

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

Received: 22.11.2016  
Accepted: 19.12.2016  
Published: 30.12.2016

## Nowotwory złośliwe w dojrzałych potworniakach jajnika

### Malignancies arising in mature teratomas of the ovary

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

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

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

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

#### Streszczenie

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

**Słowa kluczowe:** potworniak jajnika, rak jajnika, transformacja nowotworowa

#### Abstract

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

**Key words:** ovarian teratoma, ovarian cancer, neoplastic transformation

## WSTĘP

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

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

## CEL PRACY

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

## RAK PŁASKONABŁONKOWY

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

## INTRODUCTION

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

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

## AIM OF THE STUDY

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

## SQUAMOUS CELL CARCINOMA

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

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

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

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

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

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

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

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

## THYROID CANCER

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

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

## RAK TARCZYCY

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

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

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

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

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

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

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

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

### CZERNIAK ZŁOŚLIWY

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

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

### RAK UROTELIALNY

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

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

### MALIGNANT MELANOMA

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

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

### UROTHELIAL CARCINOMA

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

### PERITONEAL GLIOMATOSIS

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

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

## GLEJAKOWATOŚĆ OTRZEWNEJ

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

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

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

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

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

## SUMMARY

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

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

## PODSUMOWANIE

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

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

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

### Konflikt interesów

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

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

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

### Conflict of interest

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

### Piśmiennictwo / References

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

7. Verguts J, Amant F, Moerman P *et al.*: HPV induced ovarian squamous cell carcinoma: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 285–289.
8. Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K *et al.*: Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer* 1998; 82: 2249–2255.
9. Kushima M: Adenocarcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Pathol Int* 2004; 54: 139–143.
10. Kim SM, Choi HS, Byun JS *et al.*: Mucinous adenocarcinoma and strumal carcinoid tumor arising in one mature cystic teratoma of the ovary with synchronous cervical cancer. *J Obstet Gynecol Res* 2003; 29: 28–32.
11. Tseng CJ, Chou HH, Huang KG *et al.*: Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 364–370.
12. Mori Y, Nishii H, Takabe K *et al.*: Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 338–341.
13. Talerman A: Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RL (ed.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 3<sup>rd</sup> ed., Springer-Verlag, New York, NY 1987: 659–721.
14. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R *et al.*: Struma ovarii. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 143–146.
15. Makani S, Kim W, Gaba AR: Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 835–839.
16. McGill JF, Sturgeon C, Angelos P: Metastatic struma ovarii treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation. *Endocr Pract* 2009; 15: 167–173.
17. Russo M, Marturano I, Masucci R *et al.*: Metastatic malignant struma ovarii with coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016: 160030.
18. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC: Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I<sup>131</sup> therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 543–548.
19. Mandal S, Dhingra K, Gupta P *et al.*: Rare growth of a psammomatous meningioma in a mature ovarian teratoma: a case report. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 322–324.
20. Ueng SH, Pinto MM, Alvarado-Cabrero I *et al.*: Ovarian malignant melanoma: a clinicopathologic study of 5 cases. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 184–192.
21. Brudie LA, Khan F, Radi MJ *et al.*: Malignant melanoma arising in a mature teratoma: a case report with review of the recent literature. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 16: 47–50.
22. Chuang HY, Chen YT, Mac TL *et al.*: Urothelial carcinoma arising from an ovarian mature cystic teratoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 442–444.
23. Robboy SL, Scully RE: Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases. *Hum Pathol* 1970; 1: 643–653.
24. Ferguson AW, Katabuchi H, Ronnett BM *et al.*: Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 51–55.
25. Neuhäuser H: Ueber die teratoiden Geschwülste des Eierstockes. *Arch Gynäk* 1906; 79: 696–719.
26. Wang J, Xu J, Zhang M *et al.*: Gliomatosis peritonei with bilateral ovarian teratomas: a report of two cases. *Oncol Lett* 2016; 12: 2078–2080.
27. Nielsen SNJ, Scheithauer BW, Gaffey TA: Gliomatosis peritonei. *Cancer* 1985; 56: 2499–2503.
28. Dadmanesh F, Miller DM, Swenerton KD *et al.*: Gliomatosis peritonei with malignant transformation. *Mod Pathol* 1997; 10: 597–601.
29. Amsalem H, Nadjari M, Prus D *et al.*: Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 357–360.
30. Dede M, Gungor S, Yenen MC *et al.*: CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 189–193.
31. Ihalagama IR, Hewavisenthi SJ, Wijesinghe PS: Pregnancy following treated malignant struma ovarii. *Ceylon Med J* 2004; 49: 90–91.

## List of Reviewers 2016/Lista Recenzentów w 2016 roku

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

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

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

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

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