypadków<sup>(11)</sup>. W największym wieloośrodkowym badaniu retrospektywno-prospektywnym – na grupie 950 chorych z guzami granicznymi – poddano analizie 168 chorych (stopień II i III) leczonych uzupełniająco chemioterapią. Analiza nie wykazała wpływu chemioterapii na poprawę przeżycia (HR = 1,359,  $p = 0,495$ )<sup>(12)</sup>.

Również inne badania wykazały niewielką odpowiedź (3–4%) na chemioterapię z zastosowaniem platyny i taksanów u chorych z guzami granicznymi w zaawansowanych stopniach, z wszczepami inwazyjnymi, a także w guzach nawrotowych o histologii *low grade carcinoma*<sup>(13,14)</sup>. Zdecydowanie podkreśla się odmienną biologię guzów granicznych od biologii raka jajnika, co powoduje znacznie niższą odpowiedź na leczenie.

Stanowisko ekspertów Gynecologic Cancer Group z 2014 roku, oparte na dotychczasowych doświadczeniach, nie zaleca zatem stosowania chemioterapii ani radioterapii w leczeniu uzupełniającym guzów granicznych<sup>(15)</sup>.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2013 roku też nie rekomendują pooperacyjnego leczenia systemowego, gdyż nie wpływa ono na poprawę przeżycia<sup>(16)</sup>. Chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) jest wskazana jedynie w przydatkach guzów granicznych z obecnością *pseudomyxoma peritonei*.

Opisany przez nas przypadek wykazuje skuteczność leczenia według schematu „taksol i karboplatyna” u pacjentki z guzem granicznym typu surowiczego i wszczepami inwazyjnymi z wątpliwym radykalizmem operacyjnym. Czas obserwacji wynosi jednak zaledwie dwa lata, co w przypadku guzów granicznych jest okresem zbyt krótkim, aby wyciągnąć wnioski o pełnej skuteczności leczenia, zwłaszcza że wznowy mogą wystąpić nawet

used standard six cycles of chemotherapy. These recommendations have been continuously used in numerous cancer centers since 1998<sup>(9)</sup>.

Moreover, a retrospective study on a group of 80 patients with stage II–IV borderline tumors, nearly 80% of which were in stage III, treated from 1979–2008, has shown no influence of adjuvant chemotherapy on progression-free survival. Chemotherapy was conducted in 26% of cases. It must be noted, however, that the treatment was not uniform since the patients were treated over a long period of time with the use of various chemotherapy regimens<sup>(10)</sup>.

In a study involving 73 women with borderline tumors and non-invasive implants, who received chemotherapy due to macroscopic residual tumor mass, a remission was obtained in only 5% of cases<sup>(11)</sup>.

In the largest multicenter retrospective-prospective study on a group of 950 patients with borderline tumors, 168 cases (stage II and III) treated with adjuvant chemotherapy were analyzed. The investigation has demonstrated no influence of the treatment on survival improvement (HR = 1.359,  $p = 0.495$ )<sup>(12)</sup>.

Moreover, other studies have also shown low response (3–4%) to platinum- and taxane-based chemotherapy in patients with advanced borderline tumors, with invasive implants and in recurrent tumors with a histology of low grade carcinoma<sup>(13,14)</sup>. It is emphasized that the biology of borderline tumors is different from the biology of ovarian carcinoma, thus the response to treatment is lower.

In the consensus of the Gynecologic Cancer Group from 2014, based on previous experience, experts do not recommend chemotherapy and radiotherapy in the treatment of borderline tumors<sup>(15)</sup>.

The guidelines of the Polish Gynecological Oncology Society from 2013 do not recommend postoperative systemic treatment either since it does not improve survival<sup>(16)</sup>. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is indicated only in cases of borderline tumors with the presence of *pseudomyxoma peritonei*.

The case presented above indicates that the treatment based on the “taxol and carboplatin” regimen was effective in a patient with a serous borderline tumor with invasive implants and doubtful radicality of the surgical procedure. However, the follow-up period is only two years, which, in the case of borderline tumors, is too short to draw conclusions concerning total efficacy of treatment, particularly because a relapse can take place after many years. Therefore, the patient requires follow-up imaging examinations and marker level assays so as to detect a possible relapse as soon as possible, which increases the probability of effective treatment. The case discussed above is rather special since it concerns a young patient, who wishes to retain fertility, with advanced disease and a serious risk factor – the presence of invasive implants.

Considering the overview of literature reports (frequently contradicting), it must be emphasized that most of the studies are retrospective and based on limited groups of

po wielu latach. Chora wymaga więc kontrolnych badań obrazowych i markerowych, aby ewentualna wznowa została wcześniej rozpoznana, co zwiększa szansę skutecznego ponownego leczenia. Omówiony przypadek należy do szczególnych, ponieważ dotyczy kobiety młodej, pragnącej zachować płodność, z zaawansowaną postacią choroby i poważnym czynnikiem ryzyka – obecnością wszczepów inwazyjnych.

Biorąc pod uwagę przedstawiony przekrój doniesień (częstość przeciwnych), trzeba podkreślić, że są to w większości badania retrospektywne, oparte na niewielkich grupach. Z przyczyn obiektywnych, takich jak rzadkość występowania guzów granicznych z wszczepami inwazyjnymi, niewielka liczba chorych i wieloletni przebieg choroby, nie prowadzono badań prospektywnych.

Jak sugerują dotychczasowe doniesienia, w szczególnych przypadkach należy indywidualizować postępowanie w zależności od postaci choroby i wieku chorej. Bardzo istotnym, jeśli nie najważniejszym elementem w procesie planowania leczenia jest dobra współpraca z patologiem, ponieważ prawidłowe rozpoznanie wymaga dużego doświadczenia w ocenie guzów granicznych i wpływa na trafność podejmowanych decyzji. Ważne jest również informowanie chorej o dostępnych terapiach, ewentualnym ryzyku leczenia oszczędzającego i możliwości leczenia uzupełniającego.

#### Konflikt interesów

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

#### Piśmiennictwo/References

1. Morice P, Uzan C, Fauvet R *et al.*: Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103–e115.
2. Gershenson DM, Silva EG, Levy L *et al.*: Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82: 1096–1103.
3. Leary A, Petrella MC, Pautier P *et al.*: Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 23–27.
4. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M *et al.*: Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 3–10.
5. Yazigi R, Munoz AK, Sandstad J *et al.*: Cisplatin based combination chemotherapy in the treatment of stage III ovarian epithelial tumors of low malignant potential. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 451–455.
6. Fort MG, Pierce VK, Saigo PE *et al.*: Evidence for the efficacy of adjuvant therapy in epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 269–272.

patients. Due to objective reasons, such as uncommonness of borderline tumors with invasive implants, a low number of patients and disease that can last many years, prospective studies have not been conducted.

Currently available reports suggest that in certain cases, the management must be individualized depending on the form of the disease and patient's age. Furthermore, a very important, if not the most important, element in planning the treatment is good cooperation with a pathologist since a correct diagnosis requires considerable experience in evaluating borderline tumors and affects the accuracy of decisions. It is also significant to inform the patient of all therapeutic options available, possible risks associated with fertility-sparing procedures and the option of adjuvant therapy.

#### Conflict of interest

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

7. Barakat RR, Benjamin I, Lewis J *et al.*: Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 390–393.
8. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA *et al.*: Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991; 41: 230–233.
9. Gershenson DM, Silva EG, Levy L *et al.*: Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82: 1096–1103.
10. Shih K, Zhou QC, Aghajanian C *et al.*: Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II–IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 270–273.
11. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G *et al.*: Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 83: 2157–2163.
12. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N *et al.*: Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905–1914.
13. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD *et al.*: Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term ( $\geq 5$ -year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 707–723.
14. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D *et al.*: Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 48–52.
15. Harter P, Gershenson D, Lhomme C *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S5–S8.
16. Markowska J, Kornafel J, Karolewski K *et al.*: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości. *Curr Gynecol Oncol* 2013; 11: 9–23.