

Monika Przybyłkowska, Magdalena Kowalska,  
Grzegorz Gerulewicz, Beata Śpiewankiewicz

Received: 25.11.2015  
Accepted: 11.12.2015  
Published: 31.12.2015

## Rak jasnokomórkowy jajnika

## Clear cell carcinoma of the ovary

## Светлоклеточный рак яичников

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Adres do korespondencji: Monika Przybyłkowska, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: monap@mp.pl

Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

Correspondence: Monika Przybyłkowska, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, e-mail: monap@mp.pl

### Streszczenie

Rak jasnokomórkowy należy do grupy rzadziej występujących nowotworów jajnika i jest uważany za oddzielną chorobę ze specyficznym mechanizmem patogenetycznym. Raka tego rozpoznaje się u kobiet poniżej 60. roku życia, zwykle w niskim stopniu zaawansowania (60% FIGO I–II). National Comprehensive Cancer Network rekomenduje we wczesnych stadiach zaawansowania chirurgiczny staging, a w wyższych stopniach – operację cytoredukcyjną i uzupełniającą chemioterapię opartą na platynie lub taksanach. Rak jasnokomórkowy jajnika charakteryzuje się gorszą odpowiedzią na chemioterapię i wysokim odsetkiem oporności na karboplatynę. Mechanizmy chemiooporności nie są znane. Odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu występuje jedynie w 11–27% przypadków (vs 73–81% dla wysoko zróżnicowanych raków). Progresję w czasie chemioterapii odnotowuje się u 52% pacjentek (vs 29% dla wysoko zróżnicowanych raków). Wznowa raka jasnokomórkowego jajnika wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ zwykle oznacza dużą oporność na chemioterapię. Czas całkowitego przeżycia wynosi średnio 25,3 miesiąca, w porównaniu z 42 miesiącami w przypadku nabłonkowych raków jajnika. Ze względu na złe wyniki leczenia chorych w zaawansowanych stadiach raka jasnokomórkowego trwają poszukiwania terapii ukierunkowanej molekularnie. Badania są prowadzone w trzech kierunkach: nowe cytostatyki, leki hamujące angiogenezę, leki immunomodulujące; bada się też kombinacje wymienionych grup leków. Wydaje się, że przyszłością leczenia jest terapia ukierunkowana na mechanizmy proliferacji komórek swoiście zaburzonych w raku jasnokomórkowym jajnika. Należy podkreślić ważną rolę radioterapii w leczeniu pacjentek w stopniu FIGO IC–II.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, rak jasnokomórkowy, chemiooporność, endometrioza

### Abstract

Ovarian clear cell carcinoma belongs to rather rare ovarian neoplasms and is believed to be a separate disease with a specific pathogenetic mechanism. It is diagnosed in women younger than 60 years of age, usually in early stages (FIGO I–II in 60% of cases). The National Comprehensive Cancer Network recommends surgical staging in early cancers and cytoreduction with adjuvant platinum- or taxane-based chemotherapy in later stages. Clear cell carcinoma of the ovary is characterized by worse response to chemotherapy and high carboplatin resistance. The mechanisms of its chemoresistance are unknown. The response to first-line chemotherapy is observed in only 11–27% of cases (vs. 73–81% for high grade carcinoma). Progression during chemotherapy is noted in 52% of patients (vs. 29% for high grade carcinoma). A relapse is associated with poor prognosis since it usually means considerable chemoresistance. Mean overall survival amounts to 25.3 months (vs. 42 months in epithelial ovarian carcinoma). Due to poor treatment outcomes in advanced stages of ovarian clear cell carcinoma, molecular targeted therapies are being developed. Research is being conducted in three directions: to develop new cytostatics, angiogenesis inhibitors and immunomodulators. Moreover, combinations of these drugs are also being investigated. It occurs that the future treatment is a therapy targeted to specifically impaired cell proliferation mechanisms in ovarian clear cell carcinoma. Moreover, the importance of adjuvant radiotherapy in stages FIGO IC–II must be emphasized.

**Key words:** ovarian carcinoma, clear cell carcinoma, chemoresistance, endometriosis

## Содержание

Светлоклеточный рак относится к группе менее распространенных опухолей яичников и считается отдельным заболеванием с определенным патогенетическим механизмом. Этот рак диагностируется у женщин в возрасте до 60 лет, как правило на начальных стадиях (60% FIGO I–II). National Comprehensive Cancer Network рекомендует на ранних этапах развития хирургический «staging» (сведения о типе опухоли), а на более поздних этапах – циторедуктивную операцию и дополнительную химиотерапию на основании платины и таксанов. Светлоклеточный рак яичника характеризуется плохим ответом на химиотерапию и высоким процентом устойчивости к карбоплатине. Механизмы устойчивости к воздействию химиотерапии не известны. Ответ на химиотерапию первой линии выступает только в 11–27% случаев (vs. 73–81% для высококодифференцированных опухолей). Прогресс во время химиотерапии зарегистрирован в 52% пациенток (vs. 29% для высококодифференцированных опухолей). Рецидив светлоклеточного рака яичников ассоциируется с плохим прогнозом, поскольку он, как правило, высокоустойчив к химиотерапии. Общая выживаемость составляет в среднем 25,3 месяцев, по сравнению с 42 месяцами в случае эпителиального рака яичников. В связи с плохими результатами лечения больных на поздних стадиях светлоклеточного рака продолжаются поиски целевой молекулярной терапии. Исследование проводится по трем направлениям: новые цитотоксические препараты, препараты, ингибирующие ангиогенез, иммуномодулирующие препараты; тестируется также комбинирование этих групп препаратов. Оказывается, что будущим лечением является терапия, направленная на механизмы пролиферации правильных клеток в светлоклеточном раке яичников. Следует подчеркнуть важную роль лучевой терапии в лечении пациентов на стадии FIGO IC–II.

**Ключевые слова:** рак яичников, светлоклеточный рак, химиорезистентность, эндометриоз

**R**ak jasnokomórkowy jajnika (*ovarian clear cell carcinoma*, OCCC) należy do grupy rzadziej występujących nowotworów jajnika i jest uważany za oddzielną chorobę ze specyficznym mechanizmem patogenetycznym. Charakterystyczne dla OCCC są słaba odpowiedź na chemioterapię, wysoka oporność na chemioterapię opartą na pochodnych platyny i złe rokowanie w zaawansowanych stopniach. Mechanizmy progresji i oporności na chemioterapię pozostają nieznane.

### EPIDEMIOLOGIA

Występowanie OCCC ma związek z położeniem geograficznym. W Ameryce Północnej i Europie jest to drugi co do częstości histologiczny podtyp nowotworów jajnika (1–12%)<sup>(1)</sup>. W Japonii występuje znacznie częściej (15–25%); obserwuje się tam tendencję wzrostową. W Stanach Zjednoczonych OCCC rozwija się w 4,8% u kobiet białych i 3,1% u kobiet czarnych. Wśród kobiet azjatyckiego pochodzenia mieszkających w Stanach Zjednoczonych OCCC występuje dwukrotnie częściej (11,1%) w stosunku do kobiet rasy białej<sup>(1)</sup>. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku na złośliwego raka jajnika zachorowało w Polsce prawie 3600 kobiet. Jeśli uwzględnić proporcje znane ze statystyk europejskich, oznacza to, że OCCC mogło zachorować od 36 do 432 kobiet.

### ETIOLOGIA I PATOGENEZA

OCCC rozpoznawany jest u kobiet poniżej 60. roku życia, najczęściej około 52. roku życia, zwykle we wczesnym stopniu zaawansowania (60% FIGO I–II). Częściej występuje u kobiet z wysokim BMI<sup>(1)</sup>. Innymi czynnikami ryzyka są rodzinne obciążenie rakiem jajnika, brak porodów i zespół Lyncha. W 50–70% przypadków rozpoznaniu OCCC towarzyszy endometrioza, a w 25% przypadków rak rozwija się w ognisku endometriozy. Niektórzy autorzy sugerują, że

**O**varian clear cell carcinoma (OCCC) belongs to rather rare ovarian neoplasms and is believed to be a separate disease with a specific pathogenetic mechanism. OCCC is characterized by a poor response to chemotherapy, high resistance to chemotherapy based on platinum derivatives and poor prognosis in advanced stages. The mechanisms of progression and chemoresistance remain unknown.

### EPIDEMIOLOGY

The prevalence of OCCC is associated with the geographical region. In North America and Europe, it is second most common histological subtype of ovarian carcinoma (1–12%)<sup>(1)</sup>. It is much more common in Japan (15–25%) and the prevalence tends to increase. In the United States, OCCC develops in 4.8% of white women and 3.1% of women of African American origin. Among American women of Asian origin, OCCC is twice as common (11.1%) as in white women<sup>(1)</sup>. According to the Polish National Cancer Registry, malignant ovarian carcinoma was diagnosed in almost 3,600 Polish women in 2010. Considering the proportions from European statistical data, this means that OCCC might have occurred in 36–432 women.

### ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

OCCC is diagnosed in women younger than 60 years of age (usually at the age of approximately 52) and typically in early stages (FIGO I–II in 60% of cases). It is more common in women with a high BMI<sup>(1)</sup>. Other risk factors include: family history of ovarian carcinoma, no childbirths and Lynch syndrome. In 50–70% of cases, OCCC is accompanied by endometriosis, and in 25% of cases, it develops in an endometriosis focus. Certain authors suggest that atypical endometriosis can precede neoplasia. According to the results

atypowa endometrioza może poprzedzać proces nowotworzenia. Według wyników badań przeprowadzonych w Japonii przez Gynecologic Oncology Group (GOG) z udziałem dużej grupy pacjentek rozpoznanie endometriozy wiąże się z dziewięciokrotnym wzrostem ryzyka rozwoju OCCC<sup>(1)</sup>.

W raku jasnokomórkowym, tak jak w przypadku innych nowotworów, występują mutacje genów regulujących cykl komórkowy. Mutacja *ARID1A* wiąże się z brakiem ekspresji białka BAF250a (składnika kompleksu modelującego chromatynę SWI/SNF) – odpowiada za zwiększenie inwazji i proliferacji oraz kontrolę cyklu komórkowego. Mutacja ta występuje w 46% OCCC i 30% raków endometrioidnych, nie obserwuje się jej zaś w wysoko zróżnicowanych surowicznych rakach jajnika (*high grade serous carcinoma*, HGSC). Mutacja *ARID1A*, obecna szczególnie w rakach jasnokomórkowych związanych z endometriozą, identyfikuje atypową endometriozę związaną z rakiem jasnokomórkowym, a także nieatypową endometriozę i graniczne guzy jasnokomórkowe<sup>(2)</sup>. Mutacja *PIK3CA* dotyczy około 40% raków jasnokomórkowych. Wydaje się, że obie wymienione mutacje, często występujące jednocześnie, mają podstawowe znaczenie w rozwoju raków jasnokomórkowych<sup>(3)</sup>. W OCCC często obserwuje się mutację *TP53*, rzadko obecne są natomiast mutacje *BRCA1* i *BRCA2*.

Interleukina 6 (IL-6) to cytokina uczestnicząca w procesach zapalenia, różnicowania, proliferacji, immunomodulacji. Ekspresja IL-6 jest wysoka w endometriozie. Być może – indukowana przez zapalenie w endometriozie – odgrywa rolę w biologii raka jasnokomórkowego.

## OBRAZ KLINICZNY

Rak jajnika nie daje charakterystycznych objawów. W niskich stopniach zaawansowania obecny jest guz w przydatkach, a u pacjentek z zaawansowanym nowotworem może występować płyn w jamie otrzewnowej lub opłucnej. Większość chorych na kilka miesięcy przed rozpoznaniem ma niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego: wzdęcia, objawy dyspeptyczne, ból w obrębie miednicy i brzucha, biegunkę albo zaparcia. W momencie rozpoznania raka jasnokomórkowego guz zazwyczaj ma średnicę 15 cm i występuje jednostronnie. Opisuje się go jako pojedynczą torbielowatą zmianę zawierającą wodnistą, śluzową lub czekoladową treść; rzadziej jest wielotorbielowaty bądź lity, z ogniskami martwicy i krwawienia.

U pacjentek cierpiących na OCCC znacznie częściej (blisko 40%) niż u chorych na inne typy raka jajnika występują powikłania zakrzepowo-zatorowe: zarówno zakrzepica żylna, jak i zator tętnicy płucnej.

## ROZPOZNIANIE

### Badania obrazowe

OCCC ma charakterystyczny wygląd w badaniach obrazowych (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans

of studies conducted in Japan by the Gynecologic Oncology Group (GOG), which enrolled large numbers of patients, a diagnosis of endometriosis is associated with a 9-fold increase in the risk of OCCC<sup>(1)</sup>.

As other neoplasms, OCCC is characterized by mutations in genes that regulate the cell cycle. The *ARID1A* mutation is associated with the lack of BAF250a protein expression (a component of SWI/SNF chromatin-remodeling complex). It is responsible for increased invasion and proliferation as well as cell cycle control. This mutation is found in 46% of OCCC and 30% of endometrioid cancers. It is not observed in high grade serous carcinoma (HGSC). The *ARID1A* mutation, which is observed particularly in endometriosis-associated clear cell carcinoma, identifies atypical OCCC-associated endometriosis as well as non-atypical endometriosis and borderline clear cell tumors<sup>(2)</sup>. The *PIK3CA* mutation is found in approximately 40% of clear cell carcinomas. It seems that both mutations, which are frequently concomitant, have the major influence on the development of clear cell carcinoma<sup>(3)</sup>. By contrast with *BRCA1* and *BRCA2* mutations, the *TP53* mutation is common in OCCC.

Interleukin 6 (IL-6) is a cytokine that participates in inflammatory, differentiation, proliferation and immunomodulation processes. IL-6 expression is high in endometriosis. Perhaps, being induced by endometriotic inflammation, it plays a key role in the biology of clear cell carcinoma.

## CLINICAL PICTURE

Ovarian carcinoma does not cause specific symptoms. In early stages, an adnexal tumor is present, whereas patients with advanced cancer can present with fluid in the peritoneal or pleural cavities. Most patients manifest non-specific gastrointestinal symptoms several months before diagnosis: bloating, dyspepsia, pelvic and abdominal pain, diarrhea or constipation. At OCCC diagnosis, the diameter of the tumor, which is unilateral, is usually 15 cm. It is described as a single cystic lesion with fluid, mucinous or chocolate content. More rarely, it can be polycystic or solid with foci of necrosis and hemorrhage.

Thromboembolic complications, such as venous thrombosis and pulmonary embolism, are much more common in patients with OCCC (nearly 40%) than in patients with other ovarian carcinomas.

## DIAGNOSIS

### Imaging

OCCC has a typical image in imaging (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging). It is described as a well-defined, unilocular, cystic mass with accompanying solid, ovoid and single protrusions and foci of necrosis<sup>(4)</sup>.

magnetyczny) – opisywany jest jako dobrze ograniczony, jednokomorowy, torbielowaty guz, któremu towarzyszą lite, okrągłe, pojedyncze wtręty i ogniska martwicy<sup>(4)</sup>.

### Badania laboratoryjne

U chorych na OCCC aktywność CA-125 jest podwyższona, ale zwykle w mniejszym stopniu niż u pacjentek z innymi postaciami raka jajnika. Pomocne może być oznaczenie markerów niespecyficznych dla guzów jajnika: CA-15-3, CA-19-9, CEA oraz HE4.

### Badanie mikroskopowe

Pewne rozpoznanie OCCC można ustalić jedynie na podstawie badania histopatologicznego. Mikroskopowo guz jest zbudowany z atypowych wielościennych komórek z jasną cytoplazmą (stąd nazwa *clear cell*) oraz z komórek typu *hobnail* ze skąpą cytoplazmą i wyraźnym, ekscentrycznie położonym jądrem wpuklającym się do światła torbielowatych przestrzeni<sup>(1)</sup>. Histologiczny podział raka jajnika przedstawiono w tab. 1.

Komórki CCC wykazują ekspresję CK7, CEA, CA-125, CD15. Są negatywne dla receptorów estrogenowych, progesteronowych i WT1. HNF1 $\beta$  (*hepatocytenuclear factor-1 $\beta$* ) jest nowym markerem dla OCCC. Z kolei WT1 służy do różnicowania OCCC i guzów mieszanych surowiczno-jasnokomórkowych<sup>(1)</sup>.

Trwają poszukiwania markerów specyficznych dla OCCC. Napsyna A jest proteazą asparaginianową, obecną w płucach i nerkach. To marker diagnostyczny dla raka płuca, tarczycy, nerek, sutka, trzustki i jelita grubego. Wykazano wzmożoną ekspresję napsyny A zarówno w OCCC, jak i w raku endometrioidalnym (*ovarian endometrioid carcinoma*, OEC).

W 2014 roku przeprowadzono w Japonii badanie, w którym porównano 111 pacjentek z jasnokomórkowym rakiem jajnika, jasnokomórkowym rakiem endometrium (*endometrial clear cell carcinoma*, EMCCC),

### Laboratory tests

Patients with OCCC present elevated CA-125 activity, but it is lower than in patients with other ovarian carcinomas. The determination of non-specific ovarian tumor markers, such as CA-15-3, CA-19-9, CEA and HE4, can be helpful.

### Microscopic appearance

A certain diagnosis of OCCC can be established only on the basis of a histological analysis. Microscopically, the tumor is composed of atypical polyhedral cells with clear cytoplasm (hence their name: “clear cells”) and hobnail cells with scant cytoplasm and marked eccentric nucleus projecting to the lumen of the cystic space<sup>(1)</sup>. The histological classification of ovarian carcinomas is presented in Tab. 1.

Cells of CCC show expression of CK7, CEA, CA-125 and CD15. They are negative for progesterone, estrogen and WT1 receptors. HNF1 $\beta$  (*hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$* ) is a new marker for OCCC. WT1 is used to differentiate OCCC from mixed serous and clear cell tumors<sup>(1)</sup>.

OCCC-specific markers are still being searched for. Napsin A is aspartic proteinase present in the lungs and kidneys. It is a diagnostic marker for lung, thyroid, kidney, breast, pancreas and colon cancers. Enhanced expression of napsin A has been observed both in OCCC and in ovarian endometrioid carcinoma (OEC).

In 2014, a study conducted in Japan compared 111 patients with clear cell carcinoma of the ovary, endometrial clear cell carcinoma (EMCCC), ovarian endometrioid carcinoma (OEC), serous carcinoma (HGSC) and endometrial endometrioid carcinoma (EMEC). Napsin A immunoreactivity was observed in 95.5% of OCCC, 66.7% of EMCCC and 7.7% of OEC, but was undetectable in HGSC (Tab. 2). It seems that napsin A, and other proteins (TTF-1, PAX8), can be used when differentiating lung metastases, discriminating between pure EMCCC from EMEC and as an accessory marker in the diagnosis of OCCC<sup>(3)</sup>.

MicroRNA (miRNA) is a group of low-molecular-weight non-coding RNA proteins that regulate gene expression leading to protein translation inhibition or mRNA degradation. MicroRNAs play an important role in the initiation and progression of neoplasia. Altered expression of miRNA in ovarian tumors is believed to be responsible for anomalies observed in the genome, such as deletions or amplifications of coding regions.

MicroRNA is used as a prognostic factor enabling chemotherapy response to be predicted. Moreover, one can also analyze circulating miRNA in order to determine the origin of neoplasm. Based on the miRNA analysis and mapping, it has been found that individual miRNAs are differentially expressed in histologically different ovarian cancers (HGSC, OCCC). In 2014, “BMC Cancer” published results of studies on 78 miRNA expressions in the aforementioned types of ovarian cancer using RT-qPCR (real-time reverse transcription polymerase chain reaction)<sup>(5)</sup>.

Typ <i>Type</i>	Częstość (%) <i>Prevalence (%)</i>
Surowiczy <i>high-grade serous carcinoma</i> (HGSC) <i>High-grade serous carcinoma (HGSC)</i>	70
Surowiczy <i>low-grade serous carcinoma</i> (LGSC) <i>Low-grade serous carcinoma (LGSC)</i>	5
Endometrioidalny <i>Endometrioid carcinoma</i>	11
Śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	3
Jasnokomórkowy <i>Clear cell carcinoma</i>	5–25 (średnio 11) 5–25 (average 11)

Tab. 1. Histologiczny podział raka jajnika

Tab. 1. Histological classification of ovarian carcinomas

endometrioidnym rakiem jajnika (OEC), surowiczym rakiem jajnika (HGSC) oraz endometrioidnym rakiem endometrium (*endometrial endometrioid carcinoma*, EMEC). Immunoreakcja dla napsyny A była obserwowana w 95,5% OCCC, 66,7% EMCCC i 7,7% OEC oraz nie została wykryta w HGSC (tab. 2). Wydaje się, że napsyna A, wraz z innymi białkami (TTF-1, PAX8), będzie wykorzystywana do różnicowania przerzutów do płuc, rozróżniania czystego EMCCC od EMEC, a także jako dodatkowy marker do rozpoznawania OCCC<sup>(3)</sup>.

MicroRNA (miRNA) to grupa niskocząsteczkowych niekodujących białek regulatorowych RNA, które regulują ekspresję genów, prowadząc do zahamowania translacji białka lub degradacji mRNA. MicroRNA pełnią ważną funkcję w inicjacji i progresji nowotworzenia. Zmienionej ekspresji miRNA w guzie jajnika przypisuje się obserwowane nieprawidłowości w genomie, tzn. delecje lub amplifikacje regionów kodujących.

MicroRNA wykorzystuje się jako czynnik prognostyczny pozwalający przewidzieć odpowiedź na chemioterapię. Można również badać miRNA krążące we krwi w celu określenia pochodzenia nowotworu. Na podstawie analizy i mapy miRNA zidentyfikowano różną ekspresję poszczególnych miRNA w różnych histologicznie typach raka jajnika (HGSC, OCCC). W 2014 roku publikowano w „BMC Cancer” wyniki badań, w których poddano analizie ekspresję 78 miRNA w wyżej wymienionych typach raka jajnika przy użyciu RT-qPCR (*real-time reverse transcription polymerase chain reaction*)<sup>(5)</sup>. Powstała mapa interakcji między miRNAs a RNAs w HGSC. Najważniejsze wnioski zaprezentowano w tab. 3. Zidentyfikowane miRNA są badane jako kliniczne biomarkery, czynniki prognostyczne i cele terapeutyczne. CDCP1 (*CUB domain-containing protein 1*), glikoproteina w błonie komórkowej, odgrywa ważną rolę w progresji nowotworu: kontroluje mechanizmy zarówno naciekania narządów sąsiednich, jak i rozsiewu poprzez płyn w otrzewnej, a następnie wodobrzusze. Wysoka ekspresja CDCP1 w OCCC koreluje z gorszą odpowiedzią na leczenie i opornością na chemioterapię<sup>(6)</sup>.

Cechy kliniczne, charakterystyczne markery, porównanie oraz podsumowanie raka jasnokomórkowego i raka surowiczego jajnika przedstawiono w tab. 4.

A map of interactions between miRNAs and RNAs in HGSC was created. The most important conclusions are presented in Tab. 3. Identified miRNAs are investigated as clinical biomarkers, prognostic factors and therapeutic targets.

CDCP1 (*CUB domain-containing protein 1*), a glycoprotein in the cell membrane, plays an important role in cancer progression: it controls the mechanisms of both dissemination into adjacent organs and spread through the peritoneal fluid, and subsequently ascites. High CDCP1 expression in OCCC correlates with worse treatment response and chemoresistance<sup>(6)</sup>.

Clinical features, characteristic markers, comparison and summary of key points concerning OCCC and serous carcinoma are presented in Tab. 4.

## TREATMENT

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends surgical staging in early cancers and cytoreduction with adjuvant platinum- or taxane-based chemotherapy

Liczba zbadanych chorych (n) <i>Number of patients (n)</i>	Typ nowotworu jajnika <i>Type of ovarian carcinoma</i>	Odsetek pacjentek, u których wykazano ekspresję napsyny A (%) <i>Patients with napsin A expression (%)</i>
22	OCCC	95,5
18	OEC	7,7
39	HGSC	0
15	EMCCC	66,7
22	EMEC	4,5

OCCC – ovarian clear cell carcinoma; OEC – ovarian endometrioid carcinoma; HGSC – high-grade serous carcinoma; EMCCC – endometrial clear cell carcinoma; EMEC – endometrial endometrioid carcinoma.

Tab. 2. Wyniki badania opublikowanego w „Human Pathology” w 2015 roku – ekspresja napsyny A w poszczególnych typach raka jajnika<sup>(3)</sup>

Tab. 2. Study results published in “Human Pathology” in 2015 – napsin A expression in individual types of ovarian carcinoma<sup>(3)</sup>

<b>miR-200 i miR-182-5p</b> <i>miR-200 and miR-182-5p</i>	Nadekspresja w HGSC i OCCC <i>Overexpression in HGSC and OCCC</i>
<b>miR-200c-3p</b> <i>miR-200c-3p</i>	Marker prognostyczny dla HGSC (FS, OS) <i>Prognostic marker in HGSC (FS, OS)</i>
<b>miR-509-3-5p i miR-509-5p</b> <i>miR-509-3-5p and miR-509-5p</i> <b>miR-509-3p, miR-510</b> <i>miR-509-3p, miR-510</i>	Do różnicowania OCCC i HGSC; reguluje ekspresję genu <i>PIK3KA</i> , którego mutacja jest częsta w OCCC <i>Relevance in discriminating between OCCC and HGSC; regulation of PIK3KA gene expression, the mutation of which is common in OCCC</i>
<b>miR-510 i miR-129-3p</b> <i>miR-510 and miR-129-3p</i>	Zaawansowane stopnie FIGO, przerzuty do węzłów chłonnych, złe rokowanie <i>Advanced FIGO stages, lymph node metastases, poor prognosis</i>

Tab. 3. Rodziny microRNA (miRNA) – znaczenie w diagnostyce raka jajnika i prognozowaniu wyników leczenia

Tab. 3. MicroRNA (miRNA) family members – usefulness for ovarian carcinoma diagnosis and prediction of treatment outcomes

## LECZENIE

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rekomenduje we wczesnych stadiach zaawansowania chirurgiczny staging, a w wyższych stopniach – operację cytoredukcyjną i uzupełniającą chemioterapię opartą na platynie lub taksanach. W niskich stopniach zaawansowania (FIGO I) można poprzestać na trzech kursach uzupełniającej chemioterapii, jednak w przypadku niepełnego stagingu zaleca się podanie sześciu kursów.

### Leczenie operacyjne

Standardem jest protokół chirurgiczny raka jajnika (FIGO): wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej, węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych oraz cytoredukcja. Obowiązuje zasada, zgodnie z którą cytoredukcja jest optymalna, gdy wielkość pozostałości po resekcji guza lub przerzutów nie przekracza 1 cm. U pacjentek ze stopniem IA leczenie chirurgiczne bywa wystarczające. Jednostronne wycięcie przydatków (u kobiet chcących zachować płodność) jest możliwe tylko w stopniu IA.

W wyższych stopniach zaawansowania operacja cytoredukcyjna okazuje się szczególnie ważna, ponieważ rak jasnokomórkowy wykazuje mniejszą wrażliwość na chemioterapię; w przypadku pacjentek, u których nie uzyskano optymalnej cytoredukcji, rokowanie jest złe.

In later stages. In early stages (FIGO I), three courses of adjuvant chemotherapy should be sufficient. However, in the case of incomplete staging, six courses are recommended.

### Surgical treatment

The standard is the surgical protocol for ovarian carcinoma (FIGO): hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, removal of the greater omentum, pelvic and para-aortic lymph nodes and cytoreduction. One should follow the principle which states that optimal cytoreduction is achieved when the residual mass or metastases following resection are not greater than 1 cm. In stage IA patients, surgery is sometimes sufficient treatment. Unilateral salpingo-oophorectomy in women who wish to remain fertile is possible only in stage IA.

Cytoreduction is particularly important in higher stages since clear cell carcinoma presents lower sensitivity to chemotherapy. The prognosis is poor in patients without optimal cytoreduction.

### Lymphadenectomy

In stages I and II of OCCC, lymph node metastases are observed in 14.4% of cases.

Lymphovascular space invasion (LVSI) plays a crucial role in OCCC progression. It is a histological marker for increased

OCCC	HGSC
Częstsze występowanie wśród azjatyckich kobiet <i>Higher incidence among Asian women</i>	Częstsze występowanie wśród europejskich kobiet <i>Higher incidence among European women</i>
Młodszy wiek <i>Younger age at presentation</i>	Starszy wiek <i>Older age at presentation</i>
Niski stopień przy rozpoznaniu (I/II w 57–81% przypadków) <i>Early disease stage at diagnosis (I/II in 57–81% of cases)</i>	Zaawansowany stopień przy rozpoznaniu (III/IV w około 80% przypadków) <i>Advanced stage at diagnosis (III/IV in approximately 80% of cases)</i>
Związany z endometriozą <i>Endometriosis-associated</i>	Związany z surowiczym rakiem jajowodu <i>Associated with serous tubal intra-epithelial carcinoma</i>
Niska częstość mutacji BRCA1/2 <i>Low frequency of BRCA1/2 mutation</i>	Wyższy odsetek mutacji BRCA1/2 <i>Higher frequency of BRCA1/2 mutation</i>
Większa częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych <i>Higher incidence of thromboembolic complications</i>	Niższa częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych <i>Lower incidence of thromboembolic complications</i>
Większa oporność na chemioterapię pierwszego rzutu: platynę i chemioterapię opartą na taksanach <i>Higher resistance to first-line chemotherapy: platinum- and taxane-based chemotherapy</i>	Wyższe wskaźniki odpowiedzi na chemioterapię pierwszego rzutu: platynę i chemioterapię opartą na taksanach <i>Better response to first-line chemotherapy: platinum- and taxane-based chemotherapy</i>
IH pozytywne dla HNF1β (85–93%) <i>Stain positive for HNF1β (85–93%)</i>	IH negatywne dla HNF1β <i>Stain negative for HNF1β</i>
IH negatywne dla WT1, ER, PR i p53 <i>Stain negative for WT1, ER, PR and p53</i>	IH pozytywne dla WT1, ER, PR i p53 (65–96%) <i>Stain positive for WT1, ER, PR and p53 (65–96%)</i>
Dziki typ TP53 (85%) <i>Wild-type TP53 (85%)</i>	Mutacja TP53 (93%) <i>TP53 mutation (93%)</i>
Częsta mutacja ARID1A (46%) <i>Common ARID1A mutation (46%)</i>	Brak mutacji ARID1A <i>No ARID1A mutation</i>
Częsta mutacji PIK3CA (33%) <i>Common PIK3CA mutation (33%)</i>	Niska częstość mutacji PIK3CA <i>Low frequency of PIK3CA mutation</i>

Tab. 4. Charakterystyka porównawcza OCCC i HGSC  
Tab. 4. OCCC and HGSC comparison

## Limfadenektomia

W I i II stopniu zaawansowania OCCC przerzuty do węzłów chłonnych występują w 14,4% przypadków.

Inwazja przestrzeni limfatycznej (*lymphovascular space invasion*, LVSI) odgrywa kluczową rolę w progresji OCCC – jest histologicznym markerem zwiększonego ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych i gorszych wyników leczenia<sup>(7)</sup>. LVSI w I stopniu OCCC to niezależny czynnik prognostyczny; pozwala zidentyfikować grupę pacjentek ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby i może decydować o wdrożeniu uzupełniającej chemioterapii. Zaleca się rutynową ocenę LVSI. Wyniki badań wskazują, że jest to czynnik determinujący długość chemioterapii (leczenie konsolidacyjne i pooperacyjne)<sup>(7)</sup>. NCCN zaleca pooperacyjną chemioterapię (karboplatyna z paklitaksem): trzy do sześciu kursów w stopniu I OCCC, w przypadku LVSI – sześć kursów.

## Chemioterapia

Wszystkie pacjentki z OCCC otrzymują uzupełniającą chemioterapię. Obserwację bez chemioterapii można wdrożyć u pacjentek ze stopniem IA, ponieważ przeżycie w tej podgrupie chorych wynosi ponad 95%. Według rekomendacji NCCN zalecana jest chemioterapia według schematu: paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) z karboplatyną (AUC 5–7,5), sześć kursów co 21 dni. Typ histologiczny OCCC wiąże się z gorszą odpowiedzią na chemioterapię i wysokim odsetkiem oporności na karboplatynę. Mechanizmy chemiooporności nie są znane. Odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu występuje jedynie w 11–27% przypadków (*vs* 73–81% dla HGSC). Progresję w czasie chemioterapii obserwuje się u 52% pacjentek (*vs* 29% dla HGSC)<sup>(1,8)</sup>.

## Radioterapia

Zastosowanie pełnej radioterapii miednicy jako leczenia uzupełniającego po operacji cytoredukcyjnej może pomóc zlikwidować ogniska mikroskopowe guza i zmniejszyć ryzyko nawrotu. Przeprowadzono retrospektywne badania, w których we wczesnych stopniach zaawansowania (FIGO IC–II) zastosowano uzupełniającą radioterapię po chemioterapii (terapia kombinowana). Do badania włączono 700 pacjentek, w tym 375 z jasnokomórkowym, endometrioidnym i śluzowym rakiem jajnika, które otrzymały uzupełniającą chemioterapię i radioterapię. Wśród 175 kobiet z rakiem jasnokomórkowym zanotowano o 40% mniej zgonów związanych z chorobą nowotworową oraz wzrost 10-letniego przeżycia u 78% chorych w grupie chemioterapii i radioterapii i u 52% leczonych tylko chemioterapią. Wyniki były najlepsze w grupie wysokiego ryzyka IC i w stopniu II<sup>(1,9)</sup>.

## Wznowa

Wznowa OCCC wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ zwykle oznacza dużą oporność na chemioterapię.

risk of lymph node metastases and worse treatment outcomes<sup>(7)</sup>. LVSI in stage I OCCC is an independent prognostic factor. It enables the identification of patients at a higher risk of relapse and can be decisive about adjuvant chemotherapy. LVSI should be assessed on a routine basis. Studies indicate that it is a factor that determines chemotherapy duration (consolidation and postoperative treatment)<sup>(7)</sup>.

The NCCN recommends postoperative chemotherapy (carboplatin with paclitaxel): three to six courses in stage I OCCC and 6 courses in the case of LVSI.

## Chemotherapy

All patients with OCCC receive adjuvant chemotherapy. Sole observation without chemotherapy can be instituted in stages IA since survival in this subgroup of patients reaches over 95%. According to the NCCN, the recommended regimen is as follows: paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) with carboplatin (AUC 5–7.5); six courses every 21 days. OCCC is associated with worse response to chemotherapy and high carboplatin resistance. The mechanisms of its chemoresistance are unknown. The response to first-line chemotherapy is observed in only 11–27% of cases (*vs*. 73–81% for HGSC). Progression during chemotherapy is noted in 52% of patients (*vs*. 29% for HGSC)<sup>(1,8)</sup>.

## Radiation therapy

The usage of whole pelvic radiotherapy as adjuvant treatment after cytoreduction can help eliminate microscopic tumor foci and reduce the risk of recurrence. There have been retrospective studies during which early cancers (FIGO IC–II) were treated with adjuvant radiotherapy after chemotherapy (combination therapy). One of them enrolled 700 patients, including 375 women with OCCC, endometrioid carcinoma and serous carcinoma who received chemotherapy and radiotherapy. In the group of 175 women with clear cell carcinoma, there was a 40% reduction in the mortality rate associated with cancer as well as an increase in 10-year survival in 78% of patients receiving chemotherapy and radiotherapy *vs*. 52% of women treated with chemotherapy only. The best outcomes were observed in the highest-risk IC group and in stage II<sup>(1,9)</sup>.

## Relapse

A relapse of OCCC is associated with poor prognosis since it usually means considerable chemoresistance. Mean overall survival (OS) for OCCC amounts to 25.3 months *vs*. 42 months in epithelial ovarian carcinoma (EOC). Lymph nodes are involved in 40% of cases. Liver, lung, spleen, brain and bone metastases occur in 40% of women. When the residual mass exceeds 1 cm, the prognosis is very bad (Tab. 5). Treatment involves regimens for ovarian carcinoma based on: carboplatin, paclitaxel, gemcitabine, lysosomal doxorubicin, topotecan and pemetrexed. Due to considerable

Czas całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) wynosi dla OCCC średnio 25,3 miesiąca w porównaniu z 42 miesiącami dla nabłonkowych raków jajnika (EOC). Z zajęcie węzłów chłonnych występuje w 40%. Przerzuty do wątroby, płuc, śledziony, mózgu i kości dotyczą 40% przypadków. O bardzo złym rokowaniu mówi się wtedy, gdy resztkowa wielkość guza przekracza 1 cm (tab. 5).

Stosuje się leczenie według protokołów dla raka jajnika, oparte na następujących lekach: karboplatyna, paklitaksel, gemcytabina, doksorubicyna lizosomalna, topotekan, pemetreksed. Z uwagi na dużą oporność na pochodne platyny u pacjentek ze wznową OCCC trwają poszukiwania nowych leków.

### Nowe schematy i kierunki leczenia

Ze względu na złe wyniki leczenia chorych w zaawansowanych stadiach OCCC oraz brak optymalnej terapii zarówno dla pierwotnego, jak i nawrotowego raka jasnokomórkowego poszukuje się terapii ukierunkowanej molekularnie. Badania są prowadzone w trzech kierunkach: nowe cytostatyki, leki hamujące angiogenezę, leki immunomodulujące; bada się też kombinacje wymienionych grup leków<sup>(1)</sup>. W randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym przez GOG w Japonii porównano schemat karboplatyna + paklitaksel ze schematem cisplatyna + irynotekan. Wykazano, że nie ma różnic w długości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS)<sup>(1,3)</sup>. W tab. 6 przedstawiono badane schematy. Bardzo dobre wyniki w badaniach przedklinicznych uzyskano dla trabectedyny, która jest najskuteczniejszym cytostatykiem w leczeniu raka jasnokomórkowego. Trwają badania nad kombinacją trabectedyny z inhibitorem mTOR.

Angiogeneza odgrywa ważną rolę w powstawaniu przerzutów raka jajnika, wodobrzusza i progresji, szczególnie w raku jasnokomórkowym. Leki antyangiogenne – blokujące receptory VEGF i PDGF – są oceniane w badaniach klinicznych dotyczących OCCC (tab. 7).

Leki immunomodulujące podawane z chemioterapią mają zwiększyć wrażliwość lub zmniejszyć oporność na chemioterapię. Trwają badania II, III i IV fazy z inhibitorami mTOR i lekami hamującymi angiogenezę.

Grupa GOG zakończyła badanie II fazy z temsirolimusem w kombinacji z karboplatyną i paklitakselem oraz

Stopień zaawansowania <i>Stage</i>	Częstość wznowy (%) <i>Relapse (%)</i>
I	29
II	30
III	62
IV	73

Tab. 5. Częstość występowania wznowy OCCC w poszczególnych stopniach zaawansowania

Tab. 5. Incidence of OCCC relapse in individual stages

resistance to platinum derivatives in patients with OCCC relapse, the search for new drugs is underway.

### New regimens and treatment directions

Due to poor treatment outcomes in advanced stages of OCCC and the lack of optimal therapy both for primary and recurrent clear cell carcinoma, molecular targeted therapies are being developed. Research is being conducted in three directions: to develop new cytostatics, angiogenesis inhibitors and immunomodulators. Moreover, combinations of these drugs are also being investigated<sup>(1)</sup>.

A randomized phase II trial conducted by the GOG in Japan compared carboplatin + paclitaxel regimen with cisplatin + irinotecan. It demonstrated that progression-free survival (PFS) did not differ between groups<sup>(1,3)</sup>. Tab. 6 presents the investigated regimens. Preclinical studies have yielded very good outcomes for trabectedin, which is the most effective cytostatic agent in clear cell carcinoma therapy. Studies on the combination of trabectedin and mTOR inhibitors are underway.

Angiogenesis is a very important process in ovarian cancer metastases, ascites and progression, particularly in the clear cell type. Anti-angiogenetic agents that inhibit VEGF and PDGF receptors are subject to evaluation in clinical trials regarding OCCC (Tab. 7).

The aim of immunomodulators administered with chemotherapy is to increase sensitivity or decrease resistance to chemotherapy. Phase II, III and IV trials on mTOR inhibitors and angiogenesis inhibitors are underway.

The GOG has ended their phase II trial on temsirolimus combined with carboplatin and paclitaxel, followed by consolidation treatment with temsirolimus in the first-line therapy for stage III and IV of OCCC (GOG 268). Moreover, studies on everolimus (mTOR inhibitor) with trabectedin and deferolimus are being conducted<sup>(9)</sup>.

Studies on renal clear cell carcinoma have shown that IL-6 inhibition with a monoclonal antibody called siltuximab

Cisplatyna + irynotekan <i>Cisplatin + irinotecan</i>
Cisplatyna + irynotekan + mitomycyna C <i>Cisplatin + irinotecan + mitomycin C</i>
Mitomycyna C + irynotekan <i>Mitomycin C + irinotecan</i>
Nedaplatyna + irynotekan <i>Nedaplatin + irinotecan</i>
Trabectedyna – najskuteczniejszy cytostatyk w leczeniu raka jasnokomórkowego <i>Trabectedin – the most effective cytostatic in OCCC treatment</i>
Trabectedyna + inhibitor mTOR???
<i>Trabectedin + mTOR inhibitor???</i>

Tab. 6. Nowe schematy chemioterapii badane z myślą o leczeniu OCCC

Tab. 6. New chemotherapy regimens investigated for OCCC treatment



Nazwa leku <i>Name of drug</i>	Mechanizm działania <i>Mechanism of action</i>	Badanie kliniczne <i>Clinical trial</i>
Bewacizumab <i>Bevacizumab</i>	Przeciwciało monoklonalne blokujące receptory VEGF <i>VEGF-blocking monoclonal antibody</i>	
Sunitynib, dasatynib <i>Sunitinib, dasatinib</i>	Antagonista receptora kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie II fazy w leczeniu przetrwałego raka jajnika i wznowy (GOG 283, GOG 254) <i>Phase II trial in persistent and recurrent ovarian carcinoma (GOG 283, GOG 254)</i>
Kabozantynib <i>Cabozantinib</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie II fazy <i>Phase II trial</i>
Nintedanib <i>Nintedanib</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	
ENMD-2076 <i>ENMD-2076</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie I/II fazy <i>Phase I/II trial</i>
Dasatynib <i>Dasatinib</i>	Antagonista receptorów kinaz tyrozynowych <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>	Badanie II fazy <i>Phase II trial</i>

Tab. 7. Leki hamujące angiogenezę i metabolizm guza w leczeniu OCCC – badania I oraz II fazy

Tab. 7. Angiogenesis and tumor metabolism inhibitors in OCCC – phase I and II trials

następnym leczeniem konsolidującym temsirolimusem – mowa o pierwszej linii leczenia III–IV stopnia OCCC (GOG 268). W trakcie badań są ewerolimus (inhibitor mTOR) z trabektedyną oraz deferolimus<sup>(9)</sup>.

Badania dotyczące raka jasnokomórkowego nerki dowiodły, że zablokowanie IL-6 przeciwciałem monoklonalnym o nazwie siltuximab (12 mg/kg co 3 tygodnie) daje dobrą odpowiedź. Nie ma wyników badań dla OCCC, ale leczenie siltuximabem w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie hamuje wzrost guza oraz nadpłytkowość indukowaną przez IL-6<sup>(10)</sup>.

Przeciwciało blokujące CDCP1 *in vivo* znacznie intensyfikuje działanie karboplatyny. Potencjalnie oddziaływanie na szlaki kontrolowane przez CDCP1 razem z chemioterapią mogłoby poprawić rezultaty leczenia<sup>(6)</sup>.

## ROKOWANIE

U większości chorych raka jasnokomórkowego rozpoznaje się we wczesnym stadium zaawansowania (FIGO IA–IB) – u tych pacjentek rokowanie jest dobre. Choroba zaawansowana (FIGO IC–IV) i wznowa obarczone są znacznie gorszym rokowaniem (PFS ~10 miesięcy, OS ~19 miesięcy).

## PODSUMOWANIE

Rak jasnokomórkowy został wyodrębniony jako osobny typ raka jajnika. Jest uważany za chorobę o odmiennej biologii, specyficznym mechanizmie patogenetycznym i przebiegu. Ze względu na dużo mniejszą zachorowalność na ten typ raka jajnika liczba pacjentek kwalifikowanych do badań klinicznych jest nieporównywalnie mniejsza niż w przypadku raka surowiczego. Skutkuje to brakiem wyników badań z udziałem dużych grup chorych.

Trwają poszukiwania klinicznych, patologicznych i molekularnych cech, które wyselekcjonują pacjentki w stopniu I,

(12 mg/kg every 3 weeks) results in a good response. There are no results for OCCC, but therapy with siltuximab at a dose of 6 mg/kg every 2 weeks inhibits tumor growth and IL-6-induced thrombocytosis<sup>(10)</sup>.

Antibody-mediated blockade of CDCP1 *in vivo* significantly intensifies the efficacy of carboplatin. Potential effects on pathways mediated by CDCP1 together with chemotherapy could improve treatment outcomes<sup>(6)</sup>.

## PROGNOSIS

Most cases of OCCC are diagnosed in early stages (FIGO IA–IB). In these patients, the prognosis is good. Advanced disease (FIGO IC–IV) and relapse carry considerably worse prognosis (PFS ~10 months, OS ~19 months).

## CONCLUSION

Clear cell carcinoma has been distinguished as a separate type of ovarian carcinoma. It is believed to be a biologically unique and different disease with a specific pathogenic mechanism and course. Due to considerably lower prevalence of this type of ovarian cancer, the number of patients enrolled in clinical trials is incomparably lower than in studies on serous carcinoma, the consequence of which is the lack of results obtained on large samples.

Clinical, pathological and molecular features to select stage I patients that do not require adjuvant chemotherapy after surgical treatment are being searched for. The mechanisms of disease progression and chemoresistance are still unknown. It occurs that the future treatment is a therapy targeted to specifically molecular pathway unique to OCCC. Moreover, the importance of adjuvant radiotherapy in stages FIGO IC–II must be emphasized.

niewymagające uzupełniającej chemioterapii po leczeniu chirurgicznym. Mechanizmy progresji choroby i oporności na chemioterapię wciąż nie są znane. Wydaje się, że przyszłością leczenia jest terapia ukierunkowana na mechanizmy proliferacji komórek swoiście zaburzone w OCCC. Należy podkreślić ważną rolę radioterapii w leczeniu chorych w stopniu FIGO IC–II.

#### Konflikt interesów

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

#### Piśmiennictwo / References

1. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO: Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 481–490.
2. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM *et al.*: *ARID1A* mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532–1543.
3. Iwamoto M, Nakatani Y, Fugo K *et al.*: Napsin A is frequently expressed in clear cell carcinoma of the ovary and endometrium. *Hum Pathol* 2015; 46: 957–962.

#### Conflict of interest

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

4. Li X, Ye Z: Clear cell carcinoma of the ovary: multi-slice computed tomography findings. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 133.
5. Vilming Elgaaen B, Olstad OK, Haug KB *et al.*: Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. *BMC Cancer* 2014; 14: 80.
6. He Y, Wu AC, Harrington BS *et al.*: Elevated CDCP1 predicts poor patient outcome and mediates ovarian clear cell carcinoma by promoting tumor spheroid formation, cell migration and chemoresistance. *Oncogene* 2016; 35: 468–478.
7. Matsuo K, Yoshino K, Hasegawa K *et al.*: Survival outcome of stage I ovarian clear cell carcinoma with lympho-vascular space invasion. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 198–204.
8. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S20–S25.
9. Groen RS, Gershenson DM, Fader AN: Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: one size no longer fits all. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 373–383.
10. Glasspool RM, McNeish IA: Clear cell carcinoma of ovary and uterus. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 566–572.

#### Errata

Magdalena Pisarska-Krawczyk, Dariusz Radomski, Grażyna Jarząbek-Bielecka, Małgorzata Mizgier, Witold Kędzia  
**Krioterapia a inne metody ablacyjne w leczeniu śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy**  
*Cryotherapy and other ablation techniques in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia*  
*Curr Gynecol Oncol* 2015, 13 (3), p. 165–171  
DOI: 10.15557/CGO.2015.0018

Strona 165

Jest:

<sup>1</sup> Zakład Edukacji Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

<sup>2</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu, Polska

Powinno być:

<sup>1</sup> Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska.

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szymanowski

<sup>2</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu, Polska

Jest:

<sup>1</sup> Department of Medical Education, Faculty of Health Sciences, Poznan University of Medical Sciences, Poland

<sup>2</sup> Higher Vocational State School in Kalisz, Poland

Powinno być:

<sup>1</sup> Department of Maternal and Child Health, Poznan University of Medical Sciences, Poland.

Head of the Department: Professor Krzysztof Szymanowski, MD, PhD

<sup>2</sup> President Stanisław Wojciechowski Vocational State School in Kalisz, Poland