



Guzy graniczne jajnika u kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży – przegląd literatury

Borderline ovarian tumours in pregnant and non-pregnant women – literature review

Monika Ruszała^{1,D}, Aneta Zamojska^{2,B}, Agnieszka Wańkiewicz^{3,B},
Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska^{1,A}, Radosław Mierzyński^{1,B}, Paweł Golubka^{4,C},
Marek Grzechnik^{1,C}, Bożena Leszczyńska-Gorzelałak^{1,E-F}, Marek Gogacz^{5,E}

¹ Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

² Doktorant Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

³ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, Polska

⁴ Brighton and Sussex University Hospital NHS Trust, United Kingdom

⁵ II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,

D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Ruszała M, Zamojska A, Wańkiewicz A, Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Golubka P, Grzechnik M, Leszczyńska-Gorzelałak B, Gogacz M. Guzy graniczne jajnika u kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży –przegląd literatury. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/139209

■ Streszczenie

Wstęp. Guzy graniczne jajnika najczęściej występują u kobiet poniżej 40 roku życia, mają utajony początek oraz brak objawów specyficznych. Ze względu na konsekwencje jakie niosą za sobą z punktu widzenia klinicznego są patologią wymagającą znacznej uwagi, ze szczególnym uwzględnieniem kobiet ciężarnych. Wpływ patologicznych zmian w obrębie jajnika na przebieg ciąży i wyniki perinatalne wciąż pozostaje tematem szerokim i aktualnym. Przed zespołem medycznym stoi wyzwanie w zakresie adekwatnej diagnostyki i terapii oraz dylematy odnośnie oceny zalet i wad postępowania medycznego, dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych tak, by podjęte działania były możliwe jak najlepsze na obecną chwilę.

Cel pracy. Celem niniejszego przeglądu jest analiza porównawcza aspektów związanych z występowaniem guzów granicznych jajnika u kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży w oparciu o aktualną literaturę.

Materiał i metody. Dokonano przeglądu literatury opublikowanej w bazie PubMed. Strategia poszukiwań bazowała na wyszukaniu haseł oraz następujących kombinacji słów kluczowych: „borderline ovarian tumor”, „borderline ovarian tumor in pregnancy”, „adnexal masses”, „ovarian tumor in pregnancy”. Rozważyliśmy wszystkie artykuły w języku angielskim od 1995 roku do kwietnia 2021 roku. Po zastosowaniu kryteriów wykluczających do przeglądu wybrano 71 artykułów.

Podsumowanie. Diagnostyka guzów granicznych jajnika jest bardzo trudna a leczenie wymaga szerokiej wiedzy i współdziałania różnych grup specjalistów. Zasady postępowania opierają się na aktualnym stanie klinicznym ciężarnej pacjentki, dostępnych metodach leczenia, wieku ciąży, wywiadzie w kierunku chorób przewlekłych i dziedzicznych obciążeniach. Terapia powinna być dobrana indywidualnie dla każdego przypadku.

■ Słowa kluczowe

cięża, guz graniczny jajnika, postępowanie w ciąży

■ Abstract

Introduction. Borderline ovarian tumours develop most often in women under the age of 40, with latent onset and lack of specific symptoms. Due to the consequences they bring from the clinical point of view, they constitute a condition which requires considerable attention, with emphasis on pregnant women. The effect of pathological changes within the ovary on the course of pregnancy and perinatal outcomes is still a broad and up-to-date problem. Medical teams face challenges in the field of adequate diagnostics and therapy, as well as dilemmas regarding the assessment of the advantages and disadvantages of medical treatment and access to modern diagnostic methods, all of which determine the optimal medical solutions for any case.

Objective. The aim of this review is to compare the aspects related to the occurrence of borderline ovarian tumours in pregnant and non-pregnant women based on the current literature.

Materials and method. A review of literature concerning the discussed problem was performed in PubMed database. The searching strategy was based on the following terms and keywords combinations: „borderline ovarian tumour”, „borderline ovarian tumour in pregnancy”, „adnexal masses”, and „ovarian tumour in pregnancy”. We considered all articles in English from January 1995 to April 2021. After applying the exclusion criteria, 71 articles were selected.

Summary. The diagnostics of ovarian borderline tumours poses numerous difficulties and treatment methods require extensive knowledge and cooperation of various groups of specialists. Management is based on the current clinical condition of the pregnant woman, available treatment methods, gestational age, history of chronic diseases and hereditary disorders. Therapy should be selected on a case-by-case basis.

■ Keywords

pregnancy, borderline ovarian tumour, management in pregnancy

Adres do korespondencji: Monika Ruszała, Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska
E-mail: monika.ruszała@wp.pl

Nadesłano: 19.11.2020; zaakceptowano do publikacji: 21.06.2021; publikacja on-line: 05.07.2021

WSTĘP

W dzisiejszych czasach określenie „guz” wciąż budzi wiele emocji. W 1929 roku Howard Tylor, amerykański lekarz i bakteriolog, po raz pierwszy opisał nowy, niespecyficzny przypadek guza jajnika, cechujący się brakiem destrukcyjnej inwazji podścieliska, umiarkowanym indeksem mitotycznym i atypią jądrową, o korzystnym rokowaniu i powolnej progresji [1, 2]. W 1973 roku guz graniczny jajnika (ang. *borderline ovarian tumors* – BOT), oficjalnie włączony do nowej grupy nowotworów jajnika przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO), został podzielony na cztery główne podtypy: guz surowiczy, śluzowy, endometrioidalny i jasnokomórkowy. Najczęstszym typem w obrębie BOT jest guz surowiczy (30–50%), a najrzadszym jasnokomórkowy i guz Brennera (< 1%). Typ śluzowy występuje u ok. 40% pacjentek [3, 4]. Ponad 95% guzów jajnika ma pochodzenie nabłonkowe, z czego 10–20% to guzy graniczne [5, 6]. Guzy o budowie wielokomorowej zlokalizowane są głównie w jednym jajniku. Wyjątkiem jest typ surowiczy, który w 30% przypadków dotyczy obu jajników. Prawie ¾ zmian w momencie wykrycia zalicza się do I stopnia według FIGO, w przeciwieństwie do inwazyjnego raka jajnika, często wykrywanego w zaawansowanym stadium [7]. Pomimo istniejącego ryzyka nawrotu choroby po wielu latach prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat od chwili wykrycia guza szacuje się na 75–95%. Nawroty często wynikają z obecności implantów zlokalizowanych w obrębie otrzewnej lub sieci. Prawie 90% implantów ma charakter nieinwazyjny. Według wielu źródeł ich obecność i rodzaj, bezpośrednio po ocenie stopnia zaawansowania FIGO, jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w przebiegu choroby [8]. W 2014 roku WHO stworzyło nową klasyfikację patologicznych zmian jajnika, uwzględniając obecność implantów o charakterze inwazyjnym. Nowy typ został zakwalifikowany jako LGSC – rak surowiczy o niskim stopniu złośliwości [9].

CEL PRACY

Celem niniejszego przeglądu jest analiza porównawcza aspektów związanych z występowaniem guzów granicznych jajnika u kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży, którą przeprowadzono na podstawie aktualnej literatury.

MATERIAŁY I METODY

Dokonano przeglądu literatury opublikowanej w elektronicznej bazie PubMed. Strategia poszukiwań opierała się na wyszukaniu haseł oraz następujących kombinacji słów kluczowych: „borderline ovarian tumor”, „borderline ovarian tumor in pregnancy”, „adnexal masses”, „ovarian tumor in pregnancy”. Wzięto pod uwagę wszystkie dostępne artykuły w języku angielskim opublikowane od 1995 roku do kwietnia 2021 roku. Przeanalizowano następujące typy publikacji: opisy przypadków, przeglądy systematyczne, badania kliniczne, metaanalizy. Na początkowym etapie zidentyfikowano łącznie 3410 artykułów. Następnie usunięto duplikaty prac. Po przeczytaniu artykułów zawierających pełny tekst oraz zastosowaniu kryteriów wykluczających (w postaci braku dostępu do zawartości materiału, obecności samego abstraktu, braku spójności z tematem pracy) do przeglądu

wybrano ostatecznie 71 artykułów. Wyniki końcowe opisano w siedmiu paragrafach: Epidemiologia, Etiologia, Obraz kliniczny, Wpływ guzów jajnika na ciążę, Diagnostyka (Metody obrazowe oraz Diagnostyka biochemiczna – markery i testy), Metody leczenia, Aspekty psychologiczne oraz prognoza.

EPIDEMIOLOGIA

U ponad 1/3 pacjentek przed 40. rokiem życia może występować guz graniczny jajnika [10]. Niigata Gynecological Cancer Registry wykazało, że pacjentkami z BOT są najczęściej kobiety rasy kaukaskiej w wieku < 50 lat. Około 34% pacjentek ma mniej niż 40 lat [11, 12]. W populacji europejskiej częściej stwierdza się zmiany surowicze, podczas gdy u pacjentek pochodzenia azjatyckiego zmiany śluzowe.

Statystycznie jedna na 1 tys. pacjentek oczekujących potomstwa może zachorować na nowotwór [13]. Około 1/4 guzów jajnika zostaje wykryta przypadkowo podczas cesarskiego cięcia [14]. Co szósta zmiana jest stwierdzana w trakcie rutynowego badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży [15]. Ryzyko wystąpienia złośliwego guza jajnika szacuje się na od 1: 10 000 do 1: 40 000 ciąż. U 20% kobiet rozpoznaje się II bądź III stopień FIGO w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży, u których 90% guzów granicznych jajnika jest klasyfikowanych na poziomie FIGO I.

ETIOLOGIA

Co predysponuje do powstawania nowotworów jajnika? Od wielu lat pytanie to nurtuje badaczy, którzy wraz z upływem czasu odkrywają szereg powiązań i prawidłowości patogenetycznych, układając je w całość dającą podstawę nowym teoriom. Sir Spencer Mers w 1872 roku jako pierwszy przedstawił teorię, która zakładała działanie różnych czynników pobudzających na nabłonek pokrywający jajnik, tym samym inicjując proces nowotworzenia. Innych przyczyn tego zjawiska dopatrywano się w coraz późniejszym wieku zajścia w ciążę, często po osiągnięciu stabilizacji zawodowo-ekonomicznej, powszechnym w dzisiejszej dobie stosowaniu metod stymulacji owulacji czy obecności nadmiernie stresujących sytuacji w codziennym życiu. Bazując na założeniu, że karcynogeneza, aby zaistnieć, musi zostać wywołana przez pewien określony czynnik, sugerowano niekorzystny wpływ gonadotropin, starzenia się jajnika, comiesięcznej owulacji, wywołującej uszkodzenie mechaniczne w kontekście procesu nowotworzenia [16]. W roku 1999 L. Dubeau stwierdził, że nowotwór jajnika wywodzi się z komórek pochodzenia Mullerowskiego, ponieważ niezłośliwe, surowicze gruczolaki jajnika są podobne w swej budowie do nabłonka pokrywającego jajowody. Gruczolak śluzowy – do nabłonka kanału szyjki macicy, zaś endometrioidalny – do endometrium [18]. Przelomowym momentem w rozumieniu nowotworzenia w jajniku był rok 2004, kiedy to przedstawiono dualistyczny model procesu nowotworzenia w obrębie jajnika na podstawie wiadomości histologicznych, genetycznych oraz klinicznych autorstwa R. Kurman i I. Shih, według którego guzy graniczne jajnika należą do typu pierwszego. Teoria tłumaczy powstanie guzów granicznych jajnika z nabłonka torbieli inkluzyjnych poprzez zmiany łagodne, takie jak gruczolakotorbielaki [19].

Tabela 1. Model karcynogenezy w obrębie jajnika autorstwa R. Kurman i I. Shih

| TYP I (25% ZACHORWAŃ) | TYP II (75% ZACHORWAŃ) |
|--|---|
| Rak surowiczy G1, G2 | Rak surowiczy G3 |
| Rak endometrioidalny G1, G2 | Rak endometrioidalny G3 |
| Rak śluzowy | Rak niezróżnicowany G3 |
| Rak jasnokomórkowy | Mięsakorak |
| Rak Brennera | |
| Mutacje: <i>KRAS</i> , <i>PTEN</i> , <i>BRAS</i> , <i>PAX8</i> | Mutacje <i>TP53</i> |
| Rozpoznawane w stopniu mniej zaawansowanym | Rozpoznawane w III i IV stopniu zaawansowania |
| Wolny wzrost | Szybki wzrost |
| Mała wrażliwość na chemioterapię | Duża wrażliwość na chemioterapię |
| Rzadsze nawroty | Częstsze nawroty |
| Rokowanie dobre (80% przeżyć 5-letnich) | Rokowanie złe (90% chorych umiera) |

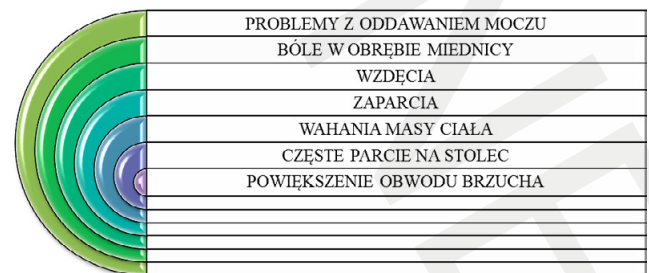
Źródło: [19].

Rok 2007 wniósł kolejne cenne informacje ze świata nauki i zaowocował zaproponowaniem nowej koncepcji nowotworzenia w jajniku. Mechanizm karcynogenezy miał polegać na odłączeniu się komórek podścieliska jajowodu oraz osadzeniu się ich na sąsiednich strukturach, np. na nabłonku pokrywającym jajnik, który w czasie owulacji został mechanicznie uszkodzony [19, 20]. W niektórych publikacjach pojawiła się także informacja o podobnych cechach raków endometrioidalnych i surowicznych. Warto zaznaczyć, że guzy graniczne jajnika mogą dać początek takim zmianom jak: rak endometrialny, surowiczy czy jasnokomórkowy. Wspólnym mianownikiem okazała się mutacja w genie *KRAS*, odpowiedzialna za aktywność kinazy *MAPK*. Obecność mutacji *KRAS* oraz *BRAF* wykrywa się w ok. 60% przypadków guzów granicznych jajnika. Niektóre prace wskazują na obecność powyższych mutacji w 88% preparatów histologicznych. Dodatkowo dla nowotworu endometrioidalnego punktem wyjścia może być endometriozja zaistniała w wyniku wstecznej menstruacji drogą jajowodów (migracji komórek endometrium do jamy otrzewnej, w tym na powierzchnię jajnika drogą jajowodu), czemu sprzyja obecność niektórych wad genetycznych szyjki macicy, utrudniających odpływ krwi z macicy, dysfunkcji układu odpornościowego czy zaburzeń endokrynologicznych [21, 22]. „Teoria nieustannej owulacji” tłumaczy narażenie w większym stopniu na ryzyko karcynogenezy poprzez częste urazy mechaniczne, jakich doznaje nabłonek pokrywający jajnik w trakcie uwolnienia komórki jajowej (powiązanie procesu gojenia z genem *TP53* – czynnikiem transkrypcyjnym o własnościach supresora nowotworowego). Prowadzi to do lokalnego procesu zapalnego, uwolnienia cytokin oraz czynników wzrostu, które przyczyniają się do proliferacji komórek jajnika. Wczesny okres pokwitania oraz późna menopauza wiążą się także z dłuższym miesiączkowaniem, a tym samym dłuższym działaniem hormonów płciowych w organizmie kobiety. Demetriu i wsp. w badaniu przeprowadzonym w roku 2013 wskazują na powiązanie wieku pokwitania kobiety z metylacją całego genomu DNA. Inni autorzy zwracają uwagę na powiązanie otyłości z ryzykiem zachorowania na nowotwory jajnika, tłumacząc to zwiększeniem ilości adipocytów, które produkują czynniki stanu zapalnego, np.: białko CRP, cytokiny prozapalne czy leptynę. U pacjentek obciążonych mutacją *BRCA1* i *BRCA2* guzy graniczne jajnika występują bardzo rzadko [23, 24].

Pomimo wielu potencjalnych czynników odpowiedzialnych za proces karcynogenezy, o których wiemy, obecnie wciąż nie znamy tego, który inicjuje karcynogenezę, oraz wielu mechanizmów procesu nowotworzenia, a także czynników odpowiedzialnych za ten proces.

OBRAZ KLINICZNY


Zmiany patologiczne w obrębie jajnika ze względu na różne pochodzenie histologiczne oraz mechanizmy powstawania wywołują objawy, często dość niespecyficzne, mogące towarzyszyć wielu innym chorobom [25]. Na początkowych etapach rozwoju guza granicznego jajnika co trzecia pacjentka nie zgłasza żadnych dolegliwości. Nudności, wymioty, uczucie sytości często są ignorowane lub mylone z dyspepsją bądź inną patologią przewodu pokarmowego. Dodatkowo u kobiet spodziewających się potomstwa dolegliwości takie jak: zaparcia, dyskomfort w jamie brzusznej, bóle pleców czy zwiększona częstotliwość oddawania moczu (typowe w okresie ciąży) maskują nowotwór jajnika [26]. Objawy alarmowe pojawiają się w końcowych stadiach choroby, kiedy możliwości terapeutyczne są w dużej mierze ograniczone.

**Rycina 1.** Objawy alarmowe uwzględniane przy nowotworach w końcowym stadium rozwoju
Źródło:

WPŁYW GUZÓW JAJNIKA NA CIĄŻĘ

Nowotwór w obrębie jajnika u kobiet w ciąży stanowi nie tylko dylemat natury etycznej, ale i klinicznej. Obecność choroby nowotworowej powiązanej z ciążą definiuje się jako czas od momentu zajścia w ciążę do 12 miesięcy po przebytym porodzie lub poronieniu [27]. Wpływ guza jajnika na rozwój ciąży nie tylko wynika z samej obecności nowotworu, ale wiąże się też pośrednio z przyjętą strategią leczenia, oddziaływaniem chemioterapii, znieczuleniem do zabiegu operacyjnego czy permanentnie odczuwanym przez matkę stresem. Z przeprowadzonych badań wynika, że wśród licznych chorób nowotworowych guz jajnika współistniał u 9,1% ciężarnych [28]. U pacjentek, które traciły masę ciała oraz apetyt w przebiegu nowotworu, istnieje większe ryzyko braku odpowiedniej podaży kalorycznej dla rozwijającego się płodu, co może skutkować niską masą urodzeniową dziecka. Jednym z najczęściej obserwowanych powikłań, wynikających z oddziaływania każdej choroby nowotworowej na organizm kobiety spodziewającej się dziecka, jest zaburzenie rytmu serca u płodu. Przyczyną tego zjawiska może być stale towarzyszący kobiecie stres, który pobudza oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, uwalniając aminy katecholowe. Ciąża jest stanem, który zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo–zatorowej poprzez zmiany w układzie

krzepnięcia, takie jak: obniżenie stężenia białka S, wzrost aktywności inhibitorów fibrylizacji, obniżenie stężenia czynników XI i XIII oraz wzrost fibrynogenu. Obecność nowotworu złośliwego jajnika oraz wybrana metoda leczenia także ma silne działanie prozakrzepowe [29]. H.K. Chew zwraca uwagę na fakt, że wzrost stopnia zaawansowania każdej choroby nowotworowej powoduje zwiększenie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej a w konsekwencji – zatorowości płucnej [31]. Kobieta ciężarna w trakcie chemioterapii jest narażona na sześciokrotnie wyższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, zaś w ciągu 6 tygodni po przejściu zabiegu operacyjnego aż dziewięćdziesięciokrotnie. Wśród pacjentek zmagających się z nowotworem jajnika choroba zakrzepowo-zatorowa odpowiedzialna jest za 10% zgonów ciężarnych. Leczenie chemioterapeutyczne szczególnie w I trymestrze ciąży może powodować w niektórych przypadkach wady płodu oraz utratę ciąży. Guz jajnika, szczególnie w zaawansowanych stadiach, poprzez wywierany ucisk na odbytnicę oraz naciekanie ściany pętli jelitowych, może spowodować niedrożność jelit u matki, prowadząc tym samym do zaburzeń wodno-elektrolitowych u płodu. Sama ciąża nie wpływa niekorzystnie na przebieg choroby nowotworowej w obrębie jajnika. W literaturze podkreśla się, że wielodyscyplinarny zespół specjalistów, reprezentowany przez położnika, ginekologa, onkologa, neonatologa, psychiatrę, psychologa onkologicznego i patologa, jest niezbędny do opieki nad kobietą ciężarną ze zdiagnozowanym guzem złośliwym jajnika. Należy często i wnikliwie monitorować dobrostan płodu w tej grupie ciężarnych, by zapewnić optymalny czas i warunki do przyjścia na świat dziecka [31].

| | |
|---|---------------------------------------|
|  | ZABURZENIE RYTMU SERCA U PŁODU |
| | NIEPRAWIDŁOWE WZRASTANIE PŁODU |
| | PORÓD PRZEDWCZESNY |
| | PRZEDWCZESNE PĘKNIĘCIE BŁON PŁODOWYCH |

Rycina 2. Powikłania położnicze u ciężarnych pacjentek z guzami jajnika
Źródło:

DIAGNOSTYKA

W diagnostyce guzów jajnika bardzo duże znaczenie ma wnikliwie zebrany wywiad lekarski: uważna rozmowa z pacjentką, zwrócenie uwagi na zgłaszane objawy, czas ich trwania, wywiad pod kątem chorób występujących w rodzinie (takich jak nowotwór jajnika, piersi czy przewodu pokarmowego) oraz badanie fizykalne. Badanie ginekologiczne przeprowadzone za pomocą wziernika, dwuręczne oraz badanie *per rectum* stanowią również niezwykle ważny element diagnostyczny i dostarczają wielu cennych informacji, kierujących na właściwy tor diagnostyczny. Mimo że badanie fizykalne jest mniej specyficzne, wnosi dużo informacji o lokalizacji zmiany, jej wielkości, konsystencji, ruchomości, napięciu tkanek czy kształcie (regularnym/nieregularnym). Badanie to jest wprowadzeniem do dalszych etapów diagnostyki obrazowej oraz laboratoryjnej [32].

Metody obrazowe

W praktyce klinicznej istnieje wiele protokołów i modeli oceny ultrasonograficznej niepokojących zmian występujących w jajnikach, uwzględniających cechy morfologiczne

oraz przepływ krwi w naczyniach krwionośnych jajnika, przy użyciu funkcji Doppler. Badanie USG powinno w znacznym stopniu umożliwić określenie cech guza, które prezentuje tab. 2.

Tabela 2. Podstawowe cechy torbieli jajnika możliwe do oceny przy pomocy badania ultrasonograficznego (IOTA 2008)

| CECHY |
|--|
| Pochodzenie (przydatek/ inny narząd) |
| Lokalizacja zmiany |
| Rozmiar |
| Struktury wewnętrzne (wyrośla/przegrody) |
| Konsystencja (płynna/lita) |
| Grubość ścian |
| Charakter (łagodny/złośliwy) |

Źródło:

Zmiany morfologiczne, wskazujące na prawdopodobieństwo wystąpienia guza granicznego jajnika, to: jednostronna zmiana z wyraźnie zaznaczonym obszarem przypominającym księżyc, wypustki brodawkowate wystające z powierzchni zmiany lub torbiel wielokomorowa. Torbiele z bezechową lub niską echogenicznością sygnału wraz z projekcjami brodawkowatymi o nieregularnym zarysie powierzchni sugerują graniczny guz jajnika [33]. Diagnostyka ultrasonograficzna granicznego guza jajnika jest wysoce specyficzna, jednak w ok. 1/3 przypadków brak charakterystycznych zmian powoduje postawienie błędnej diagnozy – zakwalifikowanie guza jako zmiany łagodnej [34]. Cennym elementem wprowadzonym do badania ultrasonograficznego jest analiza przepływów naczyniowych w badaniach dopplerowskich, która pozwoliła na identyfikację wartości parametrów charakterystycznych dla zmian złośliwych [35, 36]. Dodatkowo wprowadzenie technik 3D ułatwiło dokładniejszą analizę waskularyzacji guzów. W przypadku zmian łagodnych obserwuje się obwodowy układ naczyń krwionośnych, zaś ich centralny przebieg uwidacznia się zazwyczaj w przypadku guzów złośliwych. W 2008 roku grupa IOTA (International Ovarian Tumor Analysis – Międzynarodowa Grupa Analizy Guzów Jajnika) opublikowała metodę prostych reguł, która cechuje się wysoką czułością i specyficznością na poziomie 93% i 90% w wykrywaniu obecności zmian potencjalnie złośliwych. Analizy danych modelu prostych reguł pozwoliły na

Tabela 3. Proste reguły opracowane przez International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) w celu oceny charakteru zmiany jajnika (2000)

International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) – proste reguły w różnicowaniu guzów jajnika

Ultrasonograficzne cechy guza niezłośliwego (B – benign):

- B1 – jednokomorowa zmiana
- B2 – obecność elementów litych w obrębie guza o średnicy < 7 mm
- B3 – obecność cienia akustycznego
- B4 – regularny guz wielokomorowy o największym wymiarze < 100 mm
- B5 – brak unaczynienia guza w badaniu kolorowym Dopplerem (IOTA 1)

Ultrasonograficzne cechy guza złośliwego (M – malignant):

- M1 – nieregularny, lity guz
- M2 – wodobrzusze
- M3 – co najmniej 4 wyrośla brodawkowate
- M4 – nieregularny wielokomorowy guz z polami litymi o największym wymiarze > 100 mm
- M5 – obfite unaczynienie zmiany (IOTA 4)

Źródło:

stworzenie w 2016 roku bardziej szczegółowej oceny ryzyka złośliwości guzów przydatków, bazującej na pierwotnym modelu prostych reguł (ang. *simple rules*). Obecnie trwają prace nad modelem oceny zmian jajnika drogą internetową przez grupę ekspertów w tej dziedzinie [37–40].

Tabela 4. Zbiór ultrasonograficznych prostych reguł opracowanych przez International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) w celu oceny charakteru zmiany jajnika

Ultrasonograficzne proste reguły wg IOTA

Co najmniej 1 cecha M i brak cechy B – guz klasyfikowany jako złośliwy

Co najmniej 1 cecha B i brak cechy M – guz klasyfikowany jako niezłośliwy

Brak cechy M i B lub równocześnie obecne cechy M i B – guz niesklasyfikowany

Źródło:

W diagnostyce zmian w jajniku/jajnikach stosuje się połączenie USG z badaniem metodą tomografii komputerowej (TK), rezonansem magnetycznym (MRI) i pozytonową tomografią emisyjną (PET) (ang. *positron emission tomography*). Połączenie ww. metod umożliwia dokładniejsze różnicowanie guzów jajnika. Ich zdecydowana większość jest rozpoznawana w czasie ciąży podczas rutynowego badania USG, najczęściej przy użyciu sondy dopochwowej lub przez powłoki brzucha [41]. Zgodnie z opinią Amerykańskiego Zrzeszenia Położników i Ginekologów (ACOG Committee Opinion, No. 299) w razie jakichkolwiek wątpliwości co do typu zmiany w jajnikach powinno się wykonywać badanie USG (dopplerowskie z oceną przepływu naczyniowego) i badanie rezonansem magnetycznym (MRI), które nie jest szkodliwe dla płodu – w przeciwieństwie do badania TK. MRI może być bezpiecznie użyte po 12 tygodniach trwania ciąży, ponieważ nie zawiera promieni jonizujących. MRI może służyć także do identyfikowania zmiany zawierającej tłuszcz, jak ma to miejsce chociażby w przypadku potworkniaka. Wykonanie w ramach diagnostyki guzów jajnika w okresie ciąży TK wraz z podaniem kontrastu staje się tematem dość kontrowersyjnym. Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej nie rekomenduje stosowania tomografii komputerowej ze względu na potencjalne działanie teratogenne promieniowania jonizującego podczas organogenezy i znikomą użyteczność w praktyce. Badanie to można rozważyć po 15 tygodniach trwania ciąży, po dokładnym przeanalizowaniu ryzyka i potencjalnych korzyści [42]. W diagnostyce zmian w jajniku można ponadto rozpatrzyć zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT) ze znakowaną fluorodeoksyglukozą (FDG). Wartość diagnostyczna tej metody podczas ciąży nie jest dokładnie określona, podobnie jak klasyczne badanie TK, stanowiące jej integralną część. W badaniu PET-CT stosuje się izotop promieniotwórczy fluoru (^{18}F) – fluodeoksyglukozę. Ponieważ nie określono standardów dozymetrycznych fluodeoksyglukozy w czasie ciąży, badanie to nie jest obecnie rekomendowane.

Diagnostyka biochemiczna – markery i testy

Markery nowotworowe to związki, najczęściej z grupy glikoprotein, pełniące rolę pomocniczą w diagnostyce chorób nowotworowych. Stężenie markera w surowicy pacjentki zależy od masy guza pierwotnego i wzrasta wraz z postępem schorzenia nowotworowego oraz pojawieniem się przerzutów. Markery cechują się niską specyficznością, dlatego mogą występować w wielu innych chorobach, niekoniecznie

o etiologii nowotworowej. Na przykład podwyższone CA 125 (opisane poniżej) obserwuje się w takich patologiach jak: endometrioza, zapalenie uchyłków, choroby nieswoiste jelit, mięśniaki, niewydolność serca, stany zapalne trzustki bądź choroby wątroby. Powszechnie znanym markerem, kojarzonym z chorobą jajników, jest CA 125. Odkryty w 1981 roku przez Boba Basta umożliwia ocenę ryzyka, wczesnego wykrycia, monitorowania oraz dalszej prognozy choroby, jaką stanowi rak jajnika [43]. Rola markera CA 125 do dziś wciąż nie jest jasna. Prawdopodobnie odgrywa on rolę supresora antynowotworowego poprzez łączenie z powierzchnią komórek NK oraz wpływa na ich pobudzenie do odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo stanowi cenną informację pod kątem wykrycia wznowy raka jajnika, ponieważ CA 125 ma silne powinowactwo z białkiem mezoteliny, występującej przy obecności nowotworowych wszczepów do otrzewnej [44]. W roku 2014 oficjalnie wykazano wartość glikoproteiny CA 125 jako czynnika predykcyjnego przeżycia pacjentek po zakończonym procesie leczenia raka jajnika [45, 46]. Podwyższenie stężenia CA 125 o połowę lub wartość dwukrotną po uzyskaniu remisji choroby u ponad 75% pacjentek świadczy o wznowie. Sama substancja, bez przeprowadzenia innych badań, posiada niewielką wartość diagnostyczną, ponieważ jest podwyższona w I trymestrze ciąży fizjologicznej i osiąga stężenie dochodzące do 65 U/ml. Stężenie markera rośnie od 30 do 40 dnia po zapłodnieniu, osiągając wartość maksymalną w 30.–65. dniu ciąży. Po 15 tygodniach ciąży stężenie CA 125 obniża się i osiąga wartość obserwowaną u kobiet niebędących w ciąży – poniżej 35 U/ml. Obserwowany wzrost CA 125 w czasie ciąży często bywa tłumaczony wytworzeniem immunotolerancji związanej z obecnością rozwijającego się płodu poprzez zahamowanie działania cytokin, takich jak: interleukina 6, 8 i 10; transformujący czynnik wzrostu β czy czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Brytyjskie Królewskie Kolegium Ginekologów i Położników (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) opracowało pewne wskazówki uzależnione od wartości stężenia CA 125 we krwi [47], które przedstawia tab. 5.

Tabela 5. Wytyczne Brytyjskiego Królewskiego Kolegium Ginekologów i Położników (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) – postępowanie w zmianach jajnika w zależności od stężenia CA 125 we krwi (2011)

Oznaczenie antygenu CA 125 nie jest konieczne, jeśli w obrazie USG jednoznacznie rozpoznano torbiel prostą

Jeżeli stężenie CA 125 jest podwyższone, ale < 200 IU/ml, zaleca się wykonanie dalszych badań w celu wykluczenia innych zmian chorobowych powodujących zwiększenie stężenia tego markera

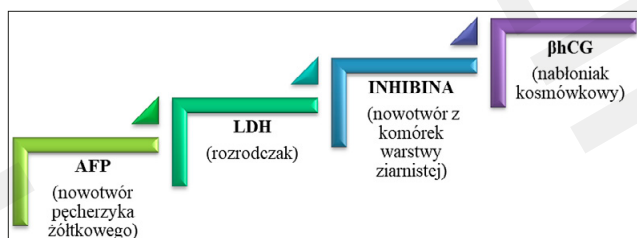
W przypadku zwiększonego stężenia CA 125 korzystne wydaje się seryjne oznaczenie tego markera, ponieważ prawdopodobieństwo zmiany złośliwej jest dużo większe w przypadku szybko zwiększającego się stężenia CA 125

W przypadku stężenia CA 125 > 200 IU/ml zalecana jest konsultacja w ośrodku specjalizującym się w onkologii ginekologicznej

Źródło:

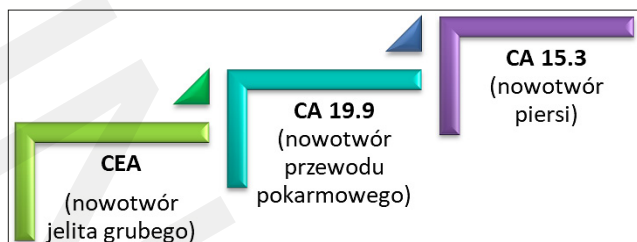
Kolejnym ważnym markerem, służącym do diagnostyki zmian jajnika, jest HE 4 (ang. *human epididymis protein 4*) – podfrakcja czwarta ludzkiego białka komórek nabłonkowych najądrza – który wykazuje nadekspresję w surowiczych, endometrialnych i jasnokomórkowych nowotworach jajnika. Podobnie jak CA 125, podwyższone wartości HE 4 mogą występować także przy schorzeniach tchawicy, płuc, nerek, prostaty, jajowodów, śluzówki jamy ustnej i jamy nosowej.

Znacznie rzadziej niż CA 125 bywa on podwyższony w zmianach nienowotworowych. U kobiet w ciąży stężenie HE4 we krwi nie wzrasta, a nawet ulega obniżeniu. Prawidłowe stężenie u zdrowych osób wynosi < 150 pM/l. Należy wziąć pod uwagę jego niższą czułość, a wyższą specyficzność w porównaniu z CA 125 w diagnostyce raka jajnika. W 2008 roku HE4 zostało oficjalnie zatwierdzone do monitorowania progresji nabłonkowego raka jajnika. Pozostałymi markerami, mającymi istotne zastosowanie w różnicowaniu guzów jajnika, których stężenie nie ulega dość istotnym zmianom w czasie ciąży, jest antygen rakowo-łożyskowy (ang. *carcinoembryonic antigen* – CEA) oraz CA 19–9. Typowe markery dla nowotworów germinalnych, to: alfafetoproteina (AFP) oraz gonadotropina kosmówkowa (HCG), która także ulega podwyższeniu w czasie ciąży i ogranicza skuteczność w diagnostyce. Stężenie inhibiny B – markera ziarniszcza jajnika – oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) pozostają u kobiet w ciąży na niezmiennym poziomie i mogą być przydatne w diagnostyce i ocenie efektów w terapii tych nowotworów [48, 49].



Rycina 3. Markery guzów germinalnych

Źródło:



Rycina 4. Markery nowotworów przerzutowych

Źródło:

W celu oceny ryzyka zachorowania na złośliwy nowotwór jajnika można posłużyć się też markerami biochemicznymi wraz z innymi danymi klinicznymi (także służącymi do oceny ryzyka procesu złośliwego w jajniku) znanymi pod różnymi nazwami (indeksy, wskaźniki, algorytmy). W 2009 roku R.G. Moore zaproponował algorytm ROMA (ang. *risk of ovarian malignancy algorithm*), który pozwala na różnicowanie łagodnych i złośliwych form nowotworów jajnika [50, 51]. Przedmiotem oceny w ROMA są: stężenie we krwi markerów nowotworowych CA 125 i HE4 oraz stan menopauzalny badanej kobiety. Należy pamiętać, że algorytm ROMA nie jest testem pierwszego rzutu w ocenie guzów przydatków, a jedynie metodą dodatkową. Czułość metody wynosi 92%, a swoistość 75% i 76% odpowiednio dla kobiet przed i po menopauzie [52]. Należy dodać, że wartość diagnostyczna ROMA jest wyższa niż klasycznego indeksu RMI. Podobnie jak ROMA, RMI (ang. *risk malignancy index*) – indeks ryzyka złośliwości nowotworu – również służy do oceny ryzyka zmiany w jajniku [53]. Test OVA1, stosowany do diagnostyki guzów jajnika w USA, stanowi wypadkową

oceny pięciu markerów nowotworowych: CA 125, transferyny, transtyrektyny, apolipoproteiny A-1 oraz mikroglobuliny $\beta 2$. Test OVA1 cechuje się wysoką czułością (96%), ale niską specyficznością (35%). Matematyczny model ADNEX (ang. *Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*), stworzony przez grupę IOTA – bazując na: stężeniu markera CA 125, wieku pacjentki i typie ośrodku (wyspecjalizowany oddział ginekologii onkologicznej vs oddział niereferencyjny) oraz sześciu parametrach badania ultrasonograficznego (maksymalny wymiar guza (w mm), największy wymiar części litej (w mm), obecność > 10 komórek w guzach wielokomorowych, liczba wyrosła brodawkowatych, cień akustyczny za zmianą, wodobrzusze) – ma za zadanie podzielić pacjentki na pięć klas ze względu na stopień zaawansowania guza, a mianowicie czy jest to: zmiana łagodna, zmiana o granicznej złośliwości, zmiana FIGO I, zmiana FIGO II–IV, zmiana przerzutowa do jajnika, a ponadto oszacować wartość predykcyjną ryzyka dla zmiany złośliwej.

Dla podjęcia decyzji dotyczącej postępowania w sytuacji podejrzenia u kobiety w ciąży raka jajnika znaczące są: wielkość guza w przydatkach, objawy kliniczne, wyniki badania USG, badanie dopplerowskie i ewentualnie MRI oraz podwyższone stężenie CA 125 – powyżej 65 U/ml [54].

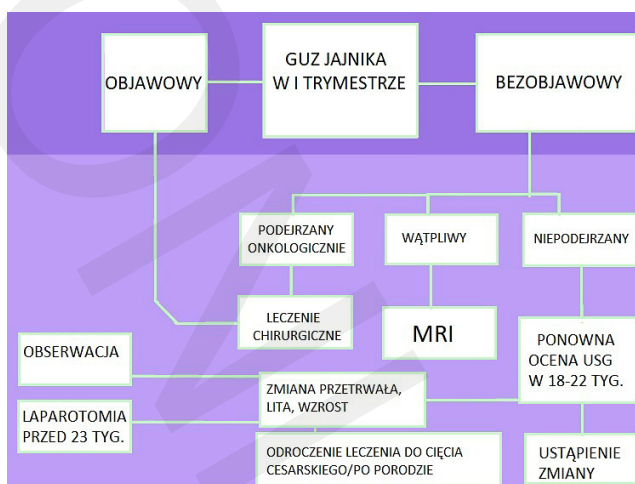
METODY LECZENIA

Z różnorodnością zmian w obrębie jajnika wiążą się różne ścieżki postępowania klinicznego – od postawy wyczekującej po leczenie operacyjne bądź leczenie operacyjne skojarzone z podaniem chemioterapii. Wybór metody leczenia granicznego guza jajnika zależy od wieku pacjentki, stopnia zaawansowania FIGO, lokalizacji guza, doświadczenia chirurga i tego, czy kobieta planuje w przyszłości potomstwo. Pacjentki powinny być w pełni poinformowane o zaletach i wadach metod leczenia, w szczególności tego oszczędzającego płodność, które cechuje się relatywnie wyższym ryzykiem późnego nawrotu choroby. W przeszłości standardowymi metodami operacji guzów granicznych jajnika były omentektomia, płukanie otrzewnej i wielokrotne biopsje. Obecnie większość pacjentek można monitorować seryjnie bez inwazyjnej interwencji [55]. Decyzja o podjęciu interwencji chirurgicznej powinna uwzględniać ocenę ryzyka złośliwości zmiany oraz możliwość wystąpienia objawów mogących mieć negatywne konsekwencje dla matki i płodu (skręt, krwawienie, pęknięcie), które z kolei mogą prowadzić do przedwczesnego zakończenia ciąży (poronienia lub przedwczesnego porodu) [56–58].

Przeprowadzając leczenie operacyjne, należy kierować się najnowszą wiedzą oraz ustalonymi algorytmami. Zastosowana technika operacyjna powinna uwzględniać takie cechy jak: wielkość guza, jego lokalizacja, charakter zmiany (łagodny/złośliwy), występowanie chorób towarzyszących u pacjentki i doświadczenie operatora. W przypadku laparotomii zaleca się cięcie podłużne pośrodkowe. Zakres pola operacyjnego można dodatkowo poszerzyć nacięciem powyżej pępka. Dodatkowo w przypadku pacjentek ciężarnych ważne są: informacja o zaawansowaniu ciąży oraz unikanie manipulacji wywieranych na macię, aby nie wywołać skurczów mięśnia macicy [59]. Według wytycznych Francuskiej Grupy Ginekologów Onkologów zajmujących się guzami jajnika w okresie ciąży wskazania do postępowania operacyjnego u pacjentek są:

- zmiana w jajniku stwierdzana w I trymestrze i utrzymująca się w II trymestrze ciąży;
- guz/guzy jajnika większy niż 5–10 cm;
- podejrzana w obrazowaniu zmiana cystyczno-lita jajnika.

Ze względu na niekorzystny wpływ środków anestetycznych na rozwijający się płód odradza się przeprowadzenie zabiegu w I trymestrze ciąży. Optymalnym terminem przeprowadzenia operacji jest 16.–20. tydzień ciąży. Należy starannie monitorować dobrostan płodu. Jeżeli cechy guza nie wzbudzają podejrzeń onkologicznego, należy ponownie ocenić go w czasie pomiędzy 18.–22. tygodniem ciąży oraz w razie wskazań wykonać operację 6 tygodni po porodzie.



Rycina 5. Algorytm postępowania operacyjnego u kobiet w ciąży z guzami jajnika
Źródło:

Usunięcia guzów jajnika można dokonać drogą laparoskopii bądź laparotomii. Laparoscopia powinna być proponowana jako leczenie pierwszego rzutu kobietom w mniej zaawansowanych stadiach choroby [60]. Metoda ta może być stosowana bezpiecznie u kobiet w ciąży, gdy zostaną spełnione poszczególne kryteria przy kwalifikacji pacjentki:

- optymalny czas zabiegu, tj. 16.–20. tydzień ciąży;
- lokalizacja trokarów zależna od wieku ciąży, a pierwszy trokar umieszczony co najmniej 3–4 cm ponad dnem macicy;
- czas trwania laparoskopii wynoszący maksymalnie 90 minut;
- ciśnienie wewnątrzbrzuszne nieprzekraczające 10–13 mm Hg;
- technika wejścia otwartego (metoda Hatsona) bez użycia igły Veresa [61].

Podczas operacji należy dokonać oceny charakteru guza. W przypadku guzów niepodjęzanych onkologicznie należy wybrać sposób postępowania jak najbardziej oszczędzający płodność. Zakres operacji oszczędzających płodność zależy od lokalizacji guza. W guzach jednostronnych zaleca się jednostronne usunięcie jajników lub wyluszczenie guza. W zmianach obustronnych można przeprowadzić jednostronną salpingo-ooforektomię i wyluszczenie guza po drugiej stronie. Można również wykonać obustronne wyluszczenie guzów jajnika [62]. Należy odradzać leczenie oszczędzające płodność u kobiet z obustronnymi zmianami w obrębie jajnika, podwyższonym poziomem CA 125 lub

typem śluzowym guza. W przypadku stwierdzenia guzów złośliwych należy podjąć działania mające na celu usunięcie zmiany w całości (rozważenie konwersji do laparotomii, usunięcie przydatków). Leczenie radykalne może być przeprowadzone poprzez: wykonanie salpingo-ooforektomii z lub bez histerektonomii, usunięcie makroskopowych ognisk guza, implantów, wycięcie wyrostka robaczkowego w guzach śluzowych. Bardzo ważne jest pobranie próbek z otrzewnej i wykonanie oceny cytologicznej płuc z otrzewnej. W każdym przypadku operacji guza jajnika w czasie ciąży wymagana jest dostępność do śródoperacyjnego badania histopatologicznego. Istotnym problemem są powikłania występujące u kobiet ciężarnych ze zmianami w jajniku lub jajnikach. „Ostry brzuch” jest sytuacją zagrażającą życiu matki i dziecka. Decyzja o leczeniu operacyjnym powinna być podjęta natychmiast. Przy zachowaniu postawy wyczekującej i odroczeniu leczenia operacyjnego w czasie innymi sytuacjami zwiększającymi możliwość wystąpienia powikłań są: skręcenie czy pęknięcie zmiany oraz progresja choroby nowotworowej. Możliwymi powikłaniami w czasie operacji mogą być: skaleczenia bądź uszkodzenia macicy, krwotok, wzrost ciśnienia w jamie brzusznej czy absorpcja dwutlenku węgla (w trakcie laparoskopii) przez płód. W przypadku obecności samego guza granicznego jajnika nie ma wskazań do uzupełniającej chemioterapii w czasie ciąży [63]. Ze względu na brak większych prospektywnych badań z randomizacją trudno jest ocenić, która metoda leczenia w ciąży jest lepsza. W przypadku obecności implantów chemioterapia uzupełniająca jest niezbędnym elementem procesu leczenia. Sama chemioterapia platyną lub analogami paklitakselu lub radioterapia w leczeniu guzów granicznych bez implantów jest mało skuteczna ze względu na występującą oporność. W terapii uzupełniającej stosuje się także hormonoterapię (letrosol, anastrosol), agonisty GnRH (goserelina, leuprolina) czy tamoksyfen [64, 65].

ASPEKTY PSYCHOLOGICZNE ORAZ PROGNOZA

Lęk związany z chorobą nowotworową prowadzi nie tylko do zaburzeń somatycznych, ale także znacząco wpływa na zachowanie pacjenta, wyrażając się poprzez dwie skrajne postawy – całkowitą rezygnację lub nadmierne zaangażowanie w proces diagnozy lekarskiej. Dalsza opieka terapeutyczna nad pacjentkami po przebyciu leczenia guza jajnika powinna trwać dłużej, ze względu na możliwość pojawienia się nawrotu choroby po kilku, a nawet kilkunastu latach. Czynniki prognostycznymi wpływającymi na przeżycie pacjentki z guzem granicznym jajnika są: wiek, prawdopodobieństwo nawrotu choroby oraz rodzaj zastosowanego leczenia. U młodszych kobiet występuje większe ryzyko nawrotu choroby [66]. Do czynników prognostycznych należą również: stopień zaawansowania FIGO, obecność implantów otrzewnowych, mikroinwazja i rak śródbłonkowy [67]. Należy podkreślić, że udział w zabiegu ART nie wpływa negatywnie na rokowania, jednak sam zabieg jest czynnikiem ryzyka rozwoju guza [68]. Dodatkowo gorsze wyniki mogą uzyskać chorzy z CA 125 ≥ 140 U/ml, bez operacji oszczędzającej płodność i z obecnością endometriozы [69]. Kobiety z obecnością implantów otrzewnowych lub zaawansowanym stadium FIGO należy obserwować co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Nawroty choroby występują u ok. 10–11% patientek po pierwszym leczeniu,

zwłaszcza po operacjach oszczędzających płodność. Podobny schemat obserwacji zalecany jest u chorych po leczeniu oszczędzającym płodność – w tej grupie najczęściej nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2 lat po zabiegu [70].

Nowa grupa guzów jajnika ma nie tylko dobre rokowania i powolny przebieg, ale także otwiera szansę na utrzymanie płodności, co jest ważną kwestią dla pacjentek ginekologicznych. Wyniki położnicze kobiet z BOT po leczeniu zachowawczym są dobre, a wskaźnik ciąży waha się od 40% do 100%. W przyszłości możemy spodziewać się ponownej próby aktualizacji klasyfikacji guzów jajnika z pogranicza ze względu na typ histologiczny implantów wykorzystujących wzorce genetyczny i immunologiczny oraz znalezienia związanych z tym różnic prognostycznych dla pacjentek. Najnowsza literatura opisująca BOT wciąż nie wystarcza, aby wyciągnąć wiele wniosków na temat tej choroby u kobiet w ciąży. Należy zwrócić większą uwagę na konsekwencje i wpływ uszkodzenia jajników na rozwój dziecka w kolejnych latach po porodzie [71].

REFERENCES

- Tavassoli F, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. France IARC Press, Lyon. 2013; 4: 250.
- Markowska J, Jasiówka M, Szarszewska M, Blecharz P. Guzy graniczne jajnika. Ginekologia po Dyplomie 2019; 1.
- Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehoul J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. BJOG 2016; 123(4): 498–508.
- Fischerova D, Zikan M, Dunder P. Diagnosis, treatment and follow-up of borderline ovarian tumors. Oncologist 2012; 17: 515–1533.
- Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T. Controversies in Borderline Ovarian Tumors. J Gynecol Oncol 2015; 26(4): 343–349.
- Cosentino F, Turco LC, Cianci S, Fanfani F, Fagotti A, Alletti SG, Vizzielli G, Vitale SG, Laganà AS, Padula F, Coco C, Pisconti S, Scambia G. Management, prognosis and reproductive outcomes of borderline ovarian tumor relapse during pregnancy: from diagnosis to potential treatment options. J Prenat Med 2016; 10(1–2): 8–14.
- Tropé C, Davidson B, Paulsen T. Diagnosis and treatment of borderline ovarian “the state of the art”. Eur J Gynecol Oncol 2009; 30(5): 471–482.
- Liu F, Hu DH, Zhang YF, Wang B, Huang K, Wang CY, Xia XY. A Retrospective Study of Tumor and Fertility Outcomes After Fertility-Sparing Surgical Treatment of Patients with Borderline Ovarian Tumors. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2017; 97(47): 3699–3703.
- Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 131(2): 111–122.
- BohilTea RE, Bacalbaşa N, Turcan N, Cirstoiu MM, Terzea DC, Simion G, Munteanu O, Berceanu C, Brătîlă E. Bilateral Serous Surface Papillary Borderline Ovarian Tumor in 19-year-old Patient. Ultrasound, Immunohistochemical and Therapeutic Particularities of Reproductive Age. Rom J Morphol Embryol 2017; 58(3): 989–995.
- Yahata T, Banzai C, Tanaka K. Histology-specific long-term trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumor in Japanese females: a population-based study from 1983 to 2007 in Niigata. J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38: 645–650.
- Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. Hum Reprod Update. 2013; 19(2): 151–166.
- Korenaga T-R K, Tewari KS. Gynecologic Cancer in Pregnancy. Gynecol Oncol 2020; 157(3): 799–809.
- Roy J, Babu AS. Granulosa Cell Tumor of the Ovary – An Incidental Finding During Caesarean Section – A Rare Case Report. Kathmandu Univ Med J. 2014; 12(45): 60–63.
- Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O, Darai E. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. Ann Oncol. 2012; 23(6): 1481–1487.
- Hahn U, Wallwiener D. Ovarian Tumors and Pregnancy. Zentralbl Gynakol. 1996; 118(6): 334–335.
- Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Ovarian cancer – modern approach to its origin and histogenesis. Ginekol Pol. 2012; 83: 454–457.
- Dubeau L. The cell origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? Gynecol Oncol. 1999; 72: 437–442.
- Shih I, Kurman R. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am J Pathol. 2004; 164: 1511–1518.
- Kindelberger D, Lee Y, Miron A. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007; 31: 161–169.
- Sharma A, Gentry-Maharaj A, Burnell M. Assessing the malignant potential of ovarian inclusion cysts in postmenopausal women within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a prospective cohort study. BJOG. 2012; 119: 207–219.
- Cho K, Shih I-M. Ovarian cancer. Ann Rev Pathol Mech Dis. 2009; 4: 287–313.
- Tashima L, Hori K, Ono H, Nagano T, Nakatsuka SI, Ito K. Endometrioid adenocarcinoma originating simultaneously from endometrium, sites of adenomyosis and ovarian endometriosis: A case report and review of our cancer database. Int J Surg Case Rep. 2017; 41: 226–229.
- Terry KL, Titus-Ernstoff L, McKolanis JR, Welch WR, Finn OJ, Cramer DW. Incessant ovulation, mucin 1 immunity, and risk for ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 30–35.
- Kujawa KA, Lisowska KM. Ovarian cancer – from biology to clinic. Postepy Hig Med Dosw. 2015; 69: 1275–1290.
- Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst. In: StatPearls Publishing 2020 Jan; PMID: 32809376.
- Schwartz N, Timor-tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2009; 52(4): 570–585.
- Podsiadło B, Czech J, Czajkowska M. Przebieg ciąży, porodu oraz stan pourodzeniowy noworodka u kobiet ze współistniejącą chorobą nowotworową. Forum Położnictwa i Ginekologii 2018; 36: 13–19.
- Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24(6): 160–170.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(1): 19–116.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med. 2006; 166: 458–464.
- Morice P, Uzan C, Gouy S. Gynaecological cancers in pregnancy. Lancet. 2012; 379(9815): 558–569.
- American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Practice Bulletins: Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. 2016; 128(5): e210–e226.
- Brady PC, Simpson LL, Lewin SN, Smok D, Lerner JP, D’Alton ME, Herzog TJ, Wright JD. Safety of Conservative Management of Ovarian Masses During Pregnancy. J Reprod Med. 2013; 58(9–10): 377–382.
- Yazbek J, Raju KS, Ben-Nagi J, Holland T, Hillaby K, Jurkovic D. Accuracy of Ultrasound Subjective ‘Pattern Recognition’ for the Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29(5): 489–495.
- Kajiser J, Sayasneh A, Van Hoorde K. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014; 20(3): 449–462.
- Silvestre L, Martins WP, Candido-dos-Reis FJ. Limitations of three-dimensional power Doppler angiography in preoperative evaluation of ovarian tumors. J Ovarian Res. 2015; 8: 47.
- Alcázar JL, García-Manero M, Laparte C. OP21.04: 3D power Doppler for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 28: 507.
- Alcázar JL, Rodriguez D. Three-dimensional power Doppler vascular sonographic sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses. J Ultrasound Med. 2009; 28: 275–281.
- Smoleń A, Stachowicz N, Czekirowski A. Evaluating the diagnostic accuracy of ultrasonography in differential diagnosis of adnexal tumors. Fam Med Prim Care Rev. 2016; 18: 340–344.
- Abbas AM, Sheha AM, Salem MN. Three-dimensional power Doppler ultrasonography in evaluation of adnexal masses. Middle East Fertil Soc J. 2017; 22: 241–245.
- Timmerman D, Van Calster B, Testa A. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214: 424–437.

43. Marret H, Lhomme C, Lecuru F. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 18–21.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion Number 299. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 647–651.
45. Tsikouras P, Liberis V, Galazios G, Panagiotidou C, Bouchlariotou S, Teichmann AT, Maroulis G. A Retrospective Analysis of Twenty-Eight Borderline Ovarian Tumours in Adolescent Girls. *Eur J Gynecol Oncol.* 2009; 30(1): 49–53.
46. Schem C, Bauerschlag DO, Meinhold-Heerlein I, Fischer D, Friedrich M, Maass N. Benign and Borderline Tumors of the Ovary. *Ther Umsch.* 2007; 64(7): 369–374.
47. Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med.* 2007; 1(4): 513–523.
48. Bast RC Jr, Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet gynecol Reprod Biol.* 1995; 129: 354–356.
49. Santillan A, Garg R, Zahurak ML. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA 125 levels within the normal range. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 9338–9343.
50. Scholler N, Garvik B, Hayden-Ledbetter M, Kline T, Urban N. Development of a CA125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery. *Cancer Lett.* 2007; 247(1): 130–136.
51. Czekierdowski A. Nowości w diagnostyce raka jajnika. *Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii.* Wydawnictwo Exemplum, Poznań 2012; 1(4): 152–161.
52. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 331–335.
53. Pyeon SY, Park JY, Ki KD, Lee JM. Abnormally high level of CA-19–9 in a benign ovarian cyst. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58(6): 530–532.
54. Szyłło K, Skrzypczak J, Skręt A. Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące diagnostyki i metod leczenia endometriozy. *Ginekol Pol.* 2012; 83: 871–876.
55. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2007; 108: 402–408.
56. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK. A novel multiple marker bioassay utilizing HE 4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(1): 40–46.
57. Dayyani F, Uhlig S, Colson B. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26: 1586–1593.
58. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 384–394.
59. Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(5): 1098–1103.
60. Leiserowitz GS. Managing Ovarian Masses During Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006; 61(7): 463–470.
61. Morice P, Uzan C, Gouy S. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379: 558–569.
62. Canavan TP. Sonographic tips for evaluation of adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol.* 2017; 60(3): 575–585.
63. Oliver A, Overton C. Detecting ovarian disorders in primary care. *The Practitioner* 2014; 258(1769): 15–19.
64. Fruscio R, de Haan J, Van Calsteren K, Verheecke M, Mhallem M, Amant F. Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 41: 108–117.
65. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26(3): 325–336.
66. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. *Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting.* *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24(3): 394–403.
67. Song T, Choi CH, Kim H-J, Lee W, Lee Y-Y, Kim T-J, Lee J-W, Bae D-S, Kim B-G. Oncologic and Reproductive Outcomes in Patients With Advanced-Stage Borderline Ovarian Tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 60(3): 204–208.
68. Rubach M, Mądry R, Wełnicka-Jaskiewicz M. Nowotwory w ciąży. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica, Gdańsk.* 2013; 4(2): 68–85.
69. Borgfeldt C, Iosif C, Mäsback A. Fertility-sparing Surgery and Outcome in Fertile Women With Ovarian Borderline Tumors and Epithelial Invasive Ovarian Cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 134(1): 110–114.
70. Cosyns S, De Sutter P, Tournaye H. Necessity of appendectomy for mucinous borderline ovarian tumors. *Systematic review.* *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294(6): 1283–1289.
71. Semczuk A, Gogacz M, Semczuk-Sikora A, Józwiak M, Rechberger T. The Putative Role of TP53 Alterations and p53 Expression in Borderline Ovarian Tumors – Correlation with Clinicopathological Features and Prognosis: A Mini-Review. *J Cancer.* 2017; 8(14): 2684–2691.