

Received: 17.05.2011

Accepted: 15.09.2011

Published: 30.11.2011

Pierwotny rak drobnokomórkowy jajnika, typ hiperkalcemiczny (SCCOHT) u młodej kobiety – opis przypadku, przegląd piśmiennictwa i sposoby leczenia

Primary small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT) in a young woman: case report, review of the literature and management options

Первичный мелкоклеточный рак яичника, тип гиперкальциемический у молодой женщины – описание случая, обзор литературы и способы лечения

Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku. Ordynator Oddziału: dr n. med. Adam Cieminski
Correspondence to: Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, tel.: 59 815 42 20

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Pierwotny rak drobnokomórkowy jajnika, typ hiperkalcemiczny (SCCOHT) to niezmiernie rzadki nowotwór z grupy guzów neuroendokrynnych (NET), rozpoznawany głównie u młodych kobiet, w drugiej i trzeciej dekadzie życia. W 50-75% przypadków towarzyszy mu najczęściej bezobjawowa hiperkalcemia. Z uwagi na niecharakterystyczny, skryty przebieg, jak w raku jajnika, rozpoznaje się go w około połowy przypadków w zaawansowanej postaci klinicznej. Ustalenie ostatecznego rozpoznania możliwe jest tylko w przebiegu pooperacyjnym po wykonaniu ostatecznej oceny histopatologicznej z uzupełniającym badaniem immunohistochemicznym. Przedstawiono sposób leczenia pierwotnego raka drobnokomórkowego jajnika o typie hiperkalcemicznym stwierdzonego u 19-letniej chorej. Podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego nie ustalono prawidłowego rozpoznania histopatologicznego. Pacjentkę poddano leczeniu skojarzonemu obejmującego chirurgię i chemioterapię. W ciągu 3 lat sześciokrotnie operowana. Pomimo stosowania różnych schematów chemioterapii uzupełniającej po leczeniu chirurgicznym nie udało się zapobiec kolejnym wznowom choroby. Jak dotąd nie ma ujednoliconego postępowania leczniczego z uwagi na niezmierną rzadkość występowania tego typu nowotworu, jak również jego wybitnie agresywny charakter. W przypadkach zaawansowanych wymagane jest agresywne postępowanie chirurgiczne obejmujące usunięcie macicy z przydatkami wraz z siecią większą. Olbrzymim dylematem klinicznym są młode kobiety, które chcą zachować płodność. Część autorów uważa, że przy tak agresywnym charakterze tego nowotworu nawet we wczesnych postaciach klinicznego zaawansowania nie powinno się brać pod uwagę zachowania płodności u młodych kobiet. Przy dużym zaawansowaniu klinicznym zalecana jest cytoredukcja. W leczeniu stosuje się chemioterapię, najczęściej adiuwantową, taką jak w typie płucnym – cisplatyna + etopozyd, a także neoadiuwantową. Z uwagi na bardzo agresywny charakter nowotworu w wyselekcjonowanych przypadkach stosuje się chemioterapię wysokodawkową z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych szpiku (HD-SCR) jako leczenie uzupełniające I rzutu, jak również częściej jako konsolidację leczenia. Duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu radioterapii uzupełniającej po leczeniu skojarzonym obejmującym chirurgię z adiuwantową chemioterapią we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego. Rak drobnokomórkowy jajnika, typ hiperkalcemiczny to rzadki nowotwór o agresywnym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu, którego wyniki leczenia są nadal niezadowalające. Większość chorych pomimo leczenia umiera w ciągu dwóch lat od rozpoznania. Niemożność przeprowadzenia badań randomizowanych skutkuje brakiem ustalonego optymalnego, obowiązującego leczenia tego nowotworu. Konieczna jest ścisła współpraca wysokospecjalistycznych ośrodków onkologicznych nad biologią tego nowotworu.

Słowa kluczowe: rak drobnokomórkowy jajnika – typ hiperkalcemiczny, rozpoznanie, leczenie, wznowa, rokowanie

Summary

Primary small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT) is an extremely rare neoplasm of the neuroendocrine tumor (NET) family, diagnosed mainly in young women in their second and third decade. In 50-75% of the cases it coexists with mostly asymptomatic hypercalcemia. Due to highly non-specific and cryptic course, much like ovarian cancer, in about half of the cases it is detected in far-advanced clinical stages. Determination of final diagnosis is possible only after surgery, based on comprehensive microscopic and immunohistochemical studies. Management of a primary SCCOHT diagnosed in a 19-year-old woman is discussed in detail. Initial surgical treatment did not result in a correct histological diagnosis. The patient underwent combined treatment, including surgery and chemotherapy. Over 3 years' follow-up, she has been operated on six-fold. Even using several protocols of adjuvant chemotherapy after surgery, consecutive recurrences of the disease could not be prevented. To date, no uniform management protocol has been developed, due mainly to great rarity of this tumor type and its extremely aggressive behavior. Advanced cases require aggressive surgical treatment, including hysterectomy with adnexectomy and omentectomy. Considerable clinical dilemma is posed by young women, who wish to preserve fertility. Some authors suggest that faced with such an aggressive tumor type, even in early-stage cases, preservation of fertility in young women should not be taken into account. In late-stage cases, cytoreduction is recommended. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy of the pulmonary type (cisplatin + etoposide) is an important part of the therapy. In view of very aggressive behavior of the tumor, selected cases may require high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue (HD-SCR) as first-line adjuvant treatment or, even more frequently, as consolidation treatment. In early-stage cases, great hope is associated with the use of adjuvant radiotherapy after surgery and chemotherapy. SCCOHT is a rare condition with an aggressive clinical course and poor prognosis, where treatment outcomes are still far from satisfactory. In spite of treatment, most patients die during the first two years. Inability to perform large-scale randomized trials results in lack of optimal and universally accepted management protocol. Close cooperation of highly specialized oncologic centers is necessary to promote our understanding of biology of this tumor type.

Key words: small cell carcinoma of the ovary – hypercalcemic type, diagnosis, treatment, recurrence, prognosis

Содержание

Первичный мелкоклеточный рак яичника, тип гиперкальциемический (сокр. название на английском языке – СККОХТ) это чрезвычайно редкое новообразование из группы опухолей нейроэндокринных (сокр. название на английском языке – НЭТ), который распознается главным образом у молодых женщин, в другой и третьей декаде жизни. В 50-75% случаев указанному заболеванию сопутствует чаще всего безболезненная гиперкальциемия. В связи с тем, что процесс развивается без характерных черт, утаенно, как при раке яичника, распознается у около половины случаев уже в стадии прогрессивного клинического развития. Определение окончательного распознавания возможно только в послеоперационном процессе после проведения окончательной гистопатологической оценки при дополнительном иммуногистохимическом исследовании. В работе представлен способ лечения первичного мелкоклеточного рака яичника гиперкальциемического типа обнаруженного у больной в возрасте 19 лет. Во время первой операции не было определено правильное гистопатологическое распознавание. Пациентку лечили при использовании сочетаемой терапии включающей хирургию и химиотерапию. На протяжении трех лет она была шесть раз оперирована. Кроме применения разных схем дополнительной химиотерапии после хирургического лечения не удалось предотвратить очередные возобновления заболевания. До сих пор нет унифицированного медицинского поведения в связи с тем, что упомянутый тип новообразования появляется чрезвычайно редко, а к тому имеет необыкновенно агрессивный характер. В случаях более развитых необходимо решительное хирургическое поведение включающее удаление матки с придатками, а также большого сальника. Огромной клинической дилеммой являются молодые женщины, которые хотят сохранить плодотворность. Часть авторов считает, что при так агрессивном характере рассматриваемого новообразования даже при ранних стадиях клинического развития сохранение плодотворности у молодых женщин не должно приниматься во внимание. При большом клиническом развитии рекомендуется циторедукция. В лечении применяется химиотерапия, чаще всего вспомогательная, такая как в типе легких – дисплатина + этопозид, а также неспомогательная. Принимая во внимание очень агрессивный характер новообразования в некоторых случаях применяется высокодозная химиотерапия с аутологической пересадкой стволовых клеток костного мозга в качестве дополнительного лечения первого этапа, а также чаще как консолидация лечения. Большие надежды связываются с применением дополнительной радиотерапии после сопряженного лечения включающего хирургию со вспомогательной химиотерапией в ранних стадиях клинического развития. Мелкоклеточный рак яичника, тип гиперкальциемический это редкое новообразование при агрессивном развитии и неблагоприятном прогнозировании, результаты лечения которого по-прежнему неудовлетворительные. Большинство больных несмотря на лечение умирает в течении двух лет после распознавания. Невозможность проведения рандомизированных исследований приводит к тому, что нет определенного оптимального обязательного лечения рассматриваемого новообразования. Необходимо тесное сотрудничество высокоспециализированных онкологических центров в области биологии этого новообразования.

Ключевые слова: рак мелкоклеточный яичника – тип гиперкальциемический, распознавание, лечение, рецидив, прогнозирование

WSTĘP

Pierwotny rak drobnokomórkowy jajnika, typ hiperkalcemiczny (SCCOHT) to niezmiernie rzadki nowotwór należący do grupy nowotworów neuroendokrynnych (NET), występujący głównie u młodych kobiet, w drugiej i trzeciej dekadzie życia^(1,2). Z uwagi na niecharakterystyczny, skryty przebieg, jak w raku jajnika, rozpoznaje się go w około połowy przypadków w postaci klinicznej odpowiadającej II-IV stopniowi zaawansowania wg FIGO⁽²⁾. Drobnokomórkowy rak jajnika, typ hiperkalcemiczny występuje jako lity guz w 99% przypadków jednostronnie. Charakteryzuje się on szybką progresją i daje przerzuty w obrębie jamy brzusznej⁽²⁻⁴⁾. Pomimo leczenia większość chorych umiera w ciągu dwóch lat od rozpoznania^(2,5-7).

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiono sposób leczenia pierwotnego raka drobnokomórkowego jajnika o typie hiperkalcemicznym stwierdzonego u 19-letniej chorej. Podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego nie ustalono prawidłowego rozpoznania histopatologicznego. Pomimo stosowania różnych schematów chemioterapii uzupełniającej po leczeniu chirurgicznym nie udało się zapobiec kolejnym wznowom choroby.

PRZEBIEG CHOROBY

**PIERWOTNE OSZCZĘDZAJĄCE LECZENIE
OPERACYJNE Z UZUPEŁNIAJĄCĄ
CHEMIOTERAPIĄ**

Styczeń 2008 r. – u 19-letniej pacjentki z powodu litego guza jajnika prawego wykonano oszczędzające leczenie operacyjne obejmujące: wycięcie przydatków po stronie prawej, usunięcie sieci większej, wycięcie wyrostka robaczkowego, pobranie wycinków z lewego jajnika.

Wynik badania histopatologicznego:

- śródoperacyjne: *tumor neoplasticus probabiliter granulosa cell tumor*;
- ostateczne: „nisko zróżnicowany nowotwór złośliwy G3, trudno jednoznacznie zróżnicować między *dysgerminoma* a *juvenile granulosa cell tumor*”, nacieki torebki guza – stopień IC zaawansowania klinicznego wg FIGO.

Styczeń – maj 2008 r. – chemioterapia uzupełniająca wg schematu BEP – 4 kursy.

Czerwiec 2008 r. – laparoscopia *second look* – nie stwierdzono zmian nowotworowych w wycinkach z jajnika lewego, ze zrostów otrzewnowych i łoży po prawym jajniku.

PIERWSZA WZNOWA CHOROBY

(12 miesięcy od zakończenia chemioterapii I rzutu,
lokalizacja – jama brzuszna)

Leczenie: cytoredukcja + uzupełniająca chemioterapia (PAC) i ustalenie ostatecznego rozpoznania histopatologicznego.

INTRODUCTION

Primary small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT) is an extremely rare entity belonging to the family of neuroendocrine tumors (NET), affecting mainly young women in their second and third decades^(1,2). In view of a highly non-specific and cryptic clinical course, like in other types of ovarian cancer, in about half of the cases it is detected at FIGO stages II-IV⁽²⁾. SCCOHT in about 99% of the cases presents as a solid and unilateral tumor. It is characterized by rapid progression and development of metastases to the abdominal cavity⁽²⁻⁴⁾. In spite of treatment, most patients die within the first 2 years after diagnosis^(2,5-7).

CASE REPORT

The paper presents the treatment of SCCOHT in a 19-year-old woman. At the initial surgery, correct histopathologic diagnosis has not been established. In spite of application of several protocols of adjuvant chemotherapy after surgical treatment, consecutive recurrences of the disease could not be prevented.

**PRIMARY SPARING SURGERY FOLLOWED
BY ADJUVANT CHEMOTHERAPY**

January 2008 – 19-year-old patient presents with a solid tumor of her right ovary. She undergoes sparing surgery: right-sided adnexectomy, omentectomy, appendectomy and collection of tissue samples from left ovary.

Pathologic report:

- intraoperative findings: neoplastic tumor, tentative diagnosis: granulosa cell tumor;
- final diagnosis: poorly differentiated malignant tumor, G3, either dysgerminoma or juvenile granulosa cell tumor, infiltration of tumor capsule. FIGO stage IC.

January – May 2008 – adjuvant chemotherapy according to the BEP protocol (4 cycles).

June 2008 – second-look laparoscopy. No neoplastic lesions were detected in specimens collected from the left ovary, peritoneal adhesions or site of removed right ovary.

FIRST RECURRENCE

(12 months after completion of first-line chemotherapy
– abdominal cavity)

Treatment: cytoreduction with adjuvant chemotherapy (PAC) and establishment of final pathological diagnosis.

May 2009 – surgical treatment.

Surgical report: tumor about the size of a fist in the Douglas' cavity, infiltrating rectum; another tumor, about the size of large male fist in the retroperitoneal space below the inferior pole of the right kidney; neoplastic infiltrate over the entire peritoneum covering the urinary bladder; flat neoplastic infiltrate over the parametrium, left ovary with pinhead-sized nodules and numerous grain-of-pepper-sized nodules over small-intestine mesentery.

Maj 2009 r. – leczenie chirurgiczne.

Opis stwierdzonych zmian: guz wielkości pięści w zatoce Douglasa, naciekający prośnicę, w przestrzeni pozaotrzewnowej guz wielkości dużej męskiej pięści pod dolnym biegunem nerki prawej, dodatkowo cała otrzewna pęcherzowa w nacieku nowotworowym, omacicze pokryte płaskim naciekiem nowotworowym, jajnik lewy zawierający guzki wielkości główki szpilki oraz liczne guzki wielkości pieprzu na kreskach jelit cienkich.

Zakres zabiegu: cytoredukcja – wycięcie macicy z lewymi przydatkami, usunięcie guza z przestrzeni pozaotrzewnowej oraz *peritonectomy pelvica*.

Wynik badania histopatologicznego:

- śródoperacyjne: *granulosa cell tumor*;
- ostateczne – rak drobnokomórkowy o typie hiperkalcemicznym.

Rozpoznanie ustalone na podstawie badań histopatologicznych i immunohistochemicznych wykonanych w trzech niezależnych klinicznych ośrodkach patomorfologii.

Czerwiec – październik 2010 r. – chemioterapie według schematu PAC (6 kursów).

TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej po zakończeniu chemioterapii – nie stwierdzono zmian mogących odpowiadać wznowie choroby.

DRUGA WZNOWA CHOROBY

(6 miesięcy od zakończenia kursu chemioterapii, miednica + jama brzuszna)

Leczenie: cytoredukcja + chemioterapia uzupełniająca (taksol + karboplatyna).

Maj 2010 r. – leczenie chirurgiczne.

Opis stwierdzonych zmian: w miednicy mniejszej guz przestrzeni pozaotrzewnowej wielkości męskiej pięści, liczne guzki na otrzewnej miednicy mniejszej, kątnicy, prośnicy i w krezce jelita krętego.

Zakres zabiegu: pełna cytoredukcja.

Wynik badania histopatologicznego: wznowa raka drobnokomórkowego jajnika.

Czerwiec 2010 r. – badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych – brak znaczącej ekspresji SST uniemożliwiający wykorzystanie w terapii analogów somatotropiny.

Czerwiec – wrzesień 2010 r. – uzupełniająca chemioterapia (taksol + karboplatyna) – 4 kursy.

TRZECIA WZNOWA CHOROBY

(w trakcie 4. kursu chemioterapii, lokalizacja: miednica mniejsza)

Leczenie: cytoredukcja + chemioterapia uzupełniająca (doxorubicyna lizosomalna).

Listopad 2010 r. – leczenie chirurgiczne.

Opis stwierdzonych zmian: w miednicy mniejszej lito-torbilowaty guz wielkości dwóch męskich pięści, naciekający ścianę pęcherza moczowego oraz powierzchownie prośnicę i esicę, przechodzący na przymacicza prawe.

Scope of surgery: cytoreduction – hysterectomy with left-sided adnexectomy, excision of retroperitoneal tumor with pelvic peritonectomy.

Pathological report:

- intraoperative finding: granulosa cell tumor;
- final diagnosis: small cell tumor – hypercalcemic type.

Final diagnosis was established based on histological and immunohistochemical studies performed by 3 independent laboratories of pathomorphology.

June – October 2010 – chemotherapy acc. to the PAC protocol (6 cycles).

Computed tomography of the abdomen and pelvis obtained after completion of chemotherapy did not reveal any lesions suggestive of disease recurrence.

SECOND RECURRENCE

(6 months after completion of chemotherapy – abdominal and pelvic cavity)

Treatment: cytoreduction and adjuvant chemotherapy (taxol + carboplatin).

May 2020 – surgical treatment.

Surgical report: a male-fist-sized tumor in pelvic retroperitoneal space, multiple tumors over pelvic peritoneum, caecum, rectum and mesentery of the ileum.

Scope of surgery: complete cytoreduction.

Pathological report: recurrence of small cell carcinoma of the ovary.

June 2010 – scintigraphic study for somatostatin receptors – no noticeable expression of SST precluding therapeutic use of somatotropin analogs.

June – September 2010 – adjuvant chemotherapy (taxol + carboplatin) (4 cycles).

THIRD RECURRENCE

(during fourth cycle of chemotherapy, pelvic location)

Treatment: cytoreduction with adjuvant chemotherapy (lyso-somal doxorubicin).

November 2010 – surgical treatment.

Surgical report: solid-cystic pelvic tumor, about the size of twice male fist, infiltrating bladder wall as well as rectum and sigmoid colon superficially, passing over the right parametria.

Scope of surgery: total cytoreduction – excision of tumor with resection of bladder wall and right parametrium; no gross residual tumor visible.

Pathologic report: recurrence of small cell carcinoma of the ovary.

December 2010 – March 2011 – adjuvant chemotherapy (lyso-somal doxorubicin – Caelyx as monotherapy).

FOURTH RECURRENCE

(1 month after completion of chemotherapy)

Treatment: cytoreduction.

April 2011 – surgical treatment.

Zakres zabiegu: pełna cytoredukcja – usunięcie guza z resekcją części ściany pęcherza moczowego i prawego przymacicza bez pozostawienia makroskopowych zmian nowotworowych.

Wynik badania histopatologicznego: wznowa raka drobnokomórkowego jajnika.

Grudzień 2010 r. – marzec 2011 r. – chemioterapia uzupełniająca – dokсорubicyna lizosomalna w monoterapii (Caelyx).

CZWARTA WZNOWA CHOROBY

(rozpoznanie: 1 miesiąc po zakończeniu chemioterapii)

Leczenie: cytoredukcja.

Kwiecień 2011 r. – leczenie operacyjne.

Opis stwierdzonych zmian: rozsiew nowotworowy pod postacią drobnych guzków do 1 cm obejmujący krezkę, jak również pętle jelita krętego, guz wielkości mandarynki w obrębie ściany pęcherza moczowego, guz wielkości męskiej pięści w obrębie krezki esicy, wypełniający całe zagłębienie miednicze, umiejscowiony również pod prostnicą.

Zakres wykonanego zabiegu: cytoredukcja – wycięcie guza ściany pęcherza moczowego, wycięcie guza z przestrzeni pozaozłonowej miednicy mniejszej, zszycie ściany pęcherza moczowego, nie wycięto nacieku spod prostnicy.

Wynik badania histopatologicznego: wznowa raka drobnokomórkowego jajnika.

Skierowana na leczenie uzupełniające – chemioterapia.

OMÓWIENIE

Pierwotne guzy neuroendokryne jajnika są nowotworami bardzo rzadkimi i stanowią 0,5-1,7% wszystkich NET i 1% nowotworów jajnika^(3,8-10). Wyróżnia się trzy podtypy histologiczne pierwotnych raków drobnokomórkowych jajnika:

- 1) rak drobnokomórkowy jajnika typu płucnego (SCCOPT);
- 2) rak drobnokomórkowy jajnika, typ hiperkalcemiczny (SCCOHT);
- 3) niedrobnokomórkowy neuroendokryny rak jajnika, typ dużych komórek (NSCNEC)⁽³⁾.

Drobnokomórkowy rak jajnika, typ hiperkalcemiczny (SSCOHT) został opisany po raz pierwszy w 1982 roku⁽⁵⁾. Jego histogeneza wraz z całym rozwojem nie jest do końca poznana, jak również mechanizm powstawania hiperkalcemii stanowi przedmiot ciągłych badań. Według wielu autorów białko PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*) stwierdzone w obrębie komórek tego typu guza odgrywa istotną rolę w jej powstawaniu⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Nie jest to nowotwór występujący rodzinnie, chociaż opisano pojedyncze przypadki rodzinnego występowania^(2,19,20). Również przedstawiono kilka przypadków jego występowania u chorych z zespołem BRCA1 i BRCA2, a także w zespole Li Fraumeni⁽²⁰⁾. Stwierdza się go głównie u młodych kobiet w II i III dekadzie życia (średni wiek 24 lata)⁽²⁾. W opisanym przypadku dotyczyło to młodej 19-letniej kobiety. SCCOHT może również występować w wieku dziecięcym. Mniej niż 30% tego typu nowotworu rozpoznaje się u kobiet poniżej 20. roku życia i mniej niż 1% w wieku dziecięcym. Przedstawiono w piśmiennictwie jeden przypadek u 14-miesięcznego dziecka^(2,21).

Surgical report: spread of the neoplasm in the form of small nodules 1 cm large, involving the mesentery, loops of jejunum, tumor the size of a tangerine within the bladder wall, tumor the size of male fist within the sigmoid mesentery, filling the entire pelvic cavity, located also beneath the rectum.

Scope of surgery: cytoreduction – excision of tumor involving the bladder wall and pelvic extraperitoneal space, suture of bladder wall. Perirectal infiltrate was not excised.

Pathological report: recurrence of small cell carcinoma of the ovary.

The patient was referred for adjuvant chemotherapy.

DISCUSSION

Primary neuroendocrine tumors of the ovary are extremely rare and account for 0.5-1.7% of all neuroendocrine tumors and for about 1% of all ovarian malignancies^(3,8-10). Three histological subtypes of small cell ovarian cancer are distinguished:

- small cell carcinoma of the ovary of pulmonary type (SCCOPT);
- small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type (SCCOHT);
- non-small cell neuroendocrine carcinoma – large cell variant (NSCNEC)⁽³⁾.

SCCOHT has been first described in 1982⁽⁵⁾. Its histogenesis and developmental sequence is still poorly understood while the exact cause(s) of coexisting hypercalcemia is the subject of ongoing studies. In many authors' opinion, the parathyroid hormone-related protein (PTHrP) found in the cells of this tumor type plays an important role in its pathogenesis⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Essentially this is not a familial tumor, even if there are isolated reports of familial occurrence thereof^(2,19,20). A few case reports link this entity with BRCA1, BRCA2 and Li Fraumeni syndromes⁽²⁰⁾. It affects mostly young women in their second and third decades (mean age at diagnosis: 24 years)⁽²⁾. In our case, the tumor developed in a young, 19-year-old woman. SCCOHT may also occur in children. Less than 30% of reported cases were diagnosed in women under 20 and less than 1% – in children. A single case of a 14-month-old infant with this tumor type has been reported too^(2,21).

All authors emphasize that the clinical course is asymptomatic for a very long time and the disease is initially limited to one ovary, therefore it is usually detected late, at far-advanced clinical stages, when non-specific symptoms from the digestive and urinary tracts predominate in the clinical picture^(22,23). Detection of a solid tumor of the ovary at an early clinical stage is often incidental, by sonography, computed tomography or magnetic resonance. These diagnostic modalities, together with positron emission tomography, are considered very useful to assess extent of disease and effectiveness of treatment, while a reliable determination of biological type of the lesion is impossible based on these modalities⁽¹⁾. In the reported case, at presentation predominated non-specific gastrointestinal ailments, associated with the presence of unilateral solid tumor of the right ovary.

As estimated, 50-75% of SCOHT cases coexist with mostly asymptomatic hypercalcemia^(5,21,24). Paraneoplastic syndrome

Jak podają wszyscy autorzy, przebieg tego typu nowotworu jest przez długi czas bezobjawowy, dotyczy w początkowych stadiach jednego jajnika, dlatego też rozpoznaje się go późno w stadiach dużego zaawansowania klinicznego, kiedy dominują niecharakterystyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego^(22,23). Stwierdzenie litego guza jajnika często we wczesnych stadiach odbywa się przypadkowo dzięki badaniom USG, TK, MRI. Badania te wraz z badaniem PET uznaje się również za pomocne w ocenie rozległości procesu chorobowego, jak również w monitorowaniu leczenia, lecz określenie na ich podstawie typu biologicznego stwierdzonej zmiany nie jest możliwe⁽¹⁾. W opisanym przypadku w momencie rozpoznania dominowały niecharakterystyczne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, które były związane z obecnością guza litego w jednym – prawym – jajniku.

W 50-75% przypadków z SCCOHT współistnieje, najczęściej bezobjawowa, hiperkalcemia^(5,21,24). Zespół paranowotworowy związany z hiperkalcemią objawia się zmęczeniem, nadmiernym pragnieniem, wielomoczem, a także letargią⁽²⁾.

Nie zawsze markery biochemiczne są charakterystyczne dla tego typu nowotworu. Podwyższone poziomy chromograniny A (CgA) czy też podwyższone stężenie antygenu CA-125 występują u części badanych chorych⁽¹⁾.

Postawienie ostatecznej diagnozy możliwe jest tylko w przebiegu pooperacyjnym. Badania doraźne, śródoperacyjne nie pozwalają na ustalenie prawidłowego rozpoznania histopatologicznego, które jest możliwe dopiero po przeprowadzeniu badań immunohistochemicznych określających następujące markery: nabłonkowe (CK, EMA), neuroendokryne (CgA, synaptofizyna). Pomocne w ustaleniu ostatecznego rozpoznania są również dodatnie reakcje z wimentyną, enolazą, PTHrP, WT1, p53, CD10, ujemne zaś z desminą, alfa-inhibiną, S100, TTF1^(1,11,12,15,25). W diagnostyce guzów neuroendokrynych istotne jest określenie receptorów somatostatynowych w badaniach immunohistochemicznych, jak również z zastosowaniem diagnostyki radioizotopowej. Stwierdzenie nadekspresji receptorów SST warunkuje możliwość zastosowania w leczeniu analogów SST w terapii farmakologicznej, jak też radioizotopowej⁽²⁵⁻²⁷⁾. W naszej ocenie w tym typie guza taka diagnostyka powinna być też przeprowadzana ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia, pomimo iż w dostępnym piśmiennictwie brakuje badań potwierdzających ich obecność w SCCOHT.

Często SCCOHT rozpoznawany jest mylnie jako *folliculoma* czy *dysgerminoma*, co ma istotne znaczenie dla zastosowania właściwego leczenia uzupełniającego czy też rozszerzonego wtórnego zabiegu operacyjnego^(3,5,11,14).

W przedstawionym przypadku ostateczne rozpoznanie raka drobnokomórkowego, typu hiperkalcemicznego ustalono mniej więcej po 1,5 roku od pierwotnej oszczędzającej operacji, po której w badaniu histopatologicznym stwierdzono: „nisko zróżnicowany nowotwór złośliwy G3, trudno jednoznacznie różnicować między *dysgerminoma* a *juvenile granulosa cell tumor*”.

Należy również pamiętać, jak podkreślają liczni klinicyści, że w obrębie jajnika mogą występować guzy neuroendokryne o charakterze przerzutowym, co zmusza histopatologów do

associated with hypercalcemia manifests by fatigue, polydipsia, polyuria and lethargy⁽²⁾.

No tumor markers are specific for this tumor type, while elevated level of chromogranin A (CgA) or CA-125 antigen are in fact detected in some of the patients⁽¹⁾.

Final diagnosis is possible only after surgery. Intraoperative ad hoc studies do not enable a reliable histological diagnosis, which is possible only after an array of immunohistochemical tests focused on the epithelial (CK, EMA) and neuroendocrine (CgA, synaptophysin) markers. Establishment of final diagnosis is facilitated by positive reactions with vimentin, enolase, PTHrP, WT1, p53, CD10 and negative reactions with desmin, inhibin- α , S100 and TTF1^(1,11,12,15,25). An important issue in the diagnosis of neuroendocrine tumors is detection of somatostatin receptors by immunohistochemical tests and radioisotope-based techniques. Confirmation of overexpression of SST receptors warrants the use of SST analogs in both pharmacotherapy and radio-isotope therapy⁽²⁵⁻²⁷⁾. In our opinion, when faced with this tumor type, such a diagnostic work-up is mandatory also in view of hitherto unsatisfactory treatment outcomes, even if available literature does not confirm their presence in SCCOHT.

SCCOHT is frequently misdiagnosed as folliculoma or dysgerminoma, which has important implications as to the implementation of appropriated adjuvant treatment or extended secondary surgical treatment^(3,5,11,14).

In our case, final diagnosis of small cell carcinoma, hypercalcemic type was made only after about one and a half year since the first sparing surgery, where histological studies revealed “poorly differentiated malignant tumor G3, to be differentiated between dysgerminoma and juvenile granulosa cell tumor”.

Noteworthy is, as several clinicians emphasize, that ovaries may also harbor metastatic neuroendocrine tumors, forcing pathologists to determine whether the ovarian tumor at hand is primary or metastatic^(5,12,13).

Surgical excision is the cornerstone of treatment of SCCOHT⁽¹⁾. At FIGO stage I in young women and without a reliable final diagnosis, surgery is usually limited to ovariectomy or adnexectomy. As these are mostly young women, frequently at a preprocreative age, clinicians face a tremendous dilemma concerning further management, in view of an utterly malignant and aggressive course of this neoplasm^(3,22,28,29).

This also happened in our case. The patient underwent primary sparing surgery in clinical stage IC followed by BEP chemotherapy, a standard procedure in folliculoma, which proved a misdiagnosis. Final histological diagnosis was established one and a half year after the second surgery performed because of a recurrence.

To date, there is no uniform management protocol, due to the rarity of this tumor type and its outstandingly aggressive behavior. In advanced cases, an aggressive surgical approach is required, including hysterectomy with adnexectomy and omentectomy^(1,2). Clinicians do not agree as to the necessity of pelvic and periaortal lymphadenectomy, as such procedures have not resulted in improved outcomes in terms of survival rates⁽²⁾. A tremendous clinical dilemma pose young women, who wish

określenia w różnicowaniu, czy nowotwór w obrębie jajnika ma charakter pierwotny czy przerzutowy^(5,12,13).

Postawą leczenia SCCOHT jest zabieg operacyjny⁽¹⁾. W I stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO u młodych kobiet przy braku ostatecznego rozpoznania zabieg najczęściej ograniczony jest do owarektomii lub adnektomii. Ponieważ są to młode kobiety, często jeszcze przed prokreacją, klinicyści, którzy ustalają ostateczne rozpoznanie, stają przed olbrzymim dylematem dotyczącym dalszego postępowania leczniczego, znając bardzo złośliwy i agresywny charakter tego nowotworu^(3,22,28,29).

Tak było w opisanym przez nas przypadku. U pacjentki zastosowano pierwotne chirurgiczne leczenie oszczędzające w stopniu zaawansowania klinicznego IC z uzupełniającą chemioterapią (schemat BEP), jak w *folliculoma*, przy niewłaściwym rozpoznaniu histopatologicznym, które ustalono dopiero po półtora roku od przeprowadzenia kolejnego zabiegu chirurgicznego wykonywanego z powodu wznowy choroby.

Nie ma do tej pory ujednoczonego postępowania leczniczego z uwagi na niezmierną rzadkość występowania tego typu nowotworu, jak też jego wybitnie agresywny charakter. W przypadkach zaawansowanych wymagane jest agresywne postępowanie chirurgiczne obejmujące usunięcie macicy z przydatkami wraz z siecią większą^(1,2). Zdania klinicystów co do wykonywania limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej są rozbieżne, gdyż zabiegi te nie przyniosły zadowalających wyników pod względem długości czasu przeżycia⁽²⁾. Olbrzymim dylematem klinicznym są młode kobiety, które chcą zachować płodność. W przedstawionym przypadku zdecydowano się na radykalny zabieg przy wtórnym otwarciu jamy brzusznej, kiedy stwierdzono przerzuty do przestrzeni pozaotrzewnowej, jak również rozplem nowotworowy w obrębie miednicy.

Cześć autorów uważa, że przy tak agresywnym charakterze tego nowotworu i ciągle bardzo niekorzystnych odległych wynikach w jego leczeniu nawet we wczesnych postaciach klinicznego zaawansowania nie powinno się brać pod uwagę zachowania płodności u młodych kobiet⁽²⁾.

Przy dużym zaawansowaniu klinicznym zalecana jest cytoredukcja, która daje jedynie możliwość przedłużonego życia^(1,2,22). W opisanym przypadku leczenia SCCOHT w ciągu 3 lat wykonano 6 zabiegów operacyjnych, w tym: pierwotne leczenie oszczędzające operacyjne, laparoscopia *second look* i następnie 4 zabiegi cytoredukcji. W trakcie dwóch zabiegów uzyskano całkowite makroskopowe usunięcie wszystkich zmian nowotworowych w obrębie jamy brzusznej. Mimo zastosowania w każdym przypadku po leczeniu chirurgicznym uzupełniającej chemioterapii po kilku miesiącach wystąpiły kolejne wznowy.

W raku drobnokomórkowym jajnika typu hiperkalcemicznego stosuje się chemioterapię. Najczęściej jest to chemioterapia adiuwantowa taka jak w typie płucnym (SCCOPT), tj. cisplatyne + etopozyd^(1,3,4). Według niektórych klinicystów zastosowanie schematu karboplatyna + paklitaksel – „złoty standard” w leczeniu raka jajnika w dawkach stosowanych w leczeniu uzupełniającym I rzutu – nie znajduje uzasadnienia ze względu na wykazaną chemiooporność, natomiast pozytywną odpowiedź na leczenie uzyskano przy zastosowaniu ww. schematu w terapii wysokich dawek (*dose-dense nad dose intense*

to preserve their fertility. In the presented case, we decided to perform a radical procedure only after finding retroperitoneal metastases and pelvic spread of the tumor at second inspection of abdominal cavity.

Some authors state that in view of such an aggressive tumor and generally very poor long-term outcomes, preservation of fertility in young women even at early-stage disease should not be taken into consideration⁽²⁾.

Late-stage cases require cytoreduction, with a chance to prolong survival as the sole result thereof^(1,2,22). In our case of SCCOHT, the patient underwent overall 6 surgical procedures, including primary sparing surgery, second-look laparoscopy, followed by 4 cytoreductive procedures. Two procedures resulted in gross-total excision of all visible tumor lesions within the abdominal cavity. In spite of administering adjuvant chemotherapy after each surgery, consecutive recurrences appeared a few months later.

Chemotherapy is an established treatment modality in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. Usually this is an adjuvant chemotherapy as in the pulmonary type (SCCOPT), i.e. cisplatin and etoposide^(1,3,4). In some clinicians' opinion, the use of carboplatin + paclitaxel protocol – golden standard in the treatment of ovarian cancer – at doses accepted as standard first-line treatment, as unjustified, due to a well documented chemoresistance, while a positive therapeutic response has been obtained when using this protocol at high doses (“dose-dense chemotherapy”)^(4,19,28). Another option is neoadjuvant chemotherapy, followed by surgery in the case of a favorable response (the so-called “optimal cytoreduction”)⁽²³⁾.

Taking into account the extremely aggressive character of this tumor, selected cases may benefit from high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell rescue (HD-SCR), as first-line adjuvant treatment, and, more frequently, as consolidation treatment^(19,23). Consolidation treatment aims at maintaining the favorable therapeutic effect in those patients who obtained a complete response (CR) as a result of previous therapies. In the study by Distelmaier et al. in a group of 11 patients with SCCOHT, 4 underwent adjuvant HD-SCR, resulting in a CR1 (follow-up range: 7-73 months), while 1 obtained a CR2 after secondary cytoreduction followed by HD-SCR (follow-up: 61 months)⁽¹⁹⁾. In the study by Pautier et al., out of 27 patients with late-stage SCCOHT undergoing combined treatment (surgery + multidrug cisplatin-based chemotherapy), 18 obtained a CR1. Thereof, consolidation treatment (HD-SCR) was instituted in 10 patients, resulting in CR1 in 7 (mean follow-up time: 37 months)⁽²³⁾. Christin et al. reported on two 12- and 13-year-old girls, who survived 14 and 10 years, respectively, as a result of consolidation treatment by HD-SCR⁽³⁰⁾.

Much hope is associated with the use of adjuvant radiotherapy after surgery, combined with adjuvant chemotherapy at early clinical stages. In a prospective GCIQG (Collaborative Gynecologic Cancer InterGroup) study recruiting 17 women aged 24-71 with SCCOHT, encouraging survival rates were obtained in patients treated by adjuvant radiotherapy. In 5 out of 6 stage I patients, an over 50-months' survival was obtained

chemotherapy)^(4,19,28). Stosowana jest również chemioterapia neoadiuwantowa, po której w przypadku zadowolającej odpowiedzi przeprowadza się następnie leczenie chirurgiczne, tzw. optymalną cytoredukcję⁽²³⁾.

Z uwagi na bardzo agresywny charakter nowotworu w wyselekcjonowanych przypadkach stosuje się chemioterapię wysokodawkową z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych szpiku (HD-SCR) jako leczenie uzupełniające I rzutu, jak również częściej jako konsolidację leczenia^(19,23). Konsolidacja leczenia ma na celu podtrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego u chorych, u których w wyniku zastosowanej wcześniej terapii uzyskano CR. W opracowaniu Distelmaiera i wsp. w grupie 11 pacjentek z SCCOH u 4 zastosowano adiuwantową HD-SCR, uzyskując CR1 (okres obserwacji 7-73 miesięcy), natomiast w 1 przypadku uzyskano CR2 po zastosowaniu wtórnej cytoredukcji z leczeniem uzupełniającym HD-SCR (okres obserwacji 61 miesięcy)⁽¹⁹⁾. W badaniu Pautiera i wsp. w grupie 27 chorych z zaawansowaną postacią SCCOHT po zastosowanym leczeniu skojarzonym – chirurgia+chemioterapia wielolekowa oparta na cisplatynie – w 18 przypadkach uzyskano CR1. U 10 pacjentek z CR1 zastosowano konsolidację leczenia HD-SCR, uzyskując w 7 przypadkach CR1 (okres obserwacji 37 miesięcy)⁽²³⁾. Christin i wsp. przedstawili 2 przypadki leczenia 12- i 13-letniej chorej, u których w wyniku zastosowania konsolidacji leczenia HD-SCR uzyskano okres przeżycia odpowiednio 14 i 10 lat⁽³⁰⁾.

Duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu radioterapii uzupełniającej po leczeniu chirurgicznym z adiuwantową chemioterapią we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego. W prospektywnym badaniu GCIQG (Collaborative Gynecologic Cancer InterGroup) obejmującym 17 kobiet z SCCOHT w wieku 24-71 lat uzyskano zachęcające wyniki przeżycia u tych, u których zastosowano uzupełniającą radioterapię. Z grupy 6 chorych z I stopniem zaawansowania klinicznego w 5 przypadkach po leczeniu radioterapią uzupełniającą uzyskano okres przeżycia >50 miesięcy, natomiast w 1 przypadku z grupy 6 chorych z III stopniem zaawansowania klinicznego po uzupełniającej radioterapii uzyskano najdłuższe przeżycie w okresie 6 miesięcy obserwacji⁽⁴⁾.

Leczenie wznów obejmuje wtórną cytoredukcję oraz chemio- i/lub radioterapię po chirurgicznym usunięciu nawrotu^(4,23).

Nieliczne badania kliniczne wskazują na pozytywną odpowiedź na leczenie w przypadku stwierdzenia w obrębie guza ekspresji receptora kinazy tyrozynowej (cKIT) CD po zastosowaniu terapii celowanej – imatynibu⁽³¹⁾.

Trwają intensywne badania molekularne i cytogenetyczne w kierunku wykrycia genów związanych z tą skrajną patologią.

ROKOWANIE

Rak drobnokomórkowy jajnika, typ hiperkalcemiczny to nowotwór o agresywnym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu. W analizie 150 przypadków przedstawionych przez Young i wsp., uwzględniając stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO, 5-letnie przeżycia przedstawiały się następująco: IA – 33%, IC – 10%, II, III, IV – 6,5%. Natomiast ponad 50% chorych

po radioterapii, while 1 out of 6 stage III patients treated by radiotherapy benefited from the longest survival over 6 months' follow-up⁽⁴⁾.

Treatment of recurrences consists in secondary cytoreduction followed by chemo- and/or radiotherapy after surgical excision of the recurrence^(4,23).

Some clinical studies report on a favorable therapeutic response to targeted therapy (imatinib) in cases presenting expression of tyrosine kinase receptor (cKIT) CD⁽³¹⁾.

Intense molecular and cytogenetic studies are underway, aiming at detection of genes correlated with this extreme pathology.

PROGNOSIS

Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type is a malignancy with a highly aggressive clinical course and unfavorable prognosis. Analysis of 150 cases by Young et al. adjusted for FIGO clinical stage, 5-years' survival rates were as follows: IA – 33%, IC – 10%, II, III, IV – 6.5%. However, over 50% of stage I patients did not survive 2 years. This study established the following favorable prognostic factors for stage IA cases: age over 30, normal preoperative serum calcium level, tumor diameter less than 10 cm, lack of intratumoral large cells at microscopic study⁽²⁾.

In the study by Harrisom et al. including a group of 17 women with SCCOH, treated by surgery combined with chemotherapy and, in some cases, additional radiotherapy, mean survival time of stage III patients was 6 months only⁽⁴⁾.

In a group of 27 patients with advanced form of SCCOH undergoing combined treatment (radical surgery, adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, including HD-SCR) presented by Pautier et al., 100% survival rate was obtained in stage I (mean follow-up time: 33 months), while at stages II-IV 1-, 2- and 3-years' survival rates were 46%, 33% and 33%, respectively (mean follow-up time: 38 months). In the entire study group, 1 year survival rate was 58% and 2- and 3-years' survival rates – 49%⁽²³⁾.

SUMMATION

Great rarity of small cell hypercalcemic carcinoma, lack of specific clinical signs and extreme aggressiveness lead to highly unsatisfactory treatment outcomes. Our inability to perform randomized trials in this area results in a lack of a generally accepted, optimal protocol of management of this condition.

Close cooperation of highly specialized oncologic center is mandatory in order to coordinate studies of biology of this tumor. As emphasized by many clinicians, any hope as to improvement of effectiveness of its treatment is associated with further cytogenetic and molecular studies and development of targeted therapies.

z I stopniem nie przeżyło 2 lat. W opracowaniu tym ustalone korzystne czynniki prognostyczne dla przypadków ze stopniem zaawansowania klinicznego IA przedstawiają się w sposób następujący: wiek >30 lat, prawidłowy przedoperacyjny poziom wapnia w surowicy, średnica guza <10 cm, brak obecności dużych komórek o obrębie guza ocenione w badaniu histopatologicznym⁽²⁾.

W badaniu Harrisona i wsp. obejmującym grupę 17 kobiet z SCCOH, u których zastosowano leczenie operacyjne, z uzupełniającą chemioterapią i w części przypadków dodatkowo radioterapią, w grupie chorych z III stopniem zaawansowania średni okres przeżycia wyniósł zaledwie 6 miesięcy⁽⁴⁾.

W grupie 27 przypadków z zaawansowaną postacią SCCOH leczonych metodą skojarzoną (radikalne leczenie chirurgiczne, adiuwantowa i neoadiuwantowa chemioterapia, w tym HD-SCR) przedstawionej przez Pautiera i wsp. uzyskano 100% przeżycia w przypadku I stopnia zaawansowania (średni okres obserwacji 33 miesiące), w II-IV stopniu roczne przeżycie kształtowało się na poziomie 46%, natomiast 2- i 3-letnie – 33% (średni okres obserwacji 38 miesięcy). Przeżycie w całej badanej grupie to: 1 rok – 58% chorych, 2 i 3 lata – 49%⁽²³⁾.

PODSUMOWANIE

Duża rzadkość występowania raka drobnokomórkowego hiperkalcemicznego, brak charakterystycznych objawów klinicznych, olbrzymia agresywność powodują, że wyniki leczenia są nadal niezadowalające. Niemożność przeprowadzenia badań randomizowanych skutkuje brakiem ustalonego optymalnego, obowiązującego leczenia tego nowotworu.

Konieczna jest ścisła współpraca wysokospecjalistycznych ośrodków onkologicznych nad biologią tego nowotworu. Jak podkreślają liczni klinicyści, nadzieja na jego efektywne leczenie leży w wynikach badań cytogenetycznych i molekularnych nad zastosowaniem terapii celowanej.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Szawłowski A., Bidziński M., Śmiertka W. i wsp.: Rekomendacje diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynnych jajnika. *Nowotwory* 2010; 60: 351-354.
2. Young R.H., Oliva E., Scully R.E.: Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 1102-1116.
3. Reed N., Millan D., Verheijen R., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group: Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 supl. 5: v31-v36.
4. Harrison M.L., Hoskins P., du Bois A. i wsp.: Small cell of the ovary, hypercalcemic type – analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIIG study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 233-238.
5. Dickersin G.R., Kline I.W., Scully R.E.: Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer* 1982; 49: 188-197.
6. Hamilton S., Beattie G.J., Williams A.R.W.: Small cell carcinoma of the ovary: a report of three cases and review of the literature. *J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 24: 169-172.
7. Patsner B., Piver M.S., Lele S.B. i wsp.: Small cell carcinoma of the ovary: a rapidly lethal tumor occurring in the young. *Gynecol. Oncol.* 1985; 22: 233-239.
8. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B.: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 458-511.
9. Soga J., Osaka M., Yakuwa Y.: Carcinooids of the ovary: an analysis of 329 reported cases. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2000; 19: 271-280.
10. Somak R., Shramana M., Vijay S., Nita K.: Primary carcinoma of the ovary: a case report. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008; 277: 79-82.
11. Oliva E.: Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: an update on an enigmatic neoplasm. *Pathology Case Reviews* 2006; 11: 43-49.
12. Matias-Guiu X., Prat J., Young R.H. i wsp.: Human parathyroid hormone-related protein in ovarian small cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1994; 73: 1878-1881.
13. Walt H., Hornung R., Fink D. i wsp.: Hypercalcemic-type of small cell carcinoma of the ovary: characterization of a new tumor line. *Anticancer Res.* 2001; 21: 3253-3259.
14. McCluggage W.G., Oliva E., Connolly L.E. i wsp.: An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2004; 23: 330-336.
15. McCluggage W.G.: Ovarian neoplasms composed of small round cells: a review. *Adv. Anat. Pathol.* 2004; 11: 288-296.
16. Chen L., Dinh T.A., Haque A.: Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia and ectopic parathyroid hormone production. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 531-533.
17. Nussbaum S.R., Gaz R.D., Arnold A.: Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1324-1328.
18. Holtz G., Johnson T.R. Jr, Schrock M.E.: Paraneoplastic hypercalcemia in ovarian tumors. *Obstet. Gynecol.* 1979; 54: 483-487.
19. Distelmaier F., Calaminus G., Harms D. i wsp.: Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in children and adolescents: a prognostically unfavorable but curable disease. *Cancer* 2006; 107: 2298-2306.
20. Longy M., Toulouse C., Mage P. i wsp.: Familial cluster of ovarian small cell carcinoma: a new Mendelian entity? *J. Med. Genet.* 1996; 33: 333-335.
21. Florell S.R., Bruggers C.S., Matlak M. i wsp.: Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in a 14 month old: the youngest reported case. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999; 32: 304-307.
22. Pressey J.G.: The treatment of small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type. *Oncol. Rev.* 2011; 5: 61-66.
23. Pautier P., Ribrag V., Duvillard P. i wsp.: Results of a prospective dose-intensive regimen in 27 patients with small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1985-1989.
24. Meganck G., Moerman P., De Schrijver D. i wsp.: A non-diploid, small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1998; 8: 430-433.
25. Pruszyński B. (red.): *Radiologia. Diagnostyka obrazowa. Rtg, TK, MR i radioizotopy.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003: 509.
26. Hall G.H., Turnbull L.W., Richmond I. i wsp.: Localisation of somatostatin and somatostatin receptors in benign and malignant ovarian tumours. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 86-90.

27. Schulz S., Schmitt J., Quednow C. i wsp.: Immunohistochemical detection of somatostatin receptors in human ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 235-240.
28. Shrimali R.K., Correa P.D., Reed N.S.: Dose-dense and dose-intense chemotherapy for small cell ovarian cancer: 2 cases and review of literature. *Med. Oncol.* 2011; 28: 766-770.
29. Dykgraaf R.H., de Jong D., van Veen M. i wsp.: Clinical management of ovarian small-cell carcinoma of the hypercalcemic type: a proposal for conservative surgery in an advanced stage of disease. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 348-353.
30. Christin A., Lhomme C., Valteau-Couanet D. i wsp.: Successful treatment for advanced small cell carcinoma of the ovary. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 1276-1277.
31. Kanwar V.S., Heath J., Krasner C.N., Pearce J.M.: Advanced small cell carcinoma of the ovary in a seventeen-year-old female, successfully treated with surgery and multi-agent chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 1060-1062.

Szanowni Czytelnicy,

gorąco zachęcamy do aktywnego wsparcia **Koalicji na rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy** i do podpisania się pod jej postulatami na stronie www.koalicjarsm.pl/wesprzyj-nas.html.

Koalicja na rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy złożyła na początku 2012 roku w Ministerstwie Zdrowia dokument pt. „Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce”. Propozycja zakłada udoskonalenie Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, funkcjonującego w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych.

Według Koalicjantów problematyczne obszary, które uniemożliwiają poprawę zastraszających statystyk umieralności, to:

- **edukacja** – zbyt niska świadomość roli profilaktyki RSM wśród kobiet i personelu medycznego, brak spójnej strategii, ograniczona rola w edukacji lekarzy POZ, ginekologów i pediatrów, brak informacji, gdzie można wykonać cytologię w ramach programu populacyjnego finansowanego przez NFZ i jakie kroki należy podjąć po zdiagnozowaniu raka szyjki macicy
- **profilaktyka wtórna (cytologia)** – niska zgłaszalność, ograniczona dostępność, niedoskonała jakość
- **profilaktyka pierwotna (szczepienia przeciw HPV)** – brak szerokiej, powszechnej dostępności i świadomości roli szczepień w zapobieganiu RSM
- **rejstry** – nieskuteczne monitorowanie profilaktyki RSM, brak wymiany informacji pomiędzy istniejącymi systemami gromadzenia danych, brak rejestru szczepień przeciw HPV
- **finansowanie i organizacja systemu** – nieefektywna alokacja zasobów i koordynacja działań w obrębie profilaktyki RSM, brak synergii, systemowych rozwiązań dla szczepień przeciw wirusowi HPV, brak ujednoczonych standardów dla środowiska medycznego i instytucji w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy i edukacji

Prosimy o poparcie akcji i o zachęcenie do tego samego rodziny, znajomych, partnerów i współpracowników – im więcej głosów, tym większa szansa, że Minister Zdrowia pochyli się nad poważnym problemem, jakim jest zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu.

Dokument z Rekomendacjami będzie dostępny na stronie Koalicji www.koalicjarsm.pl od 8 lutego 2012 roku.

Redakcja „Current Gynecologic Oncology”



Koalicja to platforma zrzeszająca wszystkie najważniejsze obecnie w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy organizacje, instytucje i osoby, reprezentujące sektor publiczny, samorządowy, pozarządowy i prywatny. Wszystkim przyświeca jeden cel – uświadomienie Polkom, że żadna z nich nie musi umrzeć na raka szyjki macicy. Rak szyjki macicy jest całkowicie wyleczalny we wczesnym etapie choroby, wykryty dzięki badaniom cytologicznym. To także pierwszy nowotwór, przed którym można uchronić się również dzięki szczepieniom przeciw HPV – wirusowi odpowiedzialnemu za powstanie raka szyjki macicy. Celem Koalicji jest ograniczenie do 2020 roku o połowę zachorowalności i umieralności Polek na raka szyjki macicy. Środkiem do realizacji tego celu jest Kompleksowy Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy.