

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ – ЕАД**

ОБЗОРИ

ОНКОГИНЕКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ЕРАТА НА COVID-19.
АДАПТИРАНИ ПРЕПОРЪКИ НА ESMO И ESGO ЗА ЛЕЧЕНИЕ.

АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ВЛАГАЛИЩЕТО.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

КОНТАКТНА БРАХИТЕРАПИЯ С ВИСОКА МОЩНОСТ НА ДОЗАТА ПРИ
НЕМЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ С АПЛИКАТОР ЛАЙПЦИГ.

ЗАДЪЛЖИТЕЛНА ЛИ Е СТРОМАЛНАТА ЛУТЕИНИЗАЦИЯ ЗА ДИАГНОЗАТА
АНАСТОМОЗИРАЩ ХЕМАНГИОМ НА ЯЙЧНИКА.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

МЕТАСТАЗА В ПЪПА КАТО ПЪРВИ СИМПТОМ НА КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМА.

ПЪРВИЧЕН ОВАРИАЛЕН ЛЕЙОМИОСАРКОМ - ПАТОХИСТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА,
ИМУНОХИСТОХИМИЧЕН АНАЛИЗ И ОПТИМАЛНО ЛЕЧЕНИЕ.

ОБЗОРИ

ОНКОГИНЕКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ЕРАТА НА COVID-19. АДАПТИРАНИ ПРЕПОРЪКИ НА ESMO И ESGO ЗА ЛЕЧЕНИЕ <i>Г. Чакалова</i>	2
--	---

АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ВЛАГАЛИЩЕТО <i>Г. Чакалова, Я. Корновски, С. Ковачев, П. Костова, И. Карагьозов, И. Михайлова, Г. Куртева</i>	10
---	----

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

КОНТАКТНА БРАХИТЕРАПИЯ С ВИСОКА МОЩНОСТ НА ДОЗАТА ПРИ НЕМЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ С АПЛИКАТОР ЛАЙПЦИГ <i>С. Лалова, К. Кунин, Д. Георгиев, Б. Генова, А. Балабанова, Е. Петкова, В. Първанова</i>	13
--	----

ЗАДЪЛЖИТЕЛНА ЛИ Е СТРОМАЛНАТА ЛУТЕИНИЗАЦИЯ ЗА ДИАГНОЗАТА АНАСТОМОЗИРАЩ ХЕМАНГИОМ НА ЯЙЧНИКА <i>Д. Методиев, В. Иванова, Я. Корновски, Е. Исмаил, Б. Омайникова, Ц. Бошнакова</i>	18
--	----

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

МЕТАСТАЗА В ПЪПА КАТО ПЪРВИ СИМПТОМ НА КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМА <i>Г. Чакалова В. Меламед, Р. Стоянов</i>	24
--	----

ПЪРВИЧЕН ОВАРИАЛЕН ЛЕЙОМИОСАРКОМ – ПАТОХИСТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА, ИМУНОХИСТОХИМИЧЕН АНАЛИЗ И ОПТИМАЛНО ЛЕЧЕНИЕ <i>И. Михайлова, М. Михайлова</i>	26
--	----

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ
НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“:

ПРОФ. С. КАРАНОВ – ГЛАВЕН РЕДАКТОР
ПРОФ. Г. ЧАКАЛОВА – СЕКРЕТАР

ЧЛЕНОВЕ: ПРОФ. З. ДУДУНКОВ
ПРОФ. Д. ЦИНГИЛЕВ
ПРОФ. Р. БАЛАНСКИ
ПРОФ. З. ВАЛЕРИАНОВА
ПРОФ. В. ПЪРВАНОВА
ПРОФ. Г. КУРТЕВА

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ: ПРОФ. И. ЧЕРНОЗЕМСКИ

ПРОФ. В. ДИМИТРОВ
ПРОФ. Е. ПЕЙЧЕВА
ПРОФ. Г. ГОРЧЕВ
ПРОФ. Т. ХАДЖИЕВА
ПРОФ. М. ЯНЕВА
ПРОФ. Н. НАУМОВ
ПРОФ. К. ТИМЧЕВА
ПРОФ. Н. ХАДЖИОЛОВ
ПРОФ. И. ГАВРИЛОВ
ПРОФ. Г. КАЛАЙДЖИЕВ
ПРОФ. К. НЕЙКОВ
ПРОФ. Е. ПИПЕРКОВА
PROF. H. ABDEL-DAYEN (USA)
PROF. K. CHRISTOV (USA)
PROF. F. ROMEO (ITALY)

ОНКОГИНЕКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ЕРАТА НА COVID-19. АДАПТИРАНИ ПРЕПОРЪКИ НА ESMO И ESGO ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Проф. Г. Чакалова

Клиника по гинекология, УСБАЛО

Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO) публикува препоръки за лечение на болни с онкогинекологични заболявания по време на пандемията с COVID-19 (1). Тези препоръки трябва да се използват като насоки за приоритизиране на различните аспекти на лечението на рак, за да се смекчат негативните ефекти от пандемията с COVID-19 върху лечението на онкоболните. Ситуацията се развива и може да са необходими прагматични действия за справяне с предизвикателствата на лечението на пациентите, като същевременно се гарантират техните права, безопасност и благополучие.

Рискови категории при пациентките с рак са:

- Пациентки, получаващи химиотерапия или които са получили химиотерапия през последните 3 месеца;
- Пациентки, получаващи обширна лъчетерапия;
- Хора, които са прекарвали трансплантации на костен мозък или стволови клетки през последните 6 месеца или все още приемат имunosупресивни лекарства;
- Хора с някои видове рак на кръвта и лимфната система, при които е увредена имунната система, дори и да не се нуждаят от лечение (например хронична левкемия, лимфомилимиелом).

Специфични рискови групи са пациентки с рак с увредена имунна система като левкоцитопения, ниски нива на имуноглобулин и дълготрайна имunosупресия.

Приоритети при рак на шийката на матката

Решението за лечение се взема на мултидисциплинарен онкологичен комитет, като се има предвид състоянието на пациента (уязвими пациенти)* и наличните ресурси – възможност за интензивно лечение и за операция. Пациентите и семействата им трябва да бъдат адекватно информирани за съотношението риск/полза за всяка интервенция с клиницисти, като се вземат предвид националните терапевтични или интернационални насоки във връзка с COVID-19.

*Уязвими пациенти: >65 години, съществуващи сърдечносъдови или респираторни заболявания.

Приоритети при рак на шийката на матката за извънболнично посещение

Висок приоритет

- Потенциално нестабилни пациенти (остри коремни симптоми, усложнения при възстановяване след операцията);
- Усложнения по време на/след лъчетерапия;
- Бъбречна обструкция;
- Симптоматично персистиращо силно кървене;
- Анурия;
- Нов хистологично потвърден пациент без предварителна хирургична намеса;
- За стадиране и обработка (кръвни и образни изследвания в близост до дома, ако е възможно).

Среден приоритет

- Следоперативни пациенти без усложнения;
- Установени пациенти с нови проблеми или симптоми от лечението – преобразувайте колкото се може повече посещения в телемедицина;
- Последващо посещение (клинични изследвания и прегледи на таза) след палиативно лечение на напреднало/рецидивиращо заболяване (отлагане до 2 месеца).

Нисък приоритет

- Последващо посещение (клинични изследвания и прегледи на таза) след радикално лечение на ранно заболяване (отлагане до 6 месеца).

Приоритети при рак на шийката на матката за хирургично лечение

Висок приоритет

- Рентгенологично потвърдена перфорация на червата, перитонит;
- Усложнения по време на/след лъчетерапия за рецидив на таза (фистули/перфорация на червата);
- Остри усложнения след операцията (перфорация, лезия на уретер).

Среден приоритет

- Радикална хистеректомия +/- BSO и лимфаденектомия при IA2, IB1-IIA стадий, Трахелектомия (хистеректомия) +/- SLN при стадий IA (отлагане до 2 месеца).

Нисък приоритет

- Корекция на безсимптомна фистула, CIN3 конизация (ако е подходящо);
- Резекция на бавно нарастващ централен рецидив (помислете за отлагане на общата тазова екзестенция след пандемията на COVID-19).

Приоритети при рак на шийката на матката за лекарствено лечение**Висок приоритет**

- Продължаване на лекарственото лечение в контекста на клинично изпитване при IB3 стадий, а при IIB-IVA стадий – химиотерапия във връзка с лъчетерапията;
- Първа линия при IVB стадий, първи локален рецидив след >12 месеца от първичната операция: цисплатин/паклитаксел + бевацизумаб (ако комбинацията не е противопоказана). Когато цисплатината е противопоказана, помислете за карбоплатина/ паклитаксел или топотекан/паклитаксел с бевацизумаб.

Среден приоритет

- Продължаване на стандартната химиотерапия в случай на потвърдена значителна полза.

Нисък приоритет

- Химиотерапия от втора линия според клиничните нужди, желанията на пациента и наличието на ресурси.

Приоритети при рак на шийката на матката за лъчелечение**Висок приоритет**

- Лъчехимиотеропия при IB3, IIB–IVA стадий;
- Компресия на гръбначния мозък, мозъчни метастази, други критични метастатични лезии;
- Лъчелечение с хемостатична цел.

Среден приоритет

- Лъчетерапия за симптоматично лечение на локализиран рецидив (централни, ретро-

перитонеални лимфни възли).

Нисък приоритет

- Палиативна лъчетерапия за асимптоматичен рецидив, който не подлежи на операция.

Приоритети при рак на ендометриума

Решението за лечение се взема на мултидисциплинарен онкологичен комитет, като се има предвид състоянието на пациента (уязвими пациенти)* и наличните ресурси – възможност за интензивно лечение и за операция. Пациентите и семейството трябва да бъдат адекватно информирани за съотношението риск/полза за всяка интервенция с клиницисти, като се вземат предвид националните терапевтични или интернационални насоки във връзка с COVID-19.

*Уязвими пациенти: >65 години, съществуващи сърдечносъдови заболявания, съществуващи респираторни заболявания.

Приоритети при рак на ендометриума за извънболнично посещение**Висок приоритет**

- Пациентката е потенциално нестабилна (остра коремна болка, усложнения при възстановяване след операцията, усложнения по време на/след тазова лъчетерапия);
- Системно персистиращо силно кървене от първичен/рецидивиращ тумор;
- Анурия;
- Симптоми на белодробна емболия при пациенти с потвърдена диагноза рак на ендометриума.

Среден приоритет

- Изследвания заради кървене след менопаузата;
- Следоперативни пациенти без усложнения, изискващи адювантно лечение;
- Установени пациенти с нови проблеми или симптоми от лечението (преобразувайте колкото се може повече посещения в телемедицина);
- Последващи посещения в контекста на клинично изпитване.

Нисък приоритет

- Терапията за запазване на плодовитостта при атипична хиперплазия на ендометри-

ума и карцином ин ситу;

- Проследяване при високорискови пациенти след основното лечение (клинични изследвания и прегледи на таза – отлагане за максимум 6 месеца при липса на симптоми);
- Проследяване при пациенти със среден и нисък риск: преобразувайте в телемедицина;
- Бавно нарастващ асимптоматичен вагинален/централен рецидив.

Приоритети при рак на ендометриума за оперативно лечение

Висок приоритет

- Кръвоизлив от матката/таза;
- Рентгенологично потвърден перитонит;
- Усложнение по време на/след лъчетерапия за първичен тумор/тазов рецидив (например фистула/перфорация на червата);
- Остри усложнения след операцията (напр. перфорация/лезия на уретера, кървене);

Среден приоритет

- Хистеректомия (+/- BSO) + SLN / лимфаденектомия при ново диагностициран рак на ендометриума, ограничен в матката;

Нисък приоритет

- Операция за намаляване на риска при генетично предразположение за рак на ендометриума;
- Атипична хиперплазия на ендометриума и карцинома ин ситу, неповлияващи се от хормонална терапия;
- Корекция на асимптоматична фистула;
- Резекция на бавно нарастващ централен рецидив.

Приоритети при рак на ендометриума за лекарствено лечение

Висок приоритет

- Химиотерапия при нелекувано преди това симптоматично метастатично/рецидивиращо заболяване, нечувствително към хормонотерапия;
- Продължаване на лечението в контекста на клинично изпитване;
- Лъчехимиотерапия след операция при високорискови пациенти.

Среден приоритет

- Метастатично рецидивиращо заболяване;
- Бавно нарастващо потенциално чувствително към хормонотерапия заболяване (степен на диференциация 1-2, положителни за хормонални рецептори).

Нисък приоритет

- Втора линия химиотерапия при пациенти, които не са подходящи за хормонотерапия.

Приоритети при рак на ендометриума за лъчелечение

Висок приоритет

- Лъчехимиотерапия след операция при високорискови пациенти;
- Лъчетерапия за симптоматичен нерезектабилен първичен тумор, неподходящ за операция.

Среден приоритет

- Брахитерапия при средно висок риск;
- Лъчетерапия за малък вагинален рецидив след операция.

Нисък приоритет

- Лъчетерапия за асимптоматичен рецидив на влагалището/таза.

Приоритети при рак на яйчника

Решението за лечение се взема на мултидисциплинарен онкологичен комитет, като се има предвид състоянието на пациента (уязвими пациенти)* и наличните ресурси – възможност за интензивно лечение и за операция.

Пациентите и семейството трябва да бъдат адекватно информирани за съотношението риск/полза за всяка интервенция с клиницисти, като се вземат предвид националните терапевтични или интернационални насоки във връзка с COVID-19.

*Уязвими пациенти: >65 години, съществуващи сърдечносъдови заболявания, съществуващи респираторни заболявания.

Приоритети при рак на яйчника за извънболнично посещение

Висок приоритет

- Потенциално нестабилен пациент (остра коремна болка, чревна непроходимост, усложнения по време на възстановяване след операция);
- Симптоматичен нов пациент (симптоматичен асцит или плеврален излив, чревна непроходимост).

Среден приоритет

- Ново диагностицирани асимптоматични пациенти, без предварителна операция;
- Следоперативни пациенти без усложнения;
- Пациенти, продължаващи химиотерапия;
- Установени пациенти с нови проблеми или симптоми от лечението – преобразувайте колкото се може повече посещения в телемедицина.

Нисък приоритет

- Последващо посещение при поддържаща терапия – повечето могат да бъдат консултирани чрез телемедицина с планирани кръвни и образни изследвания, направени близо до дома.

Приоритети при рак на яйчника за оперативно лечение

Висок приоритет

- Рентгенологично потвърдена чревна непроходимост при ново диагностициран пациент;
- Перфорация на червата, перитонит;
- Усложнения след операцията (перфорация, инсуфициенция на анастомоза);
- Тазова маса с торзия или запушване на уринарен тракт или черва.

Среден приоритет

- Доказване на рак, когато съществува подозрение (напр. диагностична лапароскопия);
- Първичната циторедуктивна хирургия е възможно да бъде изместена след решение от мултидисциплинарен екип;
- Продължаването на терапията от първа линия с отлагане на операцията трябва да се разглежда като вариант;

- Симптоматични пациенти с неоперабилен първичен или повтарящ се рак, изискващи палиативни процедури (напр. колостомия).

Нисък приоритет

- Операция за намаляване на риска при генетично предразположение към гинекологичен рак или доброкачествени кисти/маси на яйчниците;
- Рецидивиращ рак, изискващ палиативна резекция или е възможна пълна резекция.

Приоритети при рак на яйчника за лекарствена терапия при авансирало заболяване

Висок приоритет

- При симптоматични пациенти;
- Следоперативна химиотерапия или при високостепенни серозни/ендометриоидни тумори;
- Значението на BRCA тестването продължава, тъй като тези пациенти отговарят на условията за PARP инхибитори и трябва да се обмислят за съкратени химиотерапевтични цикли;
- Продължаване на лечението в контекста на клинично изпитване.

Среден приоритет

- Следоперативна химиотерапия от първа линия при светлоклетъчни или муцинозни тумори в напреднал стадий;
- Химиотерапия за високостепенни серозни/ендометриоидни симптоматични пациенти, чувствителни на Платина.

Нисък приоритет

- Химиотерапия за високостепенни серозни/ендометриоидни симптоматични пациенти с рецидив, резистентни на Платина;
- Симптоматично бавно нарастващо повтарящо се заболяване;
- Химиотерапия за рецидивиращи нискостепенни серозни тумори.

Приоритети при рак на яйчника за лекарствена терапия при начално заболяване

Висок приоритет

- Адювантна химиотерапия за I–IIA стадий на серозен/ендометриоиден карцином;

• Продължаване на лечението в контекста на клинично изпитване.

Среден приоритет

• Адювантна химиотерапия за IC–IIA стадий на муцинозен карцином.

Нисък приоритет

• Химиотерапия при IC–IIA стадий на вискодиференциран серозен/ендометриоиден/светлоклетъчен/муцинозен карцином;

• Химиотерапията се счита за по-малко важна и трябва да бъде обсъдена с пациента, като се вземе предвид съотношението риск/полза.

• Лечение в зависимост от стадия

Химиотерапия при напреднали заболявания

• Карбоплатина с Паклитаксел на всеки 3–4 седмици (за намаляване на посещенията и риск от миелотоксичност). Следва да се помисли за: 4–6 цикъла в зависимост от реакцията и прогностичните фактори, за намален брой цикли (4–5) при реагиране на пациента, преди да се добави PARP инхибитор за ранно прекратяване на Паклитаксел заради токсичност;

• Ограничаване на Дексаметазон, за да се намали имуносупресията;

• Да се внимава с Bevacizumab поради свързаната с него хипертония, която може

да влоши резултата при COVID-19, и използването на ресурси с поддържаща терапия;

• Поддържане с PARP инхибитори при нискодиференциран серозен/ендометриоиден карцином с BRCA мутация в отговор на терапия на базара на Платина;

• При пациентки с BRCA мутация без PARP инхибитори, при които терапията с Платина не може да бъде назначена, се прилага монотерапия с Рукапариб;

• Терапиите, базарани на Платина, са с нисък приоритет и трябва да се използват само след внимателна оценка на риск/полза.

Химиотерапия при ранно заболяване

• 3–6 цикъла Карбоплатина с Паклитаксел (6 цикъла при ниско диференциран серозен/ендометриоиден/светлоклетъчен карцином);

• Карбоплатина 6 цикъла с адаптиране на дозата или Карбоплатина с AUC5 (AUC5 на всеки 4 седмици) при уязвими пациенти (>65 години, със съществуващи сърдечносъдови и респираторни заболявания).

ESGO (Европейската асоциация по онкогинекология) публикува препоръки (2) на ENGOT (Европейска мрежа на онкогинекологичните работни групи) (3), съгласно гайдлайна на EMA (Европейската медицинска агенция) от 20 март 2020 година.

1. Управление на проучвания в глобален план

Въпрос	Препоръки
Имате ли препоръки от местна/държавна агенция?	Според насоките на EMA от 20 март 2020 г. спонсорите и изследователите трябва да вземат предвид, че може да има специфично национално законодателство и насоки, с които те да се консултират и които могат да се използват за допълване на насоките на EMA (или ENGOT), и по отношение на конкретни въпроси те може да имат предимство пред тези препоръки.
Имате ли оценка и план за риск?	Препоръчва се оценка и план за риск, за да се предвиди въздействието на COVID-19 във всяко проучване. Тази координация е подходяща за академични клинични изпитвания според ENGOT модел А или В, както и за клинични изпитания, спонсорирани от промишлеността, следвайки модел С. Пандемията на COVID-19, причинена от SARS-CoV-2, силно влияе върху здравната система на много европейски държави на различни нива и с различна интензивност. В този контекст провеждането на клиничните изпитвания ще се повлияе поради въздействието върху функционирането на системите за здравеопазване, което може да се затрудни от пациенти, засегнати от COVID-19, и свободното движение на пациенти и роднини поради извънредните закони на местната власт, ориентирани към изолация на населението у дома.

2. Набиране на нови пациенти

Въпрос	Препоръки
Разрешено ли е включването на нови пациенти?	Това до голяма степен зависи от текущата ситуация на COVID-19 във всяка страна. Препоръчваме да продължи включването на пациенти в текущи изпитвания с открито набиране, ако те могат да гарантират стандартното лечение на пациента в случай на някакво усложнение, свързано със заболяването.
Разрешено ли е включването на пациентите за скрининг?	Ако е възможно, пациент, който вече е подписал съгласието за включване в проучването, трябва да бъде включен, ако отговаря на всички критерии за включване и на нито един от критериите за изключване.

3. Проследяване на въздействието на лечението върху пациентите

Въпрос	Препоръки
Препоръчва ли се спиране на проследяване на въздействието на лечението при пациенти, които вече са включени в проучването?	Проследяването не трябва да се спира, освен ако има проблем с достъпа до лекарства или притеснения относно възможността за осигуряване на оптимална здравна помощ на пациента. Тогава може да се премине към стандартното лечение.

4. Лечение на пациенти с COVID + и на пациенти роднини с COVID +

Въпрос	Препоръки
Имате ли план за лечение при пациенти с COVID +?	Лечението на пациенти с COVID + следва да спазва местните протоколи, назначени във всяка болница в съответствие с програмите на здравните власти. При симптоматични пациенти лечението трябва да се отложи до възстановяването на пациента. В случай на асимптоматични пациенти с COVID + е разумно да се отложи прилагането на лечение, докато пациентът не стане COVID отрицателен, и 14 дни карантинен период.
Имате ли план за лечение на пациенти с роднини с COVID +?	Трябва да се спазват препоръките на местните и здравни власти. Независимо от това, изследователят може да обмисли да отложи прилагането на лечение за 14 дни карантинен период.

5. Специфични процедури за протоколите

Въпрос	Препоръки
Трябва ли да се прилагат специфичните процедури в болницата на изследователя?	Ако не е възможно пациентът да отиде в болницата на изследователя, терапията ще бъде отложена за най-кратък период.
Снабдяване с лекарство за перорално приложение	Поради ограниченията в мобилността на пациентите и с цел намаляване на експозицията на пациента към COVID-19 раздаването и изпращането на перорално лечение директно на пациента чрез куриер или чрез постове трябва да се счита за възможно. В този случай клиничната оценка преди продължаване на пероралното лечение може да бъде извършена по телефон или чрез видеоконсултация, отразена в медицинската документация. Насърчава се, когато е възможно, предоставянето на препарата за по-дълъг период от обикновените цикли, доколкото посещенията на оценките се извършват по телефон или чрез видеоконсултации по график.
Препоръки за клинична оценка	Насърчава се клиничната оценка при приемане на лекарствата и оценка на състоянието на пациента, а резултатите, получени по телефон или чрез видеоконсултация, трябва да бъдат отразени в медицинската документация.

Физикален преглед	Физикалният преглед изисква присъствието на пациента, а този преглед може да зависи от много фактори, включително клиничната ситуация на пациента и симптоматичния статус. Ако пациентът има ограничение за пътуване, а физикалният преглед е необходим, той може да се направи от местен лекар, медицинска сестра или близки на пациента, а резултатът, докладван на изследователя и документиран в медицинската карта.
Изследване на кръвта	Когато пациентът не е в състояние да посети болницата, трябва да се помисли за вземане на кръвни изследвания в друго лечебно заведение, близко до пациента, а изследователят да бъде информиран за резултата чрез телеконсултация.
Получаване на въпросници	Препоръчва се изпращане на въпросниците до дома на пациента или по имейл.
Оценка на тумора (КАТ)	Оценката на тумора чрез СТ сканиране обикновено е критичен компонент за повечето клинични изпитвания. Препоръчва се КАТ да се извърши според графика, доколкото е възможно. На някои места може да не се дава приоритет на КАТ по време на кризата с COVID-19. Ако случаят е такъв или пациентът не може да дойде в болницата, то КАТ може да се извърши в друго лечебно заведение, близко до пациента.
Други оценки (ЕКГ, офталмолог, ехокардиограма)	Тези тестове могат да се извършват в други лечебни заведения по време на пандемията с COVID-19. Резултатите трябва да бъдат изпратени на изследователя и документираны в медицинското досие.
Препоръка за мониторинг	По време на пандемията с COVID-19 мониторингът на място трябва да бъде спрян, за да се намалят посещенията в болниците. Отдалеченият мониторинг по телефона се счита за приемлива алтернатива.
Прехвърляне на пациента към друга институция	Може да се разреши с оглед поддържане на непрекъснатостта на лечението. В този случай и ако спонсорът е съгласен: а) между центровете се подписва споразумение за трансфер, б) новият център има достъп до бележките и събирането на данни и клиничната история на пациента; в) първият център изпраща доклад, обобщаващ най-подходящите медицински данни на пациента във връзка с изпитването, за да се улесни проследяването му до новия център; г) прехвърлянето на пациента се документира в досиетата на двата центъра.

6. Допълнителни забележки и препоръки

1. Спонсорът въз основа на оценката полза/риск, може да прекъсне набирането и дори да прекъсне лечението на пациентите в проучването, за да се избегнат ненужни рискове и да се гарантира възможно най-доброто лечение на пациентите.

2. Извършва се оценка на риска на всеки отделен участник на всеки етап от проучването с приоритет на безопасността.

3. Препоръчваме да запишете възможно най-подробно всички случаи в провеждането на проучването по време на пандемията COVID-19. Може да се обмисли включване на раздел за запазване на цялата тази информация.

4. Задължително е докладването на други състояния, включително инфекция с COVID-19.

5. Инфекцията с COVID-19 трябва да се докладва, като се спазват стандартните указания за докладване на други състояния. Изследователят трябва да използва медицинската си преценка, за да прецени как да я отрази:

а. Други важни медицински събития – трябва да се прилага медицинска или научна преценка при вземане на решение са живото-застрашаващи и да доведат до смърт или хоспитализация, и да застрашат пациента и изискват медицинска или хирургическа на-

меса. Тези събития обикновено трябва да се считат за сериозни.

б. Пример на потенциален случай – случай, в който се препоръчва хоспитализация, но поради ограничаване на пътуването или липса на болнични легла, хоспитализацията

на пациента е невъзможна.

Спазването на тези препоръки ще подобри лечението на болни с онкогинекологични заболявания по време на пандемия с COVID-19.

Литература:

1.ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era.
<https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gynaecological-malignancies>

2. <https://www.esgo.org/esgo-covid-19-communication/>

3. <https://engot.esgo.org/media/2020/03/ENGOT-GUIDANCE-ON-CONDUCT-CLINICAL-TRIALS-DURING-THE-COVID-V1.1.pdf>

АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ВЛАГАЛИЩЕТО

ИЗРАБОТЕН ОТ РАБОТНА ГРУПА НА

БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ (БАОГ)

1. Работната група е в състав:

Проф. д-р Галина Чакалова (акушер-гинеколог, онколог) УСБАЛО, София, проф. д-р Явор Корновски (акушер-гинеколог, онколог) МУ – Варна, проф. д-р Стефан Ковачев (акушер-гинеколог), ВМА, София, доц. д-р Петя Костова (акушер-гинеколог, онколог) УСБАЛО, София, д-р Илия Карагъзов (акушер-гинеколог, хирург) МБАЛ Вита, София, проф. д-р Иглика Михайлова (лъчетерапевт, онколог) УСБАЛО, София, проф. Галина Куртева (химиотерапевт, онколог) УСБАЛО, София.

2. Източник (авторски/превод/компиляция).

3. Основна специалност (основната специалност, за която се отнася алгоритъма) – **акушерство и гинекология**

4. Допълнителни специалности (ако засяга повече от една специалност, следва да се изброят).

Химиотерапия/Клинична онкология

Лъчетерапия/Радиология

Онкология

Хирургия

Урология

Определение: Ракът на влагалището е първично развил се, хистологично доказан злокачествен процес на влагалището.

Класификация: Актуална е ревизираната класификация на Международната федерация по акушерство и гинекология (FIGO) от 2018 г., както и TNM стадирането (8-ма ревизия, 2018) (Таблица 1).

Предоперативен минимум: анамнеза, гинекологичен преглед, биопсия на влагалището с хистологична верификация, ПКК, биохимия и коагулация, образно изследване на бял дроб, ЕКГ.

Допълнителни изследвания

В резултат на предоперативния минимум и с цел максимално предоперативно стадиране може да се наложи извършването на специализирани допълнителни изследвания: ядрено-магнитен резонанс на коремни органи и малък таз, компютърна аксиална томография на малък таз, коремни органи и гръден кош, цистоскопия, ректоскопия.

Информирано съгласие

От всяка пациентка се иска информирано

съгласие за лечение на рак на влагалището.

Лечение

Лечението на рака на влагалището е комплексно и включва оперативно лечение, лъчелечение и химиотерапия.

Решение за лечение

Лечението трябва да се планира предварително и да е определено от мултидисциплинарен екип на онкологичен комитет. Хирургичното лечение следва да се извършва от онкогинеколог в лечебно заведение от трето ниво на компетентост с възможност за извършване на лимфаденектомия и включване на коремен хирург и/или уролог в оперативния екип при необходимост. Хирургичният обем и адювантната терапия са съобразени със степента на риск.

Хирургично лечение

При high-grade VaIN /Tis се прилага локално деструктивно лечение с продължително колпоскопско проследяване от онкогинеколог (вж. *Алгоритъм за деструктивно лечение на предраковите изменения на влагалището и вулвата*).

Обемът на хирургичното лечение при болни с рак на влагалището в първи стадий зависи от локализацията на туморния процес. За тумори в горната трета на влагалището се прилага радикална абдоминална хистеректомия с тотална екстирпация на влагалището и тазова лимфна дисекция. За тумори в средната трета на влагалището се прилага тотална хистеректомия с тотална екстирпация на влагалището и ингвинофеморална лимфна дисекция. За тумори в долната трета на влагалището се прилага тотална хистеректомия с тотална екстирпация на влагалището, ингвинофеморална лимфна дисекция и частична вулвектомия. При тумори в близост до introitus vagine се прилага резекция на влагалището с частична вулвектомия и ингвинофеморална лимфна дисекция.

При авансирал туморен процес (II–IV стадий) рядко се прилага оперативно лечение. В избрани случаи оперативното лечение може да бъде извършено при стриктна преценка на полза/риск. При болни във втори стадий радикалното хирургично лечение може да се съчетае с предоперативно и/или следопера-

Таблица 1. Стадиране по TNM и FIGO на карцином на влагалището

TNM		FIGO	
TNM	Влагалище	FIGO	Влагалище
Tis	Интраепително изменение	0	Интраепително изменение
T1	Тумор, заемащ влагалищната стена	I	Тумор, ангажиращ влагалищната стена
T1a	Тумор до 2.0 cm	-	
T1b	Тумор над 2.0 cm	-	
T2	Тумор, заемащ паравагинална тъкан, но не достига до тазовата стена	II	Тумор, ангажиращ паравагинална тъкан, но не достига до тазовата стена
T2a	Тумор, недостигащ до тазовата стена и по-малък от 2,0 cm	-	
T2b	Тумор, недостигащ до тазовата стена и по-голям от 2,0 cm	-	
T1-T3 N1	Тумор с всякакъв размер, достигащ до долната трета на влагалището и/или с хидронефроза и ангажиране на лимфни възли в областта на таза или ингвинално	III	Тумор, достигащ до тазовата стена
T3 N0	Тумор до тазовата стена и/или в долната трета на влагалището и/или хидронефроза, без ангажиране на лимфни възли	III	Тумор, достигащ до тазовата стена
T4 Всяко N M0	Инфилтрация на мускулатурата на пикочния мехур/ректума/ или извън таза със или без ангажиране на ингвиналните лимфни възли	IVA	Инфилтрация на мускулатурата на пикочния мехур*/ ректума / или извън таза
Всяко T Всяко N M1	Тумор със всякакви размери със или без ангажиране на лимфните възли, с разпространение в отдалечени органи като белите дробове или костите	IVB	Далечни метастази

Забележка: *Наличието на булозен едем не определя туморът като T4

тивно лъчелечение. При напреднали локални тумори и рецидиви се извършва предна, задна или тотална екзентерация или палиативна оперативна интервенция.

Лъчелечение

Лъчелечение при I стадий

При лезии с дебелина над 0,5 cm се препоръчва една от следните лечебни тактики:

- съчетано лъчелечение (интерстициална, интравагинална брахитерапия) до обща доза 75 Gy за първичния тумор, с допълващо перкутанно лъчелечение до 50 Gy за целия малък таз;

- при тумори в долната трета на влагалището в обема се включват и ингвиналните лимфни възли;

- следоперативно перкутанно лъчелечение до обща доза 60 Gy при позитивна резекционна линия.

Лъчелечение при II–IVA стадий – стандартното лечение е:

- съчетано лъчелечение (интерстициална, интракавитарна), брахитерапия и перку-

танно лъчелечение до обща доза 70–80 Gy за първичния тумор. При лезии в долната трета на влагалището в облъчвания обем се включва целия малък таз и ингвиналният лимфен басейн;

- след оперативна намеса се прилага перкутанно лъчелечение.

Лъчелечение при IVB стадий

Може да се приложи палиативно обезболяващо или кръвоспиращо перкутанно лъчелечение с или без химиотерапия.

Лекарствена терапия

Поради ниската честота на карцинома на влагалището липсват обширни проучвания върху ролята на химиотерапията при тази локализация. Обикновено се екстраполира опитът от приложението на химиотерапията при рака на маточната шийка. Химиотерапията намира приложение при лечението на рецидиви, метастази или локално авансирал тумор, самостоятелно или в комбинация с лъчетерапия. Най-често се прилагат платинови препарати.

Литература:

1. Hacker NF. Vaginal cancer. In book: Textbook of Gynecological Oncology. Ed. A. Ayhan et al. Gunes publishing, 2012, 464-467.
2. Beller U, et al. Carcinoma of the vagina. Int J Gynecol Obstet, 95, 2006; Suppl ; S29.
3. TNM classification of malignant tumours. <https://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf>
4. FIGO CANCER REPORT 2018. T. S. Adams, M. A. Cuello. Cancer of the vagina. Int J Gynaecol Obstet., 143, S2, 14-21. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12610>
5. National Cancer Institute Guidelines 2012. <http://www.cancer.gov/cancertopics/>
6. American Joint Committee on Cancer. Vagina. Cancer staging manual. 6th. ed. Springer Verlag 2002, 251-260.
7. Frank SJ, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62, 2005, 138-147.
8. Tjalma WA et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol. 81, 2001, 3, 360-365.
9. Otton G R et al. Early-stage vaginal carcinoma – an analysis of 70 patients. Int J Cancer. 14, 2004, 2, 304-310.
10. Shah CA et al. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. Obstet Gynecol. 113, 2009, 5, 1038-1045.

КОНТАКТНА БРАХИТЕРАПИЯ С ВИСОКА МОЩНОСТ НА ДОЗАТА ПРИ НЕМЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ С АПЛИКАТОР ЛАЙПЦИГ

С. Лалова, К. Кунин, Д. Георгиев, Б. Генова, А. Балабанова, Е. Петкова, В. Първанова
Клиника по лъчелечение, УСБАЛО – ЕАД, гр. София

NON-MELANOMA SKIN CANCER TREATED WITH HIGH-DOSE- RATE BRACHYTHERAPY USING LEIPZIG APPLICATOR

S. Lalova, C. Kounin, D. Georgiev, B. Genova, A. Balabanova, E. Petkova, V. Parvanova
Department of Radiotherapy – USHATO, Sofia

Резюме

Цел: Анализ на лечебните схеми и поносимостта при лечение на немеланомни кожни карциноми с контактна брахитерапия (БТ) с висока мощност на дозата чрез апликатор Лайпциг.

Материали и методи: За периода от 10 години в Клиниката по лъчелечение са лекувани 48 болни с немеланомни кожни карциноми чрез контактна брахитерапия. От тях 26 (54%) мъже и 22 (46%) жени (ср. възраст – 74 г.). Според хистологичния вид на карцинома разпределението на болните е: 30 (62,5%) болни с базоцелуларен карцином, 17 (35,5%) със спиноцелуларен карцином и 1 (2%) с произход от кожните аднекси. В зависимост от локализацията при 85,5% от болните карциномът е в областта на главата (37,4% – нос, 16,7% – буза, 16,7 – чело и 14,5% – капилицум), а при 14,5% – в областта на торса и крайниците. При всички болни туморът е с размер до 3 см и дълбочина на инфилтрация до 4 мм. При 41 (85%) от болните е назначена лъчетерапевтична схема 12x4 Gy (3 пъти седмично), при 6 болни – 9x5 Gy (3 пъти седмично) и при един болен 14x3 Gy (5 пъти седмично) поради предхождаща пластика на носа. Всички болни са облъчени чрез апликатор Лайпциг на апарат за брахитерапия с висока мощност на дозата.

Резултати: Дефинитивно лъчелечение е проведено при 42 (87,5%) болни, а следоперативно лъчелечение поради близка или позитивна резекционна линия – при 6 (12,5%) болни. При всички тях са отчетени отлични лечебни резултати, свързани с локален контрол и козметичен ефект.

Изводи: Контактната брахитерапия с

Abstract

Purpose: The aim of this review was to evaluate the local control, toxicity, and cosmetic outcomes in NMSC treated with high-dose-rate BT (HDR-BT) using Leipzig applicator.

Materials and Methods: For a period of 10 years, 48 patients with non-melanoma skin cancers (NMSC) was treated with HDR brachytherapy at the Department of Radiotherapy, Sofia. Of these, 26 were (54%) men and 22 were (46%) women with mean age of 74 years. Basal cell carcinoma has been found in 30 (62.5%) patients, squamous cell carcinoma was in 17 (35.5%) and adnexal tumor of the skin in 1 (2%) patient. The tumors were located in 40 (83%) patients in the area of the head (17 - nose, 8 - cheek, 8 - forehead and 7 - scalp) and in 8 (17%) on the body and limbs. All the lesions had a diameter ≤ 3 cm and a depth ≤ 4 mm. The prescribed dose was 48Gy in 12 fractions (4Gy/fraction) in 41 (85%) patients, 45Gy in 9 fractions (5Gy/fraction) in 6 patients 52Gy in 14 fractions (3Gy/fractions) in one delivered 3/5 times a week.

Results: Definitive radiotherapy was performed in 42 (87.5%) patients, postoperative radiotherapy in 6 (12.5%) patients due to a close or positive margin. All patients were with excellent therapeutic results - excellent functional and cosmetic outcome.

Conclusions: The treatment of NMSC with HDR-BT using Leipzig surface applicator is effective with excellent and good cosmetics results.

Keywords: non-melanoma skin cancers, high-dose-rate brachytherapy, Leipzig applicator

апликатор *Лайпциг* е подходящ метод за лечение на повърхностни немеланомни кожни тумори поради добра поносимост, ниска токсичност и отлични лечебни резултати.

Ключови думи: немеланомни кожни карциноми, брахитерапия с висока мощност на дозата, *Лайпциг* апликатор.

Адрес за кореспонденция:

д-р Силвия Лалова,
Клиника по лъчелечение, УСБАЛО–ЕАД,
1756 – София, ул. „Пловдивско поле“ 6
тел: 0887 65 39 50,
e-mail: silviya_lalova@abv.bg

Въведение

Немеланомните кожни карциноми са едни от най-честите злокачествени тумори при болни в напреднала възраст. Характеризират се с бавен растеж и ниска смъртност, но оставени без лечение повлияват негативно върху качеството на живот на болните (1). По данни на Националния раков регистър на България за 2015 г. са установени 4152 нови случая, всички на възраст между 60 и 80 години. От тях 2248 мъже и 1904 жени (2). В 65% от случаите хистологично е установен базоцелуларен карцином, около 35% плоскоклетъчен карцином и едва 1–5% карцином от кожните аднекси (3). Основна причина за появата на кожните карциноми е ултравиолетовата светлина. Най-често възникват в зони, изложени на ежедневно слънчево лъчение, каквито са лицето и капилицула. В по-малък процент се откриват в областта на торса и крайниците (4).

Съществуват два основни метода за радикално лечение на кожните карциноми – оперативно лечение и лъчелечение. Двата метода имат равностойни лечебни резултати при малки кожни тумори. При карциноми в областта на лицето (нос, уши, клепачи, устни) поради по-добрият козметичен ефект се предпочита провеждането на дефинитивно лъчелечение, тъй като оперативната намеса при тумори над 2 см изисква извърш-

ването на сложни операции, съпроводени с пластика на кожни ламба от други части на тялото.

При лъчелечение на немеланомни кожни карциноми се използват различни техники в зависимост от диаметъра на формацията и дълбочината ѝ на инфилтрация. Прилага се лъчелечение с фотони, електрони или брахитерапия (БТ) с висока мощност на дозата (7). Разпределението на дозата е най-благоприятно при брахитерапията с висока мощност по отношение на първичния тумор и разположените близо до него критични (здрави) тъкани и органи, каквито са подкожната мастна тъкан, кости, хрущяли, слъзни жлези и др. Това води до по-малка честота на страничните лъчеви реакции и до по-добри функционални и козметични резултати. Рецидивите след БТ с висока мощност на дозата са с ниска честота под 5% спрямо тези след операция, при които честотата на рецидивите достига до 6–10% (8, 9).

Показанията за провеждане на лъчелечение при немеланомни кожни тумори според Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology са показани в табл.1. (10).

Табл.1. Показания за лъчелечение при немеланомни кожни тумори

Показания за лъчелечение при кожни тумори	
1.	Близка или положителна резекционна линия
2.	Инфилтрация на подлежаща кост или хрущял
3.	Периневрална (PNI) или лимфно-васкуларна инвазия (LVSI)
4.	Метастатични лимфни възли с екстракапсулно разпространение (ECE) или размер на един лимфен възел над 3 см без ECE
5.	Рецидив
6.	Противопоказания за оперативно лечение – придружаваща коморбидност
7.	Палиативно лъчелечение – кръвоспиращо или обезболяващо

Контактна брахитерапия с апликатор *Лайпциг* се прилага при немеланомни кожни тумори с диаметър до 3 см, дълбочина на инфилтрация до 4 мм, при нерадикална операция или като свръхдозирание при T2-T3 тумори след перкутанно лъчелечение, или при повърхностен рецидив след операция, или перкутанна лъчетерапия (11, 12, 13).

Противопоказанията за провеждане на брахитерапия са: малигнен меланом, тумори, инфилтриращи подлежащите костни структури, лезии в областта на горния клепач, ушната мида и външния слухов проход, където постигането на адекватно покритие на дозата е невъзможно поради анатомичните особености на тези области (14, 15). В тези случаи се предпочита перкутанно лъчелечение.

Материли и методи

В Клиниката по лъчелечение на УСБАЛО за период от 10 години контактна брахитерапия с апликатор *Лайпциг* е използвана за лечение на 48 болни с немеланомни кожни тумори. От тях 26 (54%) са мъже и 22 (46%) жени на средна възраст 74 години. Според хистологичния вид на тумора 62,5% от болните са с базоцелуларен карцином, 35,5% са със спиноцелуларен карцином и 2% с карцином от кожните аднекси. Разпределението на болните според локализацията на тумора, лекувани с контактна брахитерапия с апликатор *Лайпциг* е показано на табл. 2.

Табл.2. Разпределение на болните по локализация на първичния тумор

Локализация на първичния тумор	Брой болни (n)	Болни (%)
Капилициум	7	14,5
Чело	8	16,7
Нос	18	37,4
Буза	8	16,7
Шия	1	2,1
Гръдна стена	1	2,1
Кожа на гърба	5	10,5

От таблицата се вижда, че най-голям е броят на болните с кожни карциноми в областта на лицето и капилициума. Те съставляват 85,5% от всички болни.

Приложени са следните лечебни схеми: 12x4 Gy (3 пъти седмично) при 41 болни, 9x5 Gy (3 пъти седмично), поради малки тумори с диаметър до 1 см, при 6 болни и 14x3 Gy (5 пъти седмично) при един болен поради предхождаща пластика на носа.

Резултати

Дефинитивно лъчелечение е проведено при 42 (87,5%) болни, следоперативно лъчелечение поради близка или позитивна резекционна линия при 6 (12,5%) болни. При всички тях са постигнати отлични лечебни резултати по отношение на локален контрол и козметичен ефект. Не са установени локални рецидиви или късни лъчеви реакции.

На фиг. 1 и 2 са показани снимки на болни, лекувани чрез контактна брахитерапия в Клиниката по лъчелечение на УСБАЛО.

Обсъждане

Оперативното лечение е основен и предпочитан лечебен метод при немеланомни кожни карциноми. Хирургичната интервенция е инвазивна процедура, която невинаги е подходяща при възрастни пациенти поради придружаваща коморбидност. В такива случаи лъчелечението е алтернативен радикален метод, който е изключително подходящ при тумори в областта на лицето. Постига се по-добър функционален и козметичен ефект спрямо оперативното лечение (16, 17, 18). При повърхностни тумори с диаметър под 3 см и дълбочина на инфилтрация до 4 мм се препоръчва използването на брахитерапия с висока мощност на дозата. Причината са

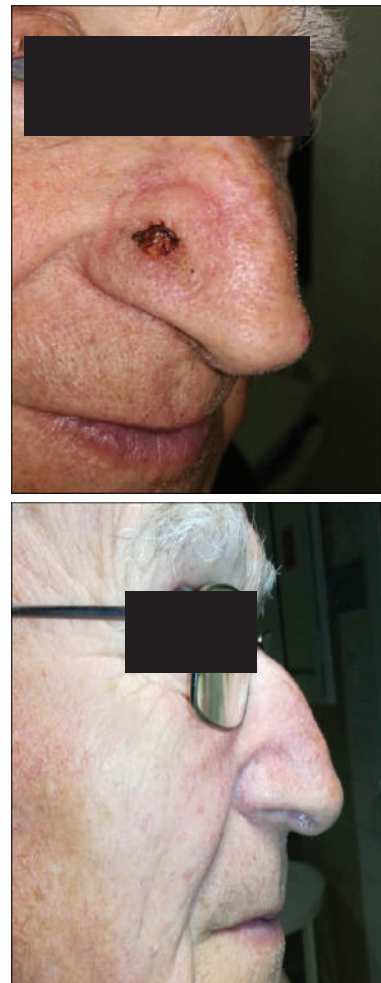


Фиг. 1. Болна с базоцелуларен карцином в дясна зигоматична област, лекувана чрез контактна брахитерапия по схема 12x4Gy три пъти седмично

отлични резултати по отношение на локален контрол, козметичен ефект и токсичност (12).

Първите резултати от приложението на контактна брахитерапия с апликатор *Лайпциг* са описани в проучване на Köhler-Brock et al. от 1999 г. (19). Лекувани са 520 болни с БТ по схема 30–40 Gy в 5–10 фракции веднъж до два пъти седмично. Проследени са за период от 10 години. Отчетените резултати показват 8% честота на рецидивите. Като причина за поява им авторите определят пониската доза, която е назначена по време на брахитерапията.

При лъчелечение на кожни карциноми се предпочита хипофракционирано лъчелечение, което представлява предписване на по-високи дневни дози от 3–5 Gy. Постига се добър локален контрол при съкращаване на лечебното време и поради ниската си токсичност позволява амбулаторно лечение на болните без необходимост от хоспита-



Фиг. 2. Болен с базоцелуларен карцином на дясното крило на носа, лекуван чрез контактна брахитерапия по схема 9x5Gy три пъти седмично

лизация (20). Сравнени са резултатите от няколко проучвания, използващи хипофракционирано лъчелечение при болни с кожни немеланомни карциноми – Bhatnagar (21), Tormo et al. (22) и Ballester-Sánchez et al. (23). Всички те доказват, че контактната брахитерапията осигурява отличен локален контрол, добри козметични резултати, постигнати при ниска степен на токсичност.

Изводи

Контактната брахитерапия с апликатор *Лайпциг* е подходящ метод за лечение на немеланомни кожни тумори с диаметър до 3 см и дълбочина на инфилтрация до 4 мм. Приложението на хипофракционирано лъчелечение при този вид тумори се свързва с добра поносимост, ниска токсичност и отлични лечебни резултати по отношение на локален контрол и козметичен ефект.

Литература:

1. Szewczyk MP, Pazdrowski J, Dańczak-Pazdrowska A, et al. Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma. *Postep Derm Alergol*. 2014;31:146–51.
2. Валерианова, Т. Атанасов, М. Вуков. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015г., 2017, стр. 228-230.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1069-1080.
4. Kricker A, Armstrong BK, English DR et al. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma. A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995; 60: 489-494.
5. Alam M, Nanda S, Mittal BB, et al. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:377–88
6. Gerbaulet A, Potter R, Mazeron JJ, editors. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Bruksela: ESTRO; 2002.
7. Delishaj D, Rembielak A, Manfredi B, et al. Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy: a review of literature. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8:533–40.
8. Ouhib Z, Kasper M, Perez Calatayud J, et al. Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: the American Brachytherapy Society working group report. *Brachytherapy* 2015;14:840–58.
9. Chren MM, Torres JS, Stuart SE et al. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: A prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 540-546.
10. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology – 3 rd Edition* 2018, Skin Cancer.
11. Kowalik Ł, Łyczek J, Sawicki M, et al. Individual applicator for brachytherapy for various sites of superficial malignant lesions. *J Contemp Brachytherapy*. 2013;5:45–9.
12. Guix B, Finestres F, Tello JI, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:95–102.
13. Gauden R, Pracy M, Avery AM, et al. HDR brachytherapy for superficial non-melanoma skin cancers. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57:212–7.
14. Mazeron JJ, Ghalie R, Zeller J, et al. Radiation therapy for carcinoma of the pinna using iridium 192 wires: a series of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1757-63.
15. Baris G, Visser AG, van Andel JG. The treatment of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule with interstitial iridium implantation. *Radiother Oncol* 1985; 4: 121-5.
16. Caresana G, Giardini R. Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1395-1399.
17. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 241-248.
18. Chren MM, Torres JS, Stuart SE et al. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: A prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 540-546.
19. Köhler-Brock A, Prager W, Pohlmann S et al. The indications for and results of HDR afterloading therapy in diseases of the skin and mucosa with standardized surface applicators (the Leipzig Applicator). *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 170-174.
20. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 3-5.
21. Bhatnagar A. Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: results at 1 year. *Brachytherapy* 2013;12: 134-140.
22. Tormo A, Celada F, Rodriguez S et al. Non-melanoma skin cancer treated with HDR Valencia applicator: clinical outcomes. *J Contemp Brachytherapy* 2014; 6: 167-172.
23. Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8: 48-55.

ЗАДЪЛЖИТЕЛНА ЛИ Е СТРОМАЛНАТА ЛУТЕИНИЗАЦИЯ ЗА ДИАГНОЗАТА АНАСТОМОЗИРАЩ ХЕМАНГИОМ НА ЯЙЧНИКА

Д. Методиев^{1*}, В. Иванова², Я. Корновски³, Е. Исмаил³, Б. Омайникова⁴, Ц. Бошнакова⁵

¹Лаборатория по патология, МБАЛ Надежда – Болница за женско здраве

^{*}Лаборатория по невропатология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София, България

²Катедра по обща и клинична патология, МФ, МУ – София; Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ „Александровска“

³Клиника по гинекология, МБАЛ „Света Анна – Варна“

⁴Отделение по онкогинекология, Пета МБАЛ – София

⁵Клиника по клинична патология, Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуда

IS STROMAL LUTEINIZATION MANDATORY FOR DIAGNOSIS OF OVARIAN ANASTOMOSING HEMANGIOMA

D. Metodiev^{1*}, V. Ivanova², Y. Kornovski³, E. Ismail³, B. Omainikova⁴, Tz. Boshnakova⁵

¹Clinical Pathology Laboratory, MHAT “Nadezda” Women’s Health Hospital - Sofia

^{*}Neuropathological Laboratory, University Hospital “Saint Ivan Rilski” - Sofia

²Department of General and Clinical Pathology, Medical Faculty, Medical University – Sofia; UMHAT “Alexandrovska”

³Department of Gynecology, MHAT „Saint Anna - Varna“

⁴Department of Oncological Gynecology, Fifth City Hospital - Sofia

⁵Department of Clinical Pathology, Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital - Sofia

Резюме

През 2009 г. Montgomery и Epstein предлагат наименованието „анастомозиращ хемангиом“ за новоописан вариант на капилярен хемангиом с необичайна синусоидална хистоархитектоника, наподобяваща червената пулпа на слезката и до известна степен симулираща ангиосарком.

Представят се два случая на анастомозиращ хемангиом на яйчника – един със стромална лутеинизация, и втори – без наличие на такава находка. Първият случай е при 70-годишна жена с ехографски установена кистична формация на десен аднекс, интраоперативно диагностицирана като серозен кистаденом. При патоморфологично изследване на десния яйчник в кортекса се намира добреотграничена формация с диаметър 7 мм и махагоново-кафеникава, гъбеста срезна повърхност и мековата консистенция. Рутинното хистологично изследване на оцветени с H&E препарати показва некапсулирана съдова пролиферация, съставена от плътно разположени кръвоносни съдове от капилярен тип със синусоидална архитектура. Ендотелната тапицировка огнищно демонстрира лек цитологичен атипизъм, липсват митотични фигури. В съседство на туморната формация се намира яйчников кортекс с

Summary

In 2009, Montgomery and Epstein coined the term “anastomosing hemangioma” for a newly described variant of capillary hemangioma with an unusual sinusoidal architecture, histologically resembling red pulp of the spleen and somewhat mimicking angiosarcoma.

We present two cases of anastomosing hemangioma of the ovary - with and without stromal luteinization, respectively. The first case was 70-year-old woman presented with ultrasound visualized cystic formation of the right ovary, intraoperatively diagnosed as serous cystadenoma. The section of the ovary revealed a fortuitous finding in the cortex: circumscribed lesion, 7 mm in diameter, with mahogany brown, spongy appearance and soft texture.

Microscopic examination of H&E-stained slides manifested well-demarcated but unencapsulated vascular proliferation, composed of tightly packed capillary-sized blood vessels with a sinusoidal pattern.

Endothelial lining featured only mild cytologic atypia and lack of mitotic figures. The lesion was surrounded by luteinized ovarian stroma. Immunohistochemical examination with CD34 highlighted endothelial cells; SMA – supporting

белези на стромална лутеинизация. При имунохистохимично изследване ендотелните клетки интензивно експресират CD 34, а поддържащите ги стромални клетки – Smooth Muscle Actin. Инцидентната находка е диагностицирана като „Анастомозиращ хемангиом на яйчника със стромална лутеинизация“.

Вторият пациент е 64-годишна жена, при която по повод на цервикална, високостепенна, сквамозна, интраепителна лезия е извършена хистеректомия с билатерална аднексектомия. Морфологично е установен анастомозиращ хемангиом на левия яйчник с хистология и имунофенотип, идентични на овариалния тумор при първия случай. Като значима разлика се отчита липсата на стромална лутеинизация перитуморно.

Авторите дискутират морфологичните характеристики на анастомозиращите хемангиоми, поставяйки акцент върху наличието на стромална лутеинизация като съществен, но незадължителен компонент в диагностиката на тези редки тумори.

Ключови думи: анастомозиращ хемангиом, яйчник, стромална лутеинизация.

stromal cells. The anastomosing hemangioma of the ovary with stromal luteinisation was diagnosed as accidental finding.

The second patient was 64-year-old female who underwent hysterectomy with bilateral adnexectomy for high-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix. Morphologically, an anastomosing hemangioma of the left ovary was found - with histology and immunophenotype identical to the ovarian tumor in the first case. A significant difference is the absence of stromal luteinization around the tumor.

The authors discuss morphological characteristics of anastomosing hemangioma, focusing on the presence of stromal luteinization as an essential but facultative component of these rare neoplasms.

Key words: anastomosing hemangioma, ovary, stromal luteinization.

Въведение

Анастомозиращият хемангиом (АХ) е рядък, наскоро описан тумор, първоначално диагностициран като ренална и тестикуларна лезия (1). По-късно става ясно, че АХ не е специфичен за урогениталния тракт. Съобщават се случаи в черен дроб, гастроинтестинален тракт, мезентериум, надбъбречни жлези, ретроперитонеум и меки тъкани (2-4).

До момента в яйчника са описани по-малко от 20 случая на АХ (5-9). Болшинството от овариалните хемангиоми са случайна находка. Рядко имат клинични прояви, които могат да включват: асцит, повишени серумни нива на туморния маркер СА-125, овариални хеморагии, ендометриална хиперплазия, както и развитие на ендометриоиден аденокарцином (10-15). Инструменталните изследвания при различните съдови тумори на яйчника са неспецифични. Диагнозата АХ се поставя само след хистологично изследване. АХ се откриват обикновено при пациенти след менопауза, като туморният процес много често се съчетава с лутеинизация в околната строма (7), нетипична за тази възрастова група.

Описание на клинични случаи

Случай 1. 70-годишна жена постъпва в лечебно заведение по повод на ехографски установена кистична формация на десен яйчник. Формацията е с диаметър 8.0 см, еднокамерна, гладкостенна, с хомогенно ехографско съдържимо и фина капсула. Туморният маркер СА – 125 е в границите на нормата – 8.95 U/ml (норма 0-35 U/ml).

Предприета е оперативна интервенция – лапарохистеректомия с билатерална аднексектомия и лигаментопексия. В условията на спешно хистологично изследване – гефрир, кистичната формация на десен аднекс е диагностицирана като серозен кистаденом. В cavum Douglassi е намерена около 50 мл подобна на асцит течност, цитологичното изследване на която показва наличие на мезотелни клетки, единични еритроцити и лимфоцити.

При патоморфологично изследване на трайните материали от оперативната интервенция се установява: ендометриален полип и два интрамурални лейомиома на маточното тяло; серозен кистаденом на десния яйч-

ник с диаметър 8,0 см. От макроскопското описание на десния яйчник прави впечатление и наличието на добре отграничена формация с диаметър 0,7 см, локализирана в овариалния кортекс, с гъбеста, махагонено-кафеникава срезна повърхност и мековата консистенция.

Хистологично формацията, въпреки че е добре отграничена от околните тъкани, не е капсулирана. Околният овариален паренхим е с прояви на стромална лутеинизация (фиг. 1 А). Неоплазмата е изградена от микроциркулаторни съдове от капилярен тип, показващи анастомозираща синусоидална архитектура, наподобяваща червената пулпа на слезката (фиг. 1 Б, В). В периферията се установяват кръвоносни съдове (вени и артерии) от по-голям калибър. Ендотелната тапицировка на места демонстрира лек ци-

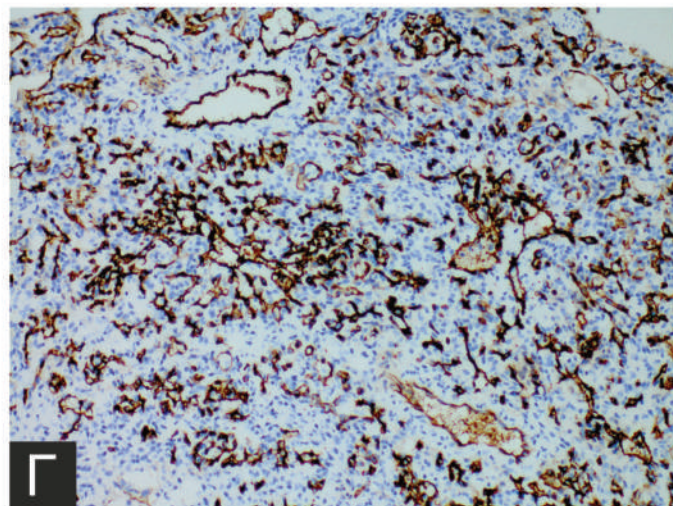
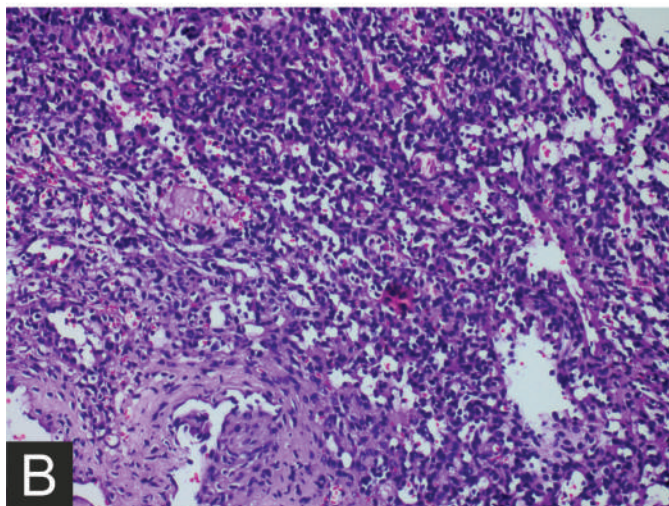
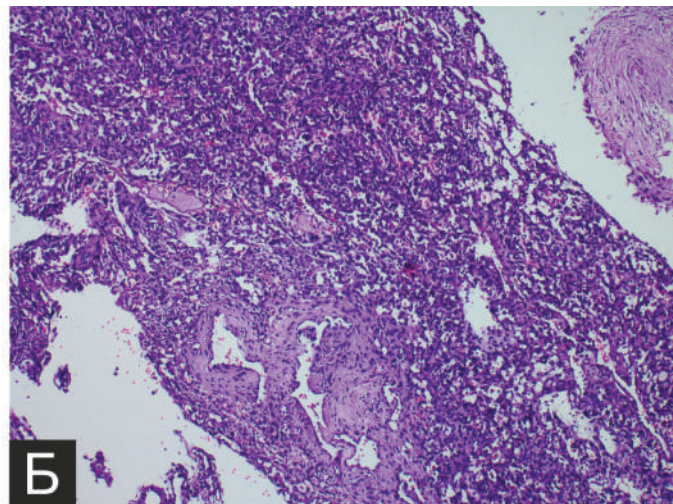
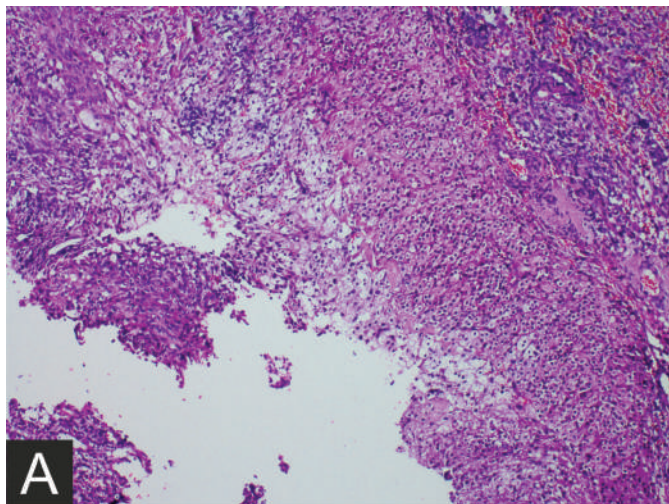
тологичен атипизъм, липсват митотични фигури.

При имунохистохимично изследване ендотелните клетки интензивно експресират CD 34 (фиг. 1 Г), а поддържащите ги стромални клетки – Smooth Muscle Actin. Пролиферативната активност, определена чрез имунохистохимично изследване с маркера Ki-67, е под 3%.

Хистологичната характеристика при оцветяване с H&E, подкрепена от имунохистохимичното изследване, дава основание за диагнозата „Анастомозиращ хемагиом на яйчника със стромална лутеинизация“.

Случай 2. При 64-годишна жена по повод на постменопаузално генитално кървене е извършен пробен кюретаж, който показва

Фиг. 1. Случай 1. А, H&E (обектив x10) – овариален паренхим със стромална лутеинизация; Б, В, H&E, (обектив x10 и x20) – анастомозиращ хемагиом; Г (обектив x20) – позитивна имунохистохимична експресия на CD34 от ендотелните клетки



наличието на високостепенна, сквамозна, интраепителна лезия (плоскоклетъчен карцином *in situ*) на маточната шийка. Туморни маркери не са изследвани. Предприета е лапарохистеректомия с билатерална аднексектомия.

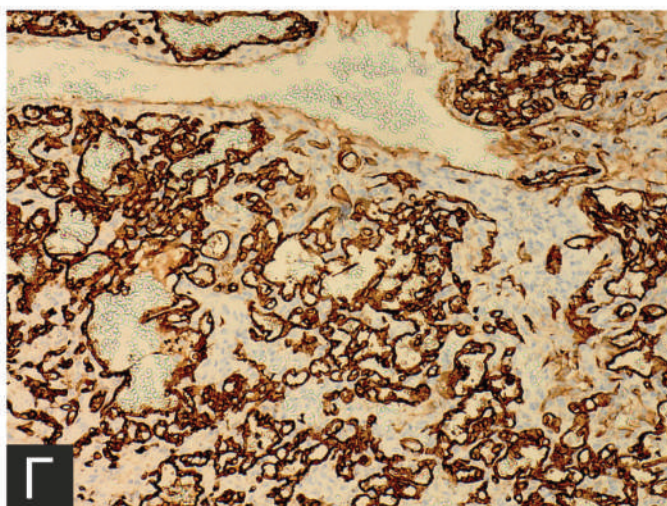
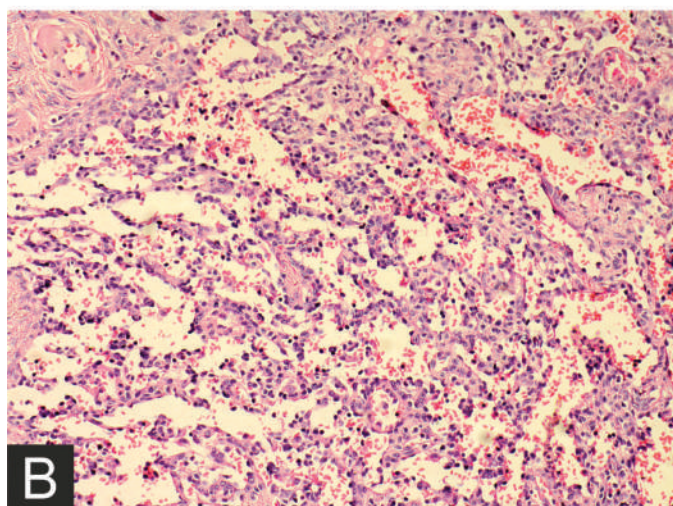
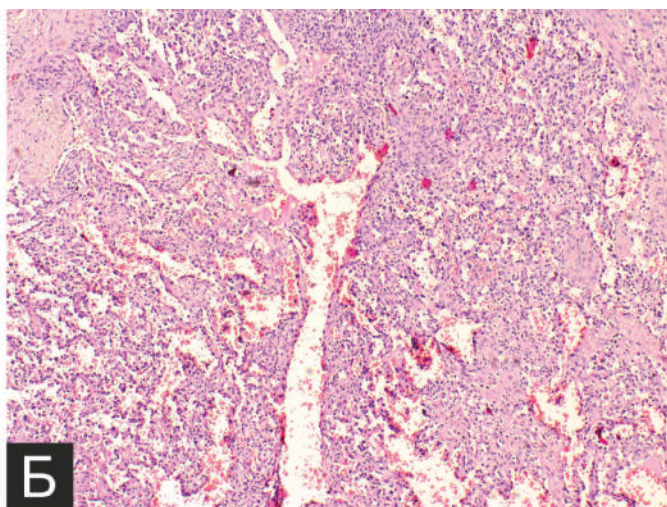
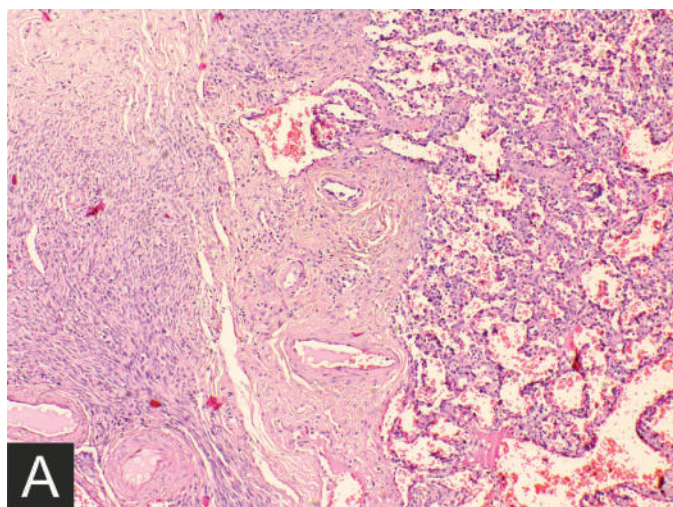
При патоморфологичното изследване на оперативните материали се установява: високостепенна, сквамозна, интраепителна лезия на маточната шийка (плоскоклетъчен карцином *in situ*); ендометриален полип и съдова пролиферация на левия яйчник с диаметър 0,5 см. Интерес представлява последната находка, чиято морфологична характеристика е идентична с описаната при първия случай (фиг. 2 Б, В). Впечатление правят по-малкият размер на съдовата неоплазма и отсъствието на лутеинизация в околната овариална строма (фиг. 2 А). Имун-

нохистохимично туморните клетки позитивират CD 34 (фиг. 2 Г). Поддържащите ги стромални клетки експресират Smooth Muscle Actin. Пролиферативният индекс е по-нисък от установения в първия случай – под 2%.

Дискусия

Съдовите тумори на кожа и подкожни меки тъкани са много по-чести, отколкото тези, развиващи се във вътрешните органи. Доброкачествените съдови тумори на яйчника обичайно са инцидентна патоморфологична находка. Причина за оперативната интервенция в първия случай са леймиоми на маточното тяло и кистична формация на десния яйчник, в кората на който се установява анастомозиращ хемангиом. Във втория случай е извършена хистеректомия по повод на установена високостепенна плоскоепителна лезия на маточната шийка. Счита се,

Фиг. 2. Случай 2. А, Н&Е (обектив $\times 10$) – овариален паренхим в съседство на анастомозираща хемангиом, отсъства стромална лутеинизация; Б, В, Н&Е (обектив $\times 10$ и $\times 20$) – анастомозиращ хемангиом; Г (обектив $\times 20$) – позитивна имунохистохимична експресия на CD34 от ендотелните клетки



че АХ е уникална лезия за генитоуринарния тракт с предилекция към бъбреците (1, 5, 16, 17), но единични случаи са описани в надбъбречни жлези, черен дроб, гастроинтестинален тракт (3).

Диагнозата при АХ е изцяло патоморфологична. Макроскопски, въпреки липсата на капсула, образуването е добре отграничено от околните тъкани, с гъбеста на вид срезна повърхност и махагонено-кафеникав цвят. Хистологично АХ са изградени от пролиферирали микроциркулаторни съдове от капилярен тип, оформящи лобули при тумори с по-голям размер. Установяват се и „хранещи“ и „дрениращи“ кръвоносни съдове от среден калибър (респ. артерии и вени). Микроциркулаторните съдове са тапицирани с един ред ендотелни клетки, имунохистохимично експресиращи съдови маркери – CD31, CD34, Factor VIII related antigen. В цитоплазмата на ендотелните клетки понякога се наблюдават еозинофилни PAS-позитивни глобули, подобни на описаните при саркома на Kaposi (9).

Диференциалната диагноза на АХ включва основно злокачествени съдови тумори – ангиосарком с ниска степен на малигненост и Kaposi сарком. Липсата на клетъчен атипизъм в ендотелните клетки, участващи с некротични изменения и/или кръвоизливи, на многоредни и папиларни ендотелни разраствания, както и отсъствието на митотични и апоптотични фигури, потвърждават диагнозата АХ. Bean et al. доказват рекурентни мутации в GNAQ при АХ (18). Наличието на тези мутации насочва към клонална природа на лезията и сочи GNAQ като инициращ туморогенезата фактор. Подобни мутации обаче не се идентифицират при ангиосаркоми, а описаните при ангиосаркоми аберации, като RTPRB и PLCG1 (19), не се намират при АХ. Тези резултати показват, че АХ не са генетично свързани с ангиосаркомите (18).

Представените в научната литература овариални АХ са с характеристики, подобни на описаните от нас: инцидентни находки поради малките си размери, диагностицирани при менопаузални пациенти и нерядко – съчетани със серозни кистаденоми. Интересна находка представлява и комбинацията от АХ и стромална лутеинизация на заобикалящия го овариален паренхим, която се отбелязва

както при първата наша пациентка, така и в болшинството от останалите случаи в литературата. Преглед на докладваните преди 2009 година (1) овариални хемангиоми показва, че въпросната комбинация е описвана нееднократно и трудно може да се приеме за инцидентно съчетание (10, 13-15).

Kryvenko et al. (5) предполагат, че стромалната лутеинизация може да се обуславя от пролиферативните процеси, ангажиращи кръвоносните съдове и довели до развитието на неопластичен процес. Съществува хипотеза, че стромалната лутеинизация обуславя хиперестрогенизъм и вероятно предхожда развитието на АХ, поради стимулиращия ефект на естрогените върху съдовата пролиферация. С това би могло да се обясни наличието на ендометриоиден аденокарцином при пациентки с АХ. Извършването на допълнителни имунохистохимични изследвания за естроген и прогестерон рецептор показват липса на такива рецептори в АХ, което насочва за независима от хормонална стимулация поява на съдовия тумор (7).

В един от шест описани случаи с АХ, Dunder et al. (7) откриват кристалоиди на Reinke, каквито се наблюдават при Лайдиговоклетъчни тумори. Стромалната лутеинизация не е задължителен компонент за диагнозата АХ на яйчника, въпреки че обичайно го съпровожда. Много автори поддържат тезата, че съдовата пролиферация чрез своя експанзивен растеж оказва стимулиращ ефект върху околната строма и това води до появата на лутеинизирани тека-подобни стромални клетки в съседство на АХ (7).

Размерът на съдовата лезия има значение за възникването на стромална лутеинизация. Това би могло да се сравни с ефекта, който оказват нарастващите по размери фоликули върху овариалната строма, какъвто процес се наблюдава при жени в репродуктивна възраст.

В заключение, овариалните АХ са редки съдови тумори, представляващи случайна патоморфологична находка и имитиращи в известна степен ангиосарком. Въпреки че съдовата пролиферация често се съчетава с прояви на стромална лутеинизация, последната не е задължителен компонент за диагнозата АХ.

Литература:

1. Montgomery E, Epstein JI. Anastomosing hemangioma of the genitourinary tract: a lesion mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1364-1369.
2. John I, Folpe A. Anastomosing hemangioma arising in unusual locations: a clinicopathologic study of 17 soft tissue cases showing a predilection for the paraspinal region. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (8): 1084-1089.
3. Lin J, Bigge J, Ulbright TM, Montgomery E. Anastomosing hemangioma of the liver and gastrointestinal tract: an unusual variant histologically mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1761-1765.
4. O'Neil AC, Craig JW, Silverman SG, Alencar RO. Anastomosing hemangiomas: locations of occurrence, imaging features, and diagnosis with percutaneous biopsy. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41 (7):1325-1332.
5. Kryvenko O, Gupta N, Meier F, et al. Anastomosing hemangioma of the genitourinary system: eight cases in the kidney and ovary with immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 450-457.
6. Exposito A, Leynis I, Abian F, et al. Ovarian anastomosing hemangioma with stromal luteinization. *Virchows Arch* 2014 (PS-24-114), S 360.
7. Dunder P, Nemejcova K, Laco J, et al. Anastomosing hemangioma of the ovary: a clinicopathological study of six cases with stromal luteinization. *Pathol Oncol Res* 2017; 23: 717-722.
8. Metodiev D, Ivanova V, Omainikova B, Boshnakova T. Ovarian anastomosing hemangioma with stromal luteinization: a case report. *Akush Ginekol (Sofia)* 2015; 54 (9): 58-61.
9. Subbarayan D, Devaraji A, Senthilnayagan B, et al. Anastomosing hemangioma of the ovary clinically masquerading as epithelial malignancy: A rare case report. *J Mid-life Health* 2019; 10: 48-50.
10. Gehrig PA, Fowler WC, Lininger RA. Ovarian capillary hemangioma presenting as an adnexal mass with massive ascites and elevated CA-125. *Gynecol Oncol* 2000; 76:130-132.
11. Gupta R, Singh S, Nigam S, et al. Benign vascular tumors of female genital tract. *Int J Gynec Cancer* 2006; 16: 1195-1200.
12. Koh LW, Sun YL, Koh PH, et al. Ovarian capillary hemangioma presenting as pseudo-Meigs syndrome: a case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 367-369.
13. Miliaras D, Papaemmanouil S, Blatzas G. Ovarian capillary hemangioma and stromal luteinization: a case study with hormonal receptor evaluation. *Eur J Gynecol Oncol* 2001; 22: 369-371.
14. Uppal S, Heller DS, Majmudar B. Ovarian hemangioma: report of three cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 1-5.
15. Yamawaki T, Hirai Y, Takeshima N, et al. Ovarian hemangioma associated with concomitant stromal luteinization and ascites. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 438-441.
16. Zhao M, Li CH, Zheng J, et al. Anastomosing hemangioma of the kidney: a case report of a rare subtype of hemangioma mimicking angiosarcoma and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (4): 757-765.
17. Tao L-L, Dai Y, Yin W, Chen J. A case report of a renal anastomosing hemangioma and a literature review: an unusual variant histologically mimicking angiosarcoma. *Diagnostic Pathology* 2014; 9: 159.
18. Bean GR, Joseph NM, Gill RM, et al. Recurrent GNAQ mutations in anastomosing hemangiomas. *Mod Pathol* 2017; 30: 722-727.
19. Behjati S, Tarpey PS, Sheldon H, et al. Recurrent PTPRB and PLCG1 mutations in angiosarcoma. *Nat Genet* 2014; 46: 376-379.

МЕТАСТАЗА В ПЪПА КАТО ПЪРВИ СИМПТОМ НА КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМА

Г. Чакалова В. Меламед, Р. Стоянов
Клиника по гинекология, УСБАЛО

Сестра Мери Джоузеф (1856-1939), е била старша медицинска сестра в болницата „Сейнт Мери“ в Рочестър, Минесота, САЩ (понастоящем *Клиника Майо*). Тя установява, че пациентите с интраабдоминални или тазови злокачествени заболявания често имат лезия в областта на пъпа. През 1949 г. английският хирург Хамилтън Бейли в известния си учебник „Демонстрации на физически признаци в клиничната хирургия“ въвежда термина „възел на сестра Джоузеф“ за пъпни метастази. Към днешна дата в литературата са описани повече от 400 случая на възли на сестра Мери Джоузеф (1). Метастазите в пъпа, т.е. Sister (Mary) Joseph метастази, са редки и се наблюдават преди, по време или след диагностицирането на първичния тумор. Аденокарциномът е често установен хистологичен тип (2), (3). Нерядко това състояние е установено след операция за пъпна херния (4). Възлите могат да бъдат болезнени и язвени, понякога с гной, кръв или серозна течност. Обикновено възелът е с размери 0,5–2 см, но може да достигне до размер 10 см. Туморът може да се разпространи в пъпната връв чрез лимфни канали, кръвоносни съдове, съседно разпространение или ембрионални остатъци. Той може да бъде първата проява на злокачествено заболяване или индикация за рецидив при пациент с предишно злокачествено заболяване (4). Най-честият произход при жените е карцином на яйчника, а при мъжете – карцином на стомаха. Традиционно се смята за признак на напреднало първично злокачествено заболяване с лоша прогноза. Средното време на преживяемост е 11 месеца, при <15% от пациентите >2 години. В зависимост от състоянието на първичната неоплазма и общото състояние на пациента операцията и/или химиотерапията може да подобри преживяемостта (4). Според други автори преживяемостта е 10 месеца (в рамките на 2–17 месеца) и се свързва с неоперабилност. Лечението е палиативно, тъй като широката ексцизия, хирургията и лъчетерапията се оказват неефективни (5). Ендометриалният произход е само при 1,4% от случаите (2), (3).

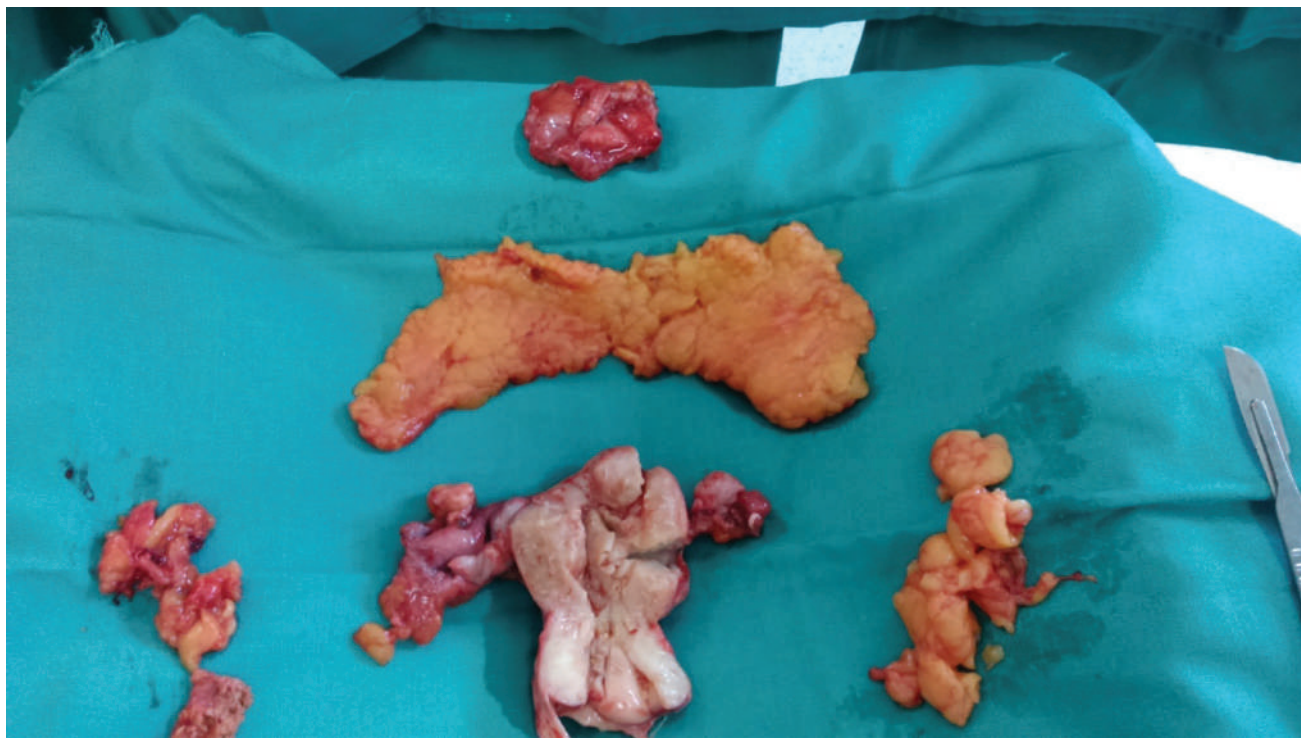
Представя се случай на жена на 67 години, която през месец ноември 2019 г. е оперирана заради пъпна херния. Хистологичният резултат показва метастаза от карцином на ендометриума или ГИСТ. Болната не е имала генитално кървене или други оплаквания. Пациентката е насочена за консултация и на 02. 12. 2019 г. е направено сепарирано абразиво с хистологичен резултат 19-26644-45 от 03. 12. 2019 – умерено диференциран ендометроиден аденокарцином. Стадирана е като болна в 3 стадий и е решена на онкологичен комитет №21 на 02. 01. 2020 г. за дифинитивна лъчетерапия и КАТ за преценка. Пациентката е провела ЛТ, както следва: 10x3 Gr (23.01.20-05.02.20) и 24 Gr (24.03.20-08.04.20). От направения КАТ се установява персистенция на туморния процес и е решена за оперативно лечение на онкологичен комитет №2031 на 13. 04. 2020 г. Болната постъпва в клиниката по гинекология на УСБАЛО на 14. 04. 2020 г. и е оперирана на 15. 04. 2020 г. Ин ситу – плътна тъкан в областта на пъпа. Матката е уголемена и плътна, аднекси в задно с метастази, вляво - б.о. Не се установиха други патологични изменения в малкия таз и коремните органи. Направи се радикална хистеректомия с аднексите, двустранна тазова лимфна дисекция, оментектомия и екстирпация на плътния участък в областта на пъпа.

Хистологично: 20-7505-22 от 16. 04. 2020 Маточна кухина – умерено диференциран аденокарцином на ендометриума с инфилтрация на повече от 1/2 на миометриума. Маточна шийка – ендоцервицит. Параметриумите са свободно. Десни аднекси – метастаза в яйчника. Леви аднекси – б.о. Тазови лимфни възли – ляво и дясно – 10 бр. без метастази. Оментум без метастази. Участък около пъпа – гранулом около хирургични конци.

На онкологичен комитет №2105 на 27. 04. 2020 г. болната е решена за следоперативна химиотерапия – 6 курса с Таксол и Платина. До момента е провела 5 курса химиотерапия и е без клинични данни за персистенция на туморния процес.

Представеният случай представлява инте-

Фиг.1.



рес заради изключително рядката поява на | херния като първи симптом на рак на ендометриума.
метастаза в пъпа след операция на пъпна

Литература:

1. Mohannad Abu-Hilal, James S. Newman. Sister Mary Joseph and Her Nodule: Historical and Clinical Perspective. The American Journal of the Medical Sciences, 337, 2009, 4, 271-273
2. C Poncelet, J M Bouret, I Boulay, V Tsatsaris, J Ferrand, J P Mintz, J H Ravina. Umbilical metastasis of an endometrial adenocarcinoma: „Sister (Mary) Joseph's nodule“. Review of the literature. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1996;25(8):799-803.
3. Bhagirath Majmudar, Anne K. Wiskind, Barbara N. Croft, A. Gatewood Dudley, The Sister (Mary) Joseph nodule: Its significance in gynecology. Gynecol Oncol 40, 1991, 2, 152-159. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90108-H](https://doi.org/10.1016/0090-8258(91)90108-H)
4. Benjamin Piura, Mihai Meirovitz, Michael Bayme, Ruthy Shaco-Levy. Sister Mary Joseph's nodule originating from endometrial carcinoma incidentally detected during surgery for an umbilical hernia: a case report. Arch Gynecol Obstet. 2006, 274, 6, 385-8. doi: 10.1007/s00404-006-0189-0.
5. Ishrat Hussain Dar, Mqtasid Ahmed Kamili, Showkat Hussain Dar, Faiz Ahmed Kuchaai. Sister Mary Joseph nodule-A case report with review of literature. J Res Med Sci. 2009 Nov-Dec; 14(6): 385-387.

ПЪРВИЧЕН ОВАРИАЛЕН ЛЕЙОМИОСАРКОМ – ПАТОХИСТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА, ИМУНОХИСТОХИМИЧЕН АНАЛИЗ И ОПТИМАЛНО ЛЕЧЕНИЕ

Л. Маринова¹, Б. Йорданова², И. Михайлова³, М. Михайлова⁴

¹Отделение по лъчелечение – КОЦ – Русе

²Отделение по клинична патология – КОЦ – Русе

³Клиника по лъчелечение – СБАЛОЗ – София

⁴Медицински университет – Плевен

PRIMARY OVARIAN LEIOMYOSARCOMA - PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSIS, IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS AND OPTIMAL TREATMENT

Marinova L.¹, B. Yordanova², I. Mihaylova³, M. Mihaylova⁴

¹Dept of Radiotherapy – Oncology centre – Ruse

²Dept of Clinical Pathology – Oncology centre – Russe

³Dept of Radiotherapy – USHATO – Sofia

⁴Medical University – Pleven

Резюме

Първичният овариален лейомиосарком (ОЛМС) е изключително рядка неоплазма. До 2018 г. в английската литература са публикувани едва 73 клинични случая. Представяме десностранен овариален ЛМС при жена на 77 години. Извършена е тотална абдоминална хистеректомия с двустранна аднексектомия и парциална оментектомия. На базата на морфологично и имунохистохимично (ИХХ) изследване е диагностициран умерено диференциран G2 лейомиосарком на десен яйчник. По FIGO класификацията се касае за ранен IA клиничен стадий, отговарящ на T1aN0M0 стадий. В диференциално диагностичен план е проведен широк ИХХ анализ за разграничаване на ОЛМС от първични яйчникови карциноми и други патохистологични варианти на редки първични яйчникови саркоми.

На фона на литературен обзор се акцентира върху патоморфологичната туморна характеристика, необходимия ИХХ панел и оптималното терапевтично поведение. По принцип се оказва, че прогнозата на ОЛМС е неблагоприятна и не е изяснен ефектът от адювантно лъчелечение (ЛЛ) и химиотерапия (ХТ).

Основният лечебен метод е радикална операция, но се налага индивидуална преценка за необходимостта от следоперативно ЛЛ в зависимост от саркомния обем и неблагоприятните патохистологични туморни характеристики.

Abstract

Primary ovarian leiomyosarcoma (OLMS) is an extremely rare sarcoma. Until 2018, only 73 clinical cases have been published in English medical literature. We present right-sided ovarian LMS in 77 years old woman. A total abdominal hysterectomy with bilateral adnexectomy and partial omentectomy was performed.

Grade 2 (G2) leiomyosarcoma of the right ovary was diagnosed, based on morphological and immunohistochemical examinations. The FIGO classification refers to an early IA clinical stage corresponding to the T1aN0M0 stage.

In differential diagnosis, extensive immunohistochemical analysis has been performed to distinguish OLMS from primary ovarian carcinomas and other pathohistological types of rare primary ovarian sarcomas.

Based on the literature review, the focus is on the pathomorphologic tumor characteristic, the required immunohistochemical panel, and optimal therapeutic approach. The prognosis of OLMS is found to be unfavorable and the effects of adjuvant radiation therapy and chemotherapy have not been elucidated.

The main treatment method is radical surgery, but an individual assessment of the need for postoperative radiotherapy is required, depending on the sarcoma volume and adverse pathohistological tumor characteristics.

Key words: ovarian leiomyosarcoma, immunohistochemistry, surgery, radiotherapy

Ключови думи: овариален лейомиосарком, имунохистохимия, хирургия,лъчелечение

Адрес за кореспонденция:

Проф. И. Михайлова, дм,
Клиника по лъчелечение,
УСБАЛО – ЕАД, София
e-mail: iglikamihaylova@gmail.com

Въведение:

Първичните овариални саркоми са редки неоплазми – под 2% от всички овариални злокачествени тумори (1, 2). Съотношението между честотата на овариални саркоми и карциноми е 1:40 (3). Първичният овариален лейомиосарком се среща изключително рядко – под 0,1% от всички овариални саркоми (2, 4–6). По-често диагностицираните патохистологични варианти на първични овариални саркоми са фибросарком, стромалноклетъчен сарком или рабдомиосарком (2, 7). За изясняване патогенезата на саркомните клетки се налага ИХХ-анализ (8, 9).

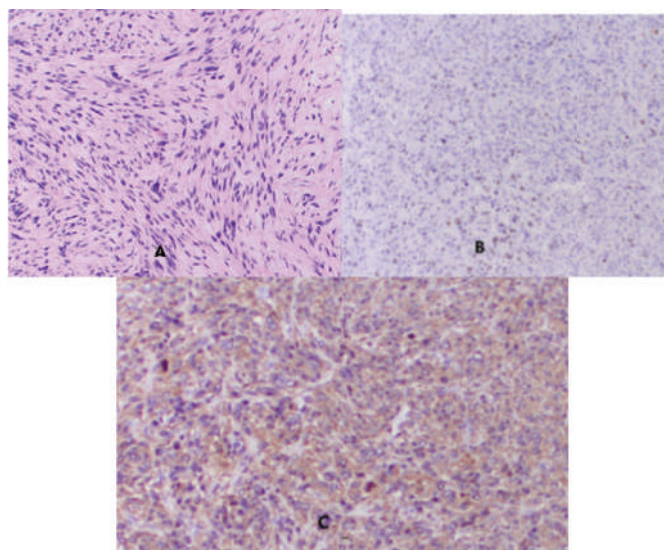
Клиничен случай:

Касае се за жена на 77 години. По повод на болки ниско в корема е извършена ехография с данни за кистозна формация с диаметър около 6 см в областта на десния аднекс. Извършена е радикална операция – тотална абдоминална хистеректомия с двустранна аднексектомия и парциална оментектомия.

Патохистологично изследване: Десен аднекс – макроскопски: туморна формация с диаметър 6,5 см в съседство маточна тръба; на срез белезникав тумор с некротични участъци – най-вероятно сарком на яйчника. Гефрир – мезенхимен тумор с висок целуларитет, ядрен полиморфизъм и некротични участъци – най-вероятно сарком на яйчника.

Траен препарат: яйчник с туморна формация с диаметър 65 мм. Хистологично се намира малигнен тумор с висок целуларитет от източени неопластични клетки, подредени в снопчета. Туморните клетки имат еозинофилна цитоплазма, на места вакуолизирана, полиморфна, хиперхромни ядра с удължена форма, висока митотична активност до 10 митози на поле на голямо увеличение (фиг. 1/А,В). Намират се хипоцелуларни зони, както и обширни туморни некрози. Морфологичната характеристика отговаря на овариален сарком, като за уточняване на хистологичният вид е необходимо ИХХ изследване. В периферията на тумора има оформена капсула, която на места е с прорастване от туморни клетки. Маточната тръба е с перитубарни серозни кисти.

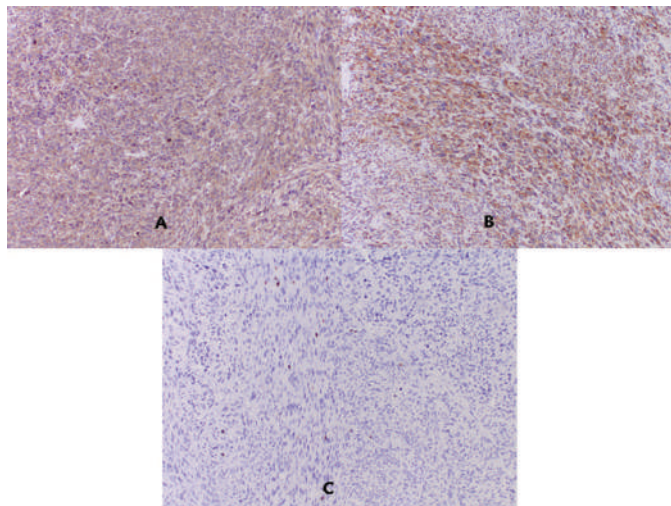
Фиг. 1. Фотомикрография на овариален лейомиосарком А/ Дифузна инфилтрация от атипични вретеновидни клетки/ H&E x20; В/ ИХХ на пролиферативния индекс Ki 67 в ядрата на туморните клетки (17,4%); С/ Характерното венче подобно разпределение на саркомните клетки при дифузна ИХХ експресия към SMA



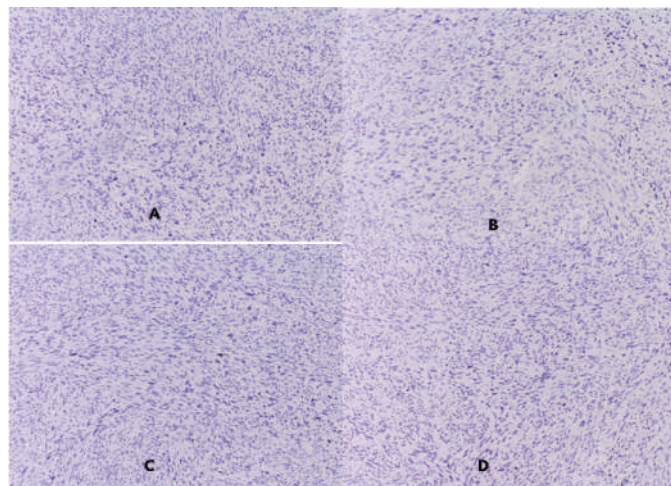
Имунохистохимичен анализ: SMA, клон 1A4 – дифузно отчетливо силна позитивна реакция в цитоплазмата на туморните клетки (фиг. 2А); Дезмин, клон Д33 – дифузно отчетливо силна позитивна реакция в цитоплазмата на туморните клетки (фиг. 2В); S-100 – фокално позитивна реакция в единични туморни ядра (фиг. 2С).

Липса на ИХХ експресия към: естроген и прогестерон рецептор – отрицателна реакция в ядрата на туморните клетки (Фиг. 3/А,В); Цитокератин, клон АЕ1/АЕ3 - отрицателна реакция в цитоплазмата на туморните клетки (Фиг. 3/С); СЕА125 - отрицателна реакция в туморните клетки (Фиг. 3/Д); СД 34 - отрицателна реакция в туморните клетки, като реакцията е позитивна в стените на кръвоносните съдове в границата на тумора (Фиг. 4/А) и миогенин А - отрицателна реакция в ядрата на туморните клетки (Фиг. 4/В).

Фиг. 2. Фотомикрография на ИХХ : А/ SMA, клон 1А4- Дифузно отчетливо силна позитивна реакция в цитоплазмата на туморните клетки; В/ Дезмин, клон Д33- Дифузно отчетливо силна позитивна реакция в цитоплазмата на туморните клетки; С/ S-100- Фокално позитивна реакция в единични туморни ядра

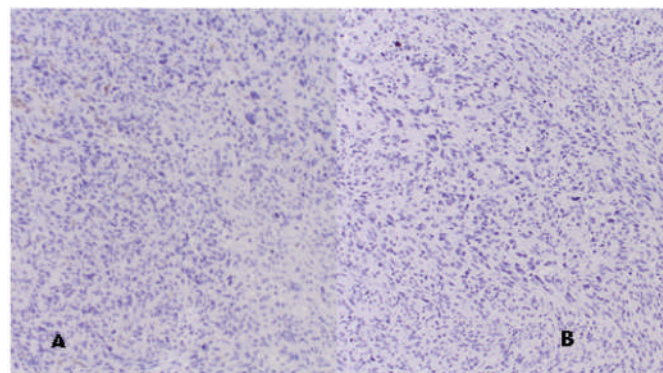


Фиг. 3 Фотомикрография на отрицателна ИХХ реакция А/ Естроген рецептор; В/ Прогестерон рецептор; С/ Цитокератин, клон AE1/AE3; D/ CEA125



Извършена е диференциална диагноза с епителните тумори на яйчника чрез отрицателната ИХХ експресия на туморните клетки към Цитокератин, клон AE1/AE3 и CEA125, а тази с ангиосаркома и рабдомиосаркома чрез отрицателната ИХХ експресия към CD 34 и Миогенин А.

Фиг. 4 Фотомикрография на ИХХ А/ CD 34 – отрицателна реакция в туморните клетки, като реакцията е позитивна в стените на кръвоносните съдове в границата на тумора; В/ Миогенин А - отрицателна реакция в ядрата на туморните клетки



Заклучение:

На базата на извършеното морфологично и ИХХ изследване се диагностицира умерено диференциран (G2) лейомиосарком на яйчника. При представения клиничен случай се отчитат следните неблагоприятни патохистологични туморни характеристики: туморна формация с диаметър над 5 см, висока митотична активност (Ki67 - 17,4%), обширни области с туморна некроза, туморната капсула на места е прораствала от туморни клетки. Тези данни налагат провеждането на следоперативно лъчелечение, въпреки радикалната операция и началния клиничен стадий. Пациентката отказва провеждането му и остава на диспансерно наблюдение.

Дискусия:

Първичният ОЛМС е рядка неоплазма с тератомен или нетератомен произход (10). Нетератомният ОЛМС е много рядко диагностициран и се определя като „истински“ лейомиосарком (11). Лейомиосаркомите от тератомен произход са едностранни и се наблюдават в млада възраст, а нетератомните се диагностицират предимно при възрастни болни (3).

Патогенезата на ОЛМС е неясна, но теориите включват малигнена дегенерация на гладкомускулни клетки в обграждащите яйчника мезонефротични елементи и в стените на кръвоносните съдове или миграция с малигнена трансформация на утеринен лейомиом в яйчника (1, 2, 3). Въпреки това рядко се вижда малигнена трансформация на лейомиома (3). Възможна е миграция на субсерозните утеринни лейомиосаркоми с

вторично обхващане на яйчника (12).

Макроскопски туморите са едностранни овариални солидни маси с или без кистична дегенерация, зависеща от големината на формацията (5, 8, 9). Микроскопски туморните клетки са вретеновидни с изобилна еозинофилна цитоплазма и удължени ядра (3) (фиг. 1/А). Тези клетки са подредени венчеподобно (фиг. 1/С) с гнезда на полиморфизъм, ядрена митоза и некроза (7). Често саркомните клетки се организират в оплетени или преплетени снопове със зони на плеоморфизъм (3).

ИХХ маркери за диагностиката на овариалния лейомиосарком включват desmin, vimentin, smooth muscle actin (SMA) и S-100 (1, 3, 8, 13, 14). На фиг. 2 представяме силно позитивната ИХХ експресия на саркомните клетки към desmin и SMA, както и фокално положителна към S-100. При ОЛМС някои автори отчитат положителна експресия на естроген рецептори, прогестерон рецептори, p53 и bcl-2 (1, 13, 15). При представения клиничен случай естроген и прогестерон рецепторите са негативни (Фиг. 3/АВ).

Диференциална диагноза

Налага се патоморфологично и ИХХ изследване на ОЛМС за отдиференциране на недиференцирани саркоми, смесени мюлерови тумори, саркомоидна форма на секс-корд стромални тумори, Крукенбергови тумори, съчетани със стромна реакция и клетъчен фибром. Лейомиосаркомите се разграничават от доброкачествените тумори чрез хиперцелуларитета и повишена митотична активност над 10 на поле с увеличение x10 (16). Налага се диференциална диагноза от други рядко срещани яйчникови саркоми, като хондросарком, малигнен шваном, ангиосарком и рабдомиосарком (5). При представения случай е извършена диференциална диагноза с епителните тумори на яйчника чрез отрицателната ИХХ експресия на туморните клетки към Цитокератин и СЕА125 (фиг. 3/СД), както и с ангиосаркома и рабдомиосаркома чрез отрицателната ИХХ експресия към СД 34 и Миогенин А (фиг. 4 /АВ).

Прогноза

Първичните ОЛМС се свързват с неблагоприятна прогноза (9, 17). При голяма част от случаите заболяването е с лоша прогноза със смъртност 1 г. след диагнозата (3). При представения клиничен случай отчитаме следните прогностично неблагоприятни ма-

лигнени характеристики: туморна формация с диаметър над 5 см, висока митотична активност (Ki 67-17,4%), обширни области с туморна некроза, туморната капсула на места прорастнала от туморни клетки. Тези данни налагат провеждане на следоперативно лъчелечение въпреки радикалната операция и началния клиничен стадий.

Лечение

Поради рядката диагностика на ОЛМС все още не е уточнен стандартния лечебен подход (6, 9). Най-често прилаганото лечение включва тотална абдоминална хистеректомия, билатерална салпинго-оофоректомия, ексцизия на остатъчен тумор, при възможност – тотална туморна резекция (1). Основният лечебен метод е хирургичният, който варира от операция със запазване на фертилитета до тотална абдоминална хистеректомия, билатерална салпинго-оофоректомия и отстраняване на саркомната маса (8). ОЛМС изисква тотална туморна хирургична резекция, която значително подобрява прогнозата (1, 3, 13, 15, 17-19). При големи туморни формации Dixit et al. препоръчват следоперативно лъчелечение и химиотерапия за подобряване на локалния туморен контрол и за избягване на далечното метастазиране (3), въпреки че техният адювантен ефект не е достатъчно доказан (8, 13, 19, 20). Shakfeh and Woodruff представят 2 клинични случая с ОЛМС, от които едната пациентка екзистира след 12 месеца без специфично лечение, а другата е лекувана с тотална хистеректомия и билатерална салпинго-оофоректомия, последвана от лъчелечение и живее 4 години (21). При авансирало заболяване лечението включва хирургично лечение, последвано от съчетано химио-лъчелечение, както и имуноterapia за превенция на далечно метастазиране (3, 6).

Извод

Първичният овариален лейомиосарком е изключително рядка неоплазма. За диагностицирането му се изисква стриктно патоморфологично и ИХХ изследване. Чрез ИХХ анализ се извършва диференциална диагноза от първични овариални епителни тумори и други рядко срещани яйчникови саркоми като ангиосарком и рабдомиосарком. По принцип прогнозата при ОЛМС е неблагоприятна.

Основното лечение е радикална операция. За необходимостта от следоперативно

адювантно лечение се налага изясняване на редица малигнени патохистологични характеристики.

За повишаване на преживяемостта при пациенти с големи по обем овариални ЛМС

се изисква мултимодално лечение, включващо радикална операция, последвана от съчетано химио-лъчелечение, както и имуноterapia за превенция на далечното метастазиране.

Литература:

1. Bouie SM, Cracchiolo B, Heller D. Epithelioid leiomyosarcoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):697–9.
2. Kurian RR, Preethi J, Remadevi AV. Leiomyosarcoma of ovary—a case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2005;48(1):19–20.
3. Dixit S, Singhal S, Baboo HA, Vyas RK, Neema JP, Murthy R, Sooryanaraya U. Leiomyosarcoma of the ovary. *J Postgrad Med*. 1993;39(3):151–153.
4. Anderson B, Turner DA, Benda J. Ovarian sarcoma. *Gynecol Oncol*. 1987;26(2):183–92.
5. Rosai J. Female reproductive system, ovary. In: Ed Ackerman's *Surgical Pathology*, vol 2, 7th ed Washington DC: CV Mosby Co; 1989, pp 1163.
6. Asuka Tanaka, Ai Miyoshi, Serika Kanao, Masumi Takeda, Mayuko Mimura, Masaaki Nagamatsu, Takeshi Yokoi. Case Report of a Primary Ovarian Leiomyosarcoma Diagnosed by H-Caldesmon Staining. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, Volume 7, Number 1, March 2018, pages 26-29
7. Friedman HD, Mazur M. Primary ovarian leiomyosarcoma. An immuno-histochemical and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115(9):941–5.
8. J Vijaya Kumar, Anil Khurana, Paramjeet Kaur, Ashok K Chuahan, and Sunita Singh. A rare presentation of primary leiomyosarcoma of ovary in a young woman. *Ecancermedicallscience*. 2015; 9: 524.
9. Elizabeth Jayne Goodall, Thumuluru Madhuri, and Simon Butler Manuel. The Management Dilemma of Leiomyosarcoma of the Ovary. *World J Oncol*. 2011 Oct; 2(5): 265–266.
10. Prat J, Fox H. Mesenchymal tumour of the ovary In: Fox H, editor. *Hainjps and Taylor Obstetrics and Gynaecology*, vol 2, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987, pp 701.
11. Won Sang Park, Seong Beom Lee, Jung Yong Lee, Sang Ho Kim, Choo Soung Kim. Primary Ovarian Leiomyosarcoma: A case report. *The Korean Journal of Pathology* 1996;30(6): 548-550.
12. Novak E, Woodruff JD. *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology*, Philadelphia: WB Saunders; 1977, pp 455.
13. Taşkin S, et al. Primary ovarian leiomyosarcoma: A review of the clinical and immunohistochemical features of the rare tumor. *Obstet Gynecol Surg*. 2007;62:480–8.
14. Balaton A, Vaury P, Imbert MC, Mussy MA. Primary leiomyosarcoma of the ovary: a histological and immunocytochemical study. *Gynecol Oncol*. 1987;28(1):116-120.
15. Rasmussen CC, et al. Stage IIIC Ovarian Leiomyosarcoma in a Premenopausal Woman with Multiple Recurrences: Prolonged Survival with Surgical Therapy. *Gynecol Oncol*. 1997;66(3):519–25.
16. Russel P, Banntype P, Solomen HJ. Malignant Mullerian and miscellaneous mesenchymal tumours of the ovary, In: Copplesonn M, editor. *Gynaecologic Oncology*, vol 2, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992, pp 971.
17. Arslan OS, et al. A rare tumor of the female genital tract: primary ovarian leiomyosarcoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(Suppl 1):83–5.
18. Inoue J, Gomibuchi H, Minoura S. A case of a primary ovarian leiomyosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26(6):401–7.
19. Dai Y, et al. Primary sarcoma of the ovary: clinicopathological characteristics, prognostic factors and evaluation of therapy. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(9):1316–21.
20. Monk BJ, Nieberg R, Berek JS. Primary leiomyosarcoma of the ovary in a perimenarchal female. *Gynecol Oncol*. 1993;48:389–93.
21. Shakfeh SM, Woodruff JD. Primary Ovarian sarcoma, report of 46 cases and review of literature. *Obstet Gynecol Survey* 1987; 42:331-349.

ПУБЛИКУВАТ СЕ САМО МАТЕРИАЛИ НА РЕДОВНИ АБОНАТИ НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“

Редколегията на списание „Онкология“ умолява авторите да спазват следните технически изисквания, с което ще се ускори и улесни значително издаването:

1. Ръкописите се представят в два идентични екземпляра, написани на стандартни машинописни страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред) на качествена хартия с размер А4. Краткото информативно заглавие се пише с главни букви, като над него се оставят празни пет реда. Имената на авторите се пишат под заглавието с малки букви в следния ред: инициалите на първите две имена, пълно фамилно име, място на работа. Когато авторите работят на различни места, те се означават с цифри след фамилното име и със същите цифри на местоработата. Материалите се предоставят задължително и на дискета (вж. по-долу). Всички ръкописи трябва да завършват с имената, пълния пощенски адрес, телефон и по възможност електронна поща на отговорния автор за кореспонденция.

2. Оригинални статии: трябва да съдържат научен принос(и) и да имат обем до 7 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 20 на брой) и резюметата. Те се структурират така: кратък увод, материали и методи, резултати, обсъждане, заключение и изводи, библиография, резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

3. Обзори: трябва да са посветени на най-модерни проблеми на онкологията или да са означени като учебно-пропедевтични (за млади и специализиращи онколози), да имат обем до 15 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 50 на брой) и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

4. Клинични случаи: посветени на описание на клинични случаи със специален интерес и да не надхвърлят 5 страници, до 3 фигури, до 20 литературни източника и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

5. Писма и коментари: посветени на публикувани резултати от научни изследвания, на резюмета от различни форуми по онкология и да съдържат собствено мнение и оценка, с обем до 2 страници, без фигури и до 5 литературни източника, без резюмета.

6. Резюметата на български и английски език: трябва да съдържат до 250 думи и до шест информативни ключови думи, подредени по азбучен ред, подходящи за индексирание. Те трябва да са структурирани така: заглавие, автори, цел на изследванията, материал и методи, резултати и заключение.

7. Библиографията се дава на отделна страница, авторите се цитират в текста с номер в скоби по реда на срещането им в текста и се подреждат в списъка също по реда на срещането им. Всеки източник е на нов ред, пълно цитиране по стандарта на Index Medicus. Не трябва да се цитират литературни източници, които са под печат, непубликувани данни или лични съобщения. За цитирани статии в периодични списания се дава фамилното име и инициалите на първия автор, инициалите и фамилното име на останалите автори (ако са до трима автори включително, се изписват всичките, ако са над трима, се изписва само първият автор с et al.), пълното заглавие, списанието, съкратено по Index Medicus, година на публикуване, том, страници (първа и последна).

За цитирани книги: автор(и) по същия начин като при списанията, заглавие на книгата, редактор(и), място на издаване, издателство, година, страници (първа и последна).

8. Илюстративният материал (диаграми, фигури, формули, черно-бели снимки 9x12) се представя на отделни листове с кратки заглавия, минимален обяснителен текст или легенда на български език. Те трябва да бъдат максимално контрастни, годни за непосредствено полиграфско възпроизвеждане. На гърба на всеки лист

се записва с молив името на автора, заглавието на статията и ако е необходимо, се означава със стрелка „горе“ и „долу“. В лявото бяло поле се означава желаното място за поместване на всяка илюстрация. Таблиците се дават или в текста, или на отделен лист, като се спазват изискванията за илюстрациите.

9. Електронен ръкопис: предоставянето на текста на дискета е задължително. Използват се стандартни дискети от 3,5“, във всяка версия на Word дискетата трябва да има етикет с името на автора(ите), заглавието на статията, името на файла и версията на Word.

10. Материалите се рецензират от членовете на редколегията на сп. „Онкология“, а при необходимост – и от поканени рецензенти. Статиите с повече от един автор следва да бъдат подписани върху хартиения вариант от всички членове на авторския колектив.

Отпечатаните материали отразяват възгледите на техните автори, а не задължително на редколегията. Всички ръкописи се изпращат с препоръчана поща на адрес: 1715 – София, ул. „Пловдивско поле“ №6, проф. д-р Галина Чакалова – д.м., секретар на списание „Онкология“, или на електронен адрес galiacha@abv.bg.

АБОНАМЕНТЕН ТАЛОН ЗА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“ 2020 г.

УСБАЛО – ЕАД, София – 1756, ул. „Пловдивско поле“ №6

Независимо от датата на абонамента – получавате всички броеве от началото на годината!

Бих желал(а) да получавам списание „Онкология“

имена на абоната:

адрес: пощенски код:

Към настоящия талон приложете копие от банков превод на стойност 30 лв., платени по сметка: Банка: ЦКБ АД

Банкова сметка: BG19 CECB 9790 10F7 2327 00

BIC на банката: CECBBGSF

И ИЗПРАТЕТЕ НА АДРЕС: УСБАЛО-ЕАД, 1756 София, ул. „Пловдивско поле“ № 6, БИБЛИОТЕКАТА, г. с. Атанасова.

За въпроси, свързани с абонамента и получаване на списанията се обръщайте към г. с. Атанасова, тел. 02-8076-223.