

Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology,
and Polish Society for Hyperthermic Oncology
Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej
Dawniej „Ginekologia Onkologiczna”

www.ginekologia.pl

W numerze:

strona 261

Analiza porównawcza immuno-reaktywności metalotioneiny w zaśniedziałym i w doczesnej w zależności od zastosowanego leczenia – wyłącznie operacyjnego albo operacyjnego z uzupełniającą chemioterapią

strona 270

Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu płciowego stwierdzone u pacjentek nosicielek mutacji konstytucyjnych genu *BRCA1* poddanych operacjom profilaktycznym usunięcia przydatków

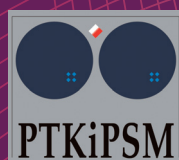
In this issue:

page 261

The immunohistochemical analysis of metallothionein in complete hydatidiform mole and in decidual cells in correlation with the applied therapy of surgery alone or surgery followed by chemotherapy

page 270

Genital malignant tumors and precancerous conditions in female carriers of constitutional *BRCA1* gene mutations undergoing prophylactic adnexectomy



Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology,
and Polish Society for Hyperthermic Oncology
Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej
Dawniej „Ginekologia Onkologiczna”

Czasopismo dofinansowane przez Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Wydawca:
Publisher:

Małgorzata Pachecka

Redakcja/Wydawnictwo:

Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

faks: 22 842 53 63

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.pl/gazeta

Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

Editorial Secretary:

Marcin Mruwczyński

501 235 577

Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

Advertising:

Monika Makowska

501 507 011

Graphic design:

Paweł Rupiński

Composition and setting:

Renata Sufczyńska

Translation:

Paweł Daszkiewicz (to English),

Małgorzata Gulbinowicz (to Russian)

Proofreading:

Anna Mach,

Lena Mossakowska-Karaś

Print:

Aneta Postek

501 135 094

Redaktor Naczelny

Editor-in-Chief

Jerzy Stelmachów

Warszawa

Editorial Board

Komitet naukowy

Jörg Baltzer

Niemcy

Antoni Basta

Kraków

Mariusz Bidziński

Warszawa

Tengiz Charkviani

Tbilisi

Janusz Emerich

Gdańsk

Krzysztof Gawrychowski

Warszawa

Gerald Gitsch

Fryburg

Vesna Kesić

Belgrad

Piotr Knapp

Białystok

Zbigniew Kojs

Kraków

Jolanta Kupryjańczyk

Warszawa

Maria Marchetti

Padwa

Janusz Marcickiewicz

Göteborg

Anna Markowska

Poznań

Janina Markowska

Poznań

Ryszard Poręba

Tychy

Marc Possover

Kolonia

Lukáš Rob

Praga

Andrzej Roszak

Poznań

Stefan Sajdak

Poznań

Beata Śpiewankiewicz

Warszawa

Laszlo Ungar

Budapeszt

Krzysztof Urbański

Kraków

Ignace Vergote

Leuven

Ludmyla I. Vorobyeva

Kijów

Łukasz Wicherek

Budgoszcz

Spis treści

Contents

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society
Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology,
and Polish Society for Hyperthermic Oncology
Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
oraz przy Polskim Towarzystwie Hipertermii Onkologicznej
Dawniej „Ginekologia Onkologiczna”

Redaktor Naczelny:

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Stelmachów

Instytut Reumatologii
im. prof. dr hab. med.
Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa
tel.: 22 844 95 22

Redaktor merytoryczny:
Agnieszka Nalewczynska
e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Zasady
prenumeraty
na stronie 269

Copyright 2012
by Medical
Communications

Wszystkie prawa zastrzeżone.
Żadna z części tego
wydawnictwa nie może być
reprodukowana
ani rozpowszechniana
w jakikolwiek sposób
(elektroniczny, mechaniczny,
nagrywana, fotografowana)
bez zgody wydawcy.

POLITYKA WYDAWNICZA

*EDITORIAL POLICY AND GENERAL
INFORMATION* 255

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE 257

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS 259

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL 261

**Paweł Basta, Magdalena Dutsch-Wicherek,
Marta Biedka, Krzysztof Koper, Paweł Mach,
Krystyna Gałązka, Tomasz Basta,
Michał Leśniak, Beata Śpiewankiewicz,
Łukasz Wicherek**

Analiza porównawcza immunoreaktywności
metalotioneiny w zaśniedziałym
i w doczesnej w zależności od zastosowanego
leczenia – wyłącznie operacyjnego albo
operacyjnego z uzupełniającą chemioterapią
*The immunohistochemical analysis of metallothionein
in complete hydatidiform mole and in decidua
in correlation with the applied therapy of surgery
alone or surgery followed by chemotherapy* 261

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS 270

**Janusz Menkiszak, Anita Chudecka-Głaz,
Ryszard Bedner, Jacek Gronwald,
Małgorzata Wężowska, Zbigniew Kojs,
Izabella Rzepka-Górska**

Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu
płciowego stwierdzone u pacjentek nosicielek
mutacji konstytucyjnych genu *BRCA1* poddanych
operacjom profilaktycznym usunięcia przydatków
*Genital malignant tumors and precancerous
conditions in female carriers of constitutional
BRCA1 gene mutations undergoing prophylactic
adnexectomy* 270

**Bartosz Urbański, Andrzej Roszak,
Krystyna Bratos, Żaneta Wareńczak-Florczak,
Hanna Włodarczyk, Piotr Milecki,
Aldona Karczewska-Dzionk, Dawid Murawa,
Ewa Wierchowska**

Zastosowanie śródoperacyjnej radioterapii
u chorych na wczesnego raka piersi – ocena
efektywności i toksyczności leczenia
*Intraoperative radiotherapy in early breast cancer:
effectiveness and toxicity assessment* 286

**Tomasz Nowikiewicz, Marta Biedka,
Edward Krajewski, Krzysztof Koper,
Wiesława Windorbska**

Analiza wybranych problemów biopsji
węzła wartownika u chorych z rakiem piersi
*Analysis of selected problems of sentinel lymph
node biopsy in patients with breast cancer* 296

**Michał Leśniak, Magdalena Dutsch-Wicherek,
Krzysztof Koper, Tomasz Basta,
Michał Makarewicz, Beata Śpiewankiewicz,
Łukasz Wicherek**

Podstawy immunologiczne powstawania i leczenia
nowotworów kobiecego układu płciowego
*Immune phenomena associated
with the development and treatment
of female genital malignancies* 307

Rafał Moszyński, Stefan Sajdak

Rak jajnika – czy zawsze chirurgia?
*Ovarian cancer: does it always
require surgery?* 317

Janusz H. Piekarski

Szczególne postacie kliniczne nowotworów
złośliwych piersi
Rare clinical types of breast cancer 326

POLITYKA WYDAWNICZA

EDITORIAL POLICY AND GENERAL INFORMATION

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY (wcześniej: *GINEKOLOGIA ONKOLOGICZNA*) jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii, endokrynologii. *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, głównie Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, dla którego *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* jest oficjalnym czasopismem, a także doniesienia i materiały z kongresów międzynarodowych, listy do redakcji, informacje o nowych produktach medycznych, streszczenia i omówienia artykułów publikowanych w innych czasopismach naukowych, przeglądy książek i innych publikacji.

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY ukazuje się drukiem cztery razy w roku, a także jest dostępna w postaci elektronicznej na stronie www.ginekologia.pl/gazeta. Wersją pierwotną jest wersja papierowa. Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* uznaje zasady zawarte w **Deklaracji Helsińskiej** i oczekuje, że wszelkie badania na ludziach będą przeprowadzone zgodnie z tymi zasadami. W odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach za ogólne zasady przeprowadzania takich badań Redakcja uznaje wytyczne zawarte w publikacji **Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education** (New York Academy of Sciences' Ad Hoc Committee). Wszystkie badania, dotyczące zarówno ludzi, jak i zwierząt, powinny być zaaprobowane przez komisje etyczne instytucji zatrudniających autorów.

Przyjęcie do druku. Prace zgłaszane do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy współautorzy wymienieni w pracy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza taką zgodę wszystkich pozostałych współautorów. Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane przez Redaktora Naczelnego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do autorów bez szczegółowego wyjaśnienia. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca zostaje zarejestrowana pod konkretnym numerem i anonimowo jest przesyłana do oceny dwóm członkom Komisji Redakcyjnej. Proces recenzowania trwa zwykle od 3 do 5 tygodni. Po uzyskaniu pozytywnej opinii recenzentów praca zostaje skierowana do druku.

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY (formerly: *GINEKOLOGIA ONKOLOGICZNA*) is an international peer-reviewed scientific journal publishing original articles that constitute significant contributions to the advancements of gynecology, oncology, endocrinology. In addition, *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*, publishes information from the medical associations, especially Polish Gynecological Oncology Society, of which *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* is an official journal, reports and materials from international congresses, letters to the Editor, information on new medical products as well as abstracts and discussions on papers published in other scientific journals, reviews of books and other publications.

CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY is issued four times a year in printed form (primary version of the journal), and in electronic form at www.ginekologia.pl/gazeta. The Editors of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* acknowledge the principles of the Helsinki Declaration and, therefore, expect all research involving human to be conducted in line with the principles of above-mentioned declaration. For animal experimentation reported in the published articles the Editors acknowledge Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education (New York Academy of Sciences' Ad hoc Committee) as general rules to conduct such studies. All studies involving humans or animals should be approved by the investigators' institutional review boards.

The Review Process. Manuscripts submitted for publication in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are evaluated during an evaluation process. It is assumed that all the authors listed agreed to the publication of the submitted paper as well as that the signature of correspondence author is certifying such an agreement of all the peers. Submitted papers are reviewed in the evaluation process, firstly by the Editor-in-Chief. Incomplete or insufficient papers are sent back to authors without notice of explanation. Those which are sufficient undergo further examination. Each paper is registered under the unique registration number and under this number sent to two members of the Review Committee. The usual evaluation process takes 3 to 5 weeks. The paper is granted to be printed after positive opinion from the members of the Review Committee is obtained.

Sprzeczność interesów. Każda praca zgłoszona do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* powinna być zaopatrzona w oświadczenie wyjaśniające wszelkie powiązania finansowe z firmami handlowymi w przypadku istnienia takich powiązań. Przy braku takiego oświadczenia przyjmuje się, że praca została sfinansowana ze źródeł własnych autorów i instytucji ich zatrudniających.

Kopiowanie innych publikacji. Materiały cytowane albo pochodzące z innych publikacji muszą być zaopatrzone w pisemną zgodę przynajmniej jednego ze współautorów na publikację danego materiału w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*.

Ochrona danych osobowych pacjentów. Autorzy zgłaszający prace do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* są zobowiązani do zapewnienia ochrony wszystkich danych osobowych pacjentów. Dlatego wymaga się zmiany inicjałów i podawania tylko najistotniejszych danych. Jednak w przypadku gdy pacjenta można zidentyfikować na podstawie treści publikacji, zdjęcia lub w jakikolwiek inny sposób, konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody od pacjenta albo jego/jej prawnego opiekuna. Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* nie zaleca podawania grupy etnicznej, rasy, kręgu kulturowego ani opinii politycznych pacjentów objętych badaniem, chyba że ma to istotne znaczenie dla tematu pracy. Jednak w takim przypadku Redakcja wymaga możliwie jak najdokładniejszego opisu poszczególnych kategorii, a także podania sposobu przypisania pacjentów do poszczególnych kategorii.

Przeniesienia prawa autorskiego. Zgłaszając prace do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*, autorzy zgadzają się na nabycie przez Redakcję pełni praw autorskich do publikowanych prac. Kwestie związane z prawami autorskimi są też omówione w rozdziale „Prawa autorskie” zawartym w „Regulaminie ogłaszania prac” znajdującym się każdym numerze pisma i w Internecie.

Uwaga. Mimo dołożenia wszelkich starań przez Redaktora Naczelnego i Wydawcę dla zapewnienia poprawności i zgodności z prawem międzynarodowym i polskim wszystkich danych, opinii i stwierdzeń zawartych w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za opublikowane dane, opinie i stwierdzenia. Co więcej, Redakcja i Wydawca nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za wszelkie niedokładne dane, stwierdzenia czy opinie.

Conflict of Interest. Each paper submitted for publication in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* should be accompanied by the statement of any financial relationship with any commercial company should such a case appear. Whenever there is a lack of such information it is taken for granted that submitted manuscript is financed by own department/authors sources.

Permissions. Materials cited or derived from other publications has to be followed by a written permission from at least one author to *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* for publication.

Patient Confidentiality. The authors submitting papers to *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are obliged to secure privacy of all personal data of patients. Therefore, changing initials and disclosing only the relevant data of patients are required. However, in case patient can be identified from the paper or photography, illustration or in any other way, written permission for publication is required from him/her or his/hers legal guardian. It is not recommended by the Editor of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* to disclose the ethnicity, race, culture or political opinions of patients being subject of the study, unless it is instrumental to the study. In such a case, however, it is required by the Editor that the names of the categories should be as illustrative as possible and describe how the patients were assigned to these categories.

Copyright Transfer. By submitting papers for publication in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* authors agree that the Publisher purchases exclusive copyrights to submitted manuscripts. Copyright issues are also referred to in the section of “Copyright” of Notice to “Instructions to Contributors” published in each copy of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* and in the Internet.

Disclaimer. Although much attention is taken by the Publisher and the Editor-in-Chief that all the data, opinions and statements which appear in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are correct and obey International and Polish Law, the Publisher cannot accept responsibility for any data or opinions or advertisements appearing in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY*. Moreover, the Publisher and the Editorial Board accept no liability for any inaccurate data, statements or opinions.

PROCEDURA RECENZOWANIA

PEER-REVIEW PROCEDURE

Procedura recenzowania artykułów w czasopiśmie opiera się na zaleceniach Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego opublikowanych w dokumencie *Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce*.

Prace zgłaszane do publikacji w *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym. Zakłada się, że wszyscy współautorzy zgadzają się na publikację zgłoszonej pracy i że podpis autora odpowiedzialnego za korespondencję potwierdza zgodę pozostałych współautorów.

Prace zgłoszone do publikacji są najpierw oceniane przez Redaktora Naczelnego i/lub redaktorów pomocniczych. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do autorów bez szczegółowego wyjaśnienia. Prace spełniające wymogi formalne podlegają dalszej ocenie. Każda praca jest rejestrowana pod konkretnym numerem, a następnie przesyłana do oceny dwóm niezależnym recenzentom – uznanym specjalistom w dziedzinie, której dotyczy artykuł, spoza jednostki, w której afiliowani są autorzy artykułu, niepozostającym z nimi w konflikcie interesów (podległość zawodowa, pokrewieństwo, bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji). Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* stosuje model recenzji typu *double-blind review*, tzn. autorom nie są ujawniane nazwiska recenzentów i odwrotnie – recenzenci nie znają tożsamości autorów i pozostałych recenzentów (niemniej w trosce o jawność i transparentność procedury redakcja w ostatnim numerze w danym roku kalendarzowym, a także na stronie internetowej czasopisma publikuje listę wszystkich recenzentów oceniających prace w tym czasie – zob. **Lista recenzentów**). Proces recenzowania trwa zwykle od 3 do 5 tygodni. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają jednoznaczna opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji;
- praca nadaje się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami recenzenta i po ponownej recenzji pracy;
- praca nie nadaje się do druku.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii recenzentów artykuł zostaje skierowany do druku. W przypadku rozbieżności w ocenie Redaktor Naczelny prosi o opinię trzeciego recenzenta. Cały cykl redakcyjny nie przekracza 2 miesięcy.

The procedure of peer-review of papers submitted to the journal complies with recommendations issued by the Polish Ministry of Science and Higher Education and published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

Manuscripts submitted for publications in *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* are assessed on formal and content-oriented bases. It is assumed that all coauthors agree to publish the paper submitted and that signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all other coauthors.

Manuscripts submitted for publication are first assessed by the Editor-in-Chief and/or Associate Editors. Incomplete papers or those not complying with formal requirements are sent back to authors without any detailed explanation. Papers meeting formal requirements undergo further scrutiny. Each paper is registered under a unique ID number and sent for peer-review to two independent reviewers – recognized authorities in the domain pertaining to the subject of the paper and not affiliated with the authors' home institution, not involved in any obvious conflict of interest with them (professional vassalage, familial relatedness, direct scientific cooperation over the past two years prior to preparation of the review). Editorial Board of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* applies the double-blind model, i.e. author do not know the identity of reviewers and reviewers do not know the identity of authors and other reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and openness of the procedure, names of reviewers assessing papers over the current year are presented in the last issue of journal in that year and on the Internet site of the journal (see: **List of reviewers**). The process of peer-review usually extends over 3-5 weeks. Reviewers are expected to provide a content-oriented justification of their opinion and to express an unambiguous rating of the manuscript choosing one of the following options:

- manuscript may be published without further corrections;
- manuscript may be published after minor corrections according to reviewer's suggestions, without the need for a repeat review;
- manuscript may be published after major corrections according to reviewer's suggestions and after a repeat review;
- manuscript is unsuitable for publication.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is referred for publication. In the case of discordant opinions, Editor-in-Chief seeks the opinion of a third reviewer. The entire editorial process does not exceed 2 months.

Rzetelność naukowa

Redakcja *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* zwraca uwagę, że dowodem etycznej postawy pracownika naukowego oraz najwyższych standardów redakcyjnych jest jawność informacji o podmiotach przyczyniających się do powstania publikacji (wkład merytoryczny, rzeczowy, finansowy etc.), co jest przejawem nie tylko dobrych obyczajów, ale także społecznej odpowiedzialności.

Przypominamy, że autorzy publikacji są zobowiązani prezentować rezultaty swojej pracy w sposób przejrzysty, rzetelny i uczciwy. Szczególnymi przejawami nierzetelności są tzw. *ghostwriting* oraz *guest authorship*:

- ze zjawiskiem *ghostwritingu* mamy do czynienia wówczas, gdy ktoś nie ujawnił, iż wniósł istotny wkład w powstanie publikacji – nie został wymieniony jako jeden z autorów lub w podziękowaniach zamieszczonych w publikacji;
- nieetyczna postawa *guest authorship* dotyczy sytuacji, gdy udział autora jest znikomy lub w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest on autorem/współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W uzasadnionych przypadkach autorzy pracy mogą zostać poproszeni o złożenie oświadczeń ujawniających wkład poszczególnych osób w powstanie publikacji (z podaniem informacji, kto jest autorem koncepcji, założeń, metod, protokołu itp. wykorzystywanych przy przygotowaniu publikacji), przy czym główną odpowiedzialność ponosi autor zgłaszający manuskrypt.

Scientific honesty

Editorial Board of *CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY* reminds that ethical integrity of scientific investigators and highest editorial standards are confirmed by availability of information concerning persons contributing to creation of the paper (conceptual, material, financial, etc.), which is a reflection, not only of good habits, but also of responsibility and respect towards scientific community.

Authors are reminded that they are expected to present results of their work in a honest, reliable and transparent way. Particular examples of dishonesty are *ghostwriting* and *guest authorship*:

- the phenomenon of *ghostwriting* occurs when a person does not disclose that he/she contributed substantially to creation of manuscript – not being listed as one of co-authors or other contributors in the “Acknowledgments” section;
- unethical attitude of *guest authorship* applies, when contribution of a person is negligible or non-existent while he/she is listed as author or coauthor.

Editorial Board states that authors of manuscripts are entirely responsible for their content and any detected cases of dishonesty will be disclosed. In justified cases authors may be asked to submit statements specifying contribution of particular persons in elaboration of manuscript, i.e. who devised the general concept, assumptions, methodology, protocol, etc., used when preparing the paper. Nevertheless, the main responsibility is born by the author submitting the manuscript.

Lista recenzentów współpracujących z czasopismem „Current Gynecologic Oncology” w 2012 roku**Prof. dr hab. n. med. Antoni Basta**

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Katedra Ginekologii i Położnictwa

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
Oddział Kliniczny Ginekologii

Prof. dr hab. n. med. Janusz Emerich

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku
Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce

Dr n. med. Krzysztof Gawrychowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Klinika Onkologiczna

Prof. dr hab. n. med. Piotr Knapp

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Klinika Ginekologii z Blokiem Operacyjnym

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs

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

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Kupryjańczyk

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Zakład Patologii Molekularnej

Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Onkologii

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Poręba

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa w Tychach

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Roszak

Wielkopolskie Centrum Onkologii
Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej
im. Stefana Skowrońskiego z Poradnią Onkologiczną

Prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Klinika Ginekologii Operacyjnej

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. Eleonory Reicher w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

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

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Urbański

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

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

Kwartalnik „Current Gynecologic Oncology” (wcześniej: „Ginekologia Onkologiczna”) zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne, kliniczne, laboratoryjne), poglądowe i kazuistyczne z zakresu ginekologii onkologicznej. Ponadto publikuje listy do Redakcji, sprawozdania i materiały ze zjazdów naukowych, recenzje książek, a także komunikaty o planowanych kongresach i zjazdach naukowych. Prace należy nadsyłać do Redakcji w 2 egzemplarzach. Nadesłane prace podlegają anonimowej recenzji. Redakcja zastrzega sobie prawo opatrzenia publikowanych prac komentarzem redakcyjnym.

Prace prosimy przesyłać na adres:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

Wymaganie etyczne

Przedstawienie do publikacji pracy prezentującej wyniki badań na ludziach jest jednoznaczne z oświadczeniem Autorów, że zostały spełnione wymagania „Deklaracji Helsińskiej” oraz że została uzyskana zgoda odpowiedniej Komisji Etycznej.

Maszynopis

Maszynopis pracy powinien być nadesłany w dwóch identycznych egzemplarzach, łącznie z pismem przewodnim zawierającym zgodę wszystkich Autorów na publikację wyników badań oraz oświadczeniem, że praca nie była publikowana w całości w innych czasopismach medycznych.

1. Objętość prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 20 stron, kazuistycznych – 10 stron, innych – 5 stron (łącznie z piśmiennictwem, streszczeniami, tabelami i rycinami).
2. Prace powinny być napisane na papierze formatu A4, z zachowaniem podwójnych odstępów między wierszami, czcionką 12 punktów (np. Arial, Times New Roman). Marginesy po stronie lewej powinny wynosić 4 cm, pozostałe marginesy (oprócz strony pierwszej) – 2,5 cm.
3. W pracy należy zaznaczyć miejsce druku tabel i rycin.
4. Wyniki oznaczeń biochemicznych i innych należy podawać w jednostkach SI.
5. Na pierwszej stronie należy zostawić od góry 10 cm wolnego miejsca na uwagi techniczno-wydawnicze. Należy podać kolejno:
 - a) pełne imię i nazwisko Autora (Autorów);
 - b) tytuł pracy (polski i angielski);
 - c) nazwę kliniki, oddziału szpitalnego lub zakładu;
 - d) tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika jednostki, skąd pochodzi praca;
 - e) dokładny adres Autora (Autorów);
 - f) synapsę – streszczenie pracy (minimum 200, maksimum 250 słów) w języku polskim i angielskim;
 - g) słowa kluczowe po polsku i angielsku.
6. Tekst prac oryginalnych i klinicznych powinien być podzielony na następujące rozdziały: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie wyników (dyskusja),

The quarterly “Current Gynecologic Oncology” (formerly: “Ginekologia Onkologiczna”) publishes original papers (experimental, clinical, laboratory), review articles and case reports in the field of oncologic gynecology. It publishes also letters to the Editor, reports and material from congresses, book reviews and announcements about planned scientific events. Manuscripts should be submitted in two copies. All manuscripts are subject to anonymous review. The Editorial Board reserves itself the right to add editorial comment to published articles.

Manuscripts should be addressed to:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa, Poland

Ethical requirements

When papers presenting results of human studies are submitted for publication, it is considered that the Authors state thereby that the study complies with the Declaration of Helsinki and has been accepted by local Ethical Committee.

Manuscript

Manuscripts should be submitted in two identical copies, with a cover letter including all Authors' consent for publication of results of their studies and a statement that the paper has not been hitherto published entirely in another medical journal.

1. The volume of original and review articles should not exceed 20 pages, that of case reports – 10 pages and that of other forms – 5 pages (including references, abstracts, tables and figures).
2. Manuscripts should be typed on A4 page format, double-spaced, using a 12-point type (e.g. Arial or Times New Roman). The left margin should be 4 cm, all others – 2.5 cm (except the first page).
3. Position of tables and figures should be marked in text.
4. Results of biochemical tests and other parameters should be reported using SI units.
5. On top of the first page please leave 10 cm free space for technical-editorial annotations. The first page should contain the following items:
 - a) full first and last names of Author(s);
 - b) full title of paper (in Polish and English);
 - c) full name of the institution the Author(s) is affiliated to;
 - d) scientific title, initial of first name and full last name of head of unit where the paper originated;
 - e) detailed address of Author(s);
 - f) abstract (between 200 and 250 words) in Polish and in English;
 - g) key words in Polish and in English.
6. The text of original and clinical papers should be organized in following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions. Abstracts (item 6f) should have

Wnioski. Analogiczną strukturę (Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski) powinno mieć wymienione w punkcie 6f streszczenie pracy.

7. Do pracy na osobnych stronach powinny być dołączone: piśmiennictwo, tabele, ryciny, podpisy pod ryciny.
8. Autorzy wykorzystujący materiały pochodzące z innych źródeł powinni uzyskać zgodę na wykorzystanie tych materiałów u autorów pracy i w wydawnictwie, w którym się one ukazały.

Piśmiennictwo

Powinno być ułożone w kolejności cytowań. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 30 pozycji, a w przypadku prac kazuistycznych – 15. Piśmiennictwo powinno zawierać wyłącznie pozycje opublikowane.

1. Przy opisach bibliograficznych artykułów z czasopism należy podać w kolejności: nazwisko autora wraz z inicjałem imienia (przy większej liczbie autorów należy podać tylko pierwszych trzech), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), strony, na których zaczyna się i kończy artykuł.
2. Opisy wydawnictw zwartych (książki) powinny zawierać w kolejności: nazwisko autora wraz z inicjałem imienia (przy większej liczbie autorów należy podać tylko pierwszych trzech), tytuł, oznaczenie kolejności wydania, nazwę wydawcy, miejsce i rok wydania. Przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „red.”.
3. Przy opisach rozdziałów książek należy podać w kolejności: autora rozdziału (przy większej liczbie autorów należy podać tylko pierwszych trzech), następnie po oznaczeniu „W:” autora/autorów (redaktora/redaktorów) książki, tytuł książki, oznaczenie części wydawniczej, nazwę wydawcy, miejsce i rok wydania, strony początku i końca artykułu.

Tabele

Tabele ponumerowane cyframi arabskimi należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach na oddzielnych stronach formatu A4.

Ryciny

Ryciny należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach, wykonanych czarnym lub kolorowym tuszem na białym papierze bądź techniką komputerową na drukarce laserowej albo w postaci zdjęć czarno-białych na lśniącym papierze. Ryciny należy ponumerować cyframi arabskimi. Tytuły rycin należy podać na osobnych stronach. Do wykresów należy dołączyć wykaz danych.

Nośniki komputerowe

Do maszynopisu należy dołączyć pracę na dysku CD-ROM/DVD-ROM w programie Word. Teksty i grafiki powinny tworzyć osobne zbiory.

Prawa autorskie

Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych – CD i innych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie bez zgody Wydawcy drukowanie streszczeń. Tytułem powyższego wykorzystania utworów Autorom nie są wypłacane honoraria.

a similar structure (Aim of paper, Material and methods, Results, Conclusions).

7. References, tables, figures and captions should be submitted on separate pages.
8. Authors quoting data from other sources should obtain permission to do so from respective authors and publishers.

References

References should be listed in the order of appearance. Number of references should not exceed 30 (original and review papers) or 15 (case reports). Only published papers should be referred to.

1. Bibliographic description of publications in journals should include in this order: name of author, initial letter of first name (only first three authors should be quoted), title of paper, abbreviated name of journal conforming to Index Medicus, year of publication, number of volume, first and last page.
2. Description of books should include in this order: name of author, initial letter of first name (only first three authors should be quoted), title, consecutive number of editions, name of publisher, place and year of publication. In the case of a collective work, the name of author responsible for entire publication is placed after the title of book and an abbreviation “red.” (editor).
3. Description of chapters in books should include in this order: author (only first three authors should be quoted) and title of chapter, then “W:”, then name of the editor/editors, title of book, name of publisher, place and year of publication, first and last page of the chapter.

Tables

Tables should be numbered using Arabic numerals and submitted on separate A4 pages in two copies.

Figures

Figures should be submitted in two copies, drawn using black or colored ink on white paper, drawn by hand or using a computer technique and a laser printer, or as black and white photos on shining paper. Figures should be numbered using Arabic numerals. Captions should be submitted on a separate page. Data sheets should be attached to graphs.

Electronic media

Typescript should be accompanied by a CD-ROM/DVD-ROM with complete manuscript saved using the Word format. Text and graphics should be saved as separate files.

Copyright

The editor acquires full copyright to published papers (including the right to print and to publish them using electronic media, such as CD and internet). Only printing of abstracts is permitted without consent of the editor. Authors do not receive any pay when their creations are used for this purpose.

Paweł Basta^{1,2}, Magdalena Dutsch-Wicherek², Marta Biedka²,
Krzysztof Koper², Paweł Mach³, Krystyna Gałązka⁴, Tomasz Basta²,
Michał Leśniak^{1,2}, Beata Śpiewankiewicz⁵, Łukasz Wicherek²

Received: 23.10.2012

Accepted: 15.11.2012

Published: 31.12.2012

Analiza porównawcza immunoreaktywności metalotioneiny w zaśniedzie groniastym i w doczesnej w zależności od zastosowanego leczenia – wyłącznie operacyjnego albo operacyjnego z uzupełniającą chemioterapią

The immunohistochemical analysis of metallothionein in complete hydatidiform mole and in decidual cells in correlation with the applied therapy of surgery alone or surgery followed by chemotherapy

Сравнительный анализ иммунореактивности металлотионеина при пузырном заносе и в децидуальной оболочке матки в зависимости от примененного лечения – исключительно операционного или операционного в сочетании с дополнительной химиотерапией

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej UJ CM w Krakowie

² Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego CM UMK w Bydgoszczy

³ Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Duisburg-Essen, Niemcy

⁴ Katedra Patomorfologii UJ CM w Krakowie

⁵ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Correspondence to: Dr hab. n. med. Łukasz Wicherek, prof. UMK, Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 99, 52 374 38 74, e-mail: mowicher@cyf-kr.edu.pl

Podziękowania

Pragniemy podziękować Profesorom Jerzemu Stelmachowowi oraz Antoniemu Baście za ich rady, konsultację i przyjazne słowa wsparcia.

Chcemy także wyrazić wdzięczność Dr. Zbigniewowi Pawłowiczowi za stworzenie warunków sprzyjających pracy badawczej oraz Christine Maisto i Dr. Magdalenie Dutsch-Wicherek za ich nieocenioną pomoc.

Niniejsza praca została sfinansowana ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, nr grantu 5921/B/P01/2010/38

Acknowledgements

We wish to thank Professors Jerzy Stelmachow and Antoni Basta for his advice, helpful discussions, and friendly words of support. We would also like to thank Dr. Zbigniew Pawłowicz for generating the conditions advantageous for research. Moreover, we would like to thank Christine Maisto and Dr. Magdalena Dutsch-Wicherek for their assistance.

This work was funded by the Polish Ministry of Science and Higher Education, grant number 5921/B/P01/2010/38

Streszczenie

Wprowadzenie: Obecność metalotioneiny w *endometrium* i doczesnej, czynnika antyapoptotycznego, jest związana z opornością na apoptozę zarówno komórek *endometrium*, jak i komórek doczesnej zależną od aktywności komórek układu odpornościowego. Celem niniejszego badania była ocena immunoreaktywności metalotioneiny w ogniskach zaśniedu u pacjentek leczonych wyłącznie operacyjnie i u chorych, u których dodatkowo zastosowano chemioterapię. **Metoda:** Analizowano immunoreaktywność metalotioneiny zarówno w komórkach trofoblastu,

jak i w komórkach błony doczesnej uzyskanych w wyniku łyżeczkowania jamy macicy przeprowadzonego z powodu rozpoznania ciąży zaśnadowej całkowitej. Pacjentki podzielono na dwie podgrupy: chorych, które wymagały dodatkowej chemioterapii po zabiegu operacyjnym, oraz chorych, u których takiego leczenia nie zastosowano. **Wyniki:** Stwierdzono statystycznie znamienne niższe poziomy immunoreaktywności metalotioneiny w obrębie komórek trofoblastu pochodzących od pacjentek z zaśnadem groniastym całkowitym leczonych wyłącznie operacyjnie w porównaniu z pacjentkami, u których leczenie operacyjne uzupełniono chemioterapią. **Wniosek:** Oporność na apoptozę może zależeć od wewnątrzkomórkowej obecności metalotioneiny, co prawdopodobnie ma wpływ na przebieg kliniczny zaśnadu groniastego.

Słowa kluczowe: metalotioneina, zaśniad groniasty całkowity, chemioterapia, *endometrium*, doczesna

Summary

Introduction: The presence of metallothionein in both the endometrium and decidua is associated with the resistance of both endometrial and decidual cells to immune-mediated apoptosis. Consequently, the aim of the present study has been to typify metallothionein immunoreactivity within the molar lesions of both the patients who were treated with surgery alone and those who were also given chemotherapy. **Methods:** We analyzed the immunoreactivity of metallothionein in both the trophoblast and decidual cells derived from patients on whom curettage was performed due to a diagnosis of complete molar pregnancy. These patients were then divided into two subgroups according to whether or not they required chemotherapy following the surgical procedure. **Results:** We observed a statistically significantly lower metallothionein immunoreactivity levels within the trophoblast cells derived from the complete hydatidiform mole patients who had had surgery alone in comparison to the levels found in those patients for whom surgery was followed by chemotherapy. **Conclusion:** Resistance to apoptosis linked with metallothionein intracellular immunoreactivity may influence the clinical course of hydatidiform mole.

Key words: metallothionein, complete hydatidiform mole, chemotherapy, decidua, endometrium

Содержание

Введение: Наличие металлотионеина в эндометрии и в децидуальной оболочке матки, антиапоптотического фактора, связано с резистентностью к апоптозу как клеток эндометрия, так и клеток децидуальной оболочки, зависящей от активности клеток иммунологической системы. Цель настоящего исследования – дать оценку иммунореактивности МТ в очагах пузырного заноса у пациенток, у которых применили исключительно операционное лечение, и тех, которых дополнительно подвергли химиотерапии. **Метод:** Анализировали иммунореактивность металлотионеина в клетках трофобласта, а также в клетках децидуальной оболочки, полученных в результате выскабливания полости матки, проведенного после диагностирования беременности при полном пузырном заносе. Пациенток определили в две подгруппы: больных, которые нуждались в дополнительной химиотерапии после хирургической операции, и больных, у которых такое лечение не применялось. **Результаты:** Констатировали статистически значимый более низкий уровень иммунореактивности металлотионеина в области клеток трофобласта, взятых у пациенток с полным пузырным заносом, у которых применили исключительно операционное лечение в сравнении с пациентками, у которых операционное лечение совместили с химиотерапией. **Вывод:** Резистентность к апоптозу может зависеть от внутриклеточного наличия металлотионеина, что вероятно влияет на клиническое течение пузырного заноса.

Ключевые слова: металлотионеин, полный пузырный занос, химиотерапия, эндометрий, децидуальная оболочка (матки)

WSTĘP

Pacjentki z zaśnadem groniastym całkowitym wymagają ścisłej obserwacji klinicznej przez pełny rok od rozpoznania, ponieważ w niektórych przypadkach konieczna jest uzupełniająca chemioterapia. Skuteczność chemioterapii jest ściśle związana ze stanem międzykomórkowego mikrośrodowiska nowotworu^(1,2). Jedną z istotnych zmian mikrośrodowiska na poziomie molekularnym określającą skuteczność chemioterapii stanowi oporność komórek nowotworowych na apoptozę.

INTRODUCTION

Patients with complete hydatidiform mole require precise clinical observation for a full year following diagnosis because some cases also need an application of chemotherapy. The effectiveness of the chemotherapy is closely linked to the status of the tumor microenvironment^(1,2). One of the important molecular changes in the microenvironment that determines the effectiveness of the chemotherapy is tumor-cell resistance to apoptosis. This phenomenon seems to be linked to the

Wydaje się, iż zjawisko to jest związane z obecnością metalotioneiny (MT) w cytoplazmie zarówno komórek nowotworowych, jak i komórek zrębu⁽³⁾, jako że ekspresję MT stwierdzono w obu rodzajach komórek⁽⁴⁻⁹⁾. Ponadto wiadomo, że silna ekspresja MT w komórkach raka jajnika wiąże się z opornością na chemioterapię na bazie pochodnych platyny⁽¹⁰⁾. To zjawisko oporności na apoptozę jest szczególnie ważne dla zachowania homeostazy w obrębie błony śluzowej macicy, gdzie komórki trofoblastu penetrują do błony doczesnej, ponieważ mikrośrodowisko *endometrium* jest zdominowane przez migrujące komórki układu odpornościowego. Właściwa równowaga między komórkami trofoblastu, doczesnej i komórkami odpornościowymi jest utrzymywana dzięki oporności komórek doczesnej i trofoblastu na apoptozę⁽¹¹⁻¹³⁾.

W poprzednim badaniu wykazaliśmy, że zarówno *endometrium*, jak i doczesna charakteryzują się ekspresją MT i że intensywność immunoreaktywności MT waha się zależnie od fazy cyklu miesięczkowego albo stadium rozwoju ciąży^(13,14). Dodatkowo ekspresję MT stwierdzono w komórkach trofoblastu^(11,12). Ie-Ming Shih zasugerował, że choć zaśniad groniasty może naciekać miejscowo i dawać przerzuty, to pod względem biologicznym stanowi jedynie nieprawidłowo rozwiniętą tkankę łożyskową, a nie nowotwór *sensu stricto*⁽¹⁵⁾. Niemniej jednak zasadniczy proces złośliwy obejmuje zarówno naciekanie podścieliska, jak i tworzenie przerzutów odległych, co oznacza, że niektóre pacjentki z zaśniadem groniastym całkowitym będą wymagały chemioterapii. Co więcej, rozwój zaśniadu groniastego wiąże się z aberracją chromosomalną w komórkach trofoblastu, jaka nie występuje w tych komórkach podczas ciąży prawidłowej⁽¹⁵⁾. Kim i wsp. stwierdzili, że ekspresja 213 różnych genów w komórkach trofoblastu u kobiet z zaśniadem jest odmienna od ekspresji tych samych genów w komórkach trofoblastu pobranych od kobiet z ciążą prawidłową⁽¹⁶⁾. Dla celów obecnego badania postanowiono przeanalizować interakcję między komórkami trofoblastu i komórkami układu odpornościowego, zależnie od rodzaju leczenia zastosowanego w danym przypadku – wyłącznie operacyjnego albo operacyjnego z uzupełniającą chemioterapią.

Celem obecnego badania było określenie immunoreaktywności zmian zaśniadowych u pacjentek leczonych wyłącznie operacyjnie oraz u chorych, u których dodatkowo zastosowano chemioterapię.

MATERIAŁ I METODA

PACJENTKI

Oceniane próbki tkanek uzyskano od 22 pacjentek, u których przeprowadzono lyżeczkowanie jamy macicy po rozpoznaniu całkowitego zaśniadu groniastego. Diagnozę postawiono na podstawie przezpochwowej ultrasonografii i poziomu β -HCG w osoczu ocenianego w pierwszym trymestrze ciąży [średnia wartość: 16 073 (\pm 16 515)],

presence of metallothionein (MT) within the cytoplasm of both the tumor and stromal cells⁽³⁾; indeed, MT expression has been found in both types of cells⁽⁴⁻⁹⁾. Moreover, it is well known that the strong expression of MT in ovarian cancer cells is associated with resistance to a platinum-based chemotherapy regime⁽¹⁰⁾. The phenomenon of resistance to apoptosis is especially important for homeostasis within the endometrium (where the trophoblast cells infiltrate the decidua since the endometrium microenvironment is dominated by infiltrating immune cells) – the proper balance between trophoblast, decidual, and immune cells is maintained by the resistance of decidual and trophoblast cells to apoptosis⁽¹¹⁻¹³⁾. In our previous study we demonstrated that both the endometrium and decidua are typified by the expression of metallothionein and that the intensity of MT immunoreactivity fluctuates according to the particular phase in the menstrual cycle or stage in the development of the pregnancy^(13,14). Additionally, MT expression has been found in trophoblast cells^(11,12). Ie-Ming Shih has posited that while hydatidiform moles may locally invade and metastasize, biologically they merely represent abnormally formed placental tissue and not true neoplasia⁽¹⁵⁾. In contrast, the fundamental malignant process comprises both the infiltration of the stroma and the formation of distinct metastases, and this means that some cases of complete hydatidiform mole will require chemotherapy. Furthermore, the development of hydatidiform mole is linked to a chromosomal aberration within trophoblast cells not present in these same cells during normal pregnancy⁽¹⁵⁾. Kim et al. have revealed that the gene expression for 213 different genes in the trophoblast cells of women with complete hydatidiform mole (CM) is quite different when compared with the same gene expression in the trophoblasts taken from women with normal pregnancies⁽¹⁶⁾. For the purposes of this study, then, we have decided to look at the interaction between immune and trophoblast cells, taking into account the type of therapy applied in each case: surgery alone or surgery followed by chemotherapy.

Consequently, the aim of the present study has been to typify the MT immunoreactivity within molar lesions in both the patients treated with surgery alone and those also given chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS

PATIENTS

The tissue samples evaluated in our study were obtained from 22 patients on whom curettage was performed following a diagnosis of complete molar pregnancy. The diagnosis was established based on transvaginal ultrasonography and on the levels of beta HCG serum observed during the first trimester of pregnancy [mean 16 073 (\pm 16 515)] and was confirmed through histopathological verification. The tissue samples were collected during

a dodatkowo potwierdzono w badaniu histopatologicznym. Próbkę tkanek pobierano podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie między listopadem 2006 a grudniem 2009 roku. Pacjenci dodatkowo podzielono na dwie podgrupy: chorych, które wymagały dodatkowej chemioterapii po zabiegu operacyjnym, oraz chorych, u których takiego leczenia nie zastosowano. U pacjentek wymagających uzupełniającej chemioterapii obserwowano wzrost poziomu β -HCG w osoczu po zabiegu. W ramach chemioterapii podawano metotreksat. W każdym przypadku uzyskano świadomą zgodę pacjentki, a przed samym badaniem także akceptację Komisji Etycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (DK/KB/CM/0031/447/2010).

IMMUNOHISTOCHEMIA

Analiza immunohistochemiczna została przeprowadzona w Zakładzie Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Po zbadaniu całego materiału tkankowego uzyskanego od wszystkich pacjentek przez wyłuszczenie (preparaty barwione hematoksyliną-eozyną przygotowane z materiału utrwalonego w sposób standardowy w roztworze formaliny i zatopionego w bloczkach parafinowych) wybierano reprezentatywny jeden bloczek parafinowy do dalszych badań immunohistochemicznych. W każdym przypadku skrawki o grubości 4 μ m obejmujące kosmki błony doczesnej i kosmki zaśniadu barwiono w celu uwidocznienia ekspresji MT. Wykorzystano mysie przeciwciała monoklonalne przeciw metalotioneinie [UC1MT] (ab 12228) (Abcam plc, 330, Cambridge Science Park, Cambridge, Wielka Brytania) w rozcieńczeniu 1:25, z zastosowaniem inkubacji próbek w temperaturze +4°C przez całą noc w komorze wilgotnej i pominięciem procedury ujawnienia antygenu (*unmasking*) zgodnie z instrukcją producenta. Analiza immunohistochemiczna była przeprowadzona ręcznie przy użyciu systemu wykrywania UltraVision LPValue (Thermo Scientific, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA). W celu uwidocznienia produktów reakcji wykorzystano AEC (3-amino-9-etylo-karbazol) jako chromogen (AEC Substrate Chromogen Ready-to-Use, DAKO, Dania) (zabarwienie produktu finalnego na kolor pomarańczowo-czerwony) albo DAB+chromogen (DAKO, Carpinteria, CA, USA) (zabarwienie złoto-brązowe produktu finalnego), używając przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Następnie stosowano barwienie kontrastowe skrawków hematoksyliną Meyera i zanurzano je w żelu glicerolowym. Dodatkowo wykorzystano próbkę tkanki z raka sutka jako pozytywną kontrolę dla MT. Wszystkie barwienia przeprowadzono zgodnie z tą samą procedurą, z pominięciem pierwotnej reakcji z przeciwciałem jako kontroli negatywnej.

Ekspresja MT (w cytoplazmie, z barwieniem jąder komórkowych lub bez ich barwienia) w komórkach doczesnej

surgical procedures performed in the Department of Gynecology, Obstetrics, and Oncology of the Jagiellonian University, Krakow, Poland between November, 2006 and December, 2009. The patients were additionally divided into two subgroups according to whether or not they had needed chemotherapy following the surgical procedure. An increase in the beta HCG serum level was observed following the surgical procedure in those patients who did require chemotherapy. For the chemotherapy methotrexate was used. The patient's consent was obtained in each case, and prior to the present study we also obtained the approval of the Jagiellonian University Ethical Committee for our research program (DK/KB/CM/0031/447/2010).

IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Immunohistochemical analysis was performed in the Department of Pathomorphology of the Jagiellonian University. After evaluating the entire curettage material (H&E stained slides made from the material routinely fixed in formalin solution and processed to paraffin blocks) from each case, the adequate single paraffin block was selected for further immunohistochemistry. For each case, four-micrometer slides that contained the deciduas and molar villi were stained to visualize the expression of MT. Mouse monoclonal [UC1MT] to metallothionein (ab 12228) (Abcam plc, 330 Cambridge Science Park, Cambridge, UK) was used in dilution 1:25, with incubation of the specimens at +4°C over night in the humidified chamber without an unmasking procedure according to the manufacturer's instruction. Immunohistochemistry was performed manually by the application of the UltraVision LPValue Detection System (Thermo Scientific, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA). Visualization of the reaction products was performed using AEC (3-amino-9-ethyl-carbazole) as a chromogen (AEC Substrate Chromogen Ready-to-Use, DAKO, Denmark) (orange-red color of the final product) or DAB+chromogen (DAKO, Carpinteria, CA, USA) (gold-brown color of the final product) for 10 min at room temperature. Sections were counterstained with Meyer's hematoxylin and mounted in glycergel. Furthermore, a breast cancer specimen was used as a positive control for MT. All stainings were done according to the same procedure, except that the primary antibody was omitted as a negative control. The MT expression (cytoplasmic with/without nuclear staining) in decidual cells and molar villi was analyzed by an experienced pathologist (G.K.). The degree of MT positivity was then evaluated semiquantitatively as a percentage of the overall number of MT-positive decidual and trophoblastic cells found in the entire specimen (at least 10 high power – obj. magn. $\times 40$ – fields), using the following scale: 0 – no reactivity, +1 – staining of up to 10% of the cells (usually weak cytoplasmic), +2 – expression in 11-30% of the cells (usually marked cytoplasmic,

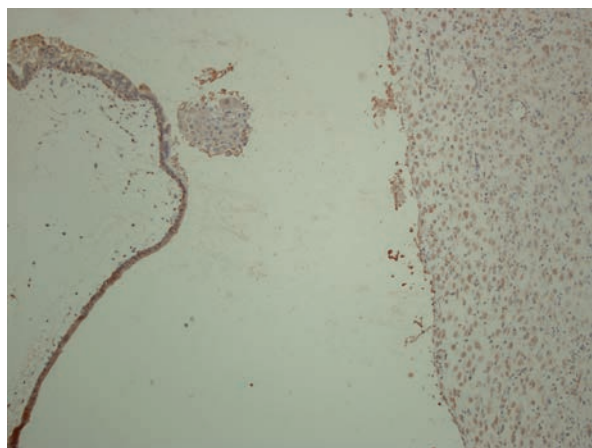
i w kosmkach zaśniadu była oceniana przez doświadczono-
nego patomorfologa (G.K.). Nasilenie ekspresji MT oce-
niano metodą półilościową jako odsetek komórek MT-
-dodatnich w stosunku do całkowitej liczby komórek
doczesnej i komórek trofoblastu widocznych w prepara-
cie (co najmniej 10 pól widzenia przy wysokim, 40-krot-
nym powiększeniu), z zastosowaniem następującej skali:
0 – brak reaktywności, +1 – wybarwienie do 10% komór-
rek (zwykle słabe zabarwienie cytoplazmy), +2 – ekspre-
sja w 11-30% komórek (zwykle wyraźne zabarwienie cyto-
plazmy, czasem także jąder), +3 – silna ekspresja obecna
w ponad 30% komórek.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Rozkład zmiennych w badanych grupach kobiet oceniany
testem Shapiro-Wilka wskazuje, że wyniki wszystkich ba-
danych odbiegały od normy. Znamienność statystyczną
różnic międzygrupowych oceniano testem Kruskala-Wal-
lisa z jednoczynnikową analizą wariancji i rangowaniem.
Tam, gdzie to możliwe, stosowano test U Manna-Whit-
neya. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono
przy wykorzystaniu oprogramowania Statistica 8.0. Za
próg znamienności statycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

Komórki trofoblastu MT-immunopoztywne stwierdzono
we wszystkich przypadkach zaśniadu groniastego całko-
witego (rys. 1-3), a statystycznie znamienne różnice zaob-
serwowano między poziomem immunoreaktywności MT



Rys. 1. Silna ekspresja MT w wielu komórkach, zarówno błony
doczesnej (prawa połowa zdjęcia), jak i komórek trofo-
blastycznych kosmka zaśniadu groniastego (lewa połowa
zdjęcia). Powiększenie 10×. Chromogen AEC

Fig. 1. Strong expression of MT in many cells of both decidua
(right half of the picture) and trophoblastic cells of the
molar villus (left half of the picture). Obj. magn. $\times 10$ (AEC
as chromogen)

sometimes also nuclear), +3 – high expression, in more
than 30% of the cells.

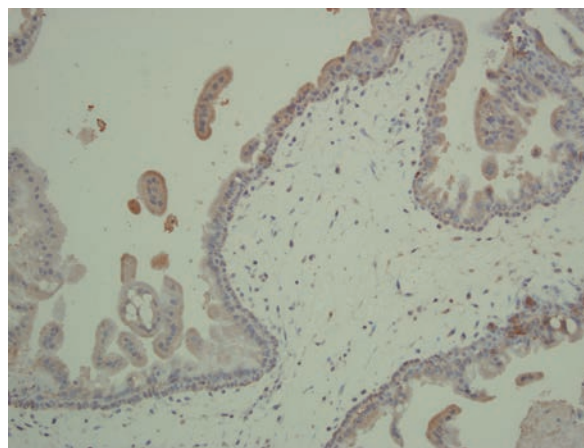
STATISTICAL ANALYSIS

The distribution of variables in the study groups of wom-
en checked with the use of the Shapiro-Wilk test showed
that each of the women was different from normal. The
statistical significance between the groups was deter-
mined by the Kruskal-Wallis test one-way analysis of
variance by ranks. The Mann-Whitney U test was then
used as applicable. All statistical analyses were carried
out with the Statistica 8.0 software program. A $p < 0.05$
was considered indicative of statistical significance.

RESULTS

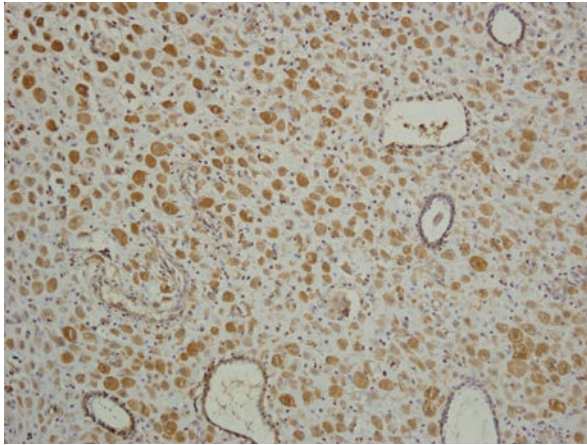
MT-immunopositive trophoblast cells were found in all
the cases of complete mole hydatidiform (figs. 1-3), and
statistically significant differences were observed between
the MT immunoreactivity levels within the molar lesions
of those patients who had undergone both the surgical
procedure and subsequent chemotherapy compared to
the levels found in those who had had only the surgery
(fig. 4).

MT-immunopositive decidual cells were discovered in all
the cases of complete mole hydatidiform (figs. 1, 5). We
did not, however, observe statistically significant differ-
ences between the MT-immunoreactivity levels in the de-
cidual cells of patients with complete mole who had had
surgery alone when compared with the levels found in the



Rys. 2. Słabo dodatni odczyn immunohistochemiczny MT ko-
mórek trofoblastycznych (silniejszy w warstwie pośred-
niej syncytiotrofoblastu niż w warstwie cytotrofoblastu)
w kosmku zaśniadu. Powiększenie 20×. Chromogen AEC

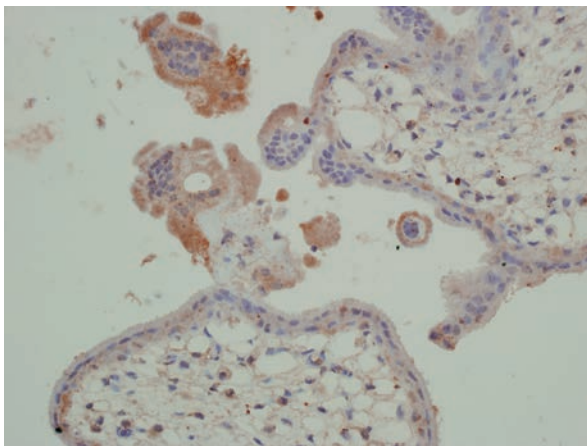
Fig. 2. Weak MT-immunopositivity of the trophoblastic cells
(stronger in intermediate/syncytiotrophoblast than in the
cytotrophoblast) of the molar villus. Obj. magn. $\times 20$ (AEC
as chromogen)



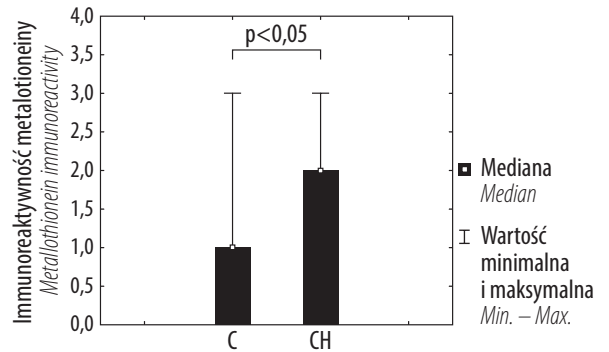
Rys. 3. Silna reakcja na MT w prawie wszystkich komórkach błony doczesnej. Powiększenie 10×. Chromogen DAB
Fig. 3. Strong reaction for MT in almost all decidual cells. Obj. magn. ×10 (DAB as chromogen)

w obrębie zmian zaśniadowych od pacjentek poddanych operacji i chemioterapii a poziomem immunoreaktywności stwierdzonym u osób leczonych wyłącznie chirurgicznie (rys. 4).

Komórki doczesnej MT-immunopoztywne wykryto we wszystkich przypadkach zaśniadu groniastego całkowitego (rys. 1, 5). Nie zaobserwowano jednak statystycznie znamiennych różnic między poziomem immunoreaktywności MT w komórkach doczesnej u pacjentek z zaśniadem całkowitym leczonych wyłącznie operacyjnie a poziomem stwierdzonym w komórkach pacjentek z zaśniadem całkowitym leczonych operacyjnie, a następnie chemioterapią (rys. 6).



Rys. 5. Umiarkowana ekspresja MT w komórkach trofoblastycznych. Powiększenie 60×. Chromogen AEC
Fig. 5. Moderate expression of MT in trophoblastic cells. Obj. magn. ×60 (AEC as chromogen)



Rys. 4. Poziom immunoreaktywności MT w ogniskach zaśniadu pacjentek leczonych zarówno operacyjnie, jak i chemioterapią (CH) w porównaniu z poziomem stwierdzonym u pacjentek leczonych wyłącznie operacyjnie (C)

Fig. 4. MT immunoreactivity levels within the molar lesions of patients who underwent both the surgical procedure and subsequent chemotherapy (CH) compared to the levels found in patients who underwent surgery alone (C)

cells of the complete mole patients who had had surgery followed by chemotherapy (fig. 6).

DISCUSSION

In our study we observed a statistically significantly lower MT immunoreactivity level within the trophoblast cells derived from the patients who were treated for complete hydatidiform mole with surgery alone in comparison to those patients for whom chemotherapy was needed following the surgery.

To our knowledge, this is the first investigation to focus on the immunoreactivity levels of MT within hydatidiform mole and decidual cells in light of the subsequent need of the patient for adjuvant chemotherapy.

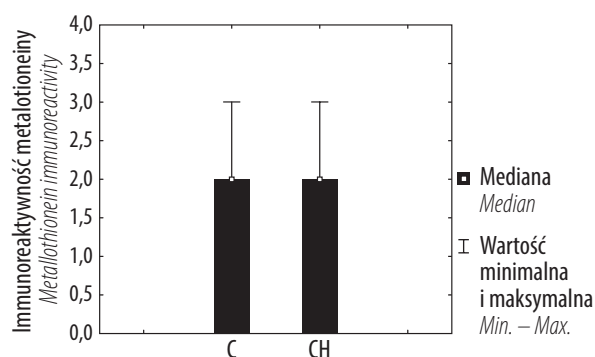
Metallothionein is a well-known cysteine-rich protein involved in the protection of MT-positive cells against apoptosis. MT intracellular immunoreactivity was observed in both the endometrium and decidua of all the patients. Furthermore, the MT endometrial immunoreactivity levels were found to fluctuate according to the particular phase of the menstrual cycle⁽¹³⁾. In our previous study we postulated that the presence of MT in both the endometrium and decidua is linked with resistance to immune-mediated apoptosis. As the MT immunoreactivity level fluctuates in response to the different menstrual cycle phases, the immune cell infiltration within the endometrium also changes. During the implantation process, the homeostasis of the decidua and the endometrium is regulated by the interaction of trophoblast, endometrium, and immune cells. Molecular changes such as MT fluctuation secure an adequate level of resistance to immune-mediated apoptosis in both trophoblast and decidual cells. The proper course of this interaction among

OMÓWIENIE

W badaniu stwierdzono statystycznie znacznie niższy poziom immunoreaktywności MT w komórkach trofoblastu pobranych od pacjentek leczonych z powodu zaśnięcia goniastego całkowitego wyłącznie operacyjnie w porównaniu z osobami, u których po operacji konieczne było dodatkowe włączenie chemioterapii.

Według wiedzy autorów jest to pierwsze badanie dotyczące korelacji między poziomem immunoreaktywności MT w komórkach zaśnięcia goniastego i w komórkach doczesnej a koniecznością późniejszego zastosowania uzupełniającej chemioterapii u danej pacjentki.

Metalotioneina jest ogólnie znanym białkiem bogatym w cysteinę, biorącym udział w ochronie komórek MT-dodatnich przed apoptozą. Wewnątrzkomórkową immunoreaktywność na MT stwierdzono zarówno w błonie śluzowej macicy, jak i w błonie doczesnej u wszystkich pacjentek. Wykazano poza tym, że poziom immunoreaktywności MT w *endometrium* zmienia się zgodnie z fazą cyklu menstruacyjnego⁽¹³⁾. W poprzednim badaniu autorzy sugerowali, że obecność MT zarówno w błonie śluzowej macicy, jak i w błonie doczesnej wiąże się z opornością na apoptozę zależną od czynników immunologicznych. Jako że immunoreaktywność MT jest różna w różnych fazach cyklu menstruacyjnego, nasilenie nacieku komórek immunologicznych w obrębie błony śluzowej macicy także podlega zmianom. W czasie procesu implantacji homeostaza błony doczesnej i błony śluzowej macicy zależy od interakcji między trofoblastem, *endometrium* i komórkami immunologicznymi. Zmiany na poziomie molekularnym, np. wahania ekspresji MT, zapewniają odpowiedni stopień odporności na apoptozę zależną od czynników immunologicznych zarówno komórkom trofoblastu, jak i komórkom błony doczesnej. Właściwy przebieg tej interakcji między komórkami trofoblastu, doczesnej i układu odpornościowego ma kluczowe znaczenie dla rozwoju prawidłowej ciąży. Jednak podczas implantacji komórek trofoblastu w ognisku zaśnięcia równowaga między apoptozą i regulacją procesów proliferacji zostaje zaburzona zarówno w komórkach trofoblastu, jak i w komórkach *endometrium*. Ekspresja cząsteczki anty-apoptotycznej Bcl-2 jest silniejsza w komórkach trofoblastu w ognisku zaśnięcia niż w prawidłowych komórkach trofoblastu. Podobnie ekspresja EGFR (receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu), związanego z proliferacją komórkową, była silniejsza w komórkach trofoblastu pochodzących od kobiet z zaśnięciem goniastym niż w komórkach trofoblastu kobiet będących w pierwszym trymestrze prawidłowej ciąży⁽¹⁷⁾. Co więcej, ekspresja pro-apoptotycznego białka, np. p53 – silnie wyrażona w prawidłowych trofoblastach – była prawie niewykrywalna w trofoblastach pochodzących z ognisk zaśnięcia⁽¹⁷⁾. Najbardziej zauważalnymi komórkami układu immunologicznego naciekającymi błonę doczesną były komórki NK (*natural killer*), zawierające w cytoplazmie granzym B,



Rys. 6. Różnice w poziomie immunoreaktywności MT między komórkami błony doczesnej u pacjentek z zaśnięciem goniastym całkowitym leczonych wyłącznie operacyjnie (C) w porównaniu z pacjentkami z zaśnięciem całkowitym leczonych operacyjnie, a następnie chemioterapią (CH)

Fig. 6. The differences between the MT immunoreactivity levels in the decidual cells of patients with complete mole who underwent surgery alone (C) compared with the levels of those with complete mole who underwent surgery followed by chemotherapy (CH)

trophoblast, decidual, and immune cells is crucial for the development of normal pregnancy. However, during the implantation of trophoblast cells in molar lesion the balance between apoptosis and the regulation of the proliferation processes is disturbed in both the trophoblast cells and the endometrium. Bcl-2 (anti-apoptotic molecule) expression, however, was found to be stronger in the trophoblast cells of the molar lesion than in normal trophoblast cells. Similarly, the EGFR (epidermal growth factor receptor), which is linked with cell proliferation, was higher in the trophoblasts taken from women with CM than in the trophoblasts derived from women experiencing normal first-trimester pregnancies⁽¹⁷⁾. Moreover, while the expression of a pro-apoptotic protein such as p53 was marked within normal trophoblasts, it was almost undetectable within the trophoblasts of the molar lesion⁽¹⁷⁾. The most prominent cells within the immune cell infiltration into the decidua are NK cells which contain cytoplasm granzyme B, a strong activator of apoptosis in effector cells. The trophoblast cells in molar lesions may evade immune cell control through the expression of PI-9 which is an inhibitor of granzyme B⁽¹⁸⁾. Ma et al. have recently performed proteomic analysis on complete hydatidiform mole tissue, demonstrating that the malignant transformation of hydatidiform mole is linked to changes in the protein profile. They observed 32 different spots in proteomic analysis (comprising trophoblast cells derived from both patients with molar and those with normal pregnancies); represented were groups of proteins such as cytoskeletal protein, stress-associated proteins, apoptosis-associated proteins, and proteins that are involved in signal transduction as well as cell

silny aktywator apoptozy w komórkach efektorowych. Komórki trofoblastu w ogniskach zaśniadu mogą unikać kontroli ze strony komórek immunologicznych dzięki ekspresji PI-9 – inhibitora dla granzymu B⁽¹⁸⁾. Ma i wsp. w niedawno przeprowadzonej analizie proteomicznej tkanki zaśniadu groniastego całkowitego stwierdzili, że transformacja złośliwa zaśniadu groniastego wiąże się ze zmianami profilu białkowego komórek. Zaobserwowali 32 różne miejsca w analizie proteomicznej (obejmującej komórki trofoblastu pochodzące od pacjentek zarówno z zaśniadem, jak i z ciążą prawidłową); znalazły się tu grupy takich białek, jak białka cytoszkieletu, białka stresowe, białka związane z apoptozą i białka uczestniczące w transdukcji sygnałów, a także w proliferacji i różnicowaniu komórek⁽¹⁹⁾. Dodatkowo Chan i wsp. wykazali, że p-Stat3-Ser (727) [aktywator transkrypcji (Stat)3], biorący udział w regulacji apoptozy i w rozwoju zaśniadu groniastego, również może stanowić marker rozwoju inwazyjnego fenotypu zaśniadu groniastego⁽²⁰⁾. Jeśli rozwinię się taki fenotyp inwazyjny, pacjentka będzie wymagała chemioterapii, jak to zaobserwowano w przypadku raka jajnika, w zależnościach między zastosowanym leczeniem i stanem mikrośrodowiska nowotworu⁽²¹⁻²⁴⁾, a także w ciąży zaśniadowej⁽²⁵⁾. W niniejszym badaniu stwierdzono, że poziom immunoreaktywności MT był wyższy u pacjentek, które wymagały chemioterapii po operacji, niż u pacjentek wymagających wyłącznie leczenia operacyjnego. Nie jest to wynik zaskakujący, jeśli uwzględni się ww. zależność między ekspresją MT i odpornością na apoptozę.

WNIOSEK

Oporność na apoptozę może zależeć od wewnątrzkomórkowej obecności metalotioneiny, co prawdopodobnie ma wpływ na przebieg kliniczny zaśniadu groniastego.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Chen R., Alvero A.B., Silasi D.A., Mor G.: Inflammation, cancer and chemoresistance: taking advantage of the toll-like receptor signaling pathway. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 57: 93-107.
- Garnett C.T., Schlom J., Hodge J.W.: Combination of docetaxel and recombinant vaccine enhances T-cell responses and antitumor activity: effects of docetaxel on immune enhancement. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 3536-3544.
- Kondo Y., Rusnak J.M., Hoyt D.G. i wsp.: Enhanced apoptosis in metallothionein null cells. *Mol. Pharmacol.* 1997; 52: 195-201.
- Dutsch-Wicherek M., Popiela T.J., Klimek M. i wsp.: Metallothionein stroma reaction in tumor adjacent healthy tissue in head and neck squamous cell carcinoma and breast adenocarcinoma. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005; 26: 567-574.
- Popiela T.J., Klimek M., Wicherek L. i wsp.: The characterization of the exposure to immune mediated apoptosis and the regulation of immune cytotoxic activity in the environment of a neoplasm and in decidua. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006; 27: 779-785.
- proliferation and differentiation⁽¹⁹⁾. Moreover, Chan et al. have demonstrated that p-Stat3-Ser (727) [activator of transcription (Stat)3], which is involved in the regulation of apoptosis and molar lesion development, may also be a marker for the development of the invasive phenotype of hydatidiform mole⁽²⁰⁾. If this invasive phenotype does develop, the patient will need chemotherapy, as it was observed in ovarian cancer and relationship between applied therapy and status of tumor microenvironment⁽²¹⁻²⁴⁾, and in molar pregnancy⁽²⁵⁾. In our study we have found that the MT immunoreactivity levels were higher in those patients who required chemotherapy after surgery than in those patients who needed surgery alone. This is not surprising given that the resistance to apoptosis was more strongly indicated.

CONCLUSION

Resistance to apoptosis linked with MT intracellular immunoreactivity may influence the clinical course of hydatidiform mole.

- Popiela T.J., Rudnicka-Sosin L., Dutsch-Wicherek M. i wsp.: The metallothionein and RCAS1 expression analysis in breast cancer and adjacent tissue regarding the immune cells presence and their activity. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006; 27: 786-794.
- Dutsch-Wicherek M.: RCAS1, MT, and vimentin as potential markers of tumor microenvironment remodeling. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63: 181-188.
- Dutsch-Wicherek M., Tomaszewska R., Strek P. i wsp.: The analysis of RCAS1 and DFF-45 expression in nasal polyps with respect to immune cells infiltration. *BMC Immunol.* 2006; 7: 4.
- Dutsch-Wicherek M., Sikora J., Tomaszewska R.: The possible biological role of metallothionein in apoptosis. *Front. Biosci.* 2008; 13: 4029-4038.
- Surowiak P., Materna V., Maciejczyk A. i wsp.: Nuclear metallothionein expression correlates with cisplatin resistance of ovarian cancer cells and poor clinical outcome. *Virchows Arch.* 2007; 450: 279-285.
- Wicherek L., Galazka K., Lazar A.: Analysis of metallothionein, RCAS1 immunoreactivity regarding immune cell concentration in the endometrium and tubal mucosa in ectopic pregnancy during the course of tubal rupture. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008; 65: 52-61.
- Wicherek L., Galazka K., Popiela T.J. i wsp.: Metallothionein expression and infiltration of cytotoxic lymphocytes in uterine and tubal implantation sites. *J. Reprod. Immunol.* 2006; 70: 119-131.
- Wicherek L., Popiela T.J., Galazka K. i wsp.: Metallothionein and RCAS1 expression in comparison to immunological cells activity in endometriosis, endometrial adenocarcinoma and endometrium according to menstrual cycle changes. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 622-630.
- Klimek M., Wicherek L., Galazka K. i wsp.: Cycle dependent expression of endometrial metallothionein. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005; 26: 663-666.
- Shih IeM., Kurman R.J.: Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr. Mol. Med.* 2002; 2: 1-12.
- Kim S.J., Lee S.Y., Lee C. i wsp.: Differential expression profiling of genes in a complete hydatidiform mole using cDNA microarray analysis. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 654-660.

17. Hussein M.R.: Analysis of p53, BCL-2 and epidermal growth factor receptor protein expression in the partial and complete hydatidiform moles. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 87: 63-69.
18. Buzza M.S., Hosking P., Bird P.I.: The granzyme B inhibitor, PI-9, is differentially expressed during placental development and up-regulated in hydatidiform moles. *Placenta* 2006; 27: 62-69.
19. Ma L., Xiang Y., Zhao J. i wsp.: Comparative proteomic analysis between benign and malignant-transformed hydatidiform mole. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 623-628.
20. Chan H.Y., Siu M.K., Zhang H.J. i wsp.: Activated Stat3 expression in gestational trophoblastic disease: correlation with clinicopathological parameters and apoptotic indices. *Histopathology* 2008; 53: 139-146.
21. Wicherek L., Jozwicki W., Windorbska W. i wsp.: Analysis of Treg cell population alterations in the peripheral blood of patients treated surgically for ovarian cancer – a preliminary report. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 444-450.
22. Basta P., Gałązka K., Stasienko E. i wsp.: Analiza immunoreaktywności antygenów B7H4 i HLA-G w ognisku wznowy raka jajnika i jego mikrośrodowisku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 9-17.
23. Wicherek Ł., Windorbska W., Wiśniewski M. i wsp.: Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part I. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 38-45.
24. Wicherek Ł., Windorbska W., Wiśniewski M. i wsp.: Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part II. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 46-60.
25. Wicherek L., Basta P., Wertel I. i wsp.: Analysis of RCAS1 immunoreactivity within hydatidiform mole cells and decidua cells according to the applied therapeutic strategy: surgery or surgery followed by chemotherapy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012; 73: 106-112.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Janusz Menkiszak¹, Anita Chudecka-Głaz¹, Ryszard Bedner¹,
Jacek Gronwald², Małgorzata Wężowska¹, Zbigniew Kojs³,
Izabella Rzepka-Górska¹

Received: 22.11.2012

Accepted: 11.12.2012

Published: 31.12.2012

Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu płciowego stwierdzone u pacjentek nosicielek mutacji konstytucyjnych genu *BRCA1* poddanych operacjom profilaktycznym usunięcia przydatków

Genital malignant tumors and precancerous conditions in female carriers of constitutional *BRCA1* gene mutations undergoing prophylactic adnexectomy

Злокачественные опухоли и предраковые состояния полового органа, диагностированные у пациенток-носителей конституциональных мутаций гена *BRCA1*, подвергнутых профилактическим операциям аднексэктомии

¹ Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie. Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Janusz Menkiszak

² Zakład Genetyki i Patomorfologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych. Kierownik Zakładu i Centrum: prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Urbański

Correspondence to: Dr hab. n. med. Janusz Menkiszak, Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, SPSK-2, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel.: 91 466 13 32, e-mail: nbz@list.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Cel pracy: Ocena występowania nowotworów złośliwych i stanów przedrakowych narządu płciowego stwierdzanych u pacjentek podczas operacji profilaktycznej PBSO/RRSO. **Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 209 pacjentek, nosicielek jednej z trzech typowych dla populacji polskiej mutacji genu *BRCA1* (5382insC, 4153delA i C61G), które poddały się operacji profilaktycznej narządu płciowego PBSO/RRSO. Zabieg został wykonany u pacjentek, u których nie stwierdzano żadnych objawów ze strony narządu płciowego i zmian w badaniach diagnostycznych. Operacje przeprowadzono w okresie ponad 11 lat (od 15.09.1999 do 31.12.2010 r.). W ocenie nowotworów złośliwych i stanów przedrakowych analizowano liczbę i rodzaj ujawnianych zmian, a także wiek pacjentek w momencie postawienia diagnozy w porównaniu z wiekiem wszystkich kobiet z grupy badanej. Oceniono dane onkologiczne, w tym stopień zaawansowania klinicznego, rozpoznanie histopatologiczne, typ histologiczny, stopień morfologicznej złośliwości w powiązaniu z rodzajem mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1*. Potrzebę przeprowadzenia operacji zaakceptowało 81,96% (209/255) pacjentek. Średni czas od wyrażenia zgody przez pacjentkę do wykonania zabiegu operacyjnego wyniósł 13,27 miesiąca (mediana 4 miesiące). Wiek kobiet w chwili poddania się operacji profilaktycznej wynosił średnio 48,21 roku (mediana 49 lat). Podczas operacji w 88,99% (185/209) przypadków oprócz jajników i jajowodów usunięto również trzon macicy z pozostawieniem szyjki lub całą macicę. W 42,11% (88/209) przypadków pacjentki były uprzednio operowane i leczone z powodu nowotworów złośliwych, w 40,67% (85/209) – z powodu raka gruczołu piersiowego. **Wyniki:** W badaniu histopatologicznym usuniętych narządów

plciowych stwierdzono następujące patologie onkologiczne: 8 przypadków bezobjawowego raka jajnika, 2 przypadki pierwotnego raka otrzewnej, 2 przypadki pierwotnego raka jajowodu (12/209 – 5,74%). Sześć raków jajnika było w I, a 2 w II stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Ujawniono jeden przypadek bezobjawowego raka *endometrium* i raka szyjki macicy oraz jeden przypadek CIN3 (*ca in situ*) szyjki macicy. U 8,13% (17/209) pacjentek stwierdzono neoplazję śródnałonkową (dysplazję) w jajowodach. W sumie w całej grupie wykryto 7,18% (15/209) wczesnych postaci nowotworów złośliwych. Większość – 73% (11/15) – raków była bardzo nisko zróżnicowana (G3), o typie surowiczym. Nie ujawniono żadnego raka w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO. Wśród pacjentek z nowotworami złośliwymi i stanami przedrakowymi przeważała mutacja *insC5382* (62,5%). Tylko jeden przypadek raka zdiagnozowano przed 45. rokiem życia – 6,67% (1/15). **Wnioski:** 1) Operacja profilaktyczna pozwala na wykrycie wczesnych (wg FIGO) postaci nowotworów złośliwych u pacjentek nosicielek mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1*. 2) Operacja profilaktyczna narządu płciowego kobiet nosicielek mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1* jest efektywną metodą wykrywania bezobjawowych postaci nowotworów złośliwych tego narządu. 3) Neoplazja śródnałonkowa (dysplazja) w jajowodach stanowi jest dość często stwierdzaną patologią podczas operacji profilaktycznych u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1*. 4) Decyzję o zakresie operacji profilaktycznej narządu płciowego należy podejmować indywidualnie.

Słowa kluczowe: PBSO, RRSO, *BRCA1*, raki bezobjawowe, rak jajnika, rak jajowodu, rak otrzewnej, neoplazja śródnałonkowa

Summary

Aim of paper: Assessment of incidence of genital malignant tumors and precancerous conditions in females undergoing prophylactic PBSO/RRSO surgery (prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy/risk reducing salpingo-oophorectomy). **Material and methods:** Study population consisted of 209 women affected with one of three *BRCA1* gene mutations most common in the Polish population (5382insC, 4153delA and C61G), undergoing prophylactic genital resection. Procedures were performed in asymptomatic patients and unremarkable findings in ancillary diagnostic tests. Surgeries have been performed over 11 years (since 15.09.1999 thru 31.12.2010). Analysis included number and type of malignant tumors and precancerous conditions detected at surgery as well as patients' age at the time of diagnosis, compared with mean age of all patients in the study group. Assessed parameters included oncologic data, e.g. clinical stage, histological diagnosis, histological type and morphological malignancy grade correlated with type of constitutional mutation of the *BRCA1* gene. Suggested surgery has been accepted by 81.96% (209/255) of the patients. Mean interval between consent for surgery and its execution was 13.27 months (median 4 months). Mean patients' age at the time of preventive surgery was 48.21 years (median 49 years). In 88.99% of the cases (185/209) adnexectomy was expanded to include the uterine corpus (sparing of the cervix) or the entire uterus. Positive history of oncologic surgery was obtained in 42.11% of the cases (88/209), thereof 40.67% (85/209) operated on due to breast cancer. **Results:** Histological study of surgical specimens revealed the following oncologic conditions: 8 cases of asymptomatic ovarian cancer, 2 cases of primary peritoneal cancer and 2 cases of primary fallopian tube cancer (12/209 – 5.74%). Thereof, 6 ovarian cancers were at FIGO stage I and 2 at FIGO stage II. One case of asymptomatic endometrial cancer and one case of CIN3 (*carcinoma in situ*) cervical cancer was detected. Intraepithelial neoplasia (dysplasia) within the fallopian tubes was detected in 8.13% (17/209) of the patients. Overall, early forms of malignant tumors were detected in 7.18% (15/209) of the patients. Most cancers (73%; 11/15) were poorly differentiated (G3) of the serous type. No cases of FIGO stage III and IV disease were noticed. Most patients (62.5%) with malignant tumors and precancerous conditions harbored the *insC5382* mutation. Only a single case of cancer has been diagnosed in a patient under 45 – 6.67% (1/15). **Conclusions:** 1) Prophylactic surgery enables detection of early clinical stages of malignant tumors in female carriers of constitutional mutations of the *BRCA1* gene. 2) Preventive genital resection in female carriers of *BRCA1* gene mutations is an effective way to detect asymptomatic forms of genital malignancy. 3) Fallopian tube intraepithelial neoplasia (dysplasia) is a relatively frequent condition seen at preventive surgery in *BRCA1* gene mutation carriers. 4) Scope of preventive genital tract resection must be tailored depending on individual patient's situation.

Key words: prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy, risk reducing salpingo-oophorectomy, *BRCA1*, asymptomatic cancers, ovarian cancer, tubal cancer, peritoneal cancer, intraepithelial neoplasia

Содержание

Цель работы: Оценка возникновения злокачественных опухолей и предраковых состояний полового органа, обнаруживаемых у пациенток в ходе профилактической операции PBSO/RRSO. **Материал и методы:** В испытываемую группу включили 209 пациенток, носителей одной из трех типичных для польской популяции мутаций гена *BRCA1* (5382insC, 4153delA и C61G), которых подвергли профилактической операции полового органа PBSO/RRSO. Операции произвели у пациенток, у которых не отметили каких-либо симптомов со стороны полового органа и изменений в диагностических исследованиях. Операции производили в течение более 11 лет

(с 15.09.1999 по 31.12.2010 г.). Составляя оценку злокачественных опухолей и предраковых состояний анализировали количество и тип выявленных изменений, а также возраст пациенток в момент диагностирования в сопоставлении с возрастом всех женщин испытываемой группы. Оценивали онкологические данные, в том числе стадию клинического развития, гистопатологический диагноз, гистопатологический тип, степень морфологической злокачественности во взаимосвязи с видом конституциональной мутации гена *BRCA1*. Необходимость провести операции одобрили 81,96% (209/255) пациенток. Промежуток времени с момента дачи согласия на операцию до ее произведения составил в среднем 13,27 месяцев (медиана 4 месяца). Средний возраст женщин в момент проведения профилактической операции составил 48,21 года (медиана 49 лет). В ходе операций в 88,99% (185/209) случаев кроме яичников и маточных труб удалили также тело матки, оставив при этом шейку или целую матку. В 42,11% (88/209) случаев пациентки в прошлом подвергались операциям злокачественных опухолей и последующей терапии, в 40,67% (85/209) – причиной операции был рак молочной железы. **Результаты:** Гистопатологическим исследованием удаленных половых органов выявили следующие онкологические патологии: 8 случаев бессимптомного рака яичника, 2 случая первичного перитонеального рака, 2 случая первичного рака маточной трубы (12/209 – 5,74%). Шесть случаев рака яичника было в I, а 2 во II стадии клинического развития по системе ФИГО (*FIGO staging*). Выявили один случай бессимптомного рака эндометрия и рака шейки матки, а также один случай CIN3 (*ca in situ*) шейки матки. У 8,13% (17/209) пациенток констатировали интраэпителиальную неоплазию (дисплазию) в маточных трубах. В общей сложности во всей группе выявили 7,18% (15/209) ранних стадий злокачественных опухолей. Большинство – 73% (11/15) – раковых состояний с низкой степенью дифференциации (G3), серозного типа. Не обнаружили ни одного случая рака в III или IV стадии по ФИГО. Среди пациенток со злокачественными опухолями и предраковыми состояниями преобладала мутация *insC5382* (62,5%). Один лишь случай рака диагностировали в возрасте моложе 45 – 6,67% (1/15). **Выводы:** 1) Профилактическая хирургия позволяет выявить ранние (по системе ФИГО) стадии злокачественных опухолей у пациенток – носителей конституциональной мутации гена *BRCA1*. 2) Профилактическая хирургия полового органа у женщин – носителей конституциональной мутации гена *BRCA1* является эффективным методом выявления бессимптомных форм злокачественных опухолей этого органа. 3) Интраэпителиальная неоплазия (дисплазия) в маточных трубах относится к патологии достаточно часто обнаруживаемой в ходе профилактических операций у пациенток – носителей мутации гена *BRCA1*. 4) Решение об объеме профилактической операции полового органа следует принимать в индивидуальном порядке.

Ключевые слова: PBSO, RRSO, *BRCA1*, бессимптомный рак, рак яичника, рак маточной трубы, перитонеальный рак, интраэпителиальная неоплазия

WSTĘP

Zadnego kraju na świecie nie stać na objęcie onkologicznymi badaniami profilaktycznymi w kierunku raka jajnika/jajowodu całych populacji. W zasięgu możliwości jest jednak tworzenie i otaczanie kompleksową opieką grup zwiększonego ryzyka onkologicznego. Jednym z uznanych kryteriów tworzenia takich grup jest ocena podłoża molekularnego tego ryzyka. Niestety, znane zachowawcze metody opieki nad taką grupą są mało skuteczne⁽¹⁻³⁾.

Nie ma obecnie sprawdzonych metod wykrywania wczesnych postaci raka jajnika^(2,4-7). Badania przesiewowe w grupie nosicielek mutacji genów *BRCA1/2* są nieefektywne^(2,8-11) i prowadzą do licznych niepotrzebnych interwencji zabiegowych⁽³⁾.

Aktualnie jedną z opcji przedstawianych pacjentkom nosicielkom mutacji genów *BRCA* jest propozycja operacji profilaktycznej, która w piśmiennictwie światowym określana jest jako PBSO – *prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy* lub RRSO – *risk-reducing salpingo-oophorectomy*. Na obecnym etapie wiedzy postępowanie to uznaje się za „złoty standard”⁽¹²⁻¹⁴⁾.

INTRODUCTION

No country worldwide can afford encompassing whole populations by oncologic screening aiming at early detection of ovarian cancer or fallopian tube cancer. Nevertheless, entirely within reach is identification of high-risk groups and comprehensive care thereof. An accepted criterion for identification of such patients is screening for molecular indices of this enhanced risk. Unfortunately, available conservative management of these groups proved ineffective⁽¹⁻³⁾.

Currently, there are no reliable techniques detecting early clinical forms of ovarian cancer^(2,4-7). Screening studies among female carriers of *BRCA1/2* gene mutations are ineffective^(2,8-11) and lead to many unnecessary surgical interventions⁽³⁾.

At present, one of the options presented to patients harboring *BRCA* gene mutations is prophylactic surgery, defined in the worldwide literature as PBSO – *prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy* or RRSO – *risk-reducing salpingo-oophorectomy*. Currently, this is considered “golden standard” in the management of these patients⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Operacje profilaktyczne narządu płciowego kobiet były wykonywane na świecie długo przed erą badań molekularnych. Pierwszą operację usunięcia jajników i jajowodów jako formę prewencji raka gruczołu piersiowego przeprowadził niemiecki chirurg Schinizer w 1889 roku. Kolejne doniesienia na ten temat ukazywały się w piśmiennictwie w latach 1896, 1968 i 1988 – w ostatnim z wymienionych Brinton i wsp. opublikowali dane sugerujące, że profilaktyczne usunięcie jajników może być efektywną procedurą w redukcji ryzyka raka piersi u kobiet z rodzinną historią tej choroby⁽¹⁵⁾.

Autorzy prac wykazywali i wykazują skuteczność tych operacji w profilaktyce i wykrywaniu postaci bezobjawowych nowotworów złośliwych⁽¹⁶⁻²¹⁾, a także w zapobieganiu rakom jajnika, jajowodu i gruczołu piersiowego⁽²²⁻²⁷⁾. Pojawiają się również informacje o zmniejszeniu śmiertelności wśród operowanych pacjentek⁽¹⁸⁾.

Oczywiście każda ingerencja w ludzki system homeostazy niesie ze sobą zjawiska negatywne. Wypadnięcie funkcji hormonalnej kobiety wcześniej niż z powodów fizjologicznych pociąga za sobą szereg powikłań⁽²⁸⁾ – zwiększa ryzyko choroby wieńcowej serca i chorób zakrzepowo-zatorowych⁽¹⁴⁾, osteoporozy⁽²⁹⁾, a także ryzyko choroby Parkinsona⁽³⁰⁾ i demencji⁽³¹⁾.

Publikowane są również dane o zwiększonej śmiertelności ogólnej wśród pacjentek po usunięciu jajników, szczególnie wykonanym przed 45. rokiem życia, które to pacjentki z różnych przyczyn nie mogły zastosować hormonalnej terapii zastępczej. Autorzy tych doniesień nie są jednak do końca pewni, czy istnieje bezpośredni związek przyczynowy między śmiercią pacjentki a przeprowadzoną operacją⁽³²⁾.

Badacze przyznają, że po usunięciu jajników i jajowodów zmniejsza się śmiertelność z powodu raka piersi i jajnika, ale zwiększa z powodu raka płuc, choroby wieńcowej serca i udarów⁽³³⁾. Co istotne, powyższe prace dotyczyły populacji ogólnej, a nie bezpośrednio nosicielek mutacji genów *BRCA1/2*.

Hormonalna terapia zastępcza stosowana u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1/2* jest od lat gorąco dyskutowana^(6,14,19,25,34-36).

Bardzo istotne są aspekty psychologiczne operacji profilaktycznych.

Według najnowszych badań kanadyjskich większość pacjentek po takich operacjach nie stwierdza u siebie psychicznego i fizycznego pogorszenia zdrowia i jakości życia⁽³⁷⁾. Wyniki te są zgodne z opublikowanymi wcześniej danymi holenderskimi⁽³⁸⁾, amerykańskimi⁽³⁹⁾ i norweskimi⁽²⁹⁾.

Najnowsza, kompleksowa metaanaliza zagadnienia operacji profilaktycznych została przejrzyście przedstawiona przez Synowiec i wsp.⁽⁴⁰⁾

CEL PRACY

Celem pracy była ocena występowania, rodzaju, umiejscowienia, stopnia zaawansowania klinicznego nowotworów

Preventive excision of female genitals were being performed worldwide long before the era of molecular research. The first documented adnexectomy designed to prevent breast cancer has been performed by German surgeon Schinizer in 1889. Subsequent reports concerning this subject appeared in 1896, 1968 and 1988 – in the latter Brinton et al. published their data suggesting that preventive ovariectomy may be an effective way to reduce breast cancer risk in women with a positive family history of this condition⁽¹⁵⁾.

Several authors have proven in the past and continue to prove at present the effectiveness of such procedures in prevention and early detection of asymptomatic forms of malignant tumors⁽¹⁶⁻²¹⁾ as well as in the prevention of ovarian cancer, fallopian tube cancer and breast cancer⁽²²⁻²⁷⁾. There are also data suggesting a reduced mortality among patients undergoing such a surgery⁽¹⁸⁾.

Certainly, every interference with human homeostatic system may be associated with possible negative phenomena. Premature cessation of female hormonal functions may cause severe complications⁽²⁸⁾ – increased risk of coronary artery disease and thromboembolic complications⁽¹⁴⁾, osteoporosis⁽²⁹⁾ as well as Parkinson's disease⁽³⁰⁾ and dementia⁽³¹⁾.

Published data confirm an increased overall mortality in patients undergoing ovariectomy, particularly when performed before 45, when no hormonal replacement therapy could be instituted for any reason. However, the authors are not entirely sure whether there is a direct causal link between patient's death and type of surgery performed⁽³²⁾.

Investigators admit that while after adnexectomy there is a reduction of breast cancer- and ovarian cancer-related mortality, at the same time mortality due to lung cancer, coronary artery disease and stroke increases⁽³³⁾. Noteworthy is that these studies concern general population and not directly female carriers of the *BRCA1/2* gene mutations.

Use of hormonal replacement therapy in female carriers of *BRCA1/2* gene mutations is a matter of much debate since several years now^(6,14,19,25,34-36).

Psychological aspects of prophylactic surgery are of paramount importance.

According to recent Canadian studies, most patients undergoing such procedures do not experience mental or physical deterioration of their quality of life⁽³⁷⁾. These results are concordant with previously published Dutch⁽³⁸⁾, American⁽³⁹⁾ and Norwegian⁽²⁹⁾ studies.

Most recent comprehensive meta-analysis of prophylactic surgery has been presented in an excellent paper by Synowiec et al.⁽⁴⁰⁾

AIM OF PAPER

The purpose of this study was to assess the incidence, type, location and clinical stage of malignant tumors and

złośliwych i obecności stanów przedrakowych narządu płciowego u pacjentek poddanych operacji profilaktycznej PBSO/RRSO.

MATERIAŁ I METODY

Opcja operacji profilaktycznej została przedstawiona wstępnie 255 kolejnym pacjentkom z województwa zachodniopomorskiego, nosicielkom jednej z trzech typowych dla populacji polskiej mutacji genu *BRCA1* (5382insC, 4153delA i C61G)⁽⁴¹⁾, które ukończyły 40. rok życia i posiadały dzieci. Dwadzieścia siedem kobiet (10,59%) nie wyraziło zgody na zabieg.

Pozostałe 228 pacjentek operowano w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej PUM. Dziewiętnaście pacjentek (19/228 – 8,33%) poddało się operacji dopiero po stwierdzeniu zmiany w badaniach kontrolnych (w badaniu USG, w badaniach laboratoryjnych – podwyższona wartość markera CA-125 – lub w obu tych badaniach łącznie). Zostały one wyłączone z analizy.

Grupę badaną w niniejszej pracy stanowiło 209 pacjentek operowanych mimo braku jakichkolwiek objawów ze strony narządu płciowego i zmian w badaniach diagnostycznych. Operacje przeprowadzono w okresie ponad 11 lat (od 15.09.1999 do 31.12.2010 r.).

W czasie poprzedzającym wykonanie zabiegu pacjentki były szczegółowo informowane o zakresie, metodzie zabiegu, możliwych powikłaniach i następstwach pooperacyjnych. Z kobietami rozmawiało co najmniej trzech lekarzy genetyków, onkologów i ginekologów, a w ostatnich latach specjalistów ginekologii onkologicznej.

Każda pacjentka w obecności lekarza zapoznawała się i podpisywała formularz świadomej zgody na zabieg. Mogła też w każdej chwili zmienić decyzję.

Pobrany materiał był oceniany w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii PUM w Szczecinie.

Badania molekularne warunkujące przedstawienie pacjentce opcji operacji profilaktycznej wykonywano w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii PUM w Szczecinie z dwu niezależnych pobranych krwi.

W ocenie danych onkologicznych analizowano liczbę i rodzaj wykrytych zmian, a także wiek pacjentek w momencie postawienia diagnozy w porównaniu z wiekiem wszystkich kobiet z grupy badanej w chwili wykonania operacji. Oceniono dane onkologiczne, w tym stopień zaawansowania klinicznego, rozpoznanie histopatologiczne, typ histologiczny, stopień morfologicznej złośliwości w powiązaniu z rodzajem mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1*.

Potrzebę przeprowadzenia operacji zaakceptowało 81,96% (209/255) pacjentek.

Średni czas od wyrażenia zgody przez pacjentkę do wykonania zabiegu operacyjnego wyniósł 13,27 miesiąca (mediana 4 miesiące).

Wiek kobiet w chwili poddania się operacji profilaktycznej wynosił średnio 48,21 roku (mediana 49 lat). Tylko jeden przypadek raka zdiagnozowano przed 45. rokiem życia

precancerous conditions of the genital system in women undergoing prophylactic PBSO/RRSO surgery.

MATERIAL AND METHODS

The option of prophylactic surgery has been proposed to 255 consecutive patients living in the West Pomerania region, harboring one of *BRCA1* gene mutations (5382insC, 4153delA and C61G) most common in Polish population⁽⁴¹⁾, who were over 40 and had children of their own. Thereof, 27 women (10.59%) did not consent for surgery.

The remaining 228 patients have been operated on at the Department of Surgical Gynecology and Gynecologic Oncology, Pomeranian Medical University. Thereof, 19 patients (8.33%) underwent surgery only after positive screening tests (sonography, lab tests, e.g. elevated CA-125 or both). They too were excluded from the study.

The final study population consisted of 209 patients operated on in spite of lacking any symptoms on the part of the genital system and unremarkable diagnostic studies. Surgical procedures have been performed over a period of over 11 years (since 15.09.1999 thru 31.12.2010).

Prior to surgery, all patients were informed in detail about scope, technique, possible complications and consequences of planned procedures. Each woman was interviewed by at least three doctors, including geneticists, oncologists and gynecologists, recently also specialists in the field of oncologic gynecology.

Each patient reviewed and signed the "informed consent" form in the presence of a medical professional, knowing that she can withdraw her consent at any time.

Tissue samples collected at surgery were assessed at the Department of Genetics and Pathomorphology of Pomeranian Medical University in Szczecin.

Molecular studies being the precondition for presenting the patient the option of prophylactic surgery were performed at the Department of Genetics and Pathomorphology of Pomeranian Medical University, Szczecin, based on two independent blood samples.

Analysis of oncologic data included number and type of lesions detected, patient's age at the time of diagnosis as compared with mean age of all women in the study group at the time of surgery. Oncologic data included clinical stage, histological diagnosis, histological type and morphological malignancy grade correlated with type of constitutional mutation of *BRCA1* gene.

Need for preventive surgery has been accepted by 81.96% (209/255) of the patients.

Mean delay between consent for surgery and its execution was 13.27 months (median 4 months).

Mean patients' age at the time of surgery was 48.21 years (median 49 years). Only one cancer case has been diagnosed in a woman under 45 – 6.67% (1/15). In 42.11% (88/209) of the cases, patients have been previously treated and operated on for a malignant tumor, including 40.67%

– 6,67% (1/15). W 42,11% (88/209) przypadków pacjentki były uprzednio operowane i leczone z powodu nowotworów złośliwych, w 40,67% (85/209) – z powodu raka gruczołu piersiowego. W 2 przypadkach zdiagnozowano raka jelita grubego, w 1 – raka nerki (tabela 1). Na uwagę zasługuje fakt, że 46,67% (7/15) pacjentek z ujawnionymi podczas operacji profilaktycznej nowotworami złośliwymi było również leczonych z powodu raka gruczołu piersiowego. Jeśli weźmiemy pod uwagę pacjentki z rozpoznaniem w materiale pooperacyjnym rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, odsetek ten wynosił 58,33% (7/12), a jeżeli uwzględnimy tylko pacjentki z wykrytymi rakami jajnika – wzrastał do 75,0% (6/8). Podczas operacji w 88,99% (185/209) przypadków oprócz jajników i jajowodów usunięto również trzon macicy z pozostawieniem szyjki lub całą macicę. Pięć pacjentek (5/209 – 2,39%) z grupy badanej poddało się także operacji profilaktycznej piersi, między innymi ze względu na stwierdzone w badaniach obrazowych liczne mikrozwapnienia w obrębie gruczołów piersiowych. W 9 przypadkach pacjentki miały już wykonany zabieg operacyjny na narządzie płciowym polegający na usunięciu jednego z przydatków, wyluszczeniu torbieli, wyluszczeniu mięśniaków, amputacji trzonu macicy lub usunięciu macicy z pozostawieniem przydatków. U 4 z nich w materiale po operacji profilaktycznej stwierdzono w badaniu histopatologicznym neoplazję śródnałonkową (dysplazję) w jajowodach.

WYNIKI

W badaniu histopatologicznym usuniętych narządów płciowych stwierdzono następujące nowotwory złośliwe i stany przedrakowe: 8 przypadków bezobjawowego raka jajnika, 2 przypadki pierwotnego raka otrzewnej, 2 przypadki pierwotnego raka jajowodu (12/209 – 5,74%). Sześć raków jajnika było w I, a 2 w II stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Ujawniono jeden przypadek bezobjawowego raka *endometrium*, jeden przypadek raka i jeden przypadek CIN3 (*ca in situ*) szyjki macicy.

(85/209) – due to breast cancer. Two patients have been treated for large bowel cancer and 1 – for renal cancer (table 1).

Noteworthy is that 46.67% (7/15) of patients with malignant tumors detected at prophylactic surgery have been previously treated for breast cancer. Considering patients with cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum detected in surgical specimens, this proportion will raise 58.33% (7/12), while considering only those with ovarian cancer detected – it will increase to 75.0% (6/8). At surgery, in 88.99% (185/209) of the cases, adnexectomy was combined with hysterectomy with or without cervix sparing.

Five patients (5/209 – 2.39%) of the study group underwent also preventive breast surgery, among other things because of multiple microcalcifications visualized within the breasts by imaging studies.

In 9 cases, patients already have had genital tract surgery, consisting in unilateral adnexectomy, extirpation of cyst, excision of uterine myoma, amputation of uterine corpus or hysterectomy with sparing of the adnexae. In 4 thereof, histological study of surgical specimens obtained after preventive surgery revealed intraepithelial neoplasia (dysplasia) within the fallopian tubes.

RESULTS

Histological study of excised genital organs revealed the following malignant tumors and precancerous conditions: 8 cases of asymptomatic ovarian cancer, 2 cases of primary peritoneal cancer and 2 cases of primary fallopian tube cancer (12/209 – 5.74%). Thereof, 6 ovarian cancer were at FIGO stage I and 2 – at FIGO stage 2. The study disclosed also one case of asymptomatic endometrial cancer, one invasive cervical cancer and one cervical *carcinoma in situ* CIN3.

Intraepithelial neoplasia (dysplasia) of the fallopian tubes was detected in 8.13% (17/209) of the patients. In total, early forms of malignant tumors have been detected in 7.18% (15/209) of women participating in the study.

Liczba Number of patients	Wiek pacjentki w chwili wykonania zabiegu, średnia/mediana (lata) Patients' age at the time of surgery, mean/median (years)	Czas od wyrażenia zgody do wykonania zabiegu, średnia/mediana (miesiące) Time interval between consent for surgery and execution thereof, mean/median (months)	Dodatni wywiad onkologiczny przed operacją profilaktyczną (%/n) Positive preoperative oncologic history (%/n)		
			Rak piersi Breast cancer	Rak jelita grubego Colorectal cancer	Rak nerki Renal cancer
			42,11 (88/209)		
n=209	48,21/49 (31-71)	13,27/4	40,67% (85/209)	0,96% (2/209)	0,48% (1/209)

Tabela 1. Charakterystyka pacjentek w grupie badanej
Table 1. Characteristics of patients in the study population

Rodzaj zmiany <i>Type of lesion</i>	Zajęty narząd <i>Location of lesion</i>	Liczba/(%) <i>Number/(%)</i>	Wiek, średnia (lata) <i>Age, mean (years)</i>	Typ histologiczny/(n) <i>Histological type/(n)</i>	Stopień zaawansowania wg FIGO/(n) <i>Clinical stage (FIGO grade)/(n)</i>	Stopień morfologicznej złośliwości G/(n) <i>Morphological malignancy grade G/(n)</i>	Rodzaj mutacji/(n) <i>Type of mutation/(n)</i>
Rak <i>Cancer</i>	Jajnik <i>Ovary</i>	8/209 (3,83%)	51,63	Surowicy (7) Endometrioidalny (1) <i>Serous (7) Endometrioid (1)</i>	IA (3) IC (3) IIA (2)	G3 (7) G2 (1)	insC5382 (6) C61G (1) 4153DeIA (1)
	Jajowód <i>Oviduct</i>	2/209 (0,96%)	57,5	Surowicy (2) <i>Serous (2)</i>	IA (1) IIA (1)	G3 (2)	insC5382 (1) C61G (1)
	Otrzewna <i>Peritoneum</i>	2/209 (0,96%)	62,5	Surowicy (2) <i>Serous (2)</i>	-	G3 (2)	insC5382 (1) C61G (1)
	Błona śluzowa trzonu macicy <i>Endometrium</i>	1/209 (0,48%)	60,0	Endometrioidalny <i>Endometrioid</i>	IA (1)	G2	C61G (1)
	Szyjka macicy <i>Cervix</i>	1/209 (0,48%)	59,0	Płaskonabłonkowy <i>Squamous cell cancer</i>	IA1 (1)	-	insC5382 (1)
CIN3	Szyjka macicy <i>Cervix</i>	1/209 (0,48%)	51,0	-	Ca in situ (1)	-	C61G (1)
Neoplazja śródnabłonkowa (dysplazja) <i>Intraepithelial neoplasia (dysplasia)</i>	Jajowód <i>Oviduct</i>	17/209 (8,13%)	49,12	-	-	-	insC5382 (11) C61G (4) 4153DeIA (2)

Tabela 2. Nowotwory złośliwe i stany przedrakowe narządu płciowego stwierdzone u pacjentek podczas operacji profilaktycznej
Table 2. Malignant tumors and precancerous conditions of the female genital system in patients undergoing prophylactic surgery

U 8,13% (17/209) pacjentek ujawniono neoplazję śródnabłonkową (dysplazję) w jajowodach. W sumie w całej grupie wykryto 7,18% (15/209) wczesnych postaci nowotworów złośliwych.

Większość – 73% (11/15) – raków była bardzo nisko zróżnicowana (G3), o typie surowiczym. Nie stwierdzono żadnego raka w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO.

Wśród pacjentek z nowotworami złośliwymi i stanami przedrakowymi przeważała mutacja insC5382 (62,5%). Charakterystykę ujawnionych zmian przedstawiono w tabeli 2.

Liczebność poszczególnych grup wiekowych w powiązaniu z wiekiem pacjentek w momencie wykrycia nowotworów złośliwych i stanów przedrakowych przedstawiono na rys. 1.

OMÓWIENIE

Stwierdzona w naszym województwie wysoka akceptowalność tej formy profilaktyki może być porównywalna jedynie z wynikami w Norwegii (73,5%), USA (71,1%), Francji (71,0%) czy Izraelu (66,7%). Wyniki w całej

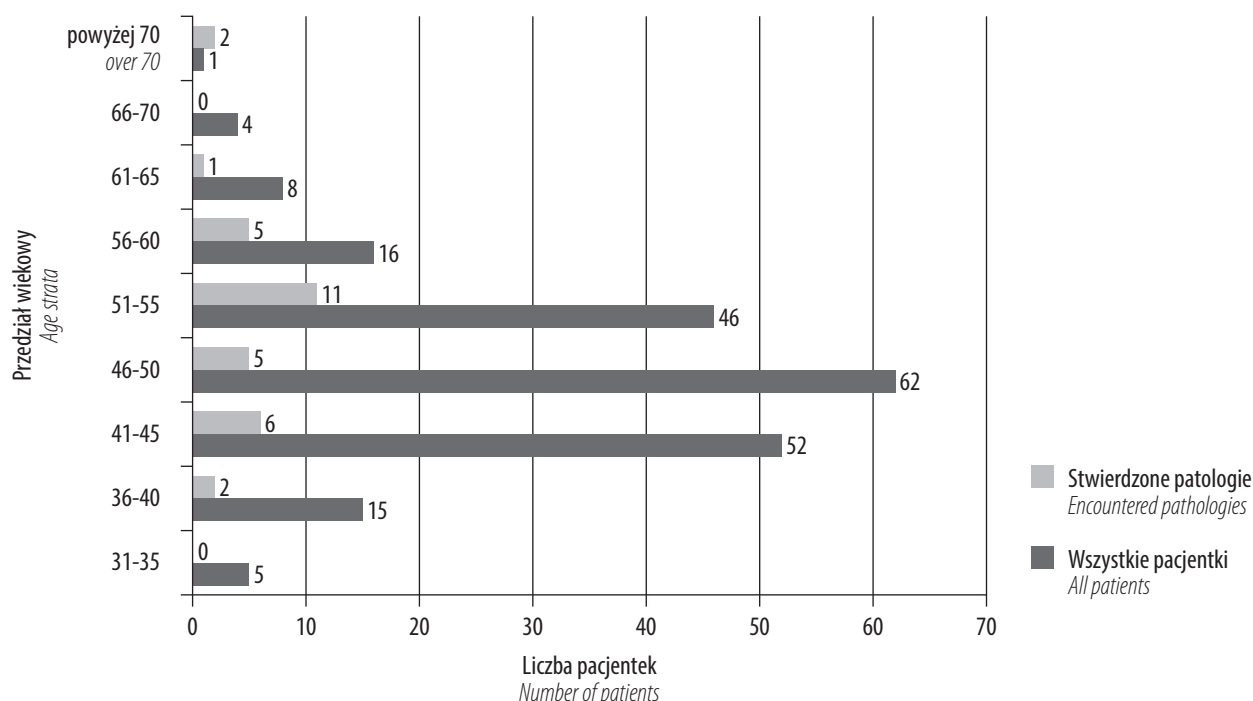
Most cancer cases (73%; 11/15) were very poorly differentiated (G3) of the serous type. No cases of cancer at FIGO stage III or IV have been detected.

The insC5382 mutation predominated among patients harboring malignant tumors and precancerous conditions, being present in 62.5 % of them. Characteristics of disclosed lesions are presented in table 2.

Size of particular age groups correlated with patients' age at the time of diagnosis of malignancy or precancerous condition is presented in fig. 1.

DISCUSSION

High level of acceptance of this form of tumor prevention observed in our region may be compared only to the results obtained in Norway (73.5%), USA (71.1%), France (71.0%) and Israel (66.7%). Results pertaining to the entire Polish population are not that encouraging – with acceptance at the level of 34.9% acceptance level we are the last European country on the list⁽⁴²⁾. Present data only confirm our earlier results and confirm persisting high acceptance level of this form of tumor prevention in the West Pomeranian region⁽⁴³⁾.



Uwaga: W wieku powyżej 70 lat była jedna pacjentka, u której stwierdzono dwie niezależne patologie.

Note: There was one patient over 70, where two independent pathologies have been detected.

Rys. 1. Struktura wieku badanych pacjentek oraz liczba stwierdzonych patologii (nowotworów złośliwych i stanów przedrakowych) w poszczególnych przedziałach wiekowych

Fig. 1. Age profile of study population and number of encountered pathologies (malignant tumors and precancerous conditions) in particular age strata

Polsce nie są już tak znaczące – z 34,9% akceptowalnością zamykamy tę listę⁽⁴²⁾. Obecnie uzyskane dane potwierdzają nasze wcześniejsze wyniki badań i wskazują na utrzymującą się wysoką akceptację tej formy profilaktyki w województwie zachodniopomorskim⁽⁴³⁾.

Z naszych rozmów z pacjentkami wynika, że decydując się na operację profilaktyczną, chciały przede wszystkim zabezpieczyć przyszłość potomstwu – kobiety były zdecydowane uczynić wszystko, aby zminimalizować ryzyko choroby. Istotnym czynnikiem motywującym było także uczestniczenie przez pacjentki w chorobie i odejściu najbliższych w rodzinie, szczególnie jeżeli osoby te, umierając, pozostawiały nieletnie dzieci.

Czas między wyrażeniem zgody przez pacjentkę a wykonaniem operacji wynosił w naszym materiale ponad 13 miesięcy. Podobne wyniki uzyskali badacze z Wielkiej Brytanii, gdzie w większości przypadków zabieg wykonywano do 2 lat od otrzymania wyniku badania molekularnego. Evans i wsp. stwierdzają również, że niektóre pacjentki czekały z podjęciem decyzji ponad 4 lata⁽¹⁹⁾.

Również w naszym badaniu część pacjentek zwlekała z operacją – średnio 4,8 roku, o potrzebie operacji przekonały je dopiero zmiany odnotowane w badaniach obrazowych i/lub markerowych.

Podobnie jak badacze brytyjscy, w pełni rozumiemy i szanujemy fakt, że kobiety przed podjęciem tak istotnej dla

Our interviews with patients indicate that when deciding for a preventive surgery, first and foremost they wanted to ensure a future for their offspring – the women were determined to do everything in order to reduce cancer risk. An important motivating factor was also participation of patients in disease and death of their relatives, particularly if these persons, dying, were leaving behind their minor children.

Mean time interval between patient's consent for surgery and its execution was over 13 months in our material. Similar results were obtained by British investigators, where in most cases surgery took place up to two years after obtaining the results of molecular tests. Evans et al. state also that some patients waited over 4 years before making their decision⁽¹⁹⁾.

Also in our study, some patients delayed surgery – by a mean of 4.8 years – deciding for it only after detection of suspicious lesions by screening studies (imaging- or marker-based).

Just like British authors, we fully understand and respect the fact women need time for gathering more information, consultations and thinking-over the entire situation before making a decision so heavily affecting their quality of life.

In their comprehensive analysis based on the results of 41 published studies devoted to surgical prophylaxis,

jakości ich życia decyzji potrzebują czasu na zebranie informacji, konsultacje i rozważenie zaistniałej sytuacji. Miller i wsp. w pracy kompleksowo analizującej, na podstawie opublikowanych wyników 41 badań naukowych, zagadnienie profilaktyki operacyjnej stwierdzili, iż pacjentki decydują się za operacją do roku od otrzymania wyników badań molekularnych i przedstawienia propozycji terapii⁽²¹⁾. Również w pracach innych badaczy średni czas do podjęcia decyzji przez pacjentkę wynosił 11-12 miesięcy⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. W najnowszych doniesieniach autorów niemieckich mediana czasu dla nosicielek mutacji *BRCA1* wynosiła 27 miesięcy⁽⁴⁷⁾.

Zgadzamy się z powszechnie formułowanym wnioskiem, że decyzja o terminie wykonania operacji w dużej mierze zależy od wieku pacjentki^(19,21,46).

Zauważyliśmy również, że choć 40-45-letnie pacjentki zasadniczo zgadzają się z propozycją, to jednak termin zabiegu starają się przesunąć o kilka lat, co niestety często skutkuje III stopniem zaawansowania klinicznego raka jajnika wg FIGO (dane własne w opracowaniu).

W naszym materiale pacjentki w momencie przeprowadzania operacji profilaktycznej miały średnio 48,21 roku. Podobny wynik uzyskali badacze z Wielkiej Brytanii⁽⁴⁸⁾ i Francji⁽⁴⁵⁾. W badaniach włoskich średnia i mediana wieku dla badanej grupy nosicielek mutacji genu *BRCA1* wynosiła 51 lat⁽⁹⁾. Wielu autorów stwierdza, że pacjentki w tej grupie mają średnio 47 lat^(16,17,44,49,50). Z danych tych wynika, że kobiety rzeczywiście chętnie przesunęłyby termin operacji w okolice menopauzy.

Publikowane są też o wiele niższe dane dotyczące wieku. Autorzy amerykańscy uzyskali średnie wiekowe operowanych pacjentek pomiędzy 43,1 a 43,5 roku^(18,51). Również badacze niemieccy uzyskali bardzo niską medianę – 45,4 roku⁽⁴⁷⁾.

Średni wiek zdiagnozowania raka jajnika u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1* w populacji polskiej wynosi 51,4 roku i jest w sposób istotny statystycznie o kilka lat niższy niż w populacji ogólnej⁽⁵²⁾. Podobny wynik – 51,2 roku – uzyskali Risch i wsp.⁽⁵³⁾

W piśmiennictwie częstość ujawnionych podczas operacji bezobjawowych raków jajnika u pacjentek nosicielek mutacji konstytucyjnych genów *BRCA1/2* wynosi 2,3-23,5%⁽⁴⁴⁾. Inni autorzy podają wartości 2-17%⁽⁵⁴⁾. Tak duża rozbieżność tłumaczona jest zwykle trudnościami w wykryciu w preparacie histopatologicznym bardzo małych ognisk nowotworu, a przede wszystkim młodszym wiekiem badanych pacjentek, u których nie zdążyła się jeszcze rozwinąć patologia onkologiczna. Podobnie starszym wiekiem kobiet poddających się operacji profilaktycznej tłumaczone są wysokie wartości procentowe stwierdzanej patologii^(44,49).

Potwierdzenie tej tezy można znaleźć w naszych badaniach. Średnia wieku pacjentek, u których stwierdziliśmy raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, wynosiła 54,41 roku, a odsetek raków – 5,74%. Zbliżony wynik procentowy patologii onkologicznej dotyczący jajnika, jajowodu

Miller et al. stated that patients decide to undergo surgery within one year after obtaining results of molecular tests and confrontation with therapeutic options⁽²¹⁾. Also in other authors' reports, mean time delay to patient's decision to be operated on was 11-12 months⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Most recent reports by German authors indicate that median delay of surgery for female *BRCA1* mutation carriers is 27 months⁽⁴⁷⁾.

We agree with the generally accepted notion that decision about timing of surgery largely depends on the patient's age^(19,21,46).

We have also noticed that while patients aged 40-45 essentially accept surgery, they try to postpone the actual intervention by several years, unfortunately resulting in the development of FIGO stage III ovarian cancer (own unpublished data).

In our material, mean patients' age at the time of preventive surgery was 48.21 years. A similar result was obtained by British⁽⁴⁸⁾ and French⁽⁴⁵⁾ investigators. In an Italian study, the mean and median age in a group of *BRCA1* gene mutation carriers was 51 years⁽⁹⁾. Several authors state that the mean patients' age in this group is 47 years^(16,17,44,49,50). These data indicate that women would in fact postpone the term of surgery closer to physiological menopause.

Published are also much lower age-related data. American authors obtained the mean age of operated-on patients between 43.1 and 43.5 years^(18,51). Similar low median – 45.4 years – was also reported by German investigators.⁽⁴⁷⁾

Patients' mean age at diagnosis of ovarian cancer in *BRCA1* gene mutation carriers in the Polish population is 51.4 years and is significantly (by several years) inferior than in the general population⁽⁵²⁾. A similar result – 51.2 years – was obtained by Risch et al.⁽⁵³⁾

In pertinent literature, the incidence of asymptomatic ovarian cancer in constitutional *BRCA1/2* gene mutation carriers is 2.3-23.5%⁽⁴⁴⁾. Other authors report values at 2-17% range⁽⁵⁴⁾. Such a noticeable discrepancy is usually explained by difficulties with detection of diminutive tumor foci in surgical specimens, and mainly by younger age of patients studied, where oncologic pathology had no time to develop fully. The same applies to elderly women undergoing prophylactic surgery, where elevated incidence of oncologic pathology is encountered^(44,49). Confirmation of this thesis may be found in our studies. Mean age of patients in whom we have found malignancies of the ovary, fallopian tube or peritoneum was 54.41 years, and incidence of cancer – 5.74%. Similar results concerning incidence of malignant lesions within the ovary, fallopian tube and peritoneum were obtained by other authors, this being particularly noticeable in correlation with higher mean age of the patients harboring malignant tumors and precancerous lesions^(17,51). In the study by Callahan et al., this mean value concerned fallopian tube cancer only⁽⁵¹⁾.

i otrzewnej uzyskali także inni badacze, był on szczególnie wyraźny w połączeniu z wyższą średnią wieku pacjentek, u których stwierdzono nowotwory złośliwe i stany przedrakowe^(17,51). W przypadku badania Callahana i wsp. średnia ta dotyczyła tylko raka jajowodów⁽⁵¹⁾.

Zależność między liczbą patologii a wiekiem pacjentek została potwierdzona w wielu badaniach^(44,45,54,55). Finch i wsp. przeprowadzili operacje profilaktycznie pacjentek w średnim wieku 45,1 roku, ujawniając nowotwory złośliwe i stany przedrakowe tylko w 2,41% przypadków⁽¹⁶⁾. Dla porównania w badaniu Carcangiu i wsp. patologie zlokalizowane w jajniku i jajowodzie stwierdzono w 16,22%, a średni wiek pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1* podczas operacji wynosił 50 lat⁽⁹⁾. Lamb i wsp. wykazali, że przesunięcie operacji profilaktycznej powyżej 45. roku życia u pacjentek nosicielek mutacji genów *BRCA1/2* zwiększa ryzyko raka do 18,8%⁽⁴⁹⁾.

Ciekawą prawidłowość można zaobserwować, zestawiając średnie wieku pacjentek i rodzaje wykrytych nowotworów złośliwych i stanów przedrakowych. Gdy ta średnia jest niższa, diagnozuje się więcej raków jajnika, gdy rośnie, zaczynają przeważać raki jajowodu, i to nierzadko we wczesnej postaci.

Finch i wsp. w grupie pacjentek w wieku średnio 45,2 roku ujawnili aż 7 raków jajnika i tylko 1 rak jajowodu⁽¹⁶⁾. Lamb i wsp. u kobiet w wieku średnio 49,67 roku nie wykryli żadnego raka jajnika, ale aż 4 raki jajowodu⁽⁴⁹⁾. Finch i wsp. w kolejnej pracy przy takiej samej średniej wiekowej (49,5 roku) stwierdzili 2 raki jajnika i aż 4 raki jajowodu⁽⁵⁰⁾, tak samo Carcangiu i wsp. (przy średniej wieku pacjentek 49,9 roku)⁽⁹⁾. W badaniu Manchandy i wsp. u pacjentek w wieku średnio 52 lat wykryto jeden rak jajnika i 5 raków jajowodu⁽⁵⁵⁾. Callahan i wsp. u pacjentek w wieku średnio 54,25 roku stwierdzili 4 raki jajowodu przy 2 implantach powierzchniowych na nabłonku jajnika⁽⁵¹⁾. Yates i wsp. przebadali dwie grupy – w pierwszej (średnia wieku 56,83 roku) wykryli tylko jeden rak jajnika i aż 4 raki jajowodu, a w drugiej (średnia wieku 47,86 roku) – 5 raków jajnika i 3 raki jajowodów⁽¹⁷⁾.

W piśmiennictwie można znaleźć też inne dane. Podczas wykonanych 92 operacji profilaktycznych Rhiem i wsp. przy bardzo niskiej medianie wieku (45,5 roku) wykryli tylko jednego raka jajowodu – u pacjentki w wieku 57 lat⁽⁴⁷⁾.

Wyniki ilościowe naszych badań są zbliżone do danych Finch i wsp.⁽¹⁶⁾ – stwierdziliśmy 8 raków jajnika i 2 raki jajowodu. Mediana wieku pacjentek jest jednak w naszym materiale o 6 lat wyższa, nawet jeżeli porównamy tylko średnie wiekowe kobiet, u których wykryto raki jajnika – 51 vs 45 lat. Być może na nasze wyniki ilościowe wpłynął fakt, że 70% badanych pacjentek, u których stwierdziliśmy raki jajnika i jajowodu, było uprzednio leczonych z powodu raka gruczołu piersiowego. Byłaby to podobna sytuacja jak w badaniu Finch i wsp., gdzie odsetek ten wynosił 77,78%. Badacze ci stwierdzili, że pewne aspekty leczenia raka gruczołu piersiowego mogą powodować

Correlation between number of pathologies and patients' age was confirmed in several studies^(44,45,54,55). Finch et al. performed preventive surgery in patients at a mean age of 45.1 years, revealing malignant tumors and precancerous lesions in 2.41% of the cases only⁽¹⁶⁾. On the other hand, in the study by Carcangiu et al., pathology located within the ovary and fallopian tube were seen in 16.22%, while mean age of *BRCA1* gene mutation carriers was 50 years when operated on⁽⁹⁾. Lamb et al. have shown that delay of preventive surgery in carriers of *BRCA1/2* gene mutation beyond the age of 45, increased cancer risk to 18.8%⁽⁴⁹⁾. An interesting regularity may be seen juxtaposing mean age of the patients and type of detected malignancies and precancerous lesions. Lower mean age is associated with higher incidence of ovarian cancer, while higher mean age – with predominating fallopian tube cancers, mainly at their earlier forms.

Finch et al. detected 7 ovarian cancers and only 1 fallopian tube cancer in a group of patients of mean age 45.2 years⁽¹⁶⁾. Lamb et al. did not find any ovarian cancer and as much as 4 fallopian tube cancer in women of mean age 49.67 years⁽⁴⁹⁾. In their subsequent paper, Finch et al. saw 2 ovarian cancers and 4 fallopian tube cancers in patients of the same mean age (49.5 years)⁽⁵⁰⁾, the same as Carcangiu et al. (with patients' mean age 49.9 years)⁽⁹⁾. Manchanda et al. detected 1 ovarian cancer and 5 fallopian tube cancers in patients of mean age 52⁽⁵⁵⁾. Callahan et al. have found 4 fallopian tube cancers with 2 superficial implants on the ovarian epithelium in patients of mean age 54.25 years⁽⁵¹⁾. Yates et al. studied two groups: the first, of mean age 56.83 years, with 1 ovarian cancer and 4 fallopian tube cancers and the second, of mean age 47.86 years, with 5 ovarian cancers and 3 fallopian tube cancers⁽¹⁷⁾.

Review of literature provides different data too. Performing 92 preventive procedures in patients of very low mean age (45.5 years), Rhiem et al. discovered only a single fallopian tube cancer in a patient aged 57⁽⁴⁷⁾.

Quantitative results of our study is similar to those obtained by Finch et al.⁽¹⁶⁾ – we have noticed 8 ovarian cancers and 2 fallopian tube cancers. However, our patients' median age is by 6 years higher, even when comparing only mean age of patients in whom ovarian cancer was detected – 51 vs. 45 years. It is possible that our quantitative results may be affected by the fact that 70% of patients with ovarian and fallopian tube cancers have been treated previously for breast cancer. This would be a situation similar to that found in the study by Finch et al., where this proportion was 77.78%. These investigators have stated that some aspects of breast cancer treatment may contribute to an increased risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal malignancy in women with no previous history of breast cancer treatment. This correlation was statistically significant⁽¹⁶⁾.

Domchek et al. presented their results indicating that much more asymptomatic ovarian cancers may develop

wzrost ryzyka raka jajnika, jajowodu i otrzewnej w stosunku do kobiet, które wcześniej nie chorowały na raka gruczołu piersiowego. Zależność ta była istotna statystycznie⁽¹⁶⁾.

Domchek i wsp. przedstawili wyniki wskazujące, że dużo więcej bezobjawowych raków jajnika występuje u pacjentek z rozpoznaniem i leczonym rakiem gruczołu piersiowego w porównaniu z pacjentkami, które nie chorowały na ten rodzaj nowotworu⁽¹⁸⁾.

W innych badaniach, w których stwierdzono większą liczbę przypadków raka, odsetek przypadków raka gruczołu piersiowego poprzedzającego zdiagnozowanie raka w jajniku i jajowodzie wynosił około 40%⁽⁴⁴⁾. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia niepotwierdzające tych zależności.

We francuskim badaniu Laki i wsp. rak piersi występował u 100% pacjentek ze stwierdzonymi rakami jajnika i jajowodu, a skutkowało to ujawnieniem tylko jednego raka jajnika w wieku 55 lat. W badaniu tym postawiono jednak tylko trzy diagnozy raka wśród nosicielek mutacji genu *BRCA1*⁽⁴⁵⁾.

Z najnowszych danych amerykańskich wynika, że największe ryzyko zdiagnozowania bezobjawowego raka u pacjentek nosicielek mutacji genów *BRCA1/2* występuje pomiędzy 55. a 56. rokiem życia, a prawdopodobieństwo znalezienia takiego raka jest cztery razy większe u kobiet po 50. roku życia⁽⁵⁴⁾. Znajduje to potwierdzenie również w naszym materiale, gdzie średni wiek pacjentek ze stwierdzonymi rakami jajnika, jajowodu i otrzewnej wyniósł 54,41 roku. Nasza praca dotyczy tylko nosicielek mutacji genu *BRCA1*, ale ponieważ zdecydowana większość raków bezobjawowych podczas operacji profilaktycznych (75-87,5%) wykrywana jest u nosicielek mutacji genu *BRCA1* w porównaniu z nosicielkami mutacji genu *BRCA2*^(9,16,44,49,50,54), dane te mogą być w dużej części porównywalne.

Nierówność proporcji ilościowych stwierdzanej patologii tłumaczona jest przez badaczy zdecydowanie wcześniejszym rozwojem raka jajnika u nosicielek mutacji genu *BRCA1* niż *BRCA2*, w związku z czym patologia onkologiczna pojawia się wcześniej u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1*⁽⁵⁰⁾.

W naszym materiale nie ujawniliśmy żadnego bezobjawowego raka przed 40. rokiem życia, podobny wynik uzyskali badacze z Kanady⁽⁵⁰⁾, USA^(49,51,54), Francji⁽⁴⁵⁾, Wielkiej Brytanii⁽⁵⁵⁾ i Niemiec⁽⁴⁷⁾.

Według danych z piśmiennictwa ochronna rola usunięcia jajników i jajowodów u tych pacjentek zaznacza się, gdy zabieg jest wykonany przed 50. rokiem życia⁽¹⁸⁾. Szczególnie obiecujące rezultaty wiązane są z przeprowadzeniem operacji przed 40. rokiem życia⁽²⁷⁾.

Osobne zagadnienie stanowią dość często wykrywane podczas operacji profilaktycznych zmiany w jajowodach, niekiedy w formie raka inwazyjnego. W najnowszym piśmiennictwie coraz częściej podkreśla się rolę patoologii jajowodów w onkogenezie jajników^(12,56-60).

in patients with a diagnosed and treated breast cancer as compared with those who have not had this type of tumor before⁽¹⁸⁾.

In other studies reporting on a higher incidence of cancer, proportion of breast cancer cases preceding detection of cancer within the ovary or fallopian tube was about 40%⁽⁴⁴⁾. However, there are also reports in the literature not confirming this correlation.

In a French study by Laki et al., breast cancer was seen in 100% of patients diagnosed with ovarian and fallopian tube cancer, resulting in detection of a single case of ovarian cancer in a patient aged 55. However, in this study only 3 cases of cancer have been diagnosed among carriers of *BRCA1* gene mutation⁽⁴⁵⁾.

Most recent American data point out that the greatest risk of detecting an asymptomatic cancer in *BRCA1/2* gene mutation carrier is between 55th and 56th year, while the probability of finding such a cancer is 4-fold higher in women over 50⁽⁵⁴⁾. This is also confirmed by our results, where the mean age of patients diagnosed with ovarian, fallopian tube and peritoneal malignancy was 54.41 years. Our paper concerns carriers of *BRCA1* gene mutation only, but as vast majority of asymptomatic cancers detected at prophylactic surgery (75-87.5%) is associated with *BRCA1* mutation compared with *BRCA2* mutation^(9,16,44,49,50,54), these data are mostly comparable.

These differences in incidence of malignant lesions is explained by significantly earlier development of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* mutation than with those with *BRCA2* mutation, therefore oncologic pathology appears earlier in the former⁽⁵⁰⁾.

In our material, we have not noticed any asymptomatic cancer in persons under 40. A similar result has been obtained by Canadian⁽⁵⁰⁾, American^(49,51,54), French⁽⁴⁵⁾, British⁽⁵⁵⁾ and German⁽⁴⁷⁾ investigators.

According to literature data, protective effect of adnexectomy in these patients is most pronounced when the procedure is performed in persons under 50⁽¹⁸⁾. Particularly promising results are obtained when surgery is performed in women under 40⁽²⁷⁾.

Another problem pose lesions within the fallopian tubes, not infrequently detected at prophylactic surgery, not necessarily taking the form of an invasive cancer. Most recent literature increasingly often highlights the role of fallopian tube patho-oncology in ovarian oncogenesis^(12,56-60). In general opinion, there are three potential loci of origin of cancer: ovary, fallopian tube (actually its fimbriae) and pelvic peritoneum. The process of oncogenesis may be initiated everywhere, frequently involving oviductal fimbriae, although most authors emphasize that the ovary is a favored locus of further cancer development⁽¹⁷⁾. Alban Doran was the first to suggest late in the XIX century, that serous ovarian cancer may originate in the oviduct⁽⁶¹⁾.

In 2001, in a paper published in "The Lancet", Narod et al. demonstrated that ligation of the oviducts reduces the

Uważa się, że są trzy miejsca możliwego początku raka: jajnik, jajowód, a właściwie jego strzępki, i otrzewna miednicy mniejszej. Proces nowotworzenia może zostać zainicjowany wszędzie, często rozpoczyna się na strzępkach jajowodu, niemniej autorzy podkreślają, że najlepszym miejscem do dalszego rozwoju raka pozostaje jajnik⁽¹⁷⁾.

Alban Doran jako pierwszy, jeszcze pod koniec XIX wieku, zwracał uwagę, że punktem wyjścia surowiczego raka jajnika może być jajowód⁽⁶¹⁾.

W 2001 roku w pracy opublikowanej w czasopiśmie „Lancet” Narod i wsp. wykazali, że podwiązanie jajowodów zmniejsza o 61% ryzyko rozwoju raka jajnika u nosicielek mutacji genu *BRCA1*⁽⁶²⁾. Doniesienia naukowe o stwierdzeniu raka jajowodu podczas operacji profilaktycznej najczęściej lub wyłącznie u nosicielek mutacji genu *BRCA1* pojawiają się w piśmiennictwie od kilkunastu lat^(51,63-65).

Badacze coraz częściej powracają do hipotezy pierwotnej onkogenezy w jajowodach^(17,54,55,56,66).

Do końca 2010 roku ukazało się 40 prac poświęconych temu zagadnieniu, ale tylko cztery dotyczyły pacjentek nosicielek mutacji genów *BRCA*. Autorzy podsumowania wyników tych 40 prac konkludują, że ryzyko raka jajnika po zabiegu podwiązania jajowodów w przypadku raków surowicznych i endometrialnych zmniejsza się o 34%. Wniosek ten nie dotyczy typu śluzowego raka jajnika. Efekt ochronny jest długotrwały i utrzymuje się nawet 10-14 lat po zabiegu⁽⁶⁰⁾.

Chêne i wsp. stwierdzili statystycznie istotnie więcej ($p < 0,001$) dysplazji nabłonka jajnika po operacjach profilaktycznych u nosicielek mutacji genów *BRCA* w stosunku do grupy kontrolnej, pacjentek bez mutacji. Zauważyli również interesującą zależność od wieku – dysplazji było zdecydowanie więcej po 50. roku życia – jednak nie była ona statystycznie istotna. Autorzy podkreślają, że fakt ten może być znaczący w onkogenezie⁽⁶⁷⁾.

Vicus i wsp., porównując nieinwazyjne zmiany w jajowodach u kobiet poddanych profilaktycznej operacji usunięcia jajników i jajowodów, stwierdzili je u 23% nosicielek mutacji *BRCA1* i aż u 27% nosicielek mutacji *BRCA2*. Odnotowali również statystycznie istotną zależność między liczbą patologii a wiekiem pacjentek. Przed 40. rokiem życia odsetek nieinwazyjnych zmian w jajowodach wynosił 5%, a po 60. roku życia wzrastał do 56%⁽⁶⁸⁾.

Ciekawą koncepcję postępowania polecają Greene i wsp. Proponują rozłożyć operację profilaktyczną na dwa etapy. W pierwszym należałoby usunąć tylko jajowody, a w drugim, np. po menopauzie, jajniki. Dzięki temu można by uniknąć niemal wszystkich powikłań opisywanych w literaturze związanych z usunięciem jajników, szczególnie przed 45. rokiem życia⁽¹²⁾.

Przeciwnicy takiego postępowania twierdzą, że nie wiadomo, kiedy patologiczne komórki przedostają się z jajowodu do jajnika, a samo usunięcie jajowodów mogłoby dawać nieuzasadnione poczucie bezpieczeństwa onkologicznego⁽¹⁷⁾.

risk of development of ovarian cancer in *BRCA1* gene mutation carriers by 61%⁽⁶²⁾. Evidence-based reports about detection of fallopian tube cancer at preventive surgery most often or exclusively in *BRCA1* gene mutation carriers have been appearing in the literature since several years now^(51,63-65).

Investigators increasingly often return to the hypothesis about primary oncogenesis within the fallopian tubes^(17,54,55,56,66).

This issue has been addressed to in about 40 papers published prior to end-2010, although only 4 thereof concerned *BRCA1* gene mutation carriers. Summarizing results presented, the authors conclude that risk of ovarian cancer after oviduct ligation in serous and endometrial cancers decreases by 34%. This conclusion does not apply to mucinous ovarian cancer. Protective effect is long-lasting and persists even 10-14 years after surgery⁽⁶⁰⁾.

Chêne et al. stated a significantly higher ($p < 0,001$) incidence of ovarian epithelial dysplasia after preventive surgery in *BRCA* gene mutation carriers compared with the control group composed of mutation-free patients. They noticed also an interesting correlation with age: incidence of dysplasia increased over 50, but this was not statistically significant. The authors emphasize that this fact may play a role in oncogenesis⁽⁶⁷⁾.

Comparing non-invasive lesions in fallopian tubes of women subjected to preventive adnexectomy, Vicus et al. noticed these in 23% of *BRCA1* mutation carriers and in 27% of *BRCA2* mutation carriers. They also noticed a significant correlation between number of pathologies and patients' age. Before 40, the incidence of non-invasive fallopian tube lesions was 5%, while after 60 it increased to 56%⁽⁶⁸⁾.

An interesting management concept has been recommended by Greene et al. They suggest a staged prophylactic procedure, i.e. excision of oviducts as first step and excision of ovaries as a second step, e.g. after menopause. This might help to avoid nearly all complications described in the literature associated with excision of the ovaries, particularly in women under 45⁽¹²⁾.

Opponents of this concept state that we never know when pathological cells pass from the oviduct on to the ovary, while excision of fallopian tubes *per se* might provide an unwarranted feeling of oncologic safety⁽¹⁷⁾.

At present, authors of papers about intraepithelial neoplasia (dysplasia) within the oviducts of *BRCA* mutation carriers undergoing BPSO, recommend great judiciousness when evaluating this process⁽⁶⁹⁾.

Oviductal lesions analyzed in this paper concerned only *BRCA1* gene mutation carriers.

In our material, we have found 2 cases of fallopian tube cancer – 0.96% (2/209). In 17 cases (17/209 – 8.13%) histological study revealed features of intraepithelial neoplasia (dysplasia), where in 4 (4/17 – 23.53%) this was a high-grade lesion. Mean age of our patients with oviductal cancer was high – 57.55 years (table 2), similar to that reported by Yates et al. (59.25 years)⁽¹⁷⁾.

Obecnie autorzy publikacji na temat neoplazji śródna-błonkowej (dysplazji) stwierdzanej w jajowodach u nosicielek mutacji genów *BRCA* poddanych BPSO zalecają daleko idącą rozważę w ocenie tego procesu⁽⁶⁹⁾.

Oceniane przez nas zmiany w jajowodach dotyczyły tylko nosicielek mutacji genu *BRCA1*.

W badanym materiale stwierdziliśmy 2 raki jajowodu – 0,96% (2/209). W 17 przypadkach (17/209 – 8,13%) w badaniu histopatologicznym jajowody wykazywały cechy neoplazji śródna-błonkowej (dysplazji), przy czym w 4 (4/17 – 23,53%) była to zmiana wysokiego stopnia. Średnia wieku naszych pacjentek z rakiem jajowodu była wysoka – 57,55 roku (tabela 2), podobnie jak w doniesieniu Yates i wsp. (59,25 roku)⁽¹⁷⁾.

W badaniu stwierdziliśmy również zależność patologii od wieku pacjentek. Zmiany w jajowodach po 50. roku życia były czterokrotnie częstsze niż przed 40. rokiem życia. Sądymy, że należałoby przeprowadzić wielośrodkowe badania z dużą grupą pacjentek. Niemniej jednak mając obecną wiedzę i świadomość niedoskonałości metod wykrywania wczesnych postaci nowotworów złośliwych jajników i jajowodów, sądymy, że randomizacja pacjentek do tego typu pracy mogłaby być uznana za nieetyczną.

Podczas operacji profilaktycznej bardzo rzadko stwierdzany jest pierwotny rak otrzewnej⁽⁵⁴⁾. W ostatnich kilku latach tylko trzech badaczy opisało takie przypadki, przy czym najczęściej diagnozę opierano na badaniach cytologicznych (nie ujawniano raka w badaniu histopatologicznym jajników i jajowodów). Pierwotny rak otrzewnej stanowił 0,27-2,5% przypadków patologii onkologicznej^(16,17,49).

W naszym materiale raka otrzewnej rozpoznano u dwóch kobiet (2/209 – 0,96%).

Wszystkie stwierdzone przez nas raki miały niski stopień zaawansowania klinicznego (I/II wg FIGO). Podobne dane uzyskali autorzy amerykańscy⁽⁴⁴⁾ i francuscy⁽⁴⁵⁾. Wyższe stopnie częściej stwierdzali badacze kanadyjscy⁽¹⁶⁾ i włoscy⁽⁹⁾.

W naszym materiale zdecydowanie przeważały typ surowiczy i niskie zróżnicowanie raków – stanowiły one po 73,33% (11/15) przypadków. Również inni autorzy potwierdzają przewagę ilościową tych cech raków stwierdzanych w badaniach histopatologicznych materiału po operacjach profilaktycznych^(9,17,44,49,50,54,55).

Wiele ośrodków w przypadku operacji profilaktycznych preferuje laparoskopowe obustronne usunięcie przydatków jako zabieg mniej obciążający pacjentkę, z mniejszą liczbą powikłań i niższymi kosztami^(51,54,55,70). Poza tym zmiany patologiczne w jajowodach lokalizują się najczęściej na strzępkach jajowodów i części bańkowej⁽⁶⁹⁾. Do wyboru tej formy operacji zachęca również brak doniesień o zwiększeniu ryzyka raka *endometrium* i szyjki macicy u nosicielek mutacji genu *BRCA1/2*^(14,71). Publikowane są pojedyncze prace wskazujące, że takie ryzyko istnieje⁽⁷²⁾. Dotyczą co prawda populacji żydowskiej, ale należy pamiętać, że niektóre typy mutacji są takie same

In our study, we have also noticed a correlation between pathology and patients' age. Fallopian tube alterations in persons over 50 were 4-fold more common than in those under 40.

We think that multicenter trials recruiting large numbers of patients should be performed to elucidate this issue. Nevertheless, in view of our present-day knowledge and being aware of shortcomings of techniques used for detection of early forms of malignant tumors of the ovaries and fallopian tubes, we consider randomization of patients for this kind of study ethically dubious.

Primary peritoneal cancer is very rarely seen during preventive surgery⁽⁵⁴⁾. Over the past few years, only 3 investigators have reported on such cases and diagnosis thereof was mostly based on cytological findings (no tumor has been revealed by histological studies of excised ovaries and fallopian tubes). Primary peritoneal cancer accounted for 0.27-2.5% of all oncologic pathologies detected^(16,17,49).

In our material, peritoneal cancer has been diagnosed in two women only (2/209 – 0.96%).

All cancer cases detected by us were at an early clinical stage (FIGO I/II). Similar results were obtained by American⁽⁴⁴⁾ and French⁽⁴⁵⁾ authors. More advanced clinical stages were seen more frequently by Canadian⁽¹⁶⁾ and Italian⁽⁹⁾ investigators.

Serous type and poorly differentiated forms predominated in our material, accounting for 73.33% (11/15) of the cases. In other authors' reports, these features also predominate in histological studies of surgical specimens obtained at preventive procedures^(9,17,44,49,50,54,55).

Several centers recommend bilateral laparoscopic adnexectomy as prophylactic measure, considering it less bothersome for patients, associated with lower rate of complications and more cost-effective^(51,54,55,70). Furthermore, fallopian tube pathology is most often located in the fimbrial and in the ampullar segment⁽⁶⁹⁾. Selection of this type of surgery is supported by lack of reports about increased risk of endometrial and cervical cancer in *BRCA1/2* gene mutation carriers^(14,71). However, published are also isolated reports indicating that such a risk does exist⁽⁷²⁾. In fact, this concerns mainly Jewish population, but it must be kept in mind that some types of mutation are identical in both populations, e.g. 5382insC^(41,72,73). Lamb et al. were the first to report on an endometrial cancer detected in a 43 years old. *BRCA1* gene mutation carrier at a preventive procedure – this was a highly differentiated mature tumor (G1) at a very early clinical stage⁽⁴⁹⁾. In our material, there was only one such case. Cervical cancer we detected was at an early clinical stage too (table 2).

In the CIN3 patient (*carcinoma in situ*), preoperative cytological study revealed CIN1, with a 1.8 mm-deep infiltration in the cervical canal. Cytology revealed inflammatory cells, so we recommended a repeat examination after resolution of inflammation.

w obu populacjach, np. 5382insC^(41,72,73). Lamb i wsp. jako pierwsi opisali przypadek raka *endometrium* ujawnionego u pacjentki (43-letniej) nosicielki mutacji genu *BRCA1* podczas operacji profilaktycznej – był to rak wysoko dojrzały (G1) w bardzo wczesnym stadium klinicznym⁽⁴⁹⁾. W naszych badaniach stwierdziliśmy jeden przypadek tego nowotworu. Wykryty przez nas rak szyjki macicy był również w bardzo wczesnym stadium zaawansowania (tabela 2).

W przypadku pacjentki z CIN3 (rak *in situ*) w cytologii przed operacją stwierdzono CIN1, w przypadku raka szyjki głębokość nacieku zlokalizowanego w kanale szyjki wynosiła 1,8 mm, zaś w badaniu cytologicznym wykazano komórki zapalne, zalecając powtórzenie tego badania po wyleczeniu stanu zapalnego.

Według danych z piśmiennictwa liczba przypadków raka błony śluzowej trzonu i szyjki macicy nie wzrasta u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1*^(71,74).

Biorąc pod uwagę stwierdzony w naszym materiale jeden przypadek bezobjawowego raka, jeden przypadek CIN3 (*ca in situ*) szyjki macicy, jeden przypadek raka błony śluzowej trzonu macicy, a także uwzględniając fakt, że ponad 40% pacjentek było leczonych z powodu raka gruczołu piersiowego i w następnej profilaktyce stosowały selektywne modulatory receptora estrogenowego, najczęściej tamoksyfen, uważamy, że decyzje o zakresie operacji należy podejmować indywidualnie. Jest to również pogląd badaczy amerykańskich⁽¹⁴⁾.

Lekarze z ośrodków preferujących laparotomię jak drogę dostępu do narządu płciowego z reguły usuwają trzon macicy lub całą macicę – w 55-80% przypadków^(14,73,75). W naszym materiale odsetek ten wyniósł 88,99%.

Opierając się na własnych wynikach badań i danych z wielu publikacji, po uwzględnieniu wszystkich aspektów tego problemu uważamy, że operacje profilaktyczne u pacjentek należy przeprowadzać jak najwcześniej, około 45. roku życia. Trzeba pamiętać, że wiek pacjentki w momencie wykonywania zabiegu ma też znaczenie w profilaktyce raka gruczołu piersiowego u nosicielek mutacji genu *BRCA1*⁽⁷⁶⁾.

WNIOSKI

1. Operacja profilaktyczna pozwala na wykrycie wczesnych (wg FIGO) postaci nowotworów złośliwych u pacjentek nosicielek mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1*.
2. Operacja profilaktyczna narządu płciowego kobiet nosicielek mutacji konstytucyjnej genu *BRCA1* jest efektywną metodą wykrywania bezobjawowych postaci nowotworów złośliwych tego narządu.
3. Neoplazja śródnałnkowa (dysplazja) w jajowodach jest dość często stwierdzaną patologią podczas operacji profilaktycznych u pacjentek nosicielek mutacji genu *BRCA1*.
4. Decyzje o zakresie operacji profilaktycznej narządu płciowego należy podejmować indywidualnie.

According to literature data, endometrial cancer and cervical cancer rates do not increase in *BRCA1* mutation carriers^(71,74).

Considering the single case of asymptomatic cancer detected in our study, a single case of cervical CIN (*carcinoma in situ*), a single case of endometrial cancer, and also in view of the fact that over 40% of the patients have had a history of breast cancer treatment including administration of selective estrogen receptor modulators, usually tamoxifen as adjuvant prevention, in our opinion the scope of surgery should be decided on an individual basis. This concept is also shared by American authors⁽¹⁴⁾. Authors from centers favoring laparotomy as way of approach to the genital system, usually excise the uterine corpus or the entire uterus in 55-80% of the cases^(14,73,75). In our material this proportion was 88.99%.

Based on our results and literature data and considering all aspects of this problem, we believe that preventive surgery should be performed as early as possible, at best about the age of 45. Noteworthy is that patient's age at the time of surgery also plays a role in the prevention of breast cancer in *BRCA1* gene mutation carriers⁽⁷⁶⁾.

CONCLUSIONS

1. Prophylactic surgery enables detection of early (FIGO I/II) forms of malignant tumors in constitutional *BRCA1* gene mutation carriers.
2. Prophylactic surgery within the genital system of *BRCA1* gene mutation carriers is an effective way to detect asymptomatic forms of malignant conditions thereof.
3. Intraepithelial neoplasia (dysplasia) within the fallopian tubes is relatively frequently encountered at preventive surgery in *BRCA1* mutation carriers.
4. Decision about extent of preventive resection within the genital system should be made on an individual basis.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Howard A.F., Balneaves L.G., Bortorff J.L., Rodney P.: Preserving the self: the process of decision making about hereditary breast cancer and ovarian cancer risk reduction. *Qual. Health Res.* 2011; 21: 502-519.
2. Evans D.G., Gaarenstroom K.N., Stirling D. i wsp.: Screening for familial ovarian cancer: poor survival of *BRCA1/2* related cancers. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 593-597.
3. Meeuwissen P.A., Seynaeve C., Brekelmans C.T. i wsp.: Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 476-482.
4. Brown P.O., Palmer C.: The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000114.
5. Gulden C., Olopade O.I.: Risk assessment and genetic testing for ovarian cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 309-310.

6. Mądry R., Markowska A.: Reduction of risk of developing *BRCA*-dependent cancer in *BRCA1/2* mutation carriers – novel approach to old paradigm. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010; 8: 188-199.
7. Buys S.S., Partridge E., Black A. i wsp.; PLCO Project Team: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305: 2295-2303.
8. van der Velde N.M., Mourits M.J., Arts H.J. i wsp.: Time to stop ovarian cancer screening in *BRCA1/2* mutation carriers? *Int. J. Cancer* 2009; 124: 919-923.
9. Carcangiu M.L., Peissel B., Pasini B. i wsp.: Incidental carcinomas in prophylactic specimens in *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 1222-1230.
10. Hermsen B.B., Olivier R.L., Verheijen R.H. i wsp.: No efficacy of annual gynaecological screening in *BRCA1/2* mutation carriers; an observational follow-up study. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 1335-1342.
11. Woodward E.R., Sleightholme H.V., Considine A.M. i wsp.: Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 2007; 114: 1500-1509.
12. Greene M.H., Mai P.L., Schwartz P.E.: Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in *BRCA1/2* mutation carriers? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204: 19.e1-19.e6.
13. Long K.C., Kauff N.D.: Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 526-530.
14. Berek J.S., Chalas E., Edelson M. i wsp.; Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee: Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 733-743.
15. Brinton L.A., Schairer C., Hoover R.N. i wsp.: Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988; 6: 245-254.
16. Finch A., Beiner M., Lubinski J. i wsp.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group: Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-192.
17. Yates M.S., Meyer L.A., Deavers M.T. i wsp.: Microscopic and early-stage ovarian cancers in *BRCA1/2* mutation carriers: building a model for early *BRCA*-associated tumorigenesis. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 2011; 4: 463-470.
18. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. i wsp.: Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304: 967-975.
19. Evans D.G., Lalloo F., Ashcroft L. i wsp.: Uptake of risk-reducing surgery in unaffected women at high risk of breast and ovarian cancer is risk, age, and time dependent. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18: 2318-2324.
20. Kauff N.D., Barakat R.R.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2921-2927.
21. Miller S.M., Roussi P., Daly M.B., Scarpato J.: New strategies in ovarian cancer: uptake and experience of women at high risk of ovarian cancer who are considering risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 5094-5106.
22. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M.: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J. Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 80-87.
23. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. i wsp.; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1616-1622.
24. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1609-1615.
25. Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T. i wsp.; PROSE Study Group: Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7804-7810.
26. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1331-1337.
27. Eisen A., Lubinski J., Klijn J. i wsp.: Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7491-7496.
28. Benschushan A., Rojansky N., Chaviv M. i wsp.: Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric* 2009; 12: 404-409.
29. Michelsen T.M., Dørum A., Dahl A.A.: A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2009; 113: 128-133.
30. Rocca W.A., Bower J.H., Ahlskog J.E. i wsp.: Risk of cognitive impairment or dementia in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1458-1464.
31. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M. i wsp.: Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008; 70: 200-209.
32. Rocca W.A., Grossardt B.R., de Andrade M. i wsp.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 821-828.
33. Parker W.H., Broder M.S., Chang E. i wsp.: Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 1027-1037.
34. Gadducci A., Biglia N., Cosio S. i wsp.: Gynaecologic challenging issues in the management of *BRCA* mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26: 568-577.
35. Mourits M.J., de Bock G.H.: Managing hereditary ovarian cancer. *Maturitas* 2009; 64: 172-176.
36. Eisen A., Lubinski J., Gronwald J. i wsp.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: Hormone therapy and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. *J. Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1361-1367.
37. Finch A., Metcalfe K.A., Chiang J. i wsp.: The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a *BRCA* mutation. *Psychooncology* 2011; doi: 10.1002/pon.2041.
38. Madalinska J.B., Hollenstein J., Bleiker E. i wsp.: Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6890-6898.
39. Masciari S., Garber J.E.: Quality or quantity in the management of hereditary ovarian cancer risk: is it really a trade-off? *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6817-6819.
40. Synowiec A., Weislo G., Bodnar L., Szczylik C.: Surgical treatment in ovarian cancer prevention in carriers of the *BRCA1/BRCA2* mutation. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 51-56.
41. Górski B., Byrski T., Huzarski T. i wsp.: Founder mutations in the *BRCA1* gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1963-1968.
42. Metcalfe K.A., Birenbaum-Carmeli D., Lubinski J. i wsp.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: International variation in rates of uptake of preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 2017-2022.
43. Menkiszak J., Rzepka-Górska I., Górski B. i wsp.: Attitudes toward preventive oophorectomy among *BRCA1* mutation carriers in Poland. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2004; 25: 93-95.

44. Domchek S.M., Friebel T.M., Garber J.E. i wsp.: Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of *BRCA1/2* mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124: 195-203.
45. Laki F., Kirova Y.M., This P. i wsp.; for the IC-BOCRSG IC-BOCRSG: Institut Curie – Breast Ovary Cancer Risk Study Group: Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a *BRCA1* or a *BRCA2* mutation. *Cancer* 2007; 109: 1784-1790.
46. Bradbury A.R., Ibe C.N., Dignam J.J. i wsp.: Uptake and timing of bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Genet. Med.* 2008; 10: 161-166.
47. Rhiem K., Foth D., Wappenschmidt B. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283: 623-627.
48. Manchanda R., Burnell M., Abdelraheim A. i wsp.: Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. *BJOG* 2012; 119: 527-536.
49. Lamb J.D., Garcia R.L., Goff B.A. i wsp.: Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 1702-1709.
50. Finch A., Shaw P., Rosen B. i wsp.: Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 58-64.
51. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F. i wsp.: Primary fallopian tube malignancies in *BRCA*-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3985-3990.
52. Menkiszak J., Gronwald J., Górski B. i wsp.: Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int. J. Cancer* 2003; 106: 942-945.
53. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. i wsp.: Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 700-710.
54. Powell C.B., Chen L.M., McLennan J. i wsp.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in *BRCA* mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 846-851.
55. Manchanda R., Abdelraheim A., Johnson M. i wsp.: Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011; 118: 814-824.
56. Nowak-Markwitz E., Spaczyński M.: Ovarian cancer – modern approach to its origin and histogenesis. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 454-457.
57. Levanon K., Crum C., Drapkin R.: New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5284-5293.
58. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y. i wsp.: The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 230-236.
59. Hirst J.E., Gard G.B., McIlroy K. i wsp.: High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 826-829.
60. Cibula D., Widschwendter M., Májek O., Dusek L.: Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17: 55-67.
61. Doran A.: An unreported case of primary cancer of the fallopian tubes in 1847, with notes on primary tubal cancer. *Trans. Obstet. Soc. Lond.* 1896; 38: 322-326.
62. Narod S.A., Sun P., Ghadirian P. i wsp.: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-1470.
63. Paley P.J., Swisher E.M., Garcia R.L. i wsp.: Occult cancer of the fallopian tube in *BRCA-1* germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 176-180.
64. Colgan T.J., Murphy J., Cole D.E. i wsp.: Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with *BRCA* germline mutation status. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1283-1289.
65. Leeper K., Garcia R., Swisher E. i wsp.: Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol. Oncol.* 2002; 87: 52-56.
66. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. i wsp.: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 161-169.
67. Chêne G., Penault-Llorca F., Le Bouëdec G. i wsp.: Ovarian epithelial dysplasia and prophylactic oophorectomy for genetic risk. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 65-72.
68. Vicus D., Shaw P.A., Finch A. i wsp.: Risk factors for non-invasive lesions of the fallopian tube in *BRCA* mutation carriers. *Gynecol. Oncol.* 2010; 118: 295-298.
69. Rabban J.T., Crawford B., Chen L.M. i wsp.: Transitional cell metaplasia of fallopian tube fimbriae: a potential mimic of early tubal carcinoma in risk reduction salpingo-oophorectomies from women with *BRCA* mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 111-119.
70. Kenkhuis M.J., de Bock G.H., Elferink P.O. i wsp.: Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1/2* mutation carriers. *Maturitas* 2010; 66: 310-314.
71. Levine D.A., Lin O., Barakat R.R. i wsp.: Risk of endometrial carcinoma associated with *BRCA* mutation. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 395-398.
72. Lavie O., Hornreich G., Ben-Arie A. i wsp.: *BRCA* germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 521-524.
73. Schmeler K.M., Sun C.C., Bodurka D.C. i wsp.: Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with surveillance in women with *BRCA* mutations. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108: 515-520.
74. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. i wsp.: Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J. Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1365-1372.
75. Gabriel C.A., Tigges-Cardwell J., Stopfer J. i wsp.: Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam. Cancer* 2009; 8: 23-28.
76. Fakkert I.E., Jansen L., Meijer K. i wsp.: Breast cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 129: 157-164.

Zastosowanie śródoperacyjnej radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi – ocena efektywności i toksyczności leczenia

Intraoperative radiotherapy in early breast cancer: effectiveness and toxicity assessment

Применение интраоперационной лучевой терапии у больных ранней стадией РМЖ – оценка эффективности и токсичности лечения

¹ Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii

² Katedra i Zakład Elektroradiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Oddział Radioterapii Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii

⁴ Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii

⁵ Zakład Radiologii, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Correspondence to: Prof. UM dr hab. n. med. Andrzej Roszak, Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wstęp: Oszczędzające leczenie chorych na raka piersi (*breast-conserving therapy*, BCT) z uzupełniającą radioterapią stworzyło skuteczną alternatywę dla mastektomii. Standardowym postępowaniem po BCT jest napromienianie całego gruczołu piersiowego przez 5-7 tygodni. **Cel pracy:** Ocena skuteczności leczenia, analiza wczesnych i późnych odczynów popromiennych, efektu kosmetycznego oraz jakości życia. **Materiał i metody:** Przeanalizowano 150 pacjentek po BCT, śródoperacyjnej radioterapii (*intraoperative radiation therapy*, IORT) oraz napromienianiu z pól zewnętrznych (*external beam radiotherapy*, EBRT) z minimalnym okresem obserwacji 1 roku. Obserwacja w 1., 6., 12., 24. miesiącu od zakończenia leczenia obejmowała: badanie kliniczne, zdjęcie gruczołów piersiowych, analizę odczynów wczesnych i późnych. Po 6 miesiącach wykonano MMR i USG gruczołów piersiowych. **Wyniki:** Nie stwierdzono wznowy miejscowej. Ostra reakcja popromienna (w stopniach 1. i 2.) w obrębie skóry wystąpiła u 21,2% chorych (brak odczynów w stopniach 3. i 4.), bardzo dobry i dobry efekt kosmetyczny leczenia odnotowano u 81,5% badanych. Ból w obrębie gruczołu piersiowego zgłaszało 20,6%, a zwiększoną wrażliwość skóry – 17% pacjentek. Obrzęk gruczołu piersiowego stwierdzono u 81,3% chorych po 1 miesiącu, 63,4% po 6 miesiącach, 54,9% po 12 miesiącach i u 56% po 2 latach od zakończenia radioterapii. Zmianę zabarwienia skóry odnotowano u 67,8% chorych po 1 miesiącu, 44,1% po 6 miesiącach, 37,8% po 12 miesiącach i u 31% po 2 latach od zakończenia teloradioterapii. **Omówienie:** W trakcie obserwacji chorych nie stwierdzono wznowy miejscowej oraz odczynów w stopniu ciężkim. Śródoperacyjna radioterapia skróciła czas leczenia o tydzień, umożliwiła objęcie jednorodną dawką PTV i zmniejszyła ryzyko błędu geograficznego.

Słowa kluczowe: rak piersi, śródoperacyjna radioterapia, toksyczność leczenia, jakość życia, odczyn popromienny

Summary

Introduction: Breast-conserving therapy (BCT) with adjuvant radiotherapy in the management of patients with breast cancer is an effective alternative for mastectomy. A standard adjunct to BCT is irradiation of the entire breast for 5-7 weeks. **Aim of paper:** Evaluation of treatment effectiveness, analysis of early and delayed radiation-induced reactions, cosmetic effect and quality of life. **Material and methods:** Analysis encompassed 150 patients undergoing BCT, intraoperative radiotherapy (IORT) and external beam radiotherapy (EBRT) followed up for at least one year. Follow-up examination 1 month, 6 months, 12 months and 24 months after completion of treatment included: physical examination, breast photography, analysis of early and delayed post-radiation reactions. Nuclear magnetic resonance mammography and sonography of the breasts was obtained after 6 months of

observation. **Results:** No cases of local recurrence have been noticed. Acute radiation-induced reaction of the skin (grade 1 and 2) developed in 21.2% patients. No cases of grade 3 and 4 reactions have been noticed. Very good and good cosmetic effect was obtained in 81.5% of the patients. Breast pain has been reported by 20.6% of the patients, and skin hyperesthesia – by 17% of them. Breast edema was seen in 81.3% of the patients 1 month, in 63.4% 6 months, in 54.9% 12 months and in 56% 2 years after completion of radiotherapy. Altered skin pigmentation was noticed in 67.8% of the patients 1 month, in 44.1% 6 months, in 37.8% 1 year and in 31% 2 years after completion of radiotherapy. **Conclusion:** No cases of local recurrence or severe (high-grade) radiation-induced reactions were noticed during follow-up. Intraoperative radiotherapy reduced duration of treatment by one week, enabling inclusion the entire planning target volume (PTV) by a homogenous radiation dose and reduced the risk of geographic error.

Key words: breast cancer, intraoperative radiotherapy, treatment-related toxicity, quality of life, radiation-induced reaction

Содержание

Введение: Органосохраняющее лечение у больных раком молочной железы (*breast-conserving therapy*, ВСТ) с дополнительной радиотерапией создало эффективную альтернативу для мастэктомии. Стандартной терапией после ВСТ является облучение всей молочной железы в течение 5-7 недель. **Цель работы:** Оценка результативности лечения, анализ ранних и поздних постлучевых реакций, косметического эффекта и качества жизни. **Материал и методы:** Проанализировали 150 пациенток после ВСТ, интраоперационной лучевой терапии (*intraoperative radiation therapy*, IORT), а также после наружной дистанционной лучевой терапии (*external beam radiotherapy*, EBRT) с минимальным сроком наблюдения в 1 год. Наблюдение в 1, 6, 12, 24 месяце с момента завершения курса лечения охватывало: клиническое исследование, снимок молочных желез, анализ ранних и поздних реакций. Спустя 6 месяцев выполнили МРТ и УЗИ молочных желез. **Результаты:** Местного рецидива не обнаружили. Острую постлучевую кожную реакцию (степени 1 и 2) наблюдали у 21,2% больных (отсутствие реакций степеней 3 и 4), очень хороший и хороший косметический эффекты лечения отметили у 81,5% испытуемых. Об ощущении боли в области молочной железы заявляли 20,6%, о повышенной чувствительности кожи – 17% пациенток. Отек молочной железы наблюдали у 81,3% больных спустя 1 месяц, у 63,4% спустя 6 месяцев, у 54,9% спустя 12 месяцев и у 56% через 2 года после завершения радиотерапии. Изменения пигментации кожи отметили у 67,8% больных спустя 1 месяц, у 44,1% спустя 6 месяцев, у 37,8% спустя 12 месяцев и у 31% через 2 года после завершения телерадиотерапии. **Изложение:** В ходе наблюдений не констатировали местного рецидива, а также реакций тяжелой степени. Интраоперационная лучевая терапия сократила продолжительность курса лечения на одну неделю, позволила применить однородную дозу PTV и снизила риск географической ошибки..

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, токсичность лечения, качество жизни, постлучевые реакции

WSTĘP

Ostatnio opublikowano wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych z długim okresem obserwacji, w których udowodniono, że oszczędzające leczenie chirurgiczne raka piersi uzupełnione radioterapią na cały gruczoł piersiowy (*whole breast irradiation*, WBI) daje takie same wyniki jak mastektomia w odniesieniu do czasu całkowitych przeżyć⁽¹⁻³⁾. Obecnie leczenie oszczędzające (*breast-conserving therapy*, BCT) uznawane jest za „złoty standard” w przypadku chorych na wczesnego raka piersi⁽⁴⁾.

W trzech randomizowanych badaniach wykazano, że dostarczenie dodatkowej dawki promieniowania w okolice łoża po wyciętym guzie, niezależnie od napromieniania całego gruczołu piersiowego, w znaczący sposób zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej⁽⁵⁻⁷⁾. Rutynowo po BCT radioterapia uzupełniająca składa się z napromieniania

INTRODUCTION

Recently published results of several randomized clinical trials with a long follow-up demonstrate that sparing surgical treatment of breast cancer with adjuvant radiotherapy encompassing the entire breast (whole breast irradiation, WBI) results in the same treatment outcomes as mastectomy in terms of overall survival time⁽¹⁻³⁾. At present, breast-conserving therapy (BCT) is considered a “golden standard” in the management of patients with early-stage breast cancer⁽⁴⁾.

Three randomized trials have proven that delivery of a radiation boost to the tumor bed independent of irradiation of the entire breast, significantly reduced the risk of local recurrence⁽⁵⁻⁷⁾. In the scope of BCT, a routine adjuvant radiotherapy consists in irradiation of the entire breast up to a total dose of 50 Gy in classic 2 Gy fractions 5 times a week and a 10 Gy boost over the tumor bed in

całego gruczołu piersiowego do całkowitej dawki 50 Gy w klasycznym schemacie frakcjonacji po 2 Gy dziennie, 5 razy w tygodniu oraz *boost* na łożo 10 Gy w szóstym tygodniu. Ponieważ współczynnik α/β dla tkanki gruczołu piersiowego jest mniejszy od 3, coraz częściej stosuje się wyższe dawki frakcyjne. Skuteczność hipofrakcjonowanej radioterapii potwierdza wiele badań klinicznych⁽⁸⁾. Jest wiele metod umożliwiających zwiększenie dawki w obszarze łoża pooperacyjnej: brachyterapia śródtkankowa oraz dojamowa (różne systemy aplikatorów: MammoSite, Axxent Electronic Brachytherapy System, Contura, SAVI, ClearPath), radioterapia z pól zewnętrznych (elektronowa lub fotonowa) oraz radioterapia śródoperacyjna (Mobetron, Novac-7, INTRABEAM)⁽⁹⁾.

Definicja objętości tkanki gruczołu piersiowego poddanej dodatkowo napromienianiu (10 Gy do całkowitej dawki 60 Gy) budzi wiele kontrowersji. Istotnym zagadnieniem jest odpowiednie wyznaczenie tego obszaru w obrębie gruczołu, w celu uzyskania odpowiednio wysokiej kontroli miejscowej przy jednoczesnym dobrym wyniku kosmetycznym leczenia⁽¹⁰⁾. Konturowanie łoża w systemie planowania leczenia (*treatment planning system*, TPS) nie tylko niesie ze sobą pewne ryzyko błędu geograficznego, ale jednocześnie wiąże się z niepotrzebną ekspozycją zdrowej tkanki na promieniowanie. Niezwykle ważne staje się zapewnienie wysokiej jakości w przestrzennym ustaleniu warunków i kontroli jakości w wyznaczaniu objętości łoża pooperacyjnej w kontekście miejscowego podwyższenia dawki promieniowania⁽¹¹⁾.

Celem jest wyznaczenie objętości łoża do napromieniania zapewniającej objęcie izodozą referencyjną obszaru PTV przy maksymalnym zaoszczędzeniu zdrowej tkanki gruczołowej, co przekłada się na poprawę kontroli miejscowej oraz dobry efekt kosmetyczny.

Śródoperacyjna radioterapia (*intraoperative radiation therapy*, IORT) ma przewagę nad teleterapią (w aspekcie wykorzystania jej jako metody *boost*) w zakresie ochrony zdrowych tkanek (ściana klatki piersiowej, płuca, skóra, serce) poprzez duży gradient dawki w obrębie granicy pola napromieniania oraz homogenny rozkład w precyzyjnie zdefiniowanej i wyznaczonej objętości łoża po guzie nowotworowym. Właściwe wypreparowanie tkanki gruczołu piersiowego oraz odpowiednie zbliżenie do siebie brzegów łoża pooperacyjnej przy jednoczesnym odsunięciu skóry od aplikatora niewątpliwie wpływa na redukcję dawki w skórze oraz poprawę efektu kosmetycznego. Dodatkowo zaletami metody są mniejsze ryzyko popełnienia błędu geograficznego oraz skrócony całkowity czas leczenia o 1 tydzień, co wpływa w znaczący sposób na obniżenie kosztów leczenia oraz większy komfort. Skuteczność IORT jako metody pozwalającej lokalnie podwyższyć dawkę promieniowania w najbliższym sąsiedztwie guza została udowodniona w kilku badaniach klinicznych⁽¹²⁻¹⁵⁾. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Ponieważ czas obserwacji we wspomnianych wyżej badaniach jest odpowiednio długi, a odsetki wznów

the 6th week of treatment. As the α/β coefficient for the breast tissue is less than 3, higher fraction doses are used increasingly frequently. Effectiveness of hypofractionated radiotherapy was confirmed by several clinical trials⁽⁸⁾. Several techniques enable delivery of an increased dose to the tumor bed: interstitial and intracavitary brachytherapy (various applicator systems: MammoSite, Axxent Electronic Brachytherapy System, Contura, SAVI, ClearPath), external beam radiotherapy (electron- or photon-based) and intraoperative radiotherapy (Mobetron, Novac-7, INTRABEAM)⁽⁹⁾.

An issue of much debate remains the definition of volume of breast gland subjected to additional irradiation (10 Gy up to a total dose of 60 Gy). Adequate determination of irradiated area within the breast is paramount in obtaining sufficiently high local control rates with concomitant acceptable cosmetic outcomes⁽¹⁰⁾. Contouring of tumor bed using the treatment planning system (TPS) not only is associated with a sizeable risk of geographic error, but also with unnecessary exposition of health tissue to ionizing radiation. Therefore, in the context of local increment of radiation dose, of extraordinary importance becomes high quality of volumetric definition of parameters and quality control in defining volume of tumor bed⁽¹¹⁾.

The purpose is to define tumor bed volume for irradiation so as to ensure including by reference isodose the entire PTV with maximum sparing of health glandular tissue, resulting in an improved local control and good cosmetics effect.

Intraoperative radiotherapy (IORT) has an advantage over external beam radiotherapy as a boost-delivering technique due to its ability to spare health tissues (chest wall, lungs, skin, heart), to a steep dose gradient at the margins of irradiated field and to a homogenous dose distribution within a precisely defined volume of tumor bed. Proper preparation of breast tissue and approximation of tumor bed walls, with concomitant displacement of skin far from the applicator, undoubtedly plays a role in reducing radiation dose absorbed by skin and thus improving the cosmetic effect. Further advantages include lower risk of geographic error and reduced total duration of treatment by 1 week, thus significantly reducing treatment costs and improves the patients' comfort. Effectiveness of IORT as a technique enabling local increase of radiation dose in tissues directly adjacent to the tumor has been amply proven in several clinical trials⁽¹²⁻¹⁵⁾. The results are summarized in table 1.

Follow-up time in abovementioned studies is long enough and local recurrence rates are very low (a mean of 1.5% in these four analyses), IORT is now increasingly replacing the classic boost technique.

IORT is being used at the Greater Poland Cancer Center since end 2008. This procedure is interdisciplinary by nature and requires close collaboration of a radiologist, surgeon, oncologist-radiation therapist, clinical oncologist, pathologist and psychologist. Until publication

miejscowych bardzo niskie – średnio 1,5% w tych czterech analizach, IORT zaczyna wypierać klasyczną metodę *boost*.

Śródoperacyjną radioterapię stosuje się w Wielkopolskim Centrum Onkologii od końca 2008 roku. Procedura ta ma interdyscyplinarny charakter i wymaga udziału radiologa, chirurga, onkologa radioterapeuty, onkologa klinicznego, patomorfologa i psychologa. Do momentu publikacji niniejszej pracy leczonych tą metodą było ponad 200 chorych.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia chorych po BCT z następową radioterapią uzupełniającą na cały gruczoł piersiowy i *boost* na łożo zrealizowanym za pomocą IORT z zastosowaniem wiązki elektronowej, a także analiza wczesnych i późnych odczynów popromiennych oraz ocena efektu kosmetycznego.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto grupę 150 chorych na raka gruczołu piersiowego, leczonych operacyjnie metodą oszczędzającą BCT z zastosowaniem IORT oraz napromieniania z pół zewnątrznych (*external beam radiotherapy*, EBRT). Leczenie chorych prowadzono w latach 2008-2011 w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu – minimalny okres obserwacji tych chorych wynosił 12 miesięcy, maksymalny 4 lata. Stopień zaawansowania klinicznego chorych wg siódmej edycji klasyfikacji AJCC wraz z oceną histopatologiczną przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Z zawartych w tabelach 2 i 3 danych wynika, że do analizy wybrano chore we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego – w I i II stopniu. Dominującym utkaniem histopatologicznym był przewodowy, inwazyjny rak piersi z komponentą *in situ* lub bez niej.

Chorych z cechą N+ było 25.

Średni wiek analizowanych pacjentek wynosił 59 lat (zakres 38-75 lat).

of the present paper, over 200 patients have been treated using this technique.

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to assess the effectiveness of BCT with subsequent radiotherapy over the entire breast and boost to the tumor bed using electron beam IORT, analysis of early and delayed radiation-induced reactions and evaluation of final cosmetic effect.

MATERIAL AND METHODS

Analysis encompassed 150 patients with breast cancer treated by the breast-sparing surgery (BCT) and either IORT or EBRT. Treatment has been performed since 2008 thru 2011 at the Greater Poland Cancer Center in Poznań. Follow-up time ranged from 12 months to 4 years. Patients' clinical stage according to AJCC 7th edition classification system correlated with histological findings is presented in tables 2 and 3.

Data summarized in tables 2 and 3 indicate that analysis encompassed patients at an early clinical stage (I and II). Predominating histological type was ductal invasive breast cancer with or without *in situ* component. There were 25 N(+) patients. Mean age of patients recruited for the study was 59 years (range: 38-75 years).

TREATMENT PROTOCOL

As preoperative conditioning, in patients with tumors undetectable by clinical examination, radiomarker (technetium isotope) is injected under sonographic guidance into the tumor 1-4 hours prior to surgery, emitting low-energy gamma radiation, designed to mark the carrier – albumin macroaggregates – which, due to size of the molecules, do not penetrate blood vessels (Masol). This is the so-called ROLL technique (radioguided occult lesion localization). At surgery, tumor is located using a scintillation counter and excised with a safety margin of adjacent health tissues.

	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Średni wiek <i>Mean age</i>	Wielkość guza <i>Tumor size</i>	Status N <i>Nodal status N</i>	Wielkość marginesów <i>Width of resection margins</i>	Średni czas obserwacji <i>Mean follow-up time</i>	5-letni odsetek wznowy miejscowej <i>5-years' local recurrence rate</i>
Mannheim ⁽¹²⁾	154	63 (30-83)	T1/T2	N0/N1	-	34 miesiące <i>34 months</i>	1,5%
Salzburg ⁽¹³⁾	190	59	T1/T2	Do N2 <i>Up to N2</i>	>3-5 mm	26 miesięcy <i>26 months</i>	0%
ISIORT ⁽¹⁴⁾	1031	-	Do T3 <i>Up to T3</i>	Do N3 <i>Up to N3</i>	>2 mm	52 miesiące <i>52 months</i>	0,6%
Montpellier ⁽¹⁵⁾	50	59	<3 cm	Do N3 <i>Up to N3</i>	Ujemne <i>Negative</i>	9 lat <i>9 years</i>	4% (10-letnie ryzyko) <i>4% (10 years' risk)</i>

Tabela 1. Badania kliniczne
Table 1. Clinical trials

Wielkość guza <i>Size of tumor</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Tis	9
T1mi	1
T1a	1
T1b	45
T1c	79
T2	15
T3	0
T4	0

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego

Table 2. Clinical stage

PROTOKÓŁ LECZENIA

W ramach procedury przygotowującej do operacji, w przypadku zmian nowotworowych niewyczuwalnych w badaniu klinicznym, od 1 do 4 godzin przed zabiegiem operacyjnym pod kontrolą USG w okolicę guza podaje się radioznacznik – izotop technetu, emitujący promieniowanie gamma o niskiej energii, służący do znakowania nośnika, jakim są makroagregaty albuminy, które ze względu na wielkość cząsteczki nie przenikają do naczyń krwionośnych (Masol). Jest to tzw. ROLL (*radioguided occult lesion localization*). Następnie w trakcie zabiegu operacyjnego przy użyciu licznika scyntylicyjnego określa się lokalizację guza, który chirurg usuwa wraz z marginesem zdrowych tkanek.

Zgodnie z europejskimi zaleceniami w przypadku stwierdzenia klinicznie niepowiększonych węzłów chłonnych pachy wykonuje się w trakcie zabiegu biopsję węzła wartowniczego. Procedura polega na podaniu przed zabiegiem operacyjnym w okolicę otoczki brodawki gruczołu piersiowego radioznacznika – izotopu technetu (Nanocoll), emitującego promieniowanie gamma o niskiej energii, który służy do znakowania nośnika, jakim jest kolooidalna nanoalbumina. W miejscu najwyższej detekcji promieniowania ocenianej przy użyciu ręcznego licznika scyntylicyjnego wykonuje się cięcie i pobiera węzeł chłonny do badania śródoperacyjnego. Za węzeł wartowniczy uznaje się ten o najwyższej radioaktywności. Po usunięciu węzła wartowniczego za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma ocenia się łożę po usuniętym węźle w poszukiwaniu ewentualnych innych węzłów aktywnych promieniotwórczo (wychwyty określane jako ujemny wynosi <10% wychwyty węzła wartowniczego).

Kolejnym krokiem jest wykonanie kwadrantektomii. W Wielkopolskim Centrum Onkologii materiał tkankowy przekazywany był do Zakładu Patologii Nowotworów. Po uzyskaniu informacji o „czystości” marginesów wokół zmiany pierwotnej przystępowano do procedury napromieniania łoży po wyciętym nowotworze oraz ewentualnej limfadenektomii trzech pięter układu chłonnego dołu

Histopatologia <i>Histopathology</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Rak przewodowy <i>Ductal invasive</i>	71
Rak zrazikowy <i>Lobular invasive</i>	2
Rak przewodowy + DCIS <i>Ductal invasive + DCIS</i>	52
Rak zrazikowy + LCIS <i>Lobular invasive + LCIS</i>	1
DCIS	8
LCIS	0
Śluzowy, apokrynowy, cewkowy <i>Mucinous, apocrinal, tubular</i>	16

Tabela 3. Utkanie histopatologiczne

Table 3. Histological diagnoses

According to European recommendations, if axillary lymph nodes are not enlarged, only the sentinel node is excised for intraoperative examination. The procedure consists in administration of a radiomarker (technetium isotope Nanocoll) into the periareolar area emitting low-energy gamma radiation, designed to mark the carrier – colloidal nanoalbumin.

Incision made and lymph node is collected for intraoperative histological study where the highest radiation is detected using a hand-held scintillation counter. Sentinel node is defined as the most radioactive one. After excision of sentinel node, surgical site is inspected using a hand-held detector of gamma radiation, looking for possible other radioactive nodes (reading is considered negative when activity is less than 10% of that seen in sentinel node).

The next step is quadrantectomy. At our facility, surgical specimens are sent to the Department of Tumor Pathology. When resection margins around the primary lesion prove tumor-free, surgical site is irradiated. If cancer cells are detected in the sentinel node, we perform lymphadenectomy, excising the three levels of axillary fossa lymphatics.

At our facility, IORT is performed using a linear accelerator Mobetron (IntraOP Medical Inc, Santa Clara, CA), generating electron (beta) rays at megavolt energy level. The system includes three independent modules: steering console, calculating and power-supplying unit and radiation emitter. In order to obtain a desired energy of electron beam, two parallel linear accelerators are used (wave length: 3 cm, frequency: 10 GHz). This obviates the need to use a deviating magnet, thereby reducing electron leak⁽¹⁶⁾.

Use of electron beam ensures high homogeneity of dose distribution within the irradiated volume.

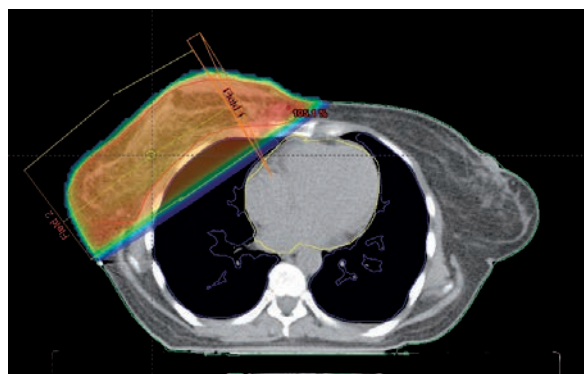
pachowego w przypadku potwierdzenia obecności komórek raka w węzle wartowniczym.

W naszym ośrodku w ramach radioterapii śródoperacyjnej używa się akceleratora liniowego Mobetron (IntraOP Medical Inc, Santa Clara, CA), generującego megawoltowe promieniowanie elektronowe. System składa się z trzech niezależnych modułów: konsoli sterującej, części zasilająco-obliczeniowej oraz z samego aparatu. Aby uzyskać odpowiednią energię wiązki elektronowej, użyto dwóch równoległe do siebie ułożonych przyspieszaczy liniowych (długość fali 3 cm, częstotliwość 10 GHz). Dzięki temu nie trzeba stosować magnesu uginającego, co wpływa na redukcję przecieku fotonowego⁽¹⁶⁾. Zastosowanie wiązki elektronowej zapewnia wysoką jednorodność rozkładu dawki w objętości napromienianej. Napromienianie chorej przeprowadza się na sali operacyjnej w trakcie trwania zabiegu radiochirurgicznego po zdefiniowaniu objętości napromienianej i umieszczeniu aplikatorów/kolimatorów w ranie pooperacyjnej. Dzięki temu można uniknąć błędu geograficznego lokalizacji łoża po usunięciu guzie i właściwie napromienić chorą. Na łożo po wycięciu guzie dostarcza się jednorazową dawkę 10 Gy przy użyciu wiązki elektronowej 4, 6, 9 lub 12 MeV o zasięgu terapeutycznym do 4 cm. Moc wiązki promieniowania wynosi 10 Gy/min. Pozwala ona na uzyskanie bardzo jednorodnej dawki w zakresie 10-25 Gy w pojedynczej frakcji⁽¹⁷⁾. Dawkę specyfikuje się na objętość izodozy referencyjnej obejmującej 90% dawki zadanej. W celu właściwego napromieniania określonej objętości łoża pooperacyjnej użyto kolimatora o średnicy 4-6 cm i kącie nachylenia 0-30°. Energia wiązki elektronowej dobierana jest w zależności od grubości napromienianych tkanek. Ochronę ściany klatki piersiowej oraz



Rys. 1. Mobetron
Fig. 1. Mobetron

Patient is irradiated at the operating room during a radio-surgical procedure, after determination of target volume and placement of applicators (collimators) in the surgical wound. Thereby one may avoid geographic error associated with location of tumor bed and perform correct irradiation of the patient. A single dose of 10 Gy is delivered onto the tumor bed, using an electron beam of 4, 6, 9 or 12 MeV with therapeutic range of 4 cm. Radiation beam power was 10 Gy/min. This provides a very homogenous dose in the 10-25 Gy range in a single fraction⁽¹⁷⁾. Dose is specified to reference isodose volume including 90% of planned dose. In order to obtain an adequate irradiation of specified volume of tumor bed, we used collimators of 4-6 cm diameter and tilt angle of 0-30°. Electron beam energy is defined adjusted depending on thickness of irradiated tissue. Chest wall and critical organs are protected by an aluminum-lead plate placed between breast tissue and the pectoralis major muscle. All patients undergoing surgery and IORT, also underwent external beam radiotherapy. Patients were placed supine with arms above the head and immobilized on a special set of supports, ensuring a reliable consistency of patient's position on the treatment couch. Computed tomography provided transverse scans of patient's body 5 mm apart, encompassing the entire chest. Next, imaging data were transferred to a 3-dimensional planning unit (Varian). Clinical target volume (CTV) included the entire breast. In the case of invasion of three or more axillary lymph nodes and violation of node capsule by cancer cells, CTV was expanded to cover the entire invaded axillary fossa and ipsilateral supraclavicular area (acc. to the guidelines of Polish Union of Oncology). Irradiation was performed using two oblique beams (tangential fields) at 6 MeV generated by a linear accelerator (Clinac) in 25 fractions, up to the total dose of 50 Gy. Dose distribution was calculated using a special algorithm accounting for non-homogeneity of lung tissue. Normalization of plan, according to the ICRU guidelines (International Commission on Radiation Units and Measurements) has been set at the reference point. Wedges were used in order



Rys. 2. Układ wiązek
Fig. 2. Pattern of radiation beams

narządów krytycznych zapewniała ołowiano-aluminiowa płytka umieszczona pomiędzy tkanką gruczołu piersiowego a mięśniem piersiowym większym.

U wszystkich pacjentek po operacji z IORT zastosowano teleradioterapię. Chore były leczone w pozycji na plecach z rękoma uniesionymi ponad głowę i unieruchamiane na specjalnym zestawie podstawek, co zapewniało odpowiednią odtwarzalność ułożenia na stole terapeutycznym. Na tomografie komputerowym wykonano poprzeczne skany ciała pacjentek co 5 mm, obrazując całą klatkę piersiową. Następnie dane obrazowe przesyłano do trójwymiarowego systemu planowania firmy Varian. Kliniczny obszar leczenia (*clinical target volume*, CTV) obejmował cały gruczoł piersiowy. W przypadku zajęcia trzech lub więcej węzłów chłonnych dołu pachowego oraz w sytuacji przekroczenia przez komórki nowotworowe torebki węzła obszar CTV powiększono o objętość zajętego dołu pachowego razem z okolicą nadobojczykową po tej samej stronie (wg wytycznych Polskiej Unii Onkologii). Napromienianie przeprowadzono przy użyciu dwóch wiązek skośnych (pola tangencjalne) o energii 6 MeV, wytwarzanych w akceleratorze liniowym Clinac, w 25 frakcjach do dawki całkowitej 50 Gy. Rozkład dawki został obliczony według specjalnego algorytmu uwzględniającego niehomogenność gęstości w płucach. Normalizacja planu zgodnie z ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) przypadła na punkt referencyjny. W celu poprawy homogenności rozkładu dawki użyto klinów zgodnie z rekomendacjami 50. raportu ICRU. Po wykonaniu planu analizowano poszczególne histogramy, uwzględniając dawki w narządach krytycznych, takich jak: zdrowa pierś, płuca, serce, rdzeń kręgowy, główki kości ramiennych. Zastosowano następujące ograniczenia w narządach krytycznych: 5% objętości serca oraz 20% płuc nie mogło otrzymać więcej niż 50% zadanej dawki całkowitej (25 Gy). Dodatkowo żaden punkt w obrębie zdrowej piersi nie mógł otrzymać więcej niż 15% dawki całkowitej.

W kolejnym etapie, w okresie co najmniej rocznej obserwacji po zabiegu operacyjnym z IORT oraz w 1., 6., 12. i 24. miesiącu po zakończeniu teleradioterapii pacjentki poddano badaniu klinicznemu oraz wykonano zdjęcia gruczołów piersiowych. Analizę odczynów wczesnych przeprowadzono przy użyciu skali RTOG/EORTC odczynów późnych, używając skali SOMA LENT. Chore w trakcie każdej wizyty wypełniały ankietę oraz oceniały efekt kosmetyczny (QLQ-BR23), zgodnie z zaleceniami RTOG/EORTC. Sześć miesięcy po zakończeniu teleradioterapii u każdej pacjentki wykonano pierwsze badanie mammograficzne oraz USG gruczołów piersiowych, następnie kontynuowano kontrolę mammograficzną oraz ultrasonograficzną (badanie co 12 miesięcy).

WYNIKI

W przeanalizowanej grupie 150 chorych nie stwierdzono żadnej wznowy miejscowej.

to improve homogeneity of dose distribution, according to recommendations included in the 50th ICRU report. After the procedure, individual histograms were analyzed and doses absorbed by critical organs, e.g. healthy breast, lungs, heart, spinal cord, humeral heads, were checked. The following dose limits for critical organs were adopted: 5% of heart volume and 20% of lung volume should not receive more than 50% of planned total dose (25 Gy). Furthermore, no point in the healthy breast should receive more than 15% of the total dose.

In the next step, during the follow-up of at least one year after the IORT procedure, and 1, 6, 12 and 24 months after completion of EBRT, patients underwent clinical examination, including photos of their breasts. Early radiation-induced reactions were assessed using the RTOG/EORTC scale, while delayed post-radiation reactions – using the SOMA LENT scale. At each visit, patients filled-in a questionnaire and self-assessed their cosmetic result using the QLQ-BR23 battery, according to the RTOG/EORTC recommendations. Each patient has had her first mammography and sonography of the breasts performed 6 months after completion of EBRT; subsequent such studies were obtained at yearly intervals.

RESULTS

In the study population of 150 women, no cases of local recurrence have been documented.

Acute radiation-induced reaction (G1, 2) within the skin was observed in 21.2% of the patients; no grade 3 and 4 reactions were noticed. This is a very good result, directly affecting improvement of quality of life in the analyzed group of patients.

Very good and good cosmetic result was reported by 81.5% of women treated.

Breast edema was reported by 81.3% of patients after 1 month, by 63.4% after 6 months, by 37.8% after 12 months and by 56% after two years since completion of EBRT.

Altered skin pigmentation was reported by 67.8% of patients after 1 month, by 44.1% after 6 months, by 54.9% after 12 months and by 31% after two years since completion of EBRT.

DISCUSSION

BCT is the preferred strategy in management of patients with early-stage breast cancer. It includes excision of primary lesion (lumpectomy, quadrantectomy, extended local excision) and adjuvant radiotherapy encompassing the entire breast gland (whole breast irradiation, WBI). Total dose of 45-50 Gy is delivered over 5-6 weeks (1.8-2 Gy per fraction). Place of BCT as “gold-en standard” in the treatment of early forms of breast cancer has been confirmed by several prospective trials. The NSABP B-06 trial confirmed equivalence of BCT



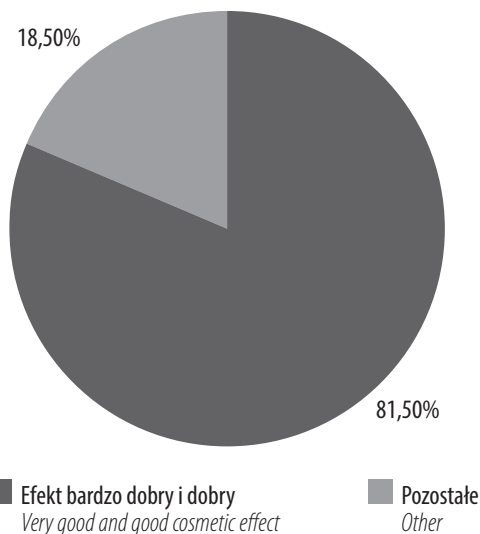
Rys. 3. Odsetek wznów miejscowych
Fig. 3. Local recurrence rate

Ostra reakcja popromienna (G1, 2) w obrębie skóry wystąpiła u 21,2% chorych, nie stwierdzono odczynów w stopniach 3. i 4. Jest to bardzo dobry wynik, który bezpośrednio przełożył się na poprawę jakości życia w analizowanej grupie pacjentek.

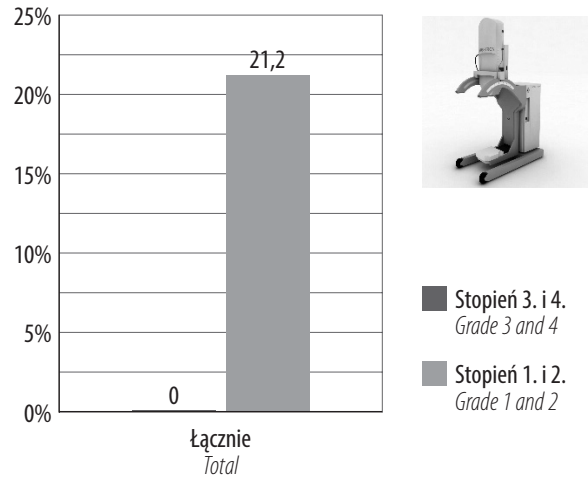
Bardzo dobry i dobry efekt kosmetyczny zadeklarowało 81,5% leczonych kobiet.

Obrzęk gruczołu piersiowego odczuwało 81,3% chorych po 1 miesiącu, 63,4% po 6 miesiącach, 37,8% po 12 miesiącach oraz 56% po dwóch latach od zakończenia tele-radioterapii na cały gruczoł piersiowy.

Zmianę zabarwienia skóry odnotowało 67,8% chorych po 1 miesiącu, 44,1% po 6 miesiącach, 54,9% po 12 miesiącach oraz 31% po dwóch latach od zakończenia teleradioterapii.



Rys. 5. Efekt kosmetyczny
Fig. 5. Cosmetic effect



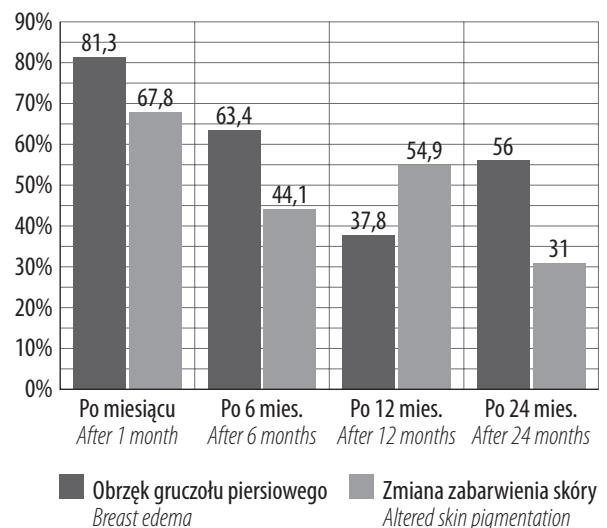
Rys. 4. Ostre reakcje popromienne ze strony skóry
Fig. 4. Acute dermal radiation-induced reactions

and mastectomy, concerning both overall survival time and local recurrence rate^(1,3,18).

Value of radiotherapy as component of BCT has been confirmed in a study comparing stand-alone lumpectomy and lumpectomy combined with radiotherapy. Three-fold reduction of local recurrence risk in the group of patients exposed to ionizing radiation.

Randomized NSABP and EORTC trials, recruiting patients with ductal cancer *in situ* (DCIS) treated by lumpectomy or lumpectomy and radiotherapy, showed reduction of local recurrence risk by 55% and 47%, respectively.

BCT is generally well tolerated; its advantages include minimal rate of delayed complications, acceptable cosmetic effect and reduced trauma associated with breast



Rys. 6. Objawy uboczne leczenia
Fig. 6. Adverse effects of treatment

OMÓWIENIE

Leczenie oszczędzające jest metodą z wyboru u chorych na wczesnego raka piersi. W zakres BCT wchodzi wycięcie zmiany pierwotnej (lumpektomia, kwadrantektomia, szerokie lokalne wycięcie) oraz uzupełniająca radioterapia na cały gruczoł piersiowy – WBI. Całkowita dawka 45-50 Gy jest dostarczona w okresie 5-6 tygodni (1,8-2 Gy na frakcję). Rola BCT jako tzw. „złotego standardu” w leczeniu wczesnych postaci raka piersi została potwierdzona w licznych prospektywnych badaniach. W programie badawczym NSABP B-06 udowodniono równoważność BCT i mastektomii w zakresie zarówno czasu przeżyć całkowitych, jak i odsetka wznów miejscowych^(1,3,18).

Wartość radioterapii jako składowej BCT została potwierdzona w badaniu porównującym samodzielną lumpektomię i lumpektomię wraz z uzupełniającą radioterapią. Wykazano trzykrotne zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej w grupie chorych, u których zastosowano promieniowanie jonizujące.

W randomizowanych badaniach NSABP oraz EORTC obejmujących chorych z rakiem przewodowym *in situ* (DCIS), u których zastosowano lumpektomię lub lumpektomię z radioterapią, stwierdzono zmniejszenie ryzyka wznowy w obrębie piersi odpowiednio o 55% i 47%.

BCT jest dobrze tolerowaną metodą leczenia – wśród jej zalet wymienia się minimalny odsetek późnych powikłań, dobry efekt kosmetyczny oraz zmniejszenie traury spowodowanej amputacją piersi. Radioterapia jest nieodłączną składową tego leczenia, która nie tylko zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, ale również przedłuża życie. Potwierdzają to również obserwacje prowadzone na ponad 1000 chorych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. *Boost* w radioterapii ma na celu podwyższenie dawki w miejscu, w którym istnieje najwyższe ryzyko wznowy nowotworu. W przypadku raka piersi jest to łoża po wyciętej masie guza. Poprzez ograniczenie objętości napromienianej do ww. obszaru zapobiega się wystąpieniu wielu powikłań oraz zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego choroby⁽⁵⁻⁷⁾. Udowodniono, że *boost* jest najbardziej skuteczny u chorych poniżej 60. roku życia⁽¹⁹⁾.

Radioterapia śródoperacyjna jest jedną z metod podwyższenia dawki w obrębie łoża po wyciętym guzie, tzw. *boost* w leczeniu uzupełniającym z powodu raka gruczołu piersiowego. Potencjalną zaletą tej metody jest dostarczenie promieniowania, zanim komórki ulegną proliferacji. Dodatkowo tkanka bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym posiada bogate unaczynienie, co wpływa na lepszą odpowiedź na radioterapię (efekt tlenowy). Dzięki odpowiedniej preparatyce oraz precyzyjnemu umieszczeniu kolimatora udaje się znacząco zmniejszyć dawkę w skórze i tkance podskórnej, co bezpośrednio przekłada się na końcowy efekt kosmetyczny. Zastosowanie płytki ogranicza dawkę deponowaną w sercu i płucach. Metoda ta pozwala na precyzyjne napromienianie obszaru łoża pooperacyjnej, dzięki zastosowaniu radioterapii bezpośrednio w trakcie zabiegu operacyjnego.

amputation. Radiotherapy is an inseparable component of this therapeutic modality, not only reducing the risk of local recurrence, but also prolonging life. This is confirmed also by observations based on over 1000 patients treated at the Greater Poland Cancer Center.

Local boost is designed to increase dose of radiation delivered precisely where risk of tumor recurrence is highest. In the case of breast cancer, it is the cavity remaining after tumor excision. Limitation of irradiated volume to the abovementioned area prevents the development of several complications and reduces the risk of local recurrence⁽⁵⁻⁷⁾. Boost proved most effective in patients over 60⁽¹⁹⁾.

Intraoperative radiotherapy is one of techniques enabling elevation of total dose absorbed by the tumor bed, providing the so-called boost in adjuvant treatment of breast cancer. A potential advantage of this method consists in delivery of radiation before the cells start to proliferate again. Furthermore, directly after surgical procedure, the tissue is richly vascularized, contributing to a better response to radiotherapy (oxygen-dependent effect). Proper preparation of tissues and precise placement of collimator result in a significant reduction of radiation dose absorbed by skin and subcutaneous tissue, directly affecting final cosmetic effect. Use of a shield limits radiation dose absorbed by heart and lungs. Application of radiotherapy at the time of surgery enables precise irradiation of postoperative bed. Precise preparation and mobilization of adjacent tissues helps to avoid geographic error of irradiated area, which is a frequent occurrence when using EBRT. This error may result from change of patient's position during radiotherapy session, incorrect patient's position on therapeutic couch or difficulty with correct identification of tumor bed several weeks after surgery. As estimated, this problem is encountered in as much as 70% of patients receiving a boost in a conventional way⁽²⁰⁾.

Treatment tolerance was good and cosmetic effect was satisfactory. IORT and EBRT administered after surgery did not compromise the patients' quality of life and appearance of the treated breast in a significant way. Over 81% of patients inquired considered the ultimate cosmetic effect as very good or good.

To sum up, due to its exceptional physical and radiobiological properties, IORT may be a viable alternative for other techniques of increasing radiation dose in the tumor bed in the treatment of breast cancer at an early clinical stage, enabling a precise treatment of area left after tumor excision.

Dokładnie przygotowując i mobilizując tkanki otaczające, możemy uniknąć błędów geograficznego obszaru napromieniania, częstego w trakcie radioterapii z pól zewnętrznych. Błąd ten może być spowodowany zmianą pozycji chorego w trakcie seansu radioterapii, niewłaściwym ułożeniem na stole terapeutycznym, trudnością w prawidłowej identyfikacji łoża po kilku tygodniach od operacji chirurgicznej. Szacuje się, że problem ten dotyczy nawet 70% przypadków chorych otrzymujących *boost* w konwencjonalny sposób⁽²⁰⁾. Chore dobrze znosiły leczenie, uzyskano też dobry efekt kosmetyczny. Radioterapia śródoperacyjna oraz zastosowana po zabiegu operacyjnym radioterapia z pól wewnętrznych nie wpłynęły znacząco na pogorszenie jakości życia chorych i wygląd gruczołu piersiowego poddanego leczeniu. Ponad 81% badanych oceniło efekt kosmetyczny jako bardzo dobry lub dobry.

Podsumowując, ze względu na swój wyjątkowy charakter fizyczny i radiobiologiczny radioterapia śródoperacyjna może być korzystną alternatywą dla innych metod zwiększania dawki w obszarze łoża pooperacyjnej w leczeniu raka gruczołu piersiowego w niskim stopniu zaawansowania, dającą możliwość precyzyjnego leczenia obszaru po usunięciu guza nowotworowego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. i wsp.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1233-1241.
2. van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S. i wsp.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1143-1150.
3. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. i wsp.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1227-1232.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770.
5. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P. i wsp.: European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1378-1387.
6. Polgár C., Fodor J., Orosz Z. i wsp.: Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther. Onkol.* 2002; 178: 615-623.
7. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. i wsp.: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 963-968.
8. Kacprowska A., Jassem J.: Hypofractionated radiotherapy for early breast cancer: review of phase III studies. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012; 17: 66-70.
9. Algara M., Arenas M., De las Peñas Eloisa Bayo D. i wsp.: Radiation techniques used in patients with breast cancer: results of a survey in Spain. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012; 17: 122-128.
10. Pezner R.D.: Cosmetic breast fibrosis: it's the local boost! *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 30: 1251-1252.
11. Malicki J.: The importance of accurate treatment planning, delivery, and dose verification. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012; 17: 63-65.
12. Wenz F., Welzel G., Blank E. i wsp.: Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 1309-1314.
13. Reitsamer R., Peintinger F., Koop M. i wsp.: Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther. Onkol.* 2004; 180: 38-44.
14. Sedlmayer F., Fastner G., Merz F. i wsp.: International Society of Intraoperative Radiotherapy: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther. Onkol.* 2007; 183 Spec No 2: 32-34.
15. Lemanski C., Azria D., Thezenas S. i wsp.: Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 1410-1415.
16. Daves J.L., Mills M.D.: Shielding assessment of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2001; 2: 165-173.
17. Beddar A.S., Krishnan S.: Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2005; 6: 95-107.
18. Poggi M.M., Danforth D.N., Sciuto L.C. i wsp.: Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98: 697-702.
19. Antonini M., Horiot J.C., Poortmans P. i wsp.: Local control and age after breast conserving treatment with complete resection; EORTC Trial 22881 [abstract]. *Radiother. Oncol.* 2004; 73: 127.
20. Benda R.K., Yasuda G., Sethi A. i wsp.: Breast boost: are we missing the target? *Cancer* 2003; 97: 905-909.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.

Analiza wybranych problemów biopsji węzła wartownika u chorych z rakiem piersi

Analysis of selected problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer

Анализ избранных проблем биопсии сторожевого лимфатического узла у больных РМЖ

¹ Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

² Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

³ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego CM UMK w Bydgoszczy

⁴ Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁵ Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

Correspondence to: Dr n. med. Tomasz Nowikiewicz, Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 99, 52 374 38 74, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Biopsja węzła wartownika u chorych z niezaawansowanym rakiem piersi jest przykładem procedury chirurgicznej, dla której mimo upływu długiego czasu od jej wprowadzenia nie przyjęto ujednoczonego standardu wykonania. Problem dotyczy zarówno wskazań i ograniczeń do zastosowania tej metody operacyjnej, jak i wielu aspektów technicznych. W prezentowanej pracy podjęto próbę rozstrzygnięcia niektórych spośród wspomnianych kontrowersji na podstawie zebranych doświadczeń klinicznych autorów. **Materiał i metoda:** Badaniami objęto grupę 974 chorych z rakiem piersi zakwalifikowanych do wycięcia węzła wartownika, leczonych na Oddziale Klinicznym Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy w okresie od 1.01.2004 do 31.10.2011 roku. Przeanalizowano dane dotyczące sposobu diagnostyki przedoperacyjnej guza pierwotnego – obejmującej metody małoinwazyjne (BAC, biopsja gruboigłowa, biopsja mammotomiczna) lub otwartą biopsję chirurgiczną (tumorektomia, kwadrantektomia bądź przebyte w przeszłości operacje gruczołu piersiowego – bez związku z obecnym leczeniem), lokalizacji zmiany oraz rodzaju metody identyfikacji węzła wartownika (skojarzonej izotopowo-barwnikowej, izotopowej lub barwnikowej). **Wyniki:** Poszukiwany węzeł zidentyfikowano ogółem u 94,5% badanych. Odsetek zidentyfikowanych węzłów za pomocą metody skojarzonej oznaczania węzła wartownika oraz metody izotopowej wyniósł po 94,4%, w przypadku użycia tylko barwnika – 100%. U chorych operowanych pierwszorazowo śródoperacyjnie węzeł wartownika wyizolowano u 95,0% pacjentek, u chorych po wcześniejszym leczeniu operacyjnym piersi bądź biopsji chirurgicznej guza – w 92,1% przypadków. Powodzenie biopsji węzła wartownika również nie zależało istotnie od umiejscowienia guza w obrębie piersi. **Wnioski:** Poprzedzająca wycięcie węzła wartownika biopsja chirurgiczna zmiany pierwotnej nie wpływa istotnie na możliwość odnalezienia poszukiwanego węzła. Podobna zależność dotyczy także metody identyfikacji węzła wartownika oraz lokalizacji guza pierwotnego. Umożliwia to rozszerzenie niektórych wskazań do zastosowania biopsji węzła wartownika.

Słowa kluczowe: rak piersi, węzeł wartownik, biopsja węzła wartownika, przerzuty węzłowe, limfocyntygrafia

Summary

Sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer is an example of a surgical procedure which, despite its long history, has had no uniform standard of performance implemented. This is a problem which concerns both the indications and limitations of this method as well as many of the technical aspects connected with the procedure. This paper is an attempt to resolve some of the controversies mentioned above based on the clinical experience of the authors. **Material and method:** The group consisted of 974 patients suffering from breast cancer and

treated from January 2004 through October 2011 in the Clinical Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery of the Oncology Center in Bydgoszcz who were also scheduled for sentinel lymph node removal. Data regarding the preoperative diagnosis of the primary tumor, such as minimally invasive methods (FNAB, core biopsy, and mammotome biopsy) or open surgical biopsy (tumorectomy, quadrantectomy, or past breast operations with no relation to the current treatment) of the location of the lesion and the sentinel lymph node identification method (combined isotope-dye, isotope, or dye method) was analyzed. **Results:** Ninety-four point five percent of all sought nodes were detected. The detection rate for the combined SLN marking and isotope methods amounted to 94.4% each, whereas in the case of the dye method, it amounted to 100%. Of all the patients who underwent surgery for the first time, 95.0% had the sentinel lymph node location isolated during the operation, whereas in the case of patients who had previously undergone surgical treatment of the breast or surgical biopsy of a tumor it was 92.1%. Moreover, the location of the tumor within the breast did not have a significant impact on the success of the sentinel lymph node biopsy. **Conclusions:** The surgical biopsy of the primary lesion preceding the removal of the sentinel lymph node does not have a significant impact on the possibility of the detection of the node sought. The situation is similar with regard to the selected method of sentinel lymph node detection and the location of the primary tumor. As a result, it is possible to extend the usage of the sentinel lymph node biopsy into a wider range of cases.

Key words: breast cancer, sentinel node, sentinel lymph node biopsy, nodal metastases, lymphoscintigraphy

Содержание

Биопсия т.н. сторожевого лимфатического узла у больных в непродвинутой стадии рака является примером хирургической процедуры, в отношении которой, несмотря на длительное время с момента ее введения, не приняты единого стандарта исполнения. Проблема касается как показаний и ограничений в применении этого операционного метода, так и многочисленных технических аспектов. В представленной статье предприняли попытку решить некоторые из упомянутых противоречий на основании клинического опыта, накопленного авторами. **Материал и методика:** В исследование включили группу 974 больных раком молочной железы, квалифицированных для лимфаденэктомии сторожевого узла, которых лечили в Клиническом отделении опухолей груди и реконструктивной хирургии Онкологического центра им. проф. Францишка Лукашика, г. Быдгощ, с 01.01.2004 по 31.10.2011 г. Проанализировали данные, касающиеся способа дооперационной диагностики первичной опухоли – малоинвазивные методы (BAC, толстоигольная биопсия, маммотомическая биопсия) либо открытая хирургическая биопсия (туморэктомия, квадрантэктомия или пройденные в прошлом операции на молочной железе, не связанные с текущим лечением), места поражения, а также методы идентификации сторожевого лимфоузла (ассоциированный метод изотоп + краситель, изотопный или визуальный методы с использованием красителя). **Результаты:** Разыскиваемый сигнальный узел идентифицировали в общей сложности у 94,5% испытуемых. Процент лимфатических узлов, идентифицированных с помощью ассоциированного метода определения сторожевого лимфоузла и изотопного метода, составил по 94,4%, в случае использования одного лишь красителя – 100%. У больных, оперированных впервые, интраоперационно сторожевой лимфатический узел изолировали у 95,0% пациенток, а у больных уже подвергавшихся хирургическому лечению грудной железы либо хирургической биопсии опухоли – в 92,1% случаев. Успех биопсии сторожевого лимфоузла не зависел существенным образом от расположения опухоли в области груди. **Выводы:** Хирургическая биопсия первичного изменения, предшествующая лимфаденэктомии сторожевого узла, не влияет существенным образом на возможность идентификации разыскиваемого узла. Подобная зависимость относится также к методу идентификации сторожевого лимфатического узла и расположения первичной опухоли. Данный факт позволяет расширить некоторые показания для применения биопсии сторожевого лимфатического узла.

Ключевые слова: рак молочной железы, т.н. сторожевой лимфатический узел, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфогенные метастазы, лимфосцинтиграфия

WSTĘP

Biopsja węzła wartownika (*sentinel lymph node biopsy*, SLNB) u chorych z niezaawansowanym rakiem piersi jest przykładem procedury chirurgicznej, dla której, mimo upływu długiego czasu od jej wprowadzenia, nie przyjęto ujednoczonego standardu wykonania. Problem dotyczy zarówno wskazań i ograniczeń do zastosowania wspomnianej metody operacyjnej, jak i wielu aspektów technicznych. Opierając się na analizie

INTRODUCTION

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) conducted on patients with early-stage breast cancer is an example of a surgical procedure that despite its long history has not had any uniform standard of performance implemented. This is a problem which concerns both the indications and limitations of this method as well as many of the technical aspects connected with the procedure. Based on the data collected by the authors as well

zebranego materiału klinicznego i własnych doświadczeniach, uważamy, że ośrodki onkologiczne zajmujące się leczeniem operacyjnym mającym na celu zaoszczędzenie węzłów chłonnych dołu pachowego prezentują dość często odmienne stanowiska w wielu kwestiach.

Zasygnalizowana sytuacja obejmuje między innymi niektóre ze zgłaszanych przeciwwskazań do procedury węzła wartownika (WW) – poprzedzające SLNB leczenie operacyjne gruczołu piersiowego (najczęściej w postaci biopsji chirurgicznej guza pierwotnego). Według Veronesiego i wsp.⁽¹⁾ oraz Tuthill i wsp.⁽²⁾ takie właśnie okoliczności powodują istotne zmniejszenie odsetka identyfikacji WW i tym samym należą do kryteriów wykluczających możliwość zastosowania biopsji WW u chorych z rakiem piersi. Przedstawionej opinii nie podzielają Luini i wsp. oraz inni autorzy, którzy formułują odmienne wnioski⁽³⁻⁵⁾.

W prezentowanej pracy podjęto próbę rozstrzygnięcia niektórych spośród wspomnianych kontrowersji na podstawie zebranych doświadczeń klinicznych naszego ośrodka. Ich szczegółowa analiza okazała się bardzo przydatna przy opracowywaniu przez nas standardu stosowania biopsji WW. Przedstawiane doświadczenia obejmują zarówno etap wprowadzania SLNB, jak i okres jej szerokiego wykorzystywania. Mogą być zatem przydatne dla innych zespołów o podobnym lub mniejszym doświadczeniu w stosowaniu metody. Dotyczy to przede wszystkim problemu kwalifikacji do zabiegu wyraźnie niejednorodnej klinicznie grupy chorych.

MATERIAŁ I METODA

BADANA GRUPA CHORYCH

Badania przeprowadzono, analizując dane dotyczące 974 chorych w wieku od 27 do 83 lat (średnia wieku: $56,0 \pm 8,4$ roku), zakwalifikowanych do wycięcia WW, leczonych pierwszorazowo z powodu niezaawansowanego raka piersi na Oddziale Klinicznym Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy w okresie od 1.01.2004 do 31.10.2011 roku.

Do procedury biopsji WW kwalifikowano chore bez klinicznie podejrzanych pachowych węzłów chłonnych, ocenianych zarówno w badaniu palpacyjnym, jak i w badaniu ultrasonograficznym (USG) poprzedzającym SLNB. W związku z pewną specyfiką dotyczącą zarówno okresu wprowadzania metody, jak i jej standardowego stosowania analizowany okres podzielono na lata 2004-2008 (etap wprowadzania SLNB), 2009-2010 (etap rutynowego stosowania SLNB w leczeniu niezaawansowanego raka piersi) oraz okres rozszerzania wskazań do SLNB – rok 2011.

BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNIKA

Wybór metody identyfikacji WW (metoda skojarzona izotopowo-barwnikowa lub izotopowa bądź barwnikowa)

as their own experience it may be assumed that oncology centers that use surgical treatment for breast cancer aimed at saving axillary lymph nodes will often have different views on the same issues.

One controversial issue involves several reported contraindications against the sentinel lymph node procedure, for example, breast surgery (usually surgical biopsy of the primary tumor) prior to the SLNB. According to both Veronesi et al.⁽¹⁾ and Tuthill et al.⁽²⁾, such circumstances result in the reduction of the sentinel lymph node identification rate thus making it impossible to conduct SLNB in patients with breast cancer. This is an opinion that is not, however, shared by Luini et al. or other authors⁽³⁻⁵⁾. This paper is an attempt to resolve several of the controversies mentioned above on the basis of the clinical experience gained by the authors in their oncology center. Because of the thorough analysis conducted of each controversy it was possible to develop specific standards for the sentinel lymph node biopsy procedure in the Oncology Center in Bydgoszcz. Since this paper describes issues that concern the stage of SLNB introduction in the Center as well as the experience gained from the extensive use of this procedure it may prove useful to facilities and teams with a similar or less impressive level of experience in this method, particularly when it comes to the eligibility for treatment in a clinically heterogeneous group of patients.

MATERIAL AND METHOD

THE STUDY GROUP OF PATIENTS

The study comprised an analysis of the data gathered from 974 patients aged 27 to 83 years (average age: 56.0 ± 8.4 years) who were enrolled for the SLN removal procedure and were being treated for the first time for early-stage breast cancer at the Clinical Department of Breast Cancer and Reconstruction Surgery of the Oncology Center in Bydgoszcz from January 2004 through October 2011. Sentinel lymph node biopsy was scheduled for those patients who did not have any clinically suspicious axillary lymph nodes assessed during the palpation and USG examination conducted prior to the SLNB.

On account of the specific nature of both the period of SLNB implementation and the period when it was used as a standard procedure, the study period (i.e. from January 2004 through December 2011) has been divided into three parts: 2004-2008 (implementation stage), 2009-2010 (stage of routine use of SLNB in the treatment of early-stage breast cancer), and 2011 (the period when the scope of SLNB usage was extended).

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY

The technique of SLN detection (combined isotope-dye technique, isotope technique, or dye technique) was

zależał każdorazowo od indywidualnych preferencji chirurga. Użycie metody skojarzonej lub izotopowej wymagało przedoperacyjnego wykonania limfoscyntygrafii (z wykorzystaniem izotopu ^{99m}Tc na nośniku albuminowym – Nanocoll). Roztwór radionuklidu (o aktywności 75-100 MBq) był podawany śródskórnie w dniu zabiegu: u chorych operowanych pierwszorazowo przy brzegu otoczki brodawki sutka – od strony guza, w przypadku pozostałych pacjentek – przytoczkowo oraz w okolicy blizny pooperacyjnej. Do śródoperacyjnej identyfikacji miejsc podwyższonego gromadzenia radioznacznika w obrębie dołu pachowego oraz odczytu wysokości promieniowania wykorzystywano ręczny detektor promieniowania gamma (aparaty: Crystal Probe, Crystal Photonics z USA oraz NeoProbe, AutoSuture również z USA). Zastosowanie metody skojarzonej lub barwnikowej poprzedzało przedoperacyjne podanie 1 ml barwnika anilinowego (2,5% barwnik Patent Blue V w iniekcji podskórnej) – lokalizacyjnie, jak w przypadku radioznacznika. Jako WW (metoda skojarzona i izotopowa) traktowano węzeł chłonny o najwyższej mierzalnej detekcji promieniowania oraz – zgodnie z „regułą 10%” podaną przez Martina i wsp.⁽⁶⁾ – również inne węzły (węzły grupy wartownika lub węzły powartownicze) o poziomie promieniowania wyższym niż jedna dziesiąta promieniowania w WW. W przypadku wyboru metody barwnikowej lub skojarzonej za WW uznawano każdy węzeł zabarwiony przez barwnik na niebiesko. Dodatkowo, niezależnie od wybranej przez chirurga metody identyfikacji WW, usuwano każdy węzeł oceniony palpacyjnie w trakcie zabiegu jako podejrzany. U chorych bez identyfikacji WW lub przy obecności w nim zmian przerzutowych przeprowadzano doszczętne usunięcie pachowych węzłów chłonnych.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Przy analizie statystycznej do porównywania dwóch prób o rozkładzie innym niż normalny użyto testu Wilcoxa z zastosowaniem programu Statistica. Do opisu danych wykorzystano tabele, w których pokazano liczebność i wielkość procentową grup oraz ich średnią wraz z odchyleniem standardowym. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami danych stwierdzano przy wartościach poziomu istotności p poniżej 0,05.

WYNIKI

W analizowanym okresie obserwacji wykorzystywano wszystkie wspomniane wyżej metody uwidocznienia WW. Najczęściej – u 78,7% chorych – zastosowano metodę izotopową, w przypadku 20,3% pacjentek zakwalifikowanych do SLNB podano zarówno radioznacznik, jak i barwnik, w 0,9% tylko barwnik. W kolejnych latach stosowania procedury biopsji WW użycie roztworu izotopu utrzymywało się na porównywalnym

selected individually for each patient and it was up to the surgeon to select the technique he or she preferred. If the combined or isotope method was selected, it was then necessary to perform preoperative lymphoscintigraphy (with the use of ^{99m}Tc isotope on the albumin carrier – Nanocoll). Radionuclide solution (activity of 75-100 MBq) was injected intradermally on the day of surgery in the following way: in patients operated on for the first time at the border of the areola of the nipple from the side of the tumor, and next to the areola and in the remaining group of patients in the area of the scar. In order to detect the places with increased accumulation of radiotracer in the area of the axilla and to measure the radiation level during the operation a handheld gamma-ray detector was used [the equipment used included the Crystal Probe, Crystal Photonics (from the USA), and NeoProbe, AutoSuture (from the USA as well)].

If the combined or dye method was selected, 1 ml of aniline dye was administered beforehand (2.5% Patent Blue V dye injected subcutaneously before the operation) in the same location as in the case of radiotracer.

It was assumed that the node with the highest measurable radiation detected (with the use of the combined and isotope methods) as well as other nodes from SLN group or post-sentinel nodes with the radiation level of more than 10% of SLN radiation in accordance with the “10% principle” presented in Martin et al.⁽⁶⁾ were considered to be sentinel lymph node. If either the dye or combined method was selected, each node dyed blue was considered to be SLN. Additionally, all nodes that were considered to be suspicious by intraoperative palpation were also removed regardless of the mapping method selected. Patients who did not have sentinel lymph nodes identified or who had metastatic lesions detected in their SLN had their axillary lymph nodes removed completely.

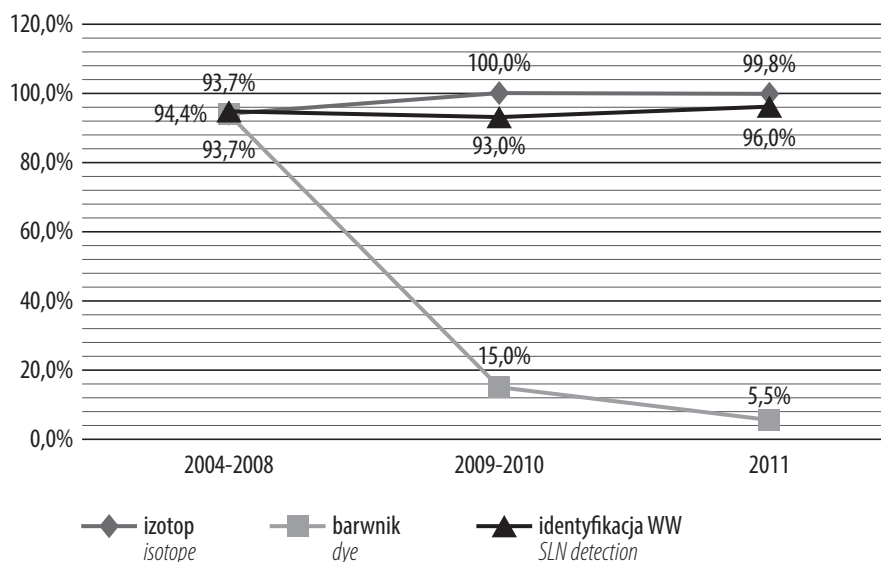
STATISTICAL ANALYSIS

For statistical analysis comparing the two samples, the distribution of which was significantly different from the normal one, the Wilcoxon test was conducted with the use of Statistica software. In order to describe all the data collected, tables were developed in which the number and the percentage of groups as well as the mean together with the standard deviation were included.

The occurrence of statistically significant difference between the two compared collections of data was taken into account when the levels of p significance were below 0.05.

RESULTS

All the methods of SLN detection mentioned above were used during the observation period. The isotope method was used the most often, in 78.7% of all the patients. In 20.3% of patients both the radiotracer and the dye



Rys. 1. Sposób wykorzystania różnych metod oznaczania WW oraz odsetek ogólnej identyfikacji węzła uzyskany podczas SLNB
 Fig. 1. The usage of various methods of SLN detection and the percentage of general detection of the node during SLNB

poziomie, natomiast wykorzystanie barwnika – po zakończeniu okresu wprowadzania SLNB jako standardowej procedury operacyjnej u chorych z niezaawansowanym rakiem piersi – wyraźnie się zmniejszyło (rys. 1).

Poszukiwany WW zidentyfikowano ogółem w 94,5% przypadków (920 spośród 974 chorych). Uzyskany odsetek znalezienia WW nie różnił się znamienne w poszczególnych etapach stosowania SLNB i wyniósł 94,4% w latach 2004-2008, 93,0% w okresie 2009-2010 oraz 96,0% w 2011 roku. Skojarzone wykorzystanie roztworu izotopu oraz barwnika pozwoliło na uwidocznienie WW u 187 spośród 198 badanych tą metodą chorych. Zastosowanie samego radioznacznika umożliwiło uzyskanie takiego samego odsetka identyfikacji. Również użycie barwnika (w metodzie skojarzonej lub barwnikowej) nie wiązało się z istotnie wyższą skutecznością SLNB (tabela 1).

were applied while the dye technique was used for only 0.9% of patients.

In the subsequent years when the SLN biopsy was being conducted, isotope solution usage was on a similar level whereas the dye technique usage was reduced after the implementation of SLNB as a standard surgical procedure for patients with early-stage breast cancer was completed (fig. 1).

Generally, sentinel lymph node was detected in 94.5% of cases (920 out of 974 patients had SLN detected). On the whole, the percentage of SLN detection was similar in all the stages of SLB usage and amounted to 94.4% in the years between 2004 and 2008, 93.0% in the period between 2009 and 2010, and 96.0% in 2011.

The combined usage of isotope and dye technique enabled the detection of SLN in 187 patients out of the

Metoda identyfikacji WW <i>Method of SLN detection</i>	Liczba zastosowań metody (n) <i>Number of times the method was used (n)</i>	Brak uwidocznienia WW (n) <i>Cases of SLN detection failure (n)</i>	Odsetek identyfikacji WW <i>Percentage of successful SLN detection</i>	p
Skojarzona <i>Combined</i>	198	11	94,4%	ns
Izotopowa <i>Isotope</i>	767	43	94,4%	ns
Barwnikowa <i>Dye</i>	9	0	100%	ns
Razem <i>Total</i>	974	54	94,5%	

n – liczba chorych; p – poziom istotności; ns – brak istotności statystycznej.
 n – number of patients; p – level of significance; ns – statistically non-significant.

Tabela 1. Zależność identyfikacji WW od rodzaju metody oznaczania
 Table 1. Dependence of SLN detection on the detection method used

Badany okres <i>Examination period</i>	Odsetek identyfikacji WW – metoda skojarzona (n) <i>Percentage of SLN detection – combined method (n)</i>	Odsetek identyfikacji WW – metoda izotopowa i barwnikowa (n) <i>Percentage of SLN detection – isotope and dye technique (n)</i>	p
2004-2008	94,5% (110)	93,8% (16)	ns
2009-2010	92,5% (67)	93,1% (379)	ns
2011	100% (21)	95,8% (381)	ns
Razem <i>Total</i>	94,4% (198)	94,4% (767)	ns

Tabela 2. Skuteczność identyfikacji WW w kolejnych okresach stosowania SLNB

Table 2. The effectiveness of SLN detection in subsequent periods of SLNB

Podobne wyniki wykazała szczegółowa ocena badanego okresu, uwzględniająca wszystkie przedziały czasowe stosowania SLNB. Zastosowanie metody skojarzonej w okresie „krzywej uczenia” pozwoliło na identyfikację WW u 94,5% chorych, natomiast użycie tylko jednego znacznika – u 93,8% pacjentek (porównanie dotyczyło jednak w tym przypadku dwóch istotnie różniących się liczebnie grup chorych) (tabela 2).

Także poprzedzający SLNB rodzaj diagnostyki zmiany nowotworowej nie miał znamienego wpływu na możliwość śródoperacyjnego wyizolowania WW. U chorych operowanych pierwszorazowo (stan po BAC, biopsji gruboigłowej lub biopsji mammotomicznej guza) identyfikację węzła wartownika uzyskano u 95,5% pacjentek, u chorych po wcześniejszym leczeniu operacyjnym piersi bądź biopsji chirurgicznej guza – w 93,3% przypadków.

Powodzenie biopsji WW nie zależało również istotnie od umiejscowienia guza w obrębie piersi. Podobny brak wpływu na wynik SLNB odnotowano także przy porównywaniu grup chorych o różnej lokalizacji guza w obrębie piersi oraz z jednocześnie odmiennym rodzajem diagnostyki nowotworu poprzedzającej biopsję WW (tabela 3). Metoda identyfikacji WW, jak również rodzaj przedoperacyjnej diagnostyki guza pierwotnego nie wpływały w sposób istotny na liczbę usuniętych podczas SLNB węzłów chłonnych (tabela 4).

Szczegółowa analiza dokumentacji leczenia chorych (zwłaszcza protokołów operacyjnych oraz wyników badania histopatologicznego) pozwoliła na rozpoznanie w czterech przypadkach fałszywie ujemnego wyniku SLNB (0,43%). Nie zaobserwowano jednak ich związku z określoną metodą identyfikacji WW (u trzech chorych zastosowano metodę izotopową, u jednej – skojarzoną), lokalizacją zmiany nowotworowej (dwukrotnie w kwadrancie górnym zewnętrznym, po jednym przypadku umiejscowienia guza w kwadrancie dolnym zewnętrznym oraz dolnym wewnętrznym), a także metodą diagnostyki przedoperacyjnej (po dwie chore operowane pierwszorazowo oraz po przebytej biopsji chirurgicznej guza).

Zastosowanie do identyfikacji WW barwnika anilinowego w analizowanym materiale klinicznym nie spowodowało wystąpienia poważnych powikłań, zwłaszcza w postaci reakcji uczuleniowych. U kilkunastu chorych iniekcja znacznika doprowadziła w miejscu jego podania do

total number of 198 women examined with the use of this method. Using the radiotracer alone resulted in the same percentage of SLN detection. The use of dye (in the combined or dye technique) showed a similar effectiveness of SLNB (table 1).

The detailed analysis of the examined period that included all the time intervals of SLNB usage showed similar results. The use of the combined method in the period of the “learning curve” made the detection of SLN possible in 94.5% of all the patients, whereas when only one tracer was used, the detection rate amounted to 93.8% of all the patients examined by this method (the comparison, however, concerned two groups with significantly different numbers of patients) (table 2).

Neither did the type of tumor diagnosis conducted prior to the SLNB procedure have significant influence on the possibility of intraoperative SLN identification. In 95.5% of patients operated on for the first time (the situation following the FNAB, core biopsy, and mammotome biopsy of the tumor) sentinel lymph node was detected whereas in patients who had undergone breast surgery or surgical biopsy the detection percentage amounted to 93.3% of all cases.

The success of SLN biopsy was not significantly related to the location of the tumor within the breast, nor was the SLNB result dependent on the location when the groups of patients who had a tumor located in different areas were compared and who at the same time had a different type of tumor diagnosis conducted prior to the SLNB (table 3).

Additionally, neither SLN detection technique nor the type of preoperative diagnosis had any significant influence on the number of lymph nodes removed during the SLNB procedure (table 4).

Thanks to the detailed analysis of patients’ medical documentation (especially preoperative reports and the results of histopathological examination), it was possible in four cases to identify a false negative SLNB result (0.43%). No relationship, however, could be observed between the above cases and any specific SLN detection technique (in three of the patients the isotope method was used and in one patient the combined technique was used) or a location of the lesion (in two cases it was located in the outer upper quadrant, in one case in the outer lower quadrant,

Lokalizacja guza <i>Tumor location</i>	Identyfikacja WW – chorzy ogółem (n) <i>SLN detection – all patients (n)</i>	Identyfikacja WW – chorzy wcześniej operowani (n) <i>SLN detection – patients who had been operated before (n)</i>	Identyfikacja WW – chorzy wcześniej nieoperowani (n) <i>SLN detection – patients operated for the first time (n)</i>	p
Kwadrant GZ <i>OU quadrant</i>	93,0% (383)	91,2% (181)	94,6% (202)	ns
Kwadrant GW <i>IU quadrant</i>	95,8% (185)	96,6% (58)	95,0% (60)	ns
Kwadrant DZ <i>OL quadrant</i>	95,0% (80)	93,2% (44)	97,2% (36)	ns
Kwadrant DW <i>IL quadrant</i>	96,4% (56)	93,3% (30)	100% (26)	ns
Zabrodawkowo <i>Behind areola</i>	94,4% (36)	100% (16)	90,0% (20)	ns
Pogranicze G <i>U border</i>	94,2% (121)	93,0% (57)	95,3% (64)	ns
Pogranicze D <i>L border</i>	94,3% (53)	91,7% (24)	96,6% (29)	ns
Pogranicze Z <i>O border</i>	97,8% (89)	97,4% (38)	98,0% (51)	ns
Pogranicze W <i>I border</i>	94,7% (38)	94,4% (18)	95,0% (20)	ns

GZ – górny zewnętrzny; GW – górny wewnętrzny; DZ – dolny zewnętrzny; DW – dolny wewnętrzny.
OU – outer upper; IU – inner upper; OL – outer lower; IL – inner lower.

Tabela 3. Zależność identyfikacji WW od lokalizacji guza pierwotnego i rodzaju diagnostyki przedoperacyjnej
Table 3. The relationship between SLN detection and primary tumor location and the type of preoperative diagnosis

powstania długotrwałego tatuażu skóry (zmiany samoistnie ustąpiły po okresie około 5-6 miesięcy).

OMÓWIENIE

W ocenianej grupie chorych, bez względu na stosowaną metodę oznaczania WW, uzyskaliśmy zbliżony odsetek identyfikacji poszukiwanego węzła. Na możliwość odnalezienia WW nie miał znamienego wpływu rodzaj zastosowanej diagnostyki zmiany nowotworowej poprzedzającej SLNB. Powodzenie biopsji WW nie zależało również w sposób istotny od umiejscowienia guza w obrębie piersi. W analizowanym okresie stosowania SLNB zaobserwowaliśmy znamienne statystycznie zmniejszenie częstości

and in the last one in the inner lower quadrant) or between methods of preoperative diagnosis (two patients were being operated on for the first time and two patients had had a surgical biopsy of the tumor conducted).

No serious complications, especially in the form of allergic reaction, could be observed after the use of aniline dye for the detection of SLN. In several cases, however, a long-lasting skin change developed (which disappeared after 5-6 months) after the radiotracer injection.

DISCUSSION

In the analyzed group of patients a similar percentage of detection of the searched node was obtained irrespective

		Liczba usuniętych węzłów chłonnych (n) <i>Number of lymph nodes removed (n)</i>	p
Metoda identyfikacji WW <i>SLN detection technique</i>	Skojarzona <i>Combined</i>	2,1±0,8 (187)	ns
	Barwnikowa <i>Dye</i>	2,4±2,4 (9)	ns
	Izotopowa <i>Isotope</i>	2,5±1,7 (724)	ns
Rodzaj przedoperacyjnej diagnostyki guza pierwotnego <i>Type of preoperative diagnosis of the primary tumor</i>	Biopsja chirurgiczna <i>Surgical biopsy</i>	2,4±1,5 (435)	ns
	Metody małoinwazyjne <i>Minimally invasive methods</i>	2,5±1,6 (485)	ns
Razem <i>Total</i>		2,4±1,6 (920)	

Tabela 4. Liczba usuniętych węzłów chłonnych podczas SLNB w zależności od wybranych parametrów klinicznych
Table 4. The number of lymph nodes removed during the SLNB and its relationship with selected clinical parameters

wykorzystania barwnika – z 93,7% przy wprowadzaniu procedury operacyjnej do 5,5% w ostatnim roku badania. Jednocześnie otrzymany odsetek ogólnej identyfikacji WW nie uległ istotnej zmianie, wykazując niewielki wzrost wartości (z 94,4 do 96,0%).

Podobną zależność opisali Kang i wsp.⁽⁷⁾ W badanej przez nich grupie 3402 chorych, leczonych w latach 2002-2006 z użyciem SLNB, również zauważyli spadek wykorzystania użycia barwnika. Do identyfikacji WW w pierwszym roku analizy u 69,8% chorych zastosowali metodę skojarzoną (w pozostałych przypadkach podano sam radioznacznik), natomiast w ostatnim – już tylko u 48,3% pacjentów. Zmiana techniki obrazowania węzła wartownika nie spowodowała zmiany odsetka powodzenia SLNB – dla obu metod identyfikacji wyniósł on 98,4%. Zdaniem autorów dodatkowe użycie barwnika w sytuacji przedoperacyjnego uwidocznienia w obrębie dołu pachowego miejsca podwyższonego gromadzenia izotopu (limfoscyntygrafia) jest mało przydatne.

Zarówno w okresie wprowadzania procedury SLNB, jak i w późniejszych latach obserwacji nie stwierdziliśmy istotnej przewagi żadnej z zastosowanych metod oznaczania WW.

Z kolei van der Ploeg i wsp. z The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI-AVL) w Amsterdamie oraz inni autorzy za najbardziej efektywną przy identyfikacji poszukiwanego węzła uważają metodę izotopowo-barwnikową⁽⁸⁻¹³⁾. W pierwszej ze wspomnianych prac, będącej metaanalizą wyników pochodzących z 48 doniesień dotyczących SLNB z lat 2001-2007 i obejmującej łącznie grupę 14 959 chorych z rakiem piersi bez zmian węzłowych w WW, stwierdzono istotną statystycznie różnicę skuteczności użycia metody skojarzonej w porównaniu z pozostałymi. Tylko w jednej z poddanych analizie zbiorczej wspomnianych 48 grup pacjentów preferowano stosowanie jedynie barwnika w celu identyfikacji WW. Ponadto autorzy nie zaobserwowali przewagi żadnego ze sposobów lub miejsc podania znacznika oraz rodzaju stosowanych znaczników⁽⁸⁾.

Zbliżoną wartość kliniczną różnych sposobów wstrzyknięcia radioizotopu (porównano iniekcję śródskórną i śródmiąższową nad guzem oraz śródskórną zabrodawkowo) zauważyli także Povoski i wsp.⁽⁹⁾

Z powodu wyboru tylko jednego sposobu i miejsca podania roztworu izotopu (iniekcja śródskórną przyotoczko) w wykorzystanym przez nas materiale klinicznym nie podjęliśmy analizy tego problemu.

Z kolei na brak przewagi metody skojarzonej nad wykorzystaniem samego izotopu, zwłaszcza po zakończeniu okresu „krzywej uczenia” procedury, zwracają uwagę Derossis i wsp.⁽¹¹⁾, opierając sformułowane wnioski na analizie leczenia 2000 chorych. Potwierdza to tym samym nasze obserwacje.

Sposób umożliwiający poprawę skuteczności metody barwnikowej opisali Bass i wsp.⁽¹⁴⁾ Po podaniu barwnika stosowali 5-minutowy masaż miejsca iniekcji, uzyskując

of the method of SLN marking. The possibility of detecting SLN was not significantly related to the type of cancerous lesion diagnosis conducted prior to SLNB either. Similarly, the location of the tumor within the breast did not have a significant influence on the success of SLN biopsies.

During the period of analyzed SLNB procedure usage a statistically significant decrease in the use of dye could be observed – from 93.7% when the procedure was being introduced to 5.5% during the last year of the study. The percentage of general SLN detection, however, did not change significantly, showing only a slight increase (from 94.4% to 96.0%).

A similar relationship was observed by Kang et al.⁽⁷⁾ in the group of 3402 patients analyzed who were treated with the use of SLNB from 2002 to 2006, where a decrease in the dye technique usage could also be noticed. During the first year of their study the combined method was used in 69.8% of patients (and in the case of remaining patients only radiotracer was used) whereas during the last year the combined method was used in only 48.3% of patients. The change of the sentinel lymph node mapping technique resulted in little change in the SLNB success rate (for both detection methods it amounted to 98.4%). According to the authors, the additional use of dye as a method of preoperative detection of increased accumulation of isotope within the axillary area (lymphoscintigraphy) is of little use.

Both during the introduction of SLNB as well as in the later years of observation, none of the SLN identification techniques was significantly more effective than the other two.

By contrast, van der Ploeg et al. from The Netherlands Cancer Institute at Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI-AVL) in Amsterdam as well as other authors believe that the most effective method for the detection of the searched node is the isotope-dye technique⁽⁸⁻¹³⁾. In the first of the works mentioned above, which was a meta-analysis of results coming from 48 group reports on SLNB from 2001-2007 and which covered a total number of 14 959 patients suffering from breast cancer without any nodal lesions in SLN a statistically significant difference in the effectiveness of the combined method and the remaining ones was observed. Only in one of these 48 groups of patients above was the use of dye alone preferred to identify SLN. Apart from that, none of the methods or places of tracer administration and tracer types could be assumed to have more advantages than the others⁽⁸⁾.

A similar clinical value with regard to the various ways of radioisotope injection (intradermal and intramuscular injection above the tumor as well as intradermal injection behind the nipple were compared) was observed by Povoski et al.⁽⁹⁾

Since only a single way and single location of the isotope solution injection was selected (intradermal injection next

dzięki temu wzrost odsetka wybarwionych na kolor niebieski węzłów chłonnych z 73,4 do 79,7% oraz odsetka identyfikacji WW tą metodą z 73,0 do 88,3%. Podobną poprawę możliwości odnalezienia WW obserwowano po zastosowaniu ucisku miejsca podania roztworu izotopu. Wspomniane we wstępie pracy ograniczenia dotyczące możliwości wykonania SLNB u chorych po przebytych leczeniu operacyjnym gruczołu piersiowego są coraz rzadziej opisywane i dotyczą z reguły badań prowadzonych w początkowym okresie upowszechniania się tej metody leczenia oszczędzającego. W pracach opublikowanych w ciągu ostatnich kilku lat przeważa pogląd, iż analizowany problem nie zmniejsza odsetka identyfikacji WW, a przede wszystkim nie powoduje wzrostu liczby wyników fałszywie ujemnych dotyczących WW.

Spośród 4351 chorych z rakiem piersi poddanych SLNB Luini i wsp. leczyli operacyjnie 543 pacjentki po wcześniejszej biopsji chirurgicznej piersi. Nie zaobserwowali jednak różnic w zakresie możliwości odnalezienia poszukiwanego węzła, uzyskując 99% identyfikację WW w grupie powtórnie operowanej⁽³⁾. Podobne wnioski przedstawili Sutton i wsp.⁽⁴⁾ Analizując co prawda wyraźnie mniej liczny materiał kliniczny (216 chorych po SLNB), stwierdzili, że w przypadku przedoperacyjnej limfoscintygrafii wskazującej miejsce lokalizacji WW wyniki uzyskane w obu porównywanych grupach chorych nie różnią się znamienne. Istotnych problemów z wizualizacją WW w omawianym aspekcie nie zauważyli także Yaras i wsp.⁽⁵⁾

Port i wsp.⁽¹⁵⁾ oraz Intra i wsp.⁽¹⁶⁾ przedstawili własne doświadczenia w wykonaniu powtórnej SLNB. Dochodziło do niej w przypadku nawrotu choroby w tej samej piersi, po zastosowanym wcześniej leczeniu oszczędzającym lub w razie wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego tego narządu. Uzyskany odsetek identyfikacji WW wahał się jednak w szerokich granicach – od 55%⁽¹⁵⁾ do 97%⁽¹⁶⁾.

Stwierdzona przez nas nieznamienista różnica dotycząca odsetka powodzenia SLNB u chorych operowanych pierwszorazowo oraz po przebytej biopsji chirurgicznej potwierdza przytoczone wyżej wnioski. Nie mamy natomiast możliwości sprecyzowania własnej opinii odnośnie do wpływu tej sytuacji na liczbę wyników fałszywie ujemnych biopsji WW. Wynika to z ich niewielkiej liczby, co z kolei – przynajmniej częściowo – jest rezultatem stosunkowo krótkiego jeszcze okresu obserwacji znacznego odsetka analizowanej grupy chorych (ponad połowa ocenianych paucjentek przeżyła leczenie onkologiczne w 2010 oraz 2011 roku).

W przypadku wykorzystania do biopsji WW roztworu radioznanika, dzięki zastosowaniu zasad przyjętych w „regule 10%” uniknęliśmy niemal zupełnie usunięcia niewłaściwego węzła chłonnego, co pozwoliło skutecznie zminimalizować liczbę wyników fałszywie ujemnych biopsji. Odpowiednią wartość kliniczną wspomnianej reguły potwierdzają również Chung i wsp. z Memorial

to the areola), this study does not cover analysis of this issue.

Derossis et al.⁽¹¹⁾, however, believe that little, if any, superiority can be attributed to the combined method over the usage of the isotope itself, especially after the period of “the learning curve” procedure. This claim was based upon the analysis of the treatment of 2000 patients, thus confirming the observations made by the authors of this study. An approach to improve dye method effectiveness was described by Bass et al.⁽¹⁴⁾ After the dye was applied, the injection site was massaged for five minutes. This resulted in an increase in the percentage of lymph nodes dyed blue, namely from 73.4 to 79.7%, as well as an increase in the SLN detection rate with the use of this method, from 73.0% to 88.3%. Similar improvement in the success rate of SLN identification was achieved by using pressure at the location of the isotope solution application.

The limitations regarding SLNB feasibility in the patients after the surgical treatment of the breast, which were mentioned in the introduction, are now described increasingly rarely and usually concern studies conducted at the beginning period of the usage of this type of conservative treatment. In the works published over the last few years the prevalent opinion is that the issue analyzed does not reduce the SLN detection rate and what is more it does not increase the number of false negative results related to SLN.

Luini et al. surgically treated 543 patients suffering from breast cancer out of the 4351 patients who underwent SLNB after the surgical breast biopsy. No differences with respect to the possibility of the node detection could be observed, since the percentage of successful SLN detection in the group of patients treated for the second time amounted to 99%⁽³⁾. Similar conclusions were presented by Sutton et al.⁽⁴⁾, who, despite less clinical material to work with (they had only 216 patients after SLNB), discovered that in the case of preoperative lymphoscintigraphy used for SLN detection, the results obtained for the two compared groups did not differ significantly and there were no issues regarding SLN mapping in the aspect discussed and observed by Yaras et al.⁽⁵⁾

Observations and conclusions regarding reoperative SLNB procedure were presented by Port et al.⁽¹⁵⁾ as well as Intra et al.⁽¹⁶⁾ This procedure was conducted in the event of the recurrence of a tumor in the same breast after conservative treatment or when a second malignant primary tumor is discovered in this organ. SLN detection rate in these cases, however, varied quite widely, i.e. from 55% in the study by Port et al.⁽¹⁵⁾ to 97% in the study by Intra et al.⁽¹⁶⁾

Insignificant differences concerning the SLNB success rate between the patients operated on for the first time and those who had undergone surgical biopsy observed by the authors of this study may be considered in order to confirm the conclusions mentioned above. It is impossible, however, to form an opinion regarding the impact of this aspect on the number of false negative SNL biopsy results.

Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, przedstawiając swoje doświadczenia oparte na analizie wyników leczenia 6369 chorych⁽¹⁷⁾. W wyniku jej stosowania odsetek wyników fałszywie ujemnych biopsji w ich materiale wyniósł tylko 1,7% i był nawet niższy od uzyskanego przez autorów wspomnianej reguły (5,8%)⁽⁶⁾.

W prezentowanym przez nas materiale klinicznym nie zauważyliśmy wpływu lokalizacji zmiany pierwotnej na możliwość znalezienia WW. Brak takiej zależności widoczny był także przy porównywaniu grup chorych o różnym umiejscowieniu guza w obrębie piersi oraz jednocześnie odmiennym rodzaju diagnostyki nowotworu poprzedzającej SLNB (pacjentki operowane pierwszorazowo oraz po przebytej biopsji chirurgicznej zmiany). Brak wpływu lokalizacji guza nowotworowego na uzyskany odsetek identyfikacji WW stwierdzili także Choi i wsp.⁽¹⁸⁾ Podobne wnioski przedstawili Kawase i wsp., obserwując u badanych chorych nieznamienne częstszy drenaż chłonny w kierunku dołu pachowego w przypadku zmian położonych w kwadrantach dolnych w porównaniu z innymi lokalizacjami (90,4-91,0% vs 85,4-86,7%)⁽¹⁹⁾. Natomiast Park i wsp.⁽²⁰⁾ stwierdzili w analizowanych grupach chorych istotnie mniejszy odsetek możliwości powodzenia SLNB dotyczącej dołu pachowego oraz większą liczbę wyników fałszywie ujemnych biopsji WW w przypadku umiejscowienia zmiany pierwotnej w kwadrantach górnych piersi (79-85% odsetek migracji radioznacznika w kierunku dołu pachowego wobec 100% dla pozostałych lokalizacji guza). Najmniej korzystnym położeniem zmiany pierwotnej w omawianym względzie okazał się kwadrant górno-zewnętrzny piersi. Z kolei Estourgie i wsp. uzyskali istotnie mniejszy spływ podanego izotopu do pachy w przypadku kwadranta dolno-wewnętrznego (88,0% vs 93,1-100% dla pozostałych)⁽²¹⁾. Zauważyli jednocześnie – także dla wspomnianego kwadranta – znamienne częstsze uwidocznienie węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych. Niezależnie od umiejscowienia zmiany pierwotnej badany drenaż chłonny był wyraźnie (lecz nie istotnie) większy dla guzów wyczuwalnych palpacyjnie.

W analizowanej grupie chorych nie zaobserwowaliśmy istotnych powikłań po zastosowaniu, w celu identyfikacji WW, barwnika anilinowego. Nie wystąpiły, opisywane w większości cytowanych publikacji, reakcje uczuleniowe na barwnik.

Przytoczony brak jednolitych opinii dotyczących wykonywania SLNB w różnych sytuacjach klinicznych nie pomniejsza udowodnionej wartości tej metody leczenia chorych z rakiem piersi. Nie jest również dowodem na istnienie poważnych ograniczeń tej metody leczenia operacyjnego chorych⁽²²⁾. Dzięki uzyskiwanemu zaoszczędzeniu układu limfatycznego dołu pachowego (w naszym materiale u prawie 80% chorych) większość kwalifikowanych do wycięcia WW pacjentek może uniknąć szeregu poważnych powikłań związanych z limfadenektomią pachową.

This is on account of the small number of such results which comes in turn from a relatively short period of observation of a large percentage of the analyzed group of patients (more than half of the analyzed patients were treated as late as 2010 and 2011).

When the radiotracer solution was used for the SLN biopsy, it was possible, thanks to the principles adopted in the “10% rule”, to avoid the removal of improper lymph nodes almost completely and as a result to minimize the number of false negative results of biopsy. The proper clinical value of this rule has also been confirmed by Chung et al. from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, who base their claim on the analysis of the results of the treatment of 6369 patients⁽¹⁷⁾. Since they used this rule, the percentage of false negative biopsy results amounted to only 1.7% and was even lower than that achieved by the authors of this rule (5.8%)⁽⁶⁾.

In the clinical material presented in this study, primary lesion location had no observable impact on the possibility of SLN detection. Nor did such a relationship even exist when groups of patients with tumors in different locations within the breast and who at the same time had different types of preoperative tumor diagnoses prior to the SLNB were compared – that is, patients operated on for the first time and patients operated on only after the surgical biopsy of the lesion.

Choi et al. likewise observed a lack of impact as far as the tumor location on the SLN detection rate⁽¹⁸⁾. Similar conclusions were drawn by Kawase et al. who observed only insignificantly more frequent lymphatic drainage in the direction of the axilla in the case of lesions located in the lower breast when compared with lesions found in other locations (90.4-91.0% vs. 85.4-86.7%)⁽¹⁹⁾.

By contrast, however, Park et al.⁽²⁰⁾ observed a significantly lower percentage of the probability of SLNB success with regard to the axilla and to a greater number of false negative LNB results when the primary tumor was located in the upper quadrants of the breast (79-85% rate of radiotracer migration towards the axillary region in comparison with 100% for other locations of tumor). In their analysis, the least favorable location for the primary tumor turned out to be the upper outer quadrant of the breast whereas Estourgie et al. observed a significantly lower migration of injected isotope towards the axilla in the case of lower-inner quadrant (88.0% vs. 93.1-100% in the case of other locations)⁽²¹⁾. They also discovered a significantly more frequent manifestation of internal mammary glands, also in the previously mentioned quadrant. Regardless of the primary tumor location, however, lymphatic drainage was visibly (yet not significantly) greater in the case of palpable tumors.

In the analyzed study group no significant complications could be observed after usage of the aniline dye to detect SLN. Additionally and in contrast to most of the works quoted, neither were any allergic reactions to the dye reported.

WNIOSKI

1. Poprzedzająca wycięcie WW biopsja chirurgiczna zmiany pierwotnej nie wpływa istotnie na możliwość odnalezienia poszukiwanego węzła, tym samym nie musi być przeciwwskazaniem do stosowania tej metody leczenia.
2. Identyfikacja WW nie jest zależna od lokalizacji guza pierwotnego, także w przypadku przebytego w przeszłości leczenia operacyjnego gruczołu piersiowego. Tym samym umożliwia to rozszerzenie niektórych wskazań do zastosowania SLNB.
3. Analiza uzyskanych danych klinicznych nie wykazała większej skuteczności żadnej ze stosowanych podczas SLNB metod identyfikacji WW.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. i wsp.: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 546-553.
2. Tuthill L.L., Reynolds H.E., Goulet R.J. Jr: Biopsy of sentinel lymph nodes guided by lymphoscintigraphic mapping in patients with breast cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 407-411.
3. Luini A., Galimberti V., Gatti G. i wsp.: The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 89: 159-163.
4. Sutton R., Kollias J., Prasad V. i wsp.: Same-day lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy for early breast cancer. *ANZ J. Surg.* 2002; 72: 542-546.
5. Yarasbas U., Argon A.M., Yeniay L., Kapkac M.: Problematic aspects of sentinel lymph node biopsy and its relation to previous excisional biopsy in breast cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 34: 854-858.
6. Martin R.C. 2nd, Edwards M.J., Wong S.L. i wsp.: Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery* 2000; 128: 139-144.
7. Kang T., Yi M., Hunt K.K. i wsp.: Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 suppl. 3: 280-285.
8. van der Ploeg I.M., Nieweg O.E., van Rijk M.C. i wsp.: Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 1277-1284.
9. Povoski S.P., Olsen J.O., Young D.C. i wsp.: Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1412-1421.
10. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. i wsp.: American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7703-7720.
11. Derossis A.M., Fey J., Yeung H. i wsp.: A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193: 473-478.
12. Goyal A., Newcombe R.G., Chhabra A., Mansel R.E.; ALMANAC Trialists Group: Factors affecting failed localisa-

tion and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 99: 203-208.

CONCLUSIONS

1. Surgical biopsy of the primary tumor prior to the SLN excision does not have a significant impact on the possibility of detection of a sought node and thus does not need to be seen as a contraindication to use this treatment method.
2. Successful detection of SLN does not depend on the location of the primary tumor. This is also true for patients who have previously undergone a breast operation. Thus this makes it possible to extend indications for SLNB.
3. The analysis of the collected data did not reveal any of the SLN detection methods to be more effective than the others.

tion and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 99: 203-208.

13. Teal C.B., Slocum J.P., Akin E.A.: Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J.* 2005; 11: 391-393.
14. Bass S.S., Cox C.E., Salud C.J. i wsp.: The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 192: 9-16.
15. Port E.R., Garcia-Etienne C.A., Park J. i wsp.: Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2209-2214.
16. Intra M., Trifirò G., Galimberti V. i wsp.: Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br. J. Surg.* 2007; 94: 1216-1219.
17. Chung A., Yu J., Stempel M. i wsp.: Is the "10% rule" equally valid for all subsets of sentinel-node-positive breast cancer patients? *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 2728-2733.
18. Choi S.H., Barsky S.H., Chang H.R.: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J.* 2003; 9: 153-162.
19. Kawase K., Gayed I.W., Hunt K.K. i wsp.: Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203: 64-72.
20. Park C., Seid P., Morita E. i wsp.: Internal mammary sentinel lymph node mapping for invasive breast cancer: implications for staging and treatment. *Breast J.* 2005; 11: 29-33.
21. Estourgie S.H., Nieweg O.E., Olmos R.A. i wsp.: Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann. Surg.* 2004; 239: 232-237.
22. Dębska S.: Systemic treatment of HER2-positive breast cancer. Part II. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 10-24.

Podstawy immunologiczne powstawania i leczenia nowotworów kobiecego układu płciowego

Immune phenomena associated with the development and treatment
of female genital malignancies

Иммунологические основания для возникновения и лечения опухолей
женской половой системы

¹ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

² Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Correspondence to: Dr hab. n. med. Łukasz Wicherek prof. UMK, Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 99, 52 374 38 74, e-mail: mowicher@cyf-kr.edu.pl

Podziękowania

Słowa podziękowania kierujemy do Dra n. med. Zbigniewa Pawłowicza, dyrektora Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, założyciela Innowacyjnego Forum Medycznego w Bydgoszczy, za wsparcie naszej pracy naukowej. Chcielibyśmy podziękować również Prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Lange za jego kliniczne spojrzenie na immunologię.

Acknowledgements

We direct our most cordial acknowledgements to Zbigniew Pawłowicz, M.D., director of Franciszek Łukaszczyk Memorial Center of Oncology in Bydgoszcz, founder of Innovative Medical Forum in Bydgoszcz, for his support of our research work. We would also like to thank Professor Andrzej Lange, M.D. for his clinical insight into immunology.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Warunkiem powstania nowotworu złośliwego jest pojawienie się szeregu mutacji w zakresie genów supresorowych, tak aby komórka uzyskała fenotyp nowotworowy. Nie ma pojedynczej zmiany molekularnej, która mogłaby przeprowadzić komórkę przez złożony proces karcynogenezy. W przypadku klinicznie zaawansowanego raka jajnika oprócz tego konieczna jest jeszcze ucieczka tych zmienionych genetycznie komórek przed układem odpornościowym gospodarza. Początkowo proces ucieczki guza spod nadzoru immunologicznego jest tylko „oszukiwaniem” układu odpornościowego. Jednak w miarę wzrostu guza przejmuje on co najmniej miejscowo kontrolę nad układem odpornościowym, a narastanie natężenia tego zjawiska może doprowadzić do uogólnionej supresji. Najpierw komórka nowotworowa maskuje swoją obecność, następnie hamuje nieswoisty układ odpornościowy, po czym hamuje swoistą odpowiedź układu odpornościowego między innymi poprzez doprowadzenie do apoptozy komórek cytotoksycznych naciekających jej mikrośrodowisko. Ostatecznie komórki raka tak modyfikują swoje mikrośrodowisko, że wspiera ono ich rozwój i uczestniczy w zahamowaniu skierowanej przeciwko nim odpowiedzi układu odpornościowego, np. poprzez nagromadzenie limfocytów hamujących Treg. Wydaje się, iż poznanie zasięgu tego procesu z jednej strony ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia praw rządzących tym fenomenem, z drugiej umożliwia ingerencję w ten proces. W ten sposób będzie można uzupełnić skojarzone leczenie przeciwnowotworowe o immunoterapię i poprawić jego skuteczność. Jednym z obiecujących sposobów immunoterapii jest usunięcie komórek Treg z mikrośrodowiska guza.

Słowa kluczowe: immunoterapia, rak jajnika, tolerancja immunologiczna, Treg, makrofagi

Summary

A prerequisite for the development of a malignant tumor is the occurrence of a series of mutations in suppressor genes, so that cells acquire a malignant phenotype. There is no single molecular alteration that would lead a cell through a complex process of carcinogenesis. In the case of late-stage ovarian cancer, the next necessary step is the escape of these genetically altered cells from the supervision of the host immune system. Initially, the process of evasion from immune control is merely one of "cheating" the immune system. However, as the tumor increases in size, it takes control over the immune system, at least on a local scale, and the escalation of this phenomenon may result in generalized immune suppression. First, a cancer cell masks its presence, then it inhibits the non-specific immune system as well as the specific immune response by (among other things) initiating the apoptosis of the cytotoxic cells infiltrating its microenvironment. Finally, cancer cells modify their microenvironment so that it supports their development and by accumulating immunosuppressive Treg lymphocytes inhibits the immune response against them. Understanding the principles governing this phenomenon would thus appear to be key to being able to, but also to counteract it. The resulting knowledge might allow us to supplement the standard combination of antitumor treatment and immune therapy, thus improving its efficacy. Currently one of the most promising forms of immune therapy is the removal of Treg cells from the tumor microenvironment.

Key words: immune therapy, ovarian cancer, immune tolerance, Treg, macrophages

Содержание

Условием для образования злокачественной опухоли является возникновение ряда мутаций в области генов-супрессоров, позволяющих клетке приобрести опухолевый фенотип. Нет единичного молекулярного изменения, которое смогло бы сделать возможным переход клетки через сложный карциногенный процесс. В случае клинически продвинутой стадии рака яичника эти генетически измененные клетки должны кроме того суметь «сбежать» от иммунологической системы хозяина. Начальный период «бегства» опухоли от иммунологического надзора это лишь «обманывание» иммунологической системы. Однако по мере роста опухоли, она как минимум местно перехватывает контроль иммунологической системы, причем развитие этого явления может привести к обобщенной супрессии. Сначала опухолевая клетка маскирует свое присутствие, затем подавляет неспецифический иммунитет, после чего тормозит специфический ответ иммунологической системы между прочим за счет доведения до апоптоза цитостатических клеток, инфильтрирующих ее микросреду. В результате раковые клетки модифицируют свою микросреду таким образом, что она в итоге поддерживает их развитие и участвует в торможении направленного против них ответа иммунологической системы, напр. за счет накопления тормозящих регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Кажется, что изучение объема этого процесса имеет – с одной стороны – ключевое значение для понимания прав, управляющих этим феноменом, с другой – позволяет вмешиваться в этот процесс. Таким образом станет возможным дополнение комбинированного противоракового лечения иммунотерапией и повышение его эффективности. Одним из обнадеживающих способов иммунотерапии является удаление Treg-клеток из микросреды опухоли.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак яичника, иммунная толерантность, Treg, макрофаги

WSTĘP

Proces karcynogenezy zostaje zapoczątkowany przez aberracje w obrębie genomu komórki, które zgodnie z najnowszymi doniesieniami genetyki molekularnej mogą być poprzedzone zmianami epigenetycznymi. Początkowo pojedyncze jeszcze zmiany ulegają następnie utrwaleniu podczas kolejnych podziałów, a wówczas wśród potomnych komórek może rozwinąć się klon komórek o fenotypie nowotworowym. Do powstania nowotworu złośliwego niezbędny jest szereg mutacji w zakresie genów supresorowych, tak aby komórka uzyskała fenotyp nowotworowy. Nie ma pojedynczej zmiany molekularnej, która mogłaby przeprowadzić komórkę przez złożony proces karcynogenezy⁽¹⁾. W przypadku klinicznie zaawansowanego raka jajnika oprócz tego

INTRODUCTION

The process of carcinogenesis is initiated by aberrations within the cell genome, which, according to recent reports by molecular genetics, may be preceded by epigenetic alterations. Over the course of consecutive cell divisions, initially isolated alterations become permanent, resulting in the development of clones with a malignant phenotype among daughter cells. A prerequisite for the development of a malignant tumor is the occurrence of a series of mutations within suppressor genes whereby a cell acquires a malignant phenotype. There is no single molecular alteration able to lead a cell through the complex process of carcinogenesis⁽¹⁾. In the case of late-stage ovarian cancer, the next necessary step is the escape of these genetically altered cells

konieczna jest ucieczka tych zmienionych genetycznie komórek przed układem immunologicznym gospodarza. Początkowo proces ucieczki guza spod nadzoru immunologicznego jest tylko „oszukiwaniem” układu odpornościowego. Jednak w miarę wzrostu guza przejmując on co najmniej miejscowo kontrolę nad układem odpornościowym, a narastanie natężenia tego zjawiska doprowadza do uogólnionej supresji. Stan, w jakim nowotwór rozwija się pomimo obecności zdolnych do lizy limfocytów cytotoksycznych T i komórek NK (niejako w sąsiedztwie wydolnego układu odpornościowego), nazwano selektywnym ograniczeniem aktywności tych komórek – selektywną supresją. Dotychczas opisano wiele mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za ucieczkę komórek raka spod nadzoru immunologicznego, odpowiedzialnych za powstanie selektywnej supresji układu odpornościowego podczas progresji choroby nowotworowej. Zaliczamy do nich: 1) brak klasycznych antygenów zgodności tkankowej na komórkach raka, takich jak HLA-A (*human leukocyte antigen-A*), HLA-B; 2) obecność lub nadekspresję nieklasycznych antygenów zgodności tkankowej na powierzchni komórek raka, antygenów takich jak HLA-G, HLA-E; 3) zmianę profilu mikrośrodowiska raka w kierunku działania hamującego poprzez: aktywację enzymu IDO, sekrecję cytokin TH2, takich jak IL-10, IL-4, TGF- β ; 4) ekspresję na powierzchni komórek guza czynników zdolnych do zahamowania aktywowanych limfocytów T i komórek NK, takich jak PD-L1, Fas-L, RCAS1; 5) nagromadzenie w mikrośrodowisku raka komórek regulatorowych układu odpornościowego, takich jak Treg czy makrofagi B7H4^(2,3). Wydaje się, iż poznanie zasięgu tego procesu z jednej strony ma kluczowe znaczenia dla zrozumienia praw rządzących tym fenomenem, z drugiej umożliwia ingerencję w ten proces.

KOMÓRKI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO A UCIECZKA KOMÓREK RAKA SPOD NADZORU IMMUNOLOGICZNEGO

W mikrośrodowisku rozwijającego się raka znajduje się wiele komórek układu odpornościowego o właściwościach regulacyjnych. Z punktu widzenia ucieczki komórek raka spod nadzoru immunologicznego szczególną uwagę należy zwrócić na makrofagi i limfocyty regulatorowe (*tumor T regulatory lymphocytes*, Treg). Rola makrofagów naciekających guz (*tumor-infiltrating macrophages*, TIMs), zwanych też makrofagami związanymi z guzem (*tumor-associated macrophages*, TAMs), w rozwoju nowotworu wydaje się co najmniej podwójna. Mogą one z jednej strony stymulować rozwój nowotworu, z drugiej prowadzić do jego odrzucenia⁽⁴⁻⁹⁾. Wykazano pozytywną korelację między liczbą makrofagów związanych z nowotworem a złym rokowaniem w wielu nowotworach złośliwych. Co więcej, monocyty/makrofagi są obecne od najwcześniejszych etapów rozwoju nowotworu, w bliskim sąsiedztwie zmian o charakterze przerostu i atypii⁽⁹⁾. Monocyty/makrofagi napływające do

from the host immune surveillance. Initially, the process of tumor escape from immune surveillance is merely one of “cheating” the immune system. However, as the tumor grows, it takes control over the immune system, at least on a local scale, and the escalation of this phenomenon results in generalized immune suppression. Conditions enabling tumor development in spite of the presence of functionally intact cytotoxic T lymphocytes and NK cells (i.e., in direct contact with a fully efficient immune system) is called selective immune suppression and entails the selective limitation of the activity of immunocompetent cells. To date, several molecular mechanisms responsible for the escape of cancer cells from the host immune surveillance and the development of the selective suppression of the immune system during the progression of neoplastic diseases have been described. These include the following: 1) the lack of classic histocompatibility antigens on the cancer cell surface, such as HLA-A (human leukocyte antigen-A), HLA-B; 2) the presence or overexpression of non-classic (accessory) histocompatibility antigens on the cancer cell surface, such as HLA-G and HLA-E; 3) the alteration of the profile of the cancer microenvironment towards the inhibition of the immune response by the activation of the IDO enzyme and the secretion of TH2 cytokines, such as IL-10, IL-4, and TGF- β ; 4) the expression of factors inhibiting activated T lymphocytes and NK cells, such as PD-L1, Fas-L, and RCAS1 on the cancer cell surface; 5) the accumulation of cells that control the immune response, such as Treg or B7H4 macrophages in the cancer microenvironment^(2,3). It would seem that understanding the extent of this process is not only paramount for elucidating the laws governing this phenomenon but hopefully for enabling therapeutic intervention.

IMMUNE SYSTEM CELLS AND EVASION OF CANCER CELLS FROM IMMUNE SUPERVISION

Many immune cells possessing regulatory properties are present in the microenvironment of the developing cancerous tumor. When considering the possible escape of cancer cells from the host immune surveillance macrophages and regulatory lymphocytes (Treg cells) are particularly important. The role TIMs or tumor-infiltrating macrophages (also called TAMs or tumor-associated macrophages) play in tumor development would appear to be ambiguous. On the one hand, these macrophages are able to stimulate tumor development but on the other hand they can lead to the rejection of the tumor⁽⁴⁻⁹⁾. Moreover, a positive correlation has been demonstrated between the number of TAMs and a poor prognosis in cases of several types of malignant tumors. Furthermore, monocytes/macrophages are present very near hyperplastic and atypical lesions beginning in the earliest stages of tumor development⁽⁹⁾. The monocytes/macrophages infiltrating the

guza i jego podścieliska nabywają stymulowane przez czynniki podścieliska dwa fenotypy, zwane M1 i M2⁽⁴⁾. Fenotyp M1 jest związany ze stanem zapalnym oraz aktywnością przeciw czynnikom infekcyjnym. Makrofagi M1 są aktywowane pod wpływem cytokin prozapalnych. Charakteryzuje je zdolność do wydzielania następujących cytokin: TNF, interleukiny-8 (IL-8) i interleukiny-12 (IL-12). Są one siłą napędową reakcji zapalnej. Makrofagi M1 produkują także interleukinę-15 (IL-15). Mogą w ten sposób wpływać na proliferację i aktywność pozostałych komórek układu odpornościowego, w tym na limfocyty T i komórki NK. Fenotyp M2 jest związany z remodelingiem tkankowym, aktywnością proangiogenną i ograniczeniem odpowiedzi układu odpornościowego gospodarza przeciw danemu nowotworowi. Te makrofagi (M2) posiadają zdolność do sekrecji interleukiny-10 (IL-10) oraz wydzielają TGF- β ⁽⁵⁾. Fenotyp M2 związany jest również z wyraźną ekspresją na powierzchni błony komórkowej makrofagów enzymu IDO (*indoleamine 2,3-dioxygenase*), który to enzym wpływa na gospodarkę tryptofanem. Stąd wynika jego zdolność do ograniczenia dojrzewania cytotoksycznych limfocytów T⁽²⁾. Makrofagi M2 są również zdolne do ekspresji matrycowych metaloproteinaz (np. MMP-9 – *matrix metalloproteinases*), enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy międzykomórkowej (procesu ułatwiającego powstanie przerzutów nowotworowych). Fenotyp dominujących makrofagów w mikrośrodkowisku guza zależy od składu profilu cytokinowego tego mikrośrodkowiska. Spośród wielu czynników określających taką dominację najważniejsze wydają się takie interleukiny, jak IL-6 i IL-10. Odnotowano także, że mikrośrodkowisko guza poprzez IL-6 oraz IL-10 stymulowało ekspresję B7H4 na powierzchni makrofagów. B7H4 jest niedawno odkrytym białkiem z rodziny molekuł B7, kostymulujących limfocyty T. Jest to czynnik wpływający hamująco na odpowiedź limfocytów T. Hamuje on *in vitro* zarówno proliferację limfocytów T, jak i cykl komórkowy i produkcję cytokin. Kryczek i wsp. wykazali obecność makrofagów B7H4⁺ w mikrośrodkowisku raka jajnika, potwierdzając silne działanie hamujące tych komórek względem limfocytów T i komórek NK⁽¹⁰⁾. Stwierdzono także, że makrofagi B7H4 współdziałają z limfocytami regulatorowymi (Treg) w selektywnym zahamowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej układu odpornościowego⁽¹⁰⁾. Analogiczną rolę mogą odgrywać makrofagi zdolne do ekspresji takich antygenów, jak RCAS1 czy HLA-G^(11,12). Ponieważ interakcja tych antygenów z ligandem na powierzchni komórek NK i limfocytów cytotoksycznych T doprowadza do zahamowania aktywności tych ostatnich, tego typu makrofagi znajdujące się w mikrośrodkowisku raka jajnika, raka *endometrium* i raka szyjki macicy wpływają na zahamowanie odpowiedzi układu odpornościowego skierowanej przeciw danemu nowotworowi. Powyższe obserwacje wskazują, że makrofagi M2 stanowią istotną część hamującego profilu mikrośrodkowiska nowotworu, a właśnie taki profil mikrośrodkowiska jest kluczowy dla dalszego wzrostu nowotworu.

tumor and its stroma are stimulated by stromal factors and acquire two basic phenotypes, M1 and M2⁽⁴⁾. The M1 phenotype is associated with inflammation and the fight against inflammatory factors. M1 macrophages are activated by pro-inflammatory cytokines and are able to secrete the cytokines: TNF, interleukin 8 (IL-8), and interleukin 12 (IL-12). They constitute the driving force of inflammatory reaction. M1 macrophages also produce interleukin 15 (IL-15). In this way, they can modify the proliferation and activity of other immune cells, including T lymphocytes and NK cells. The M2 phenotype is associated with tissue remodeling, pro-angiogenic activity, and the inhibition of the host immune response against a particular tumor. M2 macrophages are able to secrete both interleukin 10 (IL-10) and TGF- β ⁽⁵⁾. The M2 phenotype is associated with a noticeable expression of the IDO enzyme (indoleamine 2,3-dioxygenase) on the macrophage cell membrane surface, thus controlling tryptophan metabolism. This gives it the ability to inhibit the maturation of cytotoxic T lymphocytes⁽²⁾. M2 macrophages are also able to express matrix metalloproteinases (for example, MMP-9) which are the enzymes responsible for the degradation of the intercellular matrix (thus facilitating the development of tumor metastases). The phenotype of macrophages predominant in the tumor microenvironment depends on its cytokine profile. Among the several factors that determine such a domination the most important would seem to be the presence of interleukins such as IL-6 and IL-10. Studies have revealed that the presence of IL-6 and IL-10 in the tumor microenvironment may stimulate the expression of B7H4 on the surface of macrophages. B7H4 is a recently discovered protein belonging to the B7 molecule family and co-stimulating T lymphocytes. It is a factor inhibiting T lymphocyte response. *In vitro*, it inhibits both the proliferation of T lymphocytes, cell cycle, and the production of cytokines. Kryczek et al. have demonstrated the presence of B7H4⁺ macrophages in the microenvironment of ovarian cancer, thus confirming a strong inhibitory action of these cells on both T lymphocytes and NK cells⁽¹⁰⁾. It has also been observed that B7H4 macrophages cooperate with Treg lymphocytes in the selective inhibition of the antitumor response of the immune system⁽¹⁰⁾. A similar role may be played by macrophages that are able to express antigens such as RCAS1 or HLA-G^(11,12). As the interaction of these antigens with a ligand on the surface of NK cells and cytotoxic T lymphocytes results in the inhibition of the activity of the latter, the presence of this type of macrophage in the tumor microenvironment of patients with ovarian cancer, endometrial cancer, and cervical cancer may inhibit the immune response against a particular type of tumor. Such observations indicate that M2 macrophages are a significant component of the inhibitory profile of the tumor microenvironment, and precisely such a profile is the chief prerequisite for further tumor growth. The next group of cells responsible for the development and maintenance of the inhibitory profile of the tumor

Kolejną grupą komórek warunkującą powstanie i utrzymanie hamującego profilu mikrośrodowiska nowotworu są limfocyty T regulatorowe (Treg)⁽¹³⁾. Termin *Treg* dotyczy limfocytów T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, których nadrzędną funkcją jest regulacja aktywności układu odpornościowego na obwodzie, skierowanej zarówno na antygeny obce, jak i własne. Badania *in vitro* dowodzą, że ludzkie limfocyty Treg wpływają hamująco na odpowiedź immunologiczną zarówno nieswoistą, jak i swoistą. Limfocyty Treg hamują proliferację i produkcję cytokin przez komórki T CD4⁺ i T CD8⁺ oraz produkcję immunoglobulin przez limfocyty B⁽¹⁴⁾. Aktywność regulacyjna limfocytów Treg zależy od obecnych na powierzchni tych limfocytów receptorów, takich jak CCR4, CD25, TLR8 (*toll-like receptors*) oraz CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*)⁽¹⁵⁾. Komórki te charakteryzują się wewnątrzkomórkową ekspresją antygeny CTLA-4. Pod wpływem aktywacji limfocytów antygen CTLA-4 przemieszcza się z cytoplazmy na powierzchnię komórki. Powierzchniowa molekula CTLA-4 odgrywa istotną rolę w regulacji ich aktywności. Antygen CD127 (łańcuch alfa receptora dla interleukiny 7) to marker zahamowania Treg. Aktywowane Treg charakteryzują się fenotypem CD127^{low}⁽¹⁶⁾. Komórki Treg można zidentyfikować przez ekspresję czynnika transkrypcyjnego FOXP3⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Ekspresja FOXP3 ma związek z powstawaniem fenotypu hamującego limfocytów T. Wolf i wsp. wykazali, że niska ekspresja FOXP3 wiązała się z mniejszym ryzykiem wznowy i śmierci u chorych z guzami jajnika, natomiast wysoka ekspresja FOXP3 w guzach – z wyraźnie krótszym przeżyciem całkowitym⁽²⁰⁾. Zahamowanie odpowiedzi układu odpornościowego względem komórek raka jest kontrolowana przez limfocyty Treg. Na aktywność tych limfocytów ma wpływ zarówno TGF-β, jak i IL-10. W celu oznaczenia hamującego potencjału komórek Treg w mikrośrodowisku guza należy zidentyfikować komórki Treg, ale również określić, jaki jest profil cytokinowy i chemokinowy danego guza i jego mikrośrodowiska⁽¹⁰⁾. Limfocyty Treg posiadają na powierzchni błony komórkowej receptory dla chemokin, np. CCR4. Chemokiny, np. CCL22, które są produkowane przez komórki nowotworowe, wpływają na akumulację komórek Treg w mikrośrodowisku guza. Limfocyty T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulują aktywność nie tylko limfocytów T, lecz również innych komórek, takich jak komórki dendrytyczne i komórki NK^(17,21). Stwierdzono, iż w trakcie rozwoju choroby nowotworowej liczebność tej populacji komórek układu odpornościowego wzrasta⁽²²⁾. Ich usunięcie skutkowało podniesieniem miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Blokada IL-10 oraz TGF-β częściowo odwraca hamujący wpływ limfocytów Treg. Co więcej, dalsze usuwanie limfocytów CD4⁺ prowadziło do eradykacji miejscowej guza i powstania długotrwałej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Leczenie pacjentów z rakiem jajnika z zastosowaniem monoklonalnego przeciwciała abagowomab (mimikra antygeny CA-125) wyraźnie zmniejszało hamujący funkcjonalny potencjał komórek Treg (CD127)⁽²³⁾. Zauważono, że obecność nacieków

microenvironment are Treg lymphocytes⁽¹³⁾. The term Treg refers to T lymphocytes CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ whose most important function is control of the peripheral immune system activity against both foreign and self antigens. *In vitro* studies have demonstrated that human Treg lymphocytes inhibit both the nonspecific and specific immune response. Treg lymphocytes inhibit the proliferation and production of cytokines by T-cells CD4⁺ and CD8⁺ as well as the production of immunoglobulins by B-lymphocytes⁽¹⁴⁾. The regulatory activity of Treg lymphocytes depends on the receptors present on their surface, such as CCR4, CD25, TLR8 (toll-like receptors), and CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)⁽¹⁵⁾. These cells feature an intracellular expression of CTLA-4 antigen. Upon activation of lymphocytes, the CTLA-4 antigen moves from the cytoplasm to the cell surface. The superficial CTLA-4 molecule plays an important role in the regulation of their activity while the CD127 antigen (alpha-chain of interleukin 7 receptor) is a marker of Treg inhibition. Activated Treg cells feature the CD127^{low} phenotype⁽¹⁶⁾. Treg cells may be identified based on the expression of the transcription factor FOXP3⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ and FOXP3 expression is associated with the development of a phenotype inhibiting T lymphocytes. Wolf et al. have demonstrated that a low level of FOXP3 expression is associated with a reduced risk of recurrence and death in patients with ovarian tumors, while a high level of FOXP3 expression is associated with a significantly shorter overall survival period⁽²⁰⁾. Furthermore, Treg lymphocytes are responsible for the inhibition of the immune response against tumor cells and their activity depends on the presence of both TGF-β and IL-10. In order to assess the inhibiting potential of Treg cells in the tumor microenvironment, not only must Treg cells be identified, but the cytokine and chemokine potential of a particular tumor and its microenvironment must also be defined⁽¹⁰⁾. Treg lymphocytes have receptors on their surface for chemokines such as CCR4. Chemokines produced by cancer cells, for instance, CCL22, affect the accumulation of Treg cells in the tumor microenvironment. T lymphocytes CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ control the activity not only of T lymphocytes, but also of other cells, such as dendritic and NK cells^(17,21). During the development of neoplastic disease, the population of immune cells increases⁽²²⁾. Their elimination results in the enhancement of the local immune response. Blocked IL-10 and TGF-β secretion partly reverses the inhibitory effect of Treg lymphocytes. Furthermore, the elimination of CD4⁺ lymphocytes leads to the local eradication of the tumor as well as the development of a long-lasting antitumor response. Treating ovarian cancer patients with the monoclonal antibody abagowomab (mimicking the CA-125 antigen) clearly reduced the inhibitory functional potential of Treg cells (CD127)⁽²³⁾. It has been noted that the presence of infiltrates of Treg lymphocytes in the tumor microenvironment correlates with a poorer prognosis⁽²²⁾. Elevated levels of Treg cells in the peripheral blood of patients correlate with the

z limfocytów Treg w mikrośrodowisku guza jest związana z gorszym rokowaniem⁽²²⁾. Wzrost populacji komórek Treg we krwi obwodowej koreluje z progresją zarówno raka jajnika, jak i innych nowotworów^(2,3,22). Wykazano, że stosunek limfocytów T CD8⁺ do limfocytów Treg był podstawowym parametrem korelującym z przeżyciem całkowitym u chorych z rakiem jajnika⁽²⁴⁾. W zaawansowanym raku jajnika limfocyty Treg preferencyjnie były przesuwane i gromadziły się w guzie, w płynie z jamy otrzewnowej, rzadko obserwowano je w węzłach odprowadzających limfę z guza. Komórki guza oraz otaczające makrofagi produkowały chemokinę CCL22, która mediowała wędrówkę limfocytów Treg do guza⁽²²⁾. Usunięcie Treg w modelach eksperymentalnych, w przypadku gdy poprzedza wykonanie zabiegu chirurgicznego, sprzyja odtworzeniu komórek pamięci. Komórki te (limfocyty T_{CM}, limfocyty T_{EM}) są zdolne do wytworzenia pełnej odpowiedzi przeciw danemu nowotworowi⁽²⁵⁾. Ostatnio wykazano, że za pomocą oceny liczebności populacji komórek Treg we krwi obwodowej można monitorować poziom natężenia selektywnej supresji układu odpornościowego oraz ocenić, w jaki sposób leczenie chirurgiczne wpływa na zmniejszenie natężenia tego procesu u chorych leczonych z powodu raka jajnika⁽²⁶⁾. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CD25 wpływało na zmniejszenie liczebności populacji komórek Treg. Skutkiem czego malało natężenie tolerancji immunologicznej względem nowotworu i indukowane było powstanie specyficznych dla guza limfocytów efektorowych CD8⁺ oraz komórek NK. Badano również wpływ zmniejszenia liczby limfocytów Treg wraz z zablokowaniem CTLA-4, którego wynik był synergistyczny i prowadził do maksymalnego odrzucenia guza⁽²⁷⁾. Zmniejszenie liczby limfocytów Treg prowadzi do odbudowania odpowiedzi przeciwnowotworowej. Zastosowanie w praktyce klinicznej usuwania limfocytów Treg wraz z inną interwencją immunologiczną, np. przeniesieniem aktywowanych limfocytów T lub szczepionek z komórek dendrytycznych, może dawać lepszy wynik terapeutyczny. Ostatnio szeroko badany jest związek pomiędzy chemioterapią w leczeniu nowotworów wywodzących się z narządów płciowych a odpowiedzią przeciwnowotworową układu odpornościowego. W szczególności istotny jest wpływ takiej terapii na zmiany w populacji limfocytów Treg. Paclitaxel w badaniach *in vitro* powodował zmniejszenie liczebności populacji komórek Treg. Także połączenie paclitakselu z karboplatiną wpływa hamująco na populację limfocytów Treg, za to prawdopodobnie nie hamuje limfocytów T CD4⁺FOXP3⁻ (limfocytów T efektorowych)^(28,29). Niemniej wydaje się, że u chorych na nowotwory wywodzące się z narządów płciowych należy monitorować poziom selektywnej supresji układu odpornościowego poprzez ocenę populacji Treg we krwi obwodowej. Wyjaśnienie podstaw zależności zmian w populacji Treg i zakresu wpływu na te procesy leczenia skojarzonego pomoże uzasadnić potrzebę uzupełnienia klasycznej chemioterapii o immunoterapię. Klinicznie zmniejszenie

progression of ovarian cancer and other malignancies^(2,3,22). Studies have revealed that the ratio of T lymphocytes CD8⁺ to Treg lymphocytes was the basic parameter correlating with overall survival time in ovarian cancer patients⁽²⁴⁾. In patients with advanced ovarian cancer, Treg lymphocytes were preferentially attracted and accumulated in the tumor and in the peritoneal fluid, whereas they were rarely seen in the lymph nodes draining lymph from the tumor. The cancer cells and macrophages surrounding them produced chemokine CCL22, which mediated the migration of Treg lymphocytes towards the tumor⁽²²⁾. In experimental models the elimination of Treg cells, when performed prior to any surgical procedure, favored the restoration of memory cells. These cells (T_{CM} and T_{EM} lymphocytes) are capable of developing a complete immune response against a particular neoplasm⁽²⁵⁾. Recent studies indicate that in patients treated for ovarian cancer assessing the size of the Treg population in the peripheral blood enables the intensity level of selective suppression of the immune system to be monitored and the influence of surgical treatment on the reduction of the severity of this process to be evaluated⁽²⁶⁾. Moreover, the application of monoclonal antibodies directed against CD25 caused a reduction in the population of Treg cells. As a result, immune tolerance for the tumor decreased and tumor-specific effector lymphocytes CD8⁺ and NK cells appeared. Other issues studied included the impact of reducing the number of Treg lymphocytes along with CTLA-4 inhibition as these have a synergistic effect leading to maximal tumor rejection⁽²⁷⁾. Moreover, a reduced population of Treg cells enables the restoration of an antitumor response. Implementing a reduction of the Treg population in clinical practice combined with another immune intervention, such as the transfer of activated T lymphocytes or vaccines of dendritic cells, may provide a superior therapeutic effect. Recent studies focus on the associations between chemotherapy for genital malignancies and the antitumor response of the host immune system. The impact of such therapy on changes in the Treg population would appear to be particularly important. In *in vitro* studies, paclitaxel caused a reduction in the Treg population, and the combination of paclitaxel and carboplatin had an inhibitory effect on the Treg population, but did not seem to inhibit effector T lymphocytes CD4⁺FOXP3⁻^(28,29). Nevertheless, in cases where patients harbor tumors originating in the genital organs, it would seem that the level of selective suppression of their immune system should be monitored by assessing the Treg population in the peripheral blood. Elucidation of the principles governing the correlations between variations in the Treg population and the scope of the impact on these processes by combined treatment may help to justify the need for combining classic chemotherapy with immune therapy. A clinical reduction in the number of Treg cells may be achieved by administering the monoclonal antibody anti-CD25 (denileukin or daclizumab), thus enhancing the antitumor response and promoting

liczebności populacji Treg można uzyskać poprzez zastosowanie monoklonalnego przeciwciała anti-CD25 (denileukin albo daklizumab), co może wzmacniać odpowiedź przeciwnowotworową i powodować regresję guza. Zmniejszenie liczebności Treg możliwe jest również przy zastosowaniu niskodawkowej terapii cyklofosfamidem, która w badaniach na zwierzętach potęguje efekt immunoterapii przeciwnowotworowej^(30,31). Tak jak w mikrośrodowisku raka znajduje się wiele komórek układu odpornościowego, tak też w obrębie samego guza zidentyfikowano naciek limfocytarny o różnym nasileniu (*tumor-infiltrating lymphocytes*, TIL). Rodzaje tych limfocytów, gęstość oraz lokalizacja w obrębie guza i jego mikrośrodowiska stanowią istotny wskaźnik prognostyczny w różnych rakach, w tym w raku jajnika i szyjki macicy⁽²⁾. Zhang i wsp. wykazali, że wielkość nacieku TIL w ognisku raka jajnika (FIGO III i IV) korelowała z długością przeżycia całkowitego. W grupie chorych z obecnością w guzie limfocytów CD3⁺, CD4⁺ i CD8⁺ odsetek pięcioletnich przeżyć wynosił 38%, podczas gdy u chorych bez nacieku tylko 4,5%. Wyższa koncentracja limfocytów T cytotoksycznych (CD3⁺) w ognisku raka jajnika wiązała się z wydłużeniem okresu wolnego od wznowy⁽³²⁾. Sato i wsp. wykazali, że naciek z limfocytów CD8⁺ koreluje z dłuższym przeżyciem całkowitym⁽²⁴⁾. Z analizy ekspresji mRNA dla FOXP3 w raku jajnika wynika, że jest to niezależny czynnik prognostyczny przeżycia i okresu wolnego od wznowy. Chore z wysoką ekspresją mRNA dla FOXP3 w guzie miały znamienne statystycznie krótsze przeżycie całkowite i okres wolny od wznowy (odpowiednio 27,8 vs 77,3 i 18 vs 57,5 miesiąca)⁽²⁰⁾. W badaniach Curiela i wsp. wykazano, że obecność limfocytów regulatorowych CD4⁺CD25⁺FOXP⁺ u chorych z rakiem jajnika koreluje ze złym rokowaniem⁽²²⁾. Liczba tych limfocytów rośnie wraz z zaawansowaniem nowotworu i jest wyższa w płynie otrzewnowym niż w krwi obwodowej w zaawansowanym raku jajnika. Wykazano, że ryzyko zgonu było 25-krotnie wyższe u chorych z największą liczbą komórek Treg w porównaniu z chorymi z najmniejszą liczbą limfocytów Treg^(16,22).

IMMUNOTERAPIA

Obecnie w leczeniu raka jajnika wykorzystuje się następujące rodzaje immunoterapii: 1) tworzenie szczepionki (której podstawą są antygeny danego guza); 2) aktywację komórek dendrytycznych; 3) usunięcie komórek Treg; 4) aktywację cytotoksycznych komórek T⁽³⁾.

Jedną ze strategii jest przygotowanie szczepionki. Strategia tego rodzaju leczenia zakłada możliwość przygotowania szczepionki dobranej dla danego chorego w taki sposób, aby wspomagała odpowiedź przeciwnowotworową układu odpornościowego gospodarza (analogicznie jak w przypadku szczepionek przeciw antygenom drobnoustrojów). W nabłonkowym raku jajnika wykazano obecność antygenów związanych z guzem NY-ESO-1 oraz LAGE-1. Wykorzystano je do przygotowania odpowiedniej szczepionki

tumor regression. The number of Treg cells may also be reduced by low-dose cyclophosphamide, which in animal studies additionally enhanced the effectiveness of the anti-tumor immune therapy^(30,31). As in the cancer microenvironment, where many different immune cells are present, within the tumor itself there is a lymphocytic infiltrate (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) of varying severity. The types of these lymphocytes, their density, and location within the tumor and its microenvironment are a significant prognostic indicator in cases involving many different types of tumors, including ovarian and cervical carcinomas⁽²⁾. Zhang et al. have demonstrated that the severity of the TIL infiltrate in an ovarian cancer focus (FIGO III and IV) correlates with the length of the time of overall survival for the patient. In a group of patients with CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ lymphocytes present in their tumors, the 5-year survival rate was 38%, while in those without such an infiltrate it was only 4.5%. A higher density of cytotoxic T lymphocytes (CD3⁺) in an ovarian cancer focus was associated with the prolongation of recurrence-free survival⁽³²⁾. Sato et al. have demonstrated that the infiltrate of CD8⁺ lymphocytes correlates with a longer period of overall survival⁽²⁴⁾. An analysis of the expression of mRNA for FOXP3 in ovarian cancer patients proved this to be an independent prognostic factor for both overall and recurrence-free survival. Patients with an elevated expression of mRNA for FOXP3 in their tumors had significantly shorter overall survival and recurrence-free survival time period (27.8 vs. 77.3 and 18 vs. 57.5 months, respectively)⁽²⁰⁾. In studies by Curiel et al., the presence of regulatory lymphocytes CD4⁺CD25⁺FOXP⁺ in patients with ovarian cancer correlated with a poor prognosis⁽²²⁾. The number of these lymphocytes increases in direct proportion to the clinical stage and in patients with late-stage clinical cancer is higher in the peritoneal fluid than in the peripheral blood. Moreover, the risk of death was demonstrated to be 25-fold greater in patients with the highest density of Treg cells compared with those with the lowest density^(16,22).

IMMUNE THERAPY

The following types of immune therapy are currently used to treat patients with ovarian cancer: 1) the production of a vaccine based on antigens of a particular tumor; 2) the activation of dendritic cells; 3) the elimination of Treg cells; 4) the activation of cytotoxic T cells⁽³⁾.

One strategy is to produce a vaccine. This strategy assumes the ability to prepare a vaccine tailored to a particular patient so as to enhance the host antitumor immune response (similar to vaccines against microbial antigens). The presence of tumor-associated antigens NY-ESO-1 and LAGE-1 has been confirmed in patients with epithelial ovarian cancer. These were then used to produce a corresponding vaccine and, as demonstrated, elicited both the production of specific antibodies and the response of specific T lymphocytes CD4⁺ and CD8⁺⁽³⁾. Similar features

i wykazano, że wywoływały zarówno produkcję swoistych przeciwciał, jak i odpowiedzi specyficznych limfocytów T CD4⁺ oraz CD8⁺(³). Podobnie cechy nasilonej odpowiedzi układu odpornościowego zaobserwowano, gdy do przygotowania szczepionki wykorzystano antygen MUC-1-TRICOM(³). Jednak kliniczna odpowiedź na takie leczenie nie jest pełna. Prawdopodobnie wynika to z braku specyficznych antygenów. Próba wyeliminowania tego problemu to stymulacja limfocytów chorego *in vitro* w środowisku komórek nowotworowych lub ich fragmentów, np. po wcześniejszej lizie. Jednak jak dotąd tworzenie tego rodzaju szczepionek lub podawanie uczulonych *in vitro* limfocytów nie przyniosło wymiernego klinicznego efektu. Prawdopodobną przyczyną jest hamujący profil mikrośrodowiska guza, uniemożliwiający właściwą stymulację antygenową, konieczną dla pozytywnego rezultatu tego rodzaju leczenia. Alternatywne postępowanie stanowi terapia, której podstawą jest aktywacja komórek dendrytycznych. Zakłada ona przygotowanie odpowiednio dojrzałych komórek dendrytycznych z obwodowych monocytów chorej i podanie ich do ogniska nowotworowego (np. ogniska przerzutowego raka jajnika do wątroby). Takie ognisko powinno być wcześniej uszkodzone przez termoablację (*radiofrequency ablation*, RFA). Uszkodzenie ogniska umożliwia ekspozycję antygenów nowotworowych, które wcześniej nie były dostępne dla układu odpornościowego, a podane do tego ogniska komórki dendrytyczne są zdolne do rozpoznania tych antygenów i ich dalszej prezentacji, tak by uruchomić swoistą odpowiedź układu odpornościowego. Podobną strategię wykorzystuje się w terapii bazującej na komórkach MAK (*macrophage-activated killer cells*). W tym przypadku stymulacja lokalnej odpowiedzi układu odpornościowego jest uzyskiwana przez podawanie INF- γ (³). Przedmiotem wielu analiz jest również zastosowanie cytokin w terapii raka jajnika. Wykazano, że cotygodniowa dootrzewnowa infuzja IL-2 może doprowadzić do klinicznej odpowiedzi nawet u 17% chorych na raka jajnika z opornością na związki platyny. Z kolei u chorych na raka jajnika, u których zastosowano monoklonalne przeciwciała anti-CTL-4, zaobserwowano wydłużenie przeżycia całkowitego(³). W badaniach klinicznych II fazy nad zastosowaniem GM-CSF z IFN- γ oraz karboplatiną albo cisplatiną z cyklofosfamidem i IFN- γ uzyskano lepszą odpowiedź po dodaniu IFN- γ u chorych z rakiem jajnika(²). Istnieje możliwość bezpośredniego wykorzystania limfocytów T CD4⁺ lub CD8⁺ rozpoznających antygeny nowotworowe(²). Nowa strategia w immunoterapii zakłada w pierwszej kolejności wywołanie odpowiedzi nieswoistej, a w konsekwencji doprowadzenie do swoistej odpowiedzi przeciw guzowi poprzez manipulację w obrębie mikrośrodowiska guza. W takim rodzaju immunoterapii należy jeszcze uwzględnić haplotyp komórek NK chorej. W populacji można wyróżnić zasadniczo dwa haplotypy receptorów KIR, znajdujących się na powierzchni komórek NK. Haplotyp zależy od układu genów na pierwszym chromosomie. W zależności od liczby domen aktywujących lub

of violent immune response were observed when the MUC-1-TRICOM antigen was used to prepare the vaccine(³). However, clinical response to this type of treatment is not complete. This is probably due to a lack of specific antigens. This problem may be solved by the stimulation of the patient's lymphocytes *in vitro* in an environment of tumor cells or their fragments, as, for example, after previous lysis. However, neither the production of this kind of vaccine nor the administration of *in vitro* sensitized lymphocytes provided a measurable clinical effect. This is most likely because in order for this type of treatment to have a favorable outcome it is necessary to inhibit the profile of the tumor microenvironment, precluding a proper antigen-related stimulation. An alternative would be therapy based on the activation of dendritic cells. It assumes preparation of properly matured dendritic cells from the patient's peripheral monocytes and their application directly to the tumor focus (for example, metastatic ovarian cancer within the liver). Such a focus should be previously damaged by radiofrequency ablation (RFA). This conditioning enables the exposure of tumor antigens, normally inaccessible to the immune system, while dendritic cells administered into the focus are able to recognize these antigens and their further presentation, thereby triggering a specific immune response. A similar strategy is used in MAK (macrophage-activated killer cells)-based therapy where the local immune response is stimulated by administering INF- γ (³). The use of cytokines in the treatment of ovarian cancer has also been the subject of several analyses. For example, once a week intraperitoneal infusions of IL-2 may produce a clinical response in up to 17% of platinum-resistant patients. On the other hand, a prolonged period of overall survival has been observed in ovarian cancer patients receiving the anti-CTL-4 monoclonal antibody(³). In phase II clinical trials on the use of GM-CSF with IFN- γ and carboplatin or cisplatin with cyclophosphamide and IFN- γ , a better response was achieved after adding IFN- γ to the treatment protocol for ovarian cancer patients(²). There is also the possibility of the direct use of CD4⁺ or CD8⁺ T lymphocytes for recognizing tumor antigens(²). A novel strategy in immune therapy assumes the elicitation a non-specific response as well as the subsequent achievement of a specific antitumor response by altering the tumor microenvironment. In this setting, the haplotype of the patient's NK cells must be taken into account as well. In the general population, two basic haplotypes of KIR receptors may be isolated on the surface of NK cells. A haplotype is determined by the pattern of genes in the first chromosome. Depending on the number of activating or inhibiting domains, the predominant final haplotype may be either an inhibiting or an activating one. The effect of stimulating KIR receptors and thus the activity of NK cells depends on the number of domains involved. Epidemiological studies have revealed that individuals with an activating haplotype enjoy a lower incidence of genital malignancies. Recent studies have confirmed

hamujących dominujący końcowy haplotyp może być hamujący lub aktywujący. O efekcie pobudzenia receptorów KIR, a więc aktywności komórek NK, będzie decydowała liczba domen. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że u osób z haplotypem aktywującym rzadziej występują nowotwory wywodzące się z narządów płciowych. Ostatnio potwierdzono możliwość uzyskania wysokiego poziomu odpowiedzi przeciwnowotworowej w układzie nieswoistym, za pomocą transplantacji komórek NK o identycznym haplocyfie od zdrowego dawcy, po uprzedniej znacznej immunosupresji u chorych z rakiem jajnika⁽³³⁾. Wiele terapii immunologicznych stosowanych dotychczas w warunkach eksperymentalnych wykazuje silną immunogenezę oraz możliwość generowania odpowiedzi cytotoksycznej przeciw danemu nowotworowi⁽³⁴⁾. Jednak mechanizm cytotoksycznej pamięci jest złożony. Więc aby osiągnąć cel terapeutyczny, czyli wydłużyć przeżycie całkowite chorych, można dodatkowo właściwie określić fenotyp komórek Treg oraz ich stan funkcjonalny, tak aby odpowiedź generowana w wyniku immunoterapii nie była przez nie hamowana^(23,35). Sposób usunięcia komórek Treg z mikrośrodowiska guza przedstawiono powyżej. Innym sposobem wykorzystania właściwości układu odpornościowego w leczeniu raka jajnika jest zastosowanie monoklonalnych przeciwciał. Temat ten jest ostatnio szeroko omawiany w literaturze przedmiotu^(36,37).

Podsumowując, w leczeniu nowotworów kobiecych narządów płciowych nie wykazano dotychczas jednoznacznie klinicznie satysfakcjonującego efektu immunoterapii. Jednak postęp badań podstawowych w tej dziedzinie pozwala wierzyć, że niebawem uda się go potwierdzić. Kluczem do poprawy skuteczności immunoterapii jest zdefiniowanie właściwego momentu jej zastosowania razem z leczeniem chirurgicznym, radio- i chemioterapią. Wymaga to monitorowania poziomu odpowiedzi układu odpornościowego podczas leczenia systemowego nowotworów. Klinicznie informację taką można zdobyć, monitorując liczebność populacji komórek Treg. Można wpływać na poziom selektywnej supresji układu odpornościowego chorej, ograniczając liczebność populacji komórek Treg, co pozwoli zwiększyć skuteczność w ten sposób zaprojektowanego leczenia systemowego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Liu J., Yang G., Thompson-Lanza J.A. i wsp.: A genetically defined model for human ovarian cancer. *Cancer Res.* 2004; 64: 1655-1663.
2. Gavalas N.G., Karadimou A., Dimopoulos M.A., Bamias A.: Immune response in ovarian cancer: how is the immune system involved in prognosis and therapy: potential for treatment utilization. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; 2010: 791603.
3. Kandalaf L.E., Powell D.J. Jr, Singh N., Coukos G.: Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 925-933.

the possibility of achieving a high-level non-specific antitumor response in ovarian cancer patients by transplanting NK cells featuring an identical haplotype from a healthy donor after previous profound immunosuppression⁽³³⁾. Several different types of immune therapies used to date in the experimental setting are highly immunogenic and able to generate a cytotoxic response against a particular type of cancer⁽³⁴⁾. However, the mechanism of cytotoxic memory is quite complex. In order to achieve a therapeutic effect, such as a prolongation of the patient's overall survival time, the phenotype and functional state of Treg cells must be determined to prevent their inhibiting any response from immune therapy^(23,35). The way to eliminate Treg cells from the tumor microenvironment has been presented above. Another way to harness the properties of the immune system in the treatment of ovarian cancer is to make use of monoclonal antibodies. This issue is currently the subject of intense discussion in the pertinent literature^(36,37).

To sum up, in the treatment of female genital malignancies, no clear-cut clinically satisfying effect of immune therapy has been demonstrated to date. Nevertheless, progress in basic research in this field leads us to believe that we will soon be able to confirm its effectiveness. The key issue in improving the efficacy of immune therapy is to identify the optimal time for its implementation in combination with surgery, radio- and chemotherapy. This would require monitoring a patient's level of immune response during the systemic treatment of tumors. In a clinical setting such information may be obtained by assessing the density of the Treg population. The level of the selective suppression of the patient's immune system may be altered by reducing the density of Treg cells, thus increasing the effectiveness of the designed systemic treatment.

4. Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A.: The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol. Rev.* 2008; 222: 155-161.
5. Balkwill F.: Cancer and the chemokine network. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4: 540-550.
6. Barnas J.L., Simpson-Abelson M.R., Yokota S.J. i wsp.: T cells and stromal fibroblasts in human tumor microenvironments represent potential therapeutic targets. *Cancer Microenviron.* 2010; 3: 29-47.
7. De Wever O., Mareel M.: Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J. Pathol.* 2003; 200: 429-447.
8. Knowles H., Leek R., Harris A.L.: Macrophage infiltration and angiogenesis in human malignancy. *Novartis Found. Symp.* 2004; 256: 189-200.
9. Mantovani A., Schioppa T., Porta C. i wsp.: Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25: 315-322.
10. Kryczek I., Zou L., Rodriguez P. i wsp.: B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 871-881.
11. Basta P., Galazka K., Mach P. i wsp.: The immunohistochemical analysis of RCAS1, HLA-G, and B7H4-positive macrophages in partial and complete hydatidiform mole in both applied therapeutic surgery and surgery followed by chemotherapy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 65: 164-172.

12. Jozwicki W., Windorbska W., Brozyna A.A. i wsp.: The analysis of receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) immunoreactivity within the microenvironment of the ovarian cancer lesion relative to the applied therapeutic strategy. *Cell Tissue Res.* 2011; 345: 405-414.
13. Gershon R.K., Kondo K.: Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology* 1970; 18: 723-737.
14. Wilczynski J.R., Kalinka J., Radwan M.: The role of T-regulatory cells in pregnancy and cancer. *Front. Biosci.* 2008; 13: 2275-2289.
15. Dietl J., Engel J.B., Wischhusen J.: The role of regulatory T cells in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 764-770.
16. Liu B., Nash J., Runowicz C. i wsp.: Ovarian cancer immunotherapy: opportunities, progresses and challenges. *J. Hematol. Oncol.* 2010; 3: 7.
17. Hinz S., Pagerols-Raluy L., Oberg H.H. i wsp.: Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer. *Cancer Res.* 2007; 67: 8344-8350.
18. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. i wsp.: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995; 155: 1151-1164.
19. Sakaguchi S., Powrie F.: Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 2007; 317: 627-629.
20. Wolf D., Wolf A.M., Rumpold H. i wsp.: The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 8326-8331.
21. Houot R., Perrot I., Garcia E. i wsp.: Human CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells modulate myeloid but not plasmacytoid dendritic cells activation. *J. Immunol.* 2006; 176: 5293-5298.
22. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. i wsp.: Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat. Med.* 2004; 10: 942-949.
23. Basta P., Gałązka K., Stasienko E. i wsp.: Analiza immunoreaktywności antygenów B7H4 i HLA-G w ognisku wznowy raka jajnika i jego mikrośrodowisku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 9-17.
24. Sato E., Olson S.H., Ahn J. i wsp.: Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102: 18538-18543.
25. Côté A.L., Usherwood E.J., Turk M.J.: Tumor-specific T-cell memory: clearing the regulatory T-cell hurdle. *Cancer Res.* 2008; 68: 1614-1617.
26. Wicherek Ł., Jozwicki W., Windorbska W. i wsp.: Analysis of Treg cell population alterations in the peripheral blood of patients treated surgically for ovarian cancer – a preliminary report. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 444-450.
27. Suttmuller R.P., van Duivenvoorde L.M., van Elsas A. i wsp.: Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25⁺ regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 823-832.
28. Wu X., Feng Q.M., Wang Y. i wsp.: The immunologic aspects in advanced ovarian cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2010; 59: 279-291.
29. Zhu Y., Liu N., Xiong S.D. i wsp.: CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T-cell impairment by paclitaxel is independent of toll-like receptor 4. *Scand. J. Immunol.* 2011; 73: 301-308.
30. Liu J.Y., Wu Y., Zhang X.S. i wsp.: Single administration of low dose cyclophosphamide augments the antitumor effect of dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007; 56: 1597-1604.
31. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. i wsp.: Inhibition of CD4⁺25⁺ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood* 2005; 105: 2862-2868.
32. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D. i wsp.: Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 203-213.
33. Geller M.A., Cooley S., Judson P.L. i wsp.: A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer. *Cytotherapy* 2011; 13: 98-107.
34. Karkada M., Weir G.M., Quinton T. i wsp.: A novel breast/ovarian cancer peptide vaccine platform that promotes specific type-1 but not Treg/Tr1-type responses. *J. Immunother.* 2010; 33: 250-261.
35. Wiśniewski M., Koper K., Łukaszewska E. i wsp.: Changes in the Treg lymphocyte population levels in patients being treated for ovarian cancer with chemotherapy. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9: 139-146.
36. Wicherek Ł., Windorbska W., Wiśniewski M. i wsp.: Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part I. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 38-45.
37. Wicherek Ł., Windorbska W., Wiśniewski M. i wsp.: Monoclonal antibodies in oncologic gynecology. Part II. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 46-60.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.

Received: 16.03.2012

Accepted: 12.11.2012

Published: 31.12.2012

Rak jajnika – czy zawsze chirurgia?

Ovarian cancer: does it always require surgery?

Рак яичника – всегда ли необходимо хирургическое вмешательство?

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

Correspondence to: Klinika Ginekologii Operacyjnej GPSK UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: 61 841 94 90, faks: 61 841 94 18,

e-mail: rafalmoszynski@gmail.com, kgo@gpsk.am.poznan.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Artykuł prezentuje najważniejsze elementy związane ze współczesnymi możliwościami leczenia operacyjnego kobiet z rakiem jajnika. Należy podkreślić, że najlepsze wyniki leczenia wiążą się z optymalną chirurgiczną cytoredukcją oraz chemioterapią uzupełniającą w oparciu o taksoidy i pochodne platyny. Pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje określenie stopnia zaawansowania klinicznego i usunięcie nowotworu w całości. Jeżeli nie jest to możliwe, na przykład ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby, jedynym możliwym zabiegiem pozostaje maksymalna cytoredukcja guza. Pomimo postępu w zakresie leczenia chirurgicznego i poprawy odpowiedzi na leczenie cytostatykami pierwszej linii niepowodzenia terapii skojarzonej w trakcie pierwszych 2 lat zdarzają się w około 40-50% przypadków. Skuteczność leczenia nawrotów choroby jest niska i zależy od odpowiedzi na pierwotne leczenie, czasu bez leczenia i stanu ogólnego chorej. W wyjątkowych przypadkach u pacjentek z rakiem jajnika można przeprowadzić zachowujące płodność leczenie oszczędzające. Przeprowadza się je w rzadkich sytuacjach klinicznych, w których guz jest umiejscowiony jednostronnie w stopniu FIGO IA lub IC, choroba dotyczy młodych kobiet, pragnących zająć w ciąży i pozostających pod ścisłą obserwacją pooperacyjną. Leczenie kobiet z rakiem jajnika pozostaje dziedziną, w której bardzo wiele można poprawić, i powinno być ciągłym wyzwaniem dla współczesnej nauki. Leczenie operacyjne w tym złożonym procesie terapeutycznym wciąż odgrywa podstawową rolę – jest zawsze wskazane u chorych z rakiem jajnika, a jego zakres i charakter zależą od indywidualnych warunków i stanu leczonych kobiet.

Słowa kluczowe: guz jajnika, rak jajnika, leczenie operacyjne, leczenie oszczędzające, leczenie skojarzone

Summary

The paper presents key aspects associated with modern approach to surgical treatment of women with ovarian cancer. It should be emphasized that the best treatment outcomes depend on optimal surgical resection and adjuvant chemotherapy based on taxanes and platinum derivatives. Primary surgical treatment includes determination of clinical stage and total excision of the tumor. If this is impossible, e.g. due to far-advanced disease, the only viable option is maximal cytoreduction. In spite of significant progress in surgical techniques and improved response to first-line chemotherapy, failure of combined treatment over the first 2 years are seen in about 40-50% of the cases. Effectiveness of treatment of recurrent disease is poor and depends on response to first-line treatment, treatment-free survival and patient's general condition. In exceptional situations, ovarian cancer patients may undergo fertility-preserving sparing procedures. This may be an option with unilateral tumor at FIGO stage IA and IC, patient is young, plans pregnancy and willing to accept close postoperative surveillance. Treatment of ovarian cancer is an area with a tremendous potential for improvement and should remain an ongoing challenge for modern science. In such a complex therapeutic process, surgical treatment still plays a crucial role – it is always indicated in ovarian cancer patients, while its scope and technique depend on individual requirements and condition of women treated.

Key words: ovarian tumor, ovarian cancer, surgical treatment, sparing surgery, combined treatment

Содержание

В статье представлены важнейшие элементы, связанные с современными возможностями лечения с применением хирургического вмешательства у женщин с раком яичника. Следует подчеркнуть, что лучшие результаты лечения связаны с оптимальной хирургической циторедукцией и дополнительной химиотерапией, базирующей на таксоидах и производных платины. Первоначальное хирургическое вмешательство включает определение стадии клинического развития и удаление опухоли в целом. Если это не возможно, напр. ввиду сильно развитой стадии болезни, единственной возможной процедурой является максимальная циторедукция опухоли. Несмотря на прогресс хирургического вмешательства и улучшение ответа на лечение цитостатиками первой линии, неудачи комбинированной терапии в течение первых 2 лет составляют около 40-50% случаев. Эффективность лечения рецидивов болезни низка и зависит от: ответа на первичное лечение, периода времени без применения лечения и общего состояния больной. В исключительных случаях у пациенток с раком яичника возможно применение не нарушающего плодovitость, сохраняющего лечения. Данное лечение применяют в редких клинических ситуациях, в которых опухоль расположена односторонне в стадии по классификации FIGO IA либо IC, больными являются молодые женщины, желающие забеременеть и подвергнутые постоянному послеоперационному наблюдению. Лечение женщин с раком яичника остается областью, в которой многое можно улучшить и которое должно оставаться постоянным вызовом для современной науки. Хирургическое вмешательство в данном сложном терапевтическом процессе продолжает играть основную роль и всегда показано у больных раком яичника, а его объем и характер зависят от индивидуальных условий и состояния подвергаемых лечению женщин.

Ключевые слова: опухоль яичника, рак яичника, хирургическое вмешательство, сохраняющее лечение, комбинационное лечение

WSTĘP

Patrząc na historię walki medycyny z chorobami nowotworowymi, bez trudu można zauważyć, że leczenie operacyjne było pierwszą i przez wiele lat jedyną metodą terapeutyczną w onkologii. Również współcześnie, pomimo pojawienia się tak ważnych dziedzin, jak chemioterapia czy radioterapia, które zdecydowanie poprawiły wyniki leczenia i zwiększyły szansę na przeżycie pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową, chirurgia pozostaje nadal bardzo ważnym elementem w skomplikowanym procesie leczenia onkologicznego. Większość nowotworów wymaga leczenia operacyjnego, które może polegać na radykalnym wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i często okolicznych węzłów chłonnych lub na operacji cytoredukcyjnej czy zwiadowczej, jeśli pierwotne doszczętne leczenie nie jest możliwe. Chirurgia znajduje też zastosowanie w leczeniu paliatywnym czy wspomagającym i nawet w z zasady nieoperacyjnych nowotworach hematologicznych, gdzie nie ma guza, który by można wyciąć, procedury chirurgiczne wspomagają diagnozę i ułatwiają leczenie chociażby przez założenie portów naczyniowych czy biopsję węzłów chłonnych. Chirurgia odgrywa też rolę w postępowaniu rekonstrukcyjnym po radioterapii bądź wcześniejszych zabiegach operacyjnych, ważna jest w procesie diagnostycznym i oceniającym wyniki leczenia, jak choćby podczas operacji *second-look*.

Jak na tym tle sytuuje się rak jajnika? Nowotwory złośliwe tego narządu mają różne pochodzenie i w różny sposób należy je leczyć, niemniej najistotniejsze wydaje się przeanalizowanie wiedzy dotyczącej najczęstszego i zarazem

INTRODUCTION

Looking at the history of struggle of medicine against neoplasms, a readily noticeable fact is that surgical treatment was the first and, for many years, the only therapeutic modality in oncology. Even at present, in spite of development of several important disciplines, such as chemo- and radiotherapy which significantly improved treatment outcomes and increased survival rates of patients affected with a malignancy, surgery still remains an essential component of the complicated process of oncologic treatment. Most tumors require surgical treatment, consisting in radical excision of the tumor with a margin of healthy tissue and regional lymph nodes or in gross debulking or biopsy only, when primary radical tumor excision is impossible. Surgery may be also used in palliative or supporting treatment. Even in essentially inoperable hematological malignancies, where there is no resectable tumor mass, surgical procedures help in diagnosis and facilitate treatment, e.g. by placement of vascular ports or biopsy of lymph nodes. Surgery is also a cornerstone of reconstructive treatment after radiotherapy or previous surgical interventions, it is an important aid in diagnosis and monitoring of treatment outcomes, e.g. during second-look procedures.

How does ovarian cancer look like in this setting? Malignant tumors of the ovary have various origins and require different therapeutic approaches, nevertheless the key issue appears to analyze current state-of-the-art concerning the most frequent and at the same time the most lethal of them, i.e. malignant epithelial tumor or ovarian cancer. In spite of a dynamic progress in diagnostic and

najgroźniejszego z nich, czyli złośliwego nowotworu nabłonkowego – raka jajnika. Stanowi on wciąż, pomimo dynamicznie rozwijających się metod diagnostycznych i terapeutycznych, poważny problem medyczny. Początkowy wzrost guza jest najczęściej bezobjawowy, a choroba szerzy się w obrębie jamy otrzewnowej. Rozwijający się rak, mimo że jego pierwotnym siedliskiem jest jajnik, staje się nieuchronnie schorzeniem całej jamy otrzewnowej. Następuje najczęściej kolejno zajęcie sieci większej, narządów miednicy mniejszej, narządów śródbrzusza i nadbrzusza oraz naczyń i węzłów chłonnych w obrębie miednicy mniejszej i całej jamy brzusznej. Następny etap choroby związany jest z pojawieniem się przerzutów odległych w obrębie na przykład wątroby lub opłucnej. Raka jajnika, z uwagi na brak wczesnych objawów, nadal rozpoznaje się bardzo późno – w ponad 70% przypadków w zaawansowanych stopniach klinicznych określanych w klasyfikacji FIGO jako stopień III lub IV⁽¹⁾. Możliwości terapeutyczne, w tym także te chirurgiczne, są w takich stopniach zaawansowania już niestety bardzo ograniczone, a choroba właściwie nieuleczalna. Wprawdzie w niewielkim odsetku uzyskuje się odpowiedź na leczenie, ale w kolejnym okresie najczęściej dochodzi do wznowy lub progresji przetrwałej choroby nowotworowej i pogorszenia się stanu ogólnego pacjentki, a w konsekwencji jej zgonu.

Leczenie kobiet z rakiem jajnika powinno być kompleksowe, wieloetapowe i interdyscyplinarne. Ta złożoność terapii polega na zaangażowaniu wielu specjalistów dysponujących charakterystycznymi dla siebie metodami oraz wzajemnym uzupełnianiu się i łączeniu poszczególnych sposobów leczenia. Z uwagi na swoją kompleksowość powinno zostać również skrupulatnie zaplanowane i monitorowane. Należy jednocześnie podkreślić niebezpieczeństwo sumowania się niekorzystnych efektów stosowanej terapii i znaczący przez to ujemny wpływ na jakość życia kobiet poddanych leczeniu. W obliczu braku poprawy lub nasilania się objawów ubocznych należy rozważyć modyfikację nieskutecznej terapii lub nawet odstąpienie od leczenia przyczynowego, skupiając swoją aktywność na postępowaniu paliatywnym, mającym na celu złagodzenie cierpienia pacjentki i jej bliskich. W licznej grupie specjalistów zaangażowanych w leczenie chorych na raka jajnika podstawową rolę odgrywają chirurg i chemioterapeuta. Ich wzajemna współpraca ma najważniejsze znaczenie w stworzeniu szansy na pozytywny wynik terapii.

LECZENIE OPERACYJNE RAKA JAJNIKA

Jeśli przeanalizujemy zalecenia ekspertów, wytyczne i zasady postępowania terapeutycznego u chorych z podejrzeniem raka jajnika oraz u tych pacjentek, u których ten nowotwór już rozpoznano, zauważymy, że na pierwszy plan wysuwa się informacja, że podstawową rolę odgrywają tu leczenie operacyjne oraz chemioterapia. Pewne znaczenie upatruje się również w hormonoterapii,

therapeutic techniques, it continues to be a considerable medical challenge. Initial tumor growth is usually asymptomatic, while the disease spreads throughout the peritoneal cavity. The developing tumor, despite its primary location in the ovary, inexorably becomes a disease of the entire peritoneal cavity. The usual course of events is consecutive invasion of the greater omentum, pelvic organs, meso- and epigastric organs and finally pelvic and abdominal lymphatics. The next stage of the disease is associated with development of distant hepatic or pleural metastases. Ovarian cancer, considering lack of early symptoms, is still diagnosed very late – in over 70% of cases at advanced clinical stages defined by FIGO classification as stage III or IV⁽¹⁾. Unfortunately, therapeutic options, including surgery, are at these stages of greatly limited value, while the disease is essentially incurable. While a small proportion of patients does respond to first-line treatment, later on they usually experience a recurrence or progression of persistent disease with deterioration of general condition ultimately resulting in death. Treatment of women with ovarian cancer should be complex, multi-staged and interdisciplinary. Such a complex treatment consists in involvement of specialists equipped with expertise and technology specific for their particular specialty, mutually complementary in combining particular therapeutic modalities. Also because of this complexity, treatment should be carefully planned and monitored. At the same time we should highlight perils of cumulative adverse effects of implemented therapies, significantly compromising the patients' quality of life. When faced with lack of expected improvement or exacerbation of side effects, steps to be considered include modification of ineffective therapy or even interruption of cause-oriented treatment, while focusing one's activity on palliative measures, timing at relief of suffering of patient and her relatives. Among numerous specialists involved in the treatment of ovarian cancer patients, the leading role is played by surgeon and chemotherapist. Their close cooperation is crucial for increasing patient's chances for an optimal outcome.

SURGICAL TREATMENT OF OVARIAN CANCER

An analysis of expert recommendations and principles of management of patients with a suspected or confirmed ovarian cancer shows, that the key message is that the cornerstone of therapy is surgery and chemotherapy. Other modalities, e.g. hormonal therapy, radiotherapy and immune therapy are also of value in this setting, nevertheless these modalities to date are of limited use and evidence supporting them in high-reference-level studies is scanty. Choice of therapeutic strategy depends mainly on clinical stage and histological grade of the tumor, completeness of primary surgical excision, histological type, age and general condition of the patient.

radioterapii czy immunoterapii, niemniej metody te jak dotąd nie znajdują tak szerokiego zastosowania oraz poparcia w badaniach naukowych o wysokim poziomie referencyjności. Wybór metody leczenia zależy więc przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego, a także stopnia złośliwości nowotworu, radykalności przebytego pierwotnego leczenia operacyjnego, typu histopatologicznego oraz wieku i stanu ogólnego chorej. Na pytanie, czy zawsze wskazana jest chirurgia już na poziomie rozpoznawania tego nowotworu, można by odpowiedzieć twierdząco, gdyż nie można prowadzić innego leczenia onkologicznego bez uzyskania wiarygodnego materiału do badania histopatologicznego. Dlatego u chorych na raka jajnika operację należy przeprowadzić w każdym stopniu zaawansowania klinicznego, między innymi z uwagi na konieczność uzyskania materiału do badań mikroskopowych potwierdzających rozpoznanie. Istnieją wprawdzie przypadki, w których pewne informacje na temat charakteru guza w jamie brzusznej uzyskuje się na drodze punkcji odbarczającej wodobrzusza lub niezwykle rzadko biopsji samego guza, ale są to wyjątkowe sytuacje, związane najczęściej z brakiem możliwości leczenia operacyjnego z uwagi na ciężki stan ogólny pacjentki. Zastosowanie w tych przypadkach chemioterapii neoadjuwantowej poprzedzającej zasadnicze leczenie operacyjne jest tematem obecnie dyskutowanym w świetle wpływu na ostateczny wynik leczenia tego nowotworu. Pomimo braku potwierdzenia istnienia procesu nowotworowego w momencie rozpoczynania operacji leczenie takie jest uzasadnione i wręcz konieczne. Inna sytuacja dotyczy chemioterapii i radioterapii, gdzie nie można rozpocząć leczenia bez potwierdzenia histopatologicznego złośliwości procesu. Zakres operacji i poszerzenie jej o elementy pełnego protokołu obowiązującego w aspekcie raka jajnika mogą być ustalone jedynie w świetle śródoperacyjnego badania histopatologicznego. Błędem jest wycięcie macicy wraz z guzem i przesłanie materiału do ostatecznego badania histopatologicznego, ponieważ fakt potwierdzenia raka musi wiązać się z niezwłocznym wykonaniem dalszych, specyficznych czynności wewnątrztrzewnowych dostarczających informacji o zaawansowaniu choroby i wpływających na następne etapy leczenia i rokowanie w tych przypadkach. Zaawansowanie choroby nie wpływa więc na decyzję o samej operacji, ale na pewno jest ważnym czynnikiem uwzględnianym w określeniu jej zakresu. Radykalność pierwotnej operacji ma podstawowe znaczenie dla szansy na przeżycie chorych, zatem nieoptymalne leczenie, na przykład bez badania śródoperacyjnego, równocześnie bez wycięcia sieci większej, w sposób niekorzystny wpływa na rokowanie u tych chorych^(2,3).

We wczesnych postaciach choroby przy jednoczesnej obecności cech charakterystycznych dla raka jajnika niskiego ryzyka operacja pozostaje postępowaniem samodzielny i ostateczny. Niepotrzebne jest wówczas żadne leczenie uzupełniające, niemniej pacjentka powinna pozostać pod ścisłą kontrolą onkologiczną. W większości

The question whether surgery is indicated already at the level of initial diagnosis of this tumor may be answered by an affirmation, as no oncologic treatment can be instituted without a reliable material for histological examination. Therefore patients with ovarian cancer require surgery at any clinical stage, if only in order to obtain specimens for microscopic studies confirming the diagnosis. While there are cases where some information concerning the nature of an intra-abdominal tumor may be obtained by peritoneal tap performer to decompress the ascites or, very rarely, by needle biopsy of the tumor itself, but these are exceptional situations usually associated with surgery contraindicated due to poor general condition of the patient. In such cases, the use of neoadjuvant chemotherapy preceding the main surgical procedure is a matter of much debate, in view of its possible impact on final treatment outcome. Despite lacking evidence of any existing tumor at the start of surgery, such a treatment is entirely justified and even necessary. The situation is entirely different when it comes to chemotherapy and radiotherapy, when treatment cannot be instituted without histological verification of the underlying pathology. Scope of surgery and possible inclusion of all components of the complete protocol currently binding in the treatment of ovarian cancer may be determined only after intraoperative histological studies. Excision of uterus with tumor and sending the specimen for final histological verification is considered a mistake, because confirmation of cancer must be followed directly by other specific intraperitoneal procedures, providing information about stage of disease and influencing subsequent phases of treatment and prognosis.

Clinical stage does not affect the mere decision about surgery, but is surely an important factor considered when planning its extent. Completeness of primary resection is paramount for the patients' survival, therefore suboptimal treatment, e.g. without intraoperative histological studies, without concomitant omentectomy, affects unfavorably the outlook in these patients^(2,3).

At early clinical stages with presence of features characteristic for low-risk ovarian cancer, surgery remains the sole and sufficient therapeutic modality. Any adjuvant treatment is not superfluous, but the patient should remain under close oncologic supervision. In most cases, however, there are premises qualifying the patients to the high-risk group, necessitating adjuvant treatment following surgery. Surgical treatment is usually combined with chemotherapy, less often with radiotherapy and immune therapy. Low-risk setting requires the disease to be limited to one or both ovaries, without capsular infiltration or rupture or positive peritoneal smear, i.e. clinical stages defined as IA or IB. Choice of therapy may be also influence by histological malignancy grade (G). In G1 tumors, treatment may be limited to radical surgery and subsequent close monitoring; G2 tumors require monitoring and 3-6 courses of adjuvant postoperative chemotherapy; G3 tumors neces-

przypadków istnieją jednak przesłanki, aby zakwalifikować chorą do grupy wysokiego ryzyka, w którym niezbędne jest zastosowanie po leczeniu operacyjnym terapii uzupełniającej. Leczenie chirurgiczne skojarzone jest najczęściej z chemioterapią, rzadziej z radioterapią lub immunoterapią.

Niskie ryzyko związane jest z ograniczeniem choroby do jednego lub obu jajników, bez naciekania torebki guza, jej pęknięcia lub dodatknych wymazów otrzewnowych, czyli stopni zaawansowania określanych jako IA lub IB. Znaczenie w wyborze terapii ma też stopień złośliwości histologicznej – G. W pierwszym stopniu można zakończyć leczenie na operacji i ściśle monitorować pacjentkę, w przypadku G2 – poprzestać na obserwacji pooperacyjnej lub zastosować 3-6 kursów chemioterapii, natomiast w G3 należy wdrożyć pełne leczenie cytostatykami. Obecnie uważa się, że leczenie oszczędzające jest możliwe u wszystkich chorych w stopniu IA lub IC, bez względu na stopień złośliwości histologicznej. Niestety, bardzo mało jest takich sytuacji w codziennej praktyce klinicznej i są to najczęściej raki jajnika rozpoznawane przypadkowo podczas operacji z innych powodów. Sytuacje charakteryzujące się wysokim ryzykiem to przypadki w stopniu IC, czyli guzy z pękniętą torebką lub jej naciekiem, dodatnią cytologią otrzewnową czy wodobrzuszem, oraz w stopniu II, gdzie zmiany obecne są poza jajnikami. Leczenie operacyjne w tych przypadkach uzupełnia chemioterapię. Podobne postępowanie dotyczy również zaawansowanych postaci choroby – w stopniu III i IV wg FIGO. Ważnym elementem postępowania chirurgicznego jest także ocena zaawansowania klinicznego nowotworu. Podczas przeprowadzania zabiegu operatora obowiązuje złożony protokół postępowania diagnostycznego, którego wynik pozwala na precyzyjne określenie zaawansowania choroby, wpływa na wybór zakresu operacji i dalszej terapii oraz określenie rokowania.

W związku z tym rozważając wskazania i wybór rodzaju operacji, należy podkreślić, że interwencja chirurgiczna jest zawsze wskazana, a jej podstawowymi elementami są potwierdzenie histopatologicznego rozpoznania wstępnego, ocena zaawansowania choroby oraz w miarę możliwości radykalne usunięcie zmiany nowotworowej. Zakres leczenia operacyjnego może obejmować⁽⁴⁾:

- pierwotne leczenie operacyjne we wczesnych stopniach zaawansowania (FIGO I lub II);
- pierwotne operacje zmniejszające masę guza w zaawansowanych stopniach klinicznych (FIGO III lub IV);
- wtórne zmniejszenie masy guza w przypadku wznowy lub progresji;
- operacje paliatywne w zaawansowanych postaciach nowotworu;
- operacje *second-look*.

Według badań Boardman i Webba jedynie dwa pierwsze typy operacji pierwotnych wydłużają przeżycie pacjentek⁽⁵⁾. Nie ma jednoznacznej opinii na ten temat w odniesieniu do pozostałych typów leczenia operacyjnego.

sitate institution of full cytostatic treatment. According to current general opinion, sparing treatment is possible in all patients at clinical stages IA or IC, independent of histological malignancy grade. Unfortunately, such situations are exceptional in everyday clinical practice and these are usually ovarian cancer cases detected incidentally during surgery performed for another cause.

High-risk cases are those at clinical stage IC, i.e. tumors with ruptured or invaded capsule, positive peritoneal cytology or ascites, as well as clinical stage II with extra-ovarian lesions. In such cases, surgical treatment must be followed by chemotherapy. Similar management is recommended in more advanced clinical stages – FIGO III and IV. An important component of surgical management is intraoperative staging. At surgery, operator is obliged to follow a complex diagnostic protocol, enabling a precise determination of extent of disease, affecting choice of scope of surgery and further therapy as well as individual prognosis. We should therefore emphasize that considering indications and choice of surgical technique, surgical intervention is always indicated, its principal components being: histological verification of initial diagnosis, determination of clinical stage and as radical as possible excision of the lesion. Scope of surgery may include⁽⁴⁾:

- primary surgery at early clinical stages (FIGO stages I and II);
- primary surgery aiming at reduction of tumor burden in late-stage diseases (FIGO stages III and IV);
- secondary reduction of tumor mass in cases of recurrence or progression;
- palliative procedures in late-stage disease;
- second-look procedures.

According to the results of studies by Boardman and Webb, only the first two types of primary surgery may prolong the patients' survival⁽⁵⁾. There is no consensus concerning this issue in other types of surgical treatment. Primary surgical treatment aims at determination of clinical stage and as complete as possible tumor excision. When this is impractical due to far-advanced disease, poor condition of the patient or inadequate preparation for surgery, the only viable option is maximal cytoreduction of primary tumor and its metastases. Another problem sometimes resulting in suboptimal scope of primary surgery is, unfortunately not infrequent, inadequate knowledge, competence, self-criticism and content-related preparation of surgical team. Preoperative diagnosis relies in gathering of as much as possible information about suspected malignancy. Available diagnostic modalities include: gynecologic examination, transvaginal sonographic study, sonographic morphological and Doppler scales, other imaging studies including nuclear magnetic resonance, computed tomography and positron emission tomography, as well as biochemical tests assessing serum level of tumor markers, e.g. CA-125 and HE4. Planning the scope of surgery should be done in a collective way – among specialists involved in the therapeutic

Pierwotne leczenie chirurgiczne dotyczy więc określenia stopnia zaawansowania klinicznego i usunięcia nowotworu w miarę możliwości w całości. W sytuacjach gdy nie jest to możliwe z uwagi na wysoki stopień zaawansowania choroby, zły stan poddawanej leczeniu chorej lub niewłaściwe jej przygotowanie, jedynym możliwym zabiegiem jest maksymalna cytoredukcja guza lub jego przerzutów. Innym problemem mającym wpływ na nieoptymalny zakres pierwotnego zabiegu operacyjnego jest niebędący niestety rzadkością brak świadomości, kompetencji, samokrytycyzmu i przygotowania merytorycznego zespołu operacyjnego.

Diagnostyka przedoperacyjna polega na zgromadzeniu jak największej ilości informacji o podejrzanym guzie nowotworowym. Dostępnymi metodami diagnostycznymi są m.in. badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne sondą przezpochwową, ultrasonograficzne skane morfologiczne i dopplerowskie, inne badania obrazowe, takie jak: jądrowy rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa czy pozytronowa tomografia emisyjna, jak również badania biochemiczne dotyczące oceny stężenia w surowicy markerów nowotworowych, takich jak CA-125 czy HE4. Planując zakres operacji, należy rozważyć problem zespołowo – w gronie zaangażowanych w proces terapeutyczny specjalistów oraz podjąć decyzję po uwzględnieniu woli pacjentki. Leczenie powinno być wystarczająco radykalne – ma dawać największe szanse na uniknięcie wznowy choroby, a jednocześnie możliwie oszczędzające, dzięki czemu unikniemy poważnego kalectwa, a także zmniejszymy ryzyko powikłań pooperacyjnych. Ostateczną decyzję najczęściej podejmuje się w świetle klinicznej i histopatologicznej oceny śródoperacyjnej, dlatego w przygotowaniu przedoperacyjnym należy rozważyć wszelkie możliwe okoliczności i przygotować pacjentkę na różny zakres i efekt leczenia chirurgicznego.

W przygotowaniu przedoperacyjnym istotne znaczenie mają głównie: zabezpieczenie krwi, oczyszczenie przewodu pokarmowego, cewnikowanie pęcherza moczowego, zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej czy też zastosowanie profilaktyki antybiotykowej. Laparotomię wykonuje się z cięcia prostego od spojenia łonowego do pępka, z ewentualną możliwością przedłużenia go do wyrostka mieczykowatego mostka, co daje dostatecznie szeroki wgląd do jamy otrzewnowej. Dogodny dostęp z jednej strony pozwala na zachowanie czystości onkologicznej i wydobyć guza w całości, z drugiej pozwala na skrupulatną ocenę klinicznego zaawansowania choroby. Najbardziej optymalne są operacje radykalne, podczas których możemy usunąć guz w całości, z marginesem zdrowych tkanek, nie powodując jednocześnie istotnego kalectwa i nie narażając chorej na ryzyko poważnych powikłań pooperacyjnych. Niestety, w większości przypadków u leczonych z powodu raka jajnika kobiet jest to niemożliwe, a powyższe warunki spotyka się jedynie w wyjątkowych sytuacjach. We wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego operacja ma na celu wycięcie

process, while final decisions should take into consideration the patient's will. Treatment should be sufficiently radical – providing the best possible chances for avoiding tumor recurrence, and at the same time as sparing as possible, avoiding serious disability and reducing the risk of postoperative complications. Final decision is usually made based on clinical and histological intraoperative assessment, therefore while preparing the patient for surgery, one should consider all possible circumstances and prepare the patient for various scopes and effects of surgical treatment.

In the preoperative work-up, the following factors are specially important: provision of packed red blood cells, cleansing of the digestive tract, catheterization of the urinary bladder, antithrombotic and antibiotic prophylaxis. Laparotomy is performed by a straight incision extending from pubic symphysis to the navel, with an option to extend it up to the xiphoid process, thus obtaining a sufficiently ample insight into the peritoneal cavity. Adequate exposure enables maintenance of oncologic sterility and removal of the tumor *in toto*, while enabling a reliable determination of clinical stage of the disease.

The best are radical procedures, enabling total tumor excision with a margin of healthy tissue, while not inducing prohibitive disability and not exposing the patient to unnecessary risk of severe postoperative complications. Unfortunately, in most endometrial cancer patients this is impossible as the abovementioned conditions are seen in isolated cases only. Surgery performed at an early clinical stage aims at total tumor removal, intraoperative histological study of surgical specimens, obtaining peritoneal fluid and smears for cytological examination, and, when there is no free fluid – collection of peritoneal lavage fluid. Collection of smears may be superfluous if the disease obviously and in a histologically proven way extends beyond the pelvis, as their positive result does not result in change of clinical stage or therapeutic strategy. Surgery includes also visual inspection and palpation of abdominal organs and retroperitoneal space and collection of tissue samples from all suspected lesions. Such situations require hysterectomy with adnexectomy and omentectomy, as a common location of first metastatic foci. To be considered is also appendectomy, because as much as 15% of metastases are located there. In general opinion, vermiform appendix should be excised in rare mucinous cancers or when it is infiltrated by neoplasm. Another interesting issue in surgical treatment of ovarian cancer patients is extent of lymphadenectomy. Invasion of lymph nodes, seen in 50-80% of the cases, qualifies the patient to at least FIGO stage IIIC^(6,7). Another issue is the effect of lymphadenectomy on the patients' survival and increased rate of complications associated with this procedure. An important and fraught with controversies is current debate concerning the extent of lymphadenectomy. Nevertheless, guidelines of an international panel of experts NCCN recommend excision of pelvic and periaortal lymph nodes.

guza w całości, poddanie go histopatologicznemu badaniu śródoperacyjnemu, pobranie płynu i wymazów do badania cytologicznego, a w przypadku braku płynu ewentualne pobranie popłuczyn z jamy otrzewnej. Od pobierania wymazów można odstąpić, jeśli choroba ewidentnie w sposób makroskopowy i potwierdzony histopatologicznie wykracza poza obręb miednicy mniejszej, bo ich pozytywny wynik nie wpływa na zmianę stopnia zaawansowania i postępowanie terapeutyczne. Operacja obejmuje również wizualizację i palpację narządów jamy brzusznej i przestrzeni pozaotrzewnej oraz pobranie wycinków ze wszystkich podejrzanych miejsc. W sytuacjach tych wykonuje się również wycięcie macicy wraz z przydatkami i wycięcie sieci większej jako lokalizacji pierwszych ognisk przerzutowych. Należy rozważyć także wycięcie wyrostka robaczkowego, który jest miejscem przerzutów raka aż w 15% przypadków. Uważa się, że wyrostek należy usunąć w przypadku rzadkich raków śluzowych lub jeśli jest nacieczony przez proces nowotworowy. Innym ciekawym aspektem leczenia operacyjnego kobiet z rakiem jajnika jest problem limfadenektomii. Zajęcie węzłów chłonnych, które stwierdza się w 50-80% przypadków, powoduje, że proces nowotworowy powinien zostać zakwalifikowany co najmniej do stopnia IIIIC wg FIGO^(6,7). Innym aspektem jest wpływ ich usunięcia na wydłużenie przeżycia chorych i wzrost liczby powikłań związanych z takim zabiegiem. Nie bez znaczenia i kontrowersji jest też tocząca się dyskusja dotycząca zakresu wykonywanej limfadenektomii. Niemniej wytyczne międzynarodowej grupy ekspertów NCCN zalecają usunięcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej i okołoaortalnych. U pacjentek z rakiem jajnika można, po spełnieniu pewnych ściśle określonych warunków, przeprowadzić leczenie oszczędzające, zachowując płodność. Leczenie oszczędzające dotyczy więc wyjątkowych, rzadkich sytuacji klinicznych, w których guz jest umiejscowiony jednostronnie, ma stopień FIGO IA lub IC, choroba dotyczy młodych kobiet, pragnących zająć w ciąży, a pacjentki te pozostaną pod ścisłą obserwacją pooperacyjną. Sugeruje się ewentualne rozszerzenie zakresu leczenia operacyjnego po zakończeniu rozrodu. Leczenie oszczędzające musi być poprzedzone świadomą zgodą chorej na proponowany zakres operacji, w pełni zdającej sobie sprawę z ryzyka procedury zachowującej płodność, a jednocześnie nieradykalnej. Operacja taka najczęściej polega na: jednostronnym usunięciu przydatków, pobraniu wycinków lub częściowej resekcji drugiego jajnika, pobraniu materiału do badania histopatologicznego po pobraniu wycinków z sieci większej, otrzewnej i wszystkich podejrzanych miejsc oraz pobraniu wymazów z jamy otrzewnej do badania cytologicznego. Wykazano, że pełen protokół jest niezbędny, bo aż w 30% przypadków w jego wyniku stopień zaawansowania określono na wyższy, który uniemożliwił leczenie oszczędzające⁽⁸⁾.

W zaawansowanych stopniach klinicznych sytuacja jest zupełnie inna. Nie tylko nie istnieje wówczas możliwość

Upon fulfillment of some well-defined criteria, patients with ovarian cancer may undergo a sparing treatment aiming at preservation of fertility. Sparing treatment applies to exceptional and rare clinical situations, where the tumor is unilateral, at FIGO stages IA or IC and the disease affects young women who wish to procreate and will be closely monitored after surgery. An optional extension of surgical treatment is suggested after completion of procreation. Sparing treatment must be preceded by an informed consent of the patient for proposed scope of surgery, fully aware of risk associated with a fertility-preserving but not radical procedure. Such an operation most often consists in unilateral adnexectomy, collection of tissue samples or partial resection of the other ovary, collection of samples from the greater omentum, peritoneum and all suspected locations as well as peritoneal smears for cytological studies. Full protocol proved to be necessary, because in even 30% of the cases, it resulted in a change to higher (worse) stage, precluding a sparing treatment⁽⁸⁾.

In advanced clinical stages, the situation is entirely different. Not only sparing treatment, but also radical (curative) procedures become impossible. Based on current knowledge, such cases qualify for cytoreductive procedures aiming at reduction of tumor mass. Optimal primary cytoreduction is the key factor affecting the patient's chance for a favorable outcome. At late-stage disease, total or radical excision of tumor with a margin of healthy tissue is impossible. Nevertheless, an adequate cytoreduction, improving the effects of subsequent adjuvant treatment is often possible. In general opinion, optimal cytoreduction should not leave behind residual tumor pieces of over 1 cm, although estimates of this parameter may range from 0 to 2 cm^(1,3,9). Total (complete) cytoreduction is accomplished when no visible tumor remnants are left after surgery⁽¹⁰⁻¹²⁾. Surgical technique depends on location and depth of infiltration of the tumor and at best consists in intraperitoneal or extraperitoneal excision. The latter is more difficult and fraught with a higher risk of complications. Least favorable is a trans-tumor preparation and leaving behind large tumor fragments. Frequently, surgery must include excision of infiltrated segments of other abdominal organs, e.g. bowel or bladder, liver, stomach, diaphragm or spleen. Uterus may be spared to the discretion of the surgeon, as in these cases hysterectomy does not affect survival to any significant degree⁽⁴⁾.

Another issue to be discussed is second-look surgery. It may be indicated after primary suboptimal procedure, after explorative laparotomy or else may be considered as secondary cytoreduction in the case of recurrence or persistent disease after primary chemotherapy. Secondary cytoreduction is possible in 25-84% of the cases^(13,14). Effect of secondary surgery on improvement of survival rates is still a matter of controversy, as there are no randomized trials concerning this issue.

przeprowadzenia leczenia oszczędzającego, lecz nawet leczenie radykalne nie jest możliwe. W takich przypadkach wykonuje się w świetle obecnej wiedzy operacje cytoredukcyjne mające na celu zmniejszenie masy guza. Optymalna pierwotna cytoredukcja jest podstawowym czynnikiem wpływającym na szansę pacjentki na pozytywny wynik terapii. W późnych stopniach zaawansowania klinicznego niemożliwe jest całkowite, radykalne usunięcie nowotworu z marginesem tkanek. Pozostaje natomiast często możliwość przeprowadzenia właściwej cytoredukcji, poprawiającej efekty następnego leczenia uzupełniającego. Najczęściej uważa się, że optymalną cytoredukcją jest niepozostawienie po operacji fragmentów guza przekraczających w największym wymiarze 1 cm, choć są znane opinie o szacowaniu tej granicy w zakresie od 0 do 2 cm^(1,3,9). Całkowita cytoredukcja to sytuacja, kiedy w efekcie leczenia operacyjnego nie pozostawia się widzialnych resztek raka⁽¹⁰⁻¹²⁾. Technika operacji zależy od umiejscowienia i naciekania guza nowotworowego i może mieć najbardziej optymalny charakter, jeśli polega na wycięciu zmiany śródtrzewnowo lub – zabieg trudniejszy i obciążony większym ryzykiem – pozaotrzewnowo. Najmniej korzystne dla chorej jest preparowanie przez guz z pozostawieniem znacznych jego fragmentów. Często w zakres operacji wchodzi resekcja nacieczonych fragmentów pozostałych narządów jamy brzusznej, takich jak jelito czy pęcherz moczowy, fragment wątroby, żołądka czy przepony oraz śledziona. Istnieje również możliwość świadomego pozostawienia macicy, której wycięcie w tych przypadkach nie poprawia znacząco rokowania u chorych⁽⁴⁾. Oddzielnym tematem rozważań jest wtórne leczenie operacyjne. Można je przeprowadzić po pierwotnym leczeniu nieoptymalnym, po laparotomii zwiadowczej, niemniej może być także wtórną cytoredukcją nawrotów lub przetrwałej choroby nowotworowej po pierwotnej chemioterapii. Wtórna cytoredukcja możliwa jest w 25-84% przypadków^(13,14). Wciąż kontrowersyjny pozostaje wpływ wtórnego leczenia operacyjnego na poprawę długości przeżycia chorych z uwagi na brak badań randomizowanych dotyczących tego tematu.

W ostateczności w arsenale postępowania chirurgicznego pozostają operacje paliatywne. Polegają one na wyeliminowaniu lub złagodzeniu niekorzystnych objawów zaawansowanej choroby nowotworowej ze strony innych narządów i układów, takich jak układ pokarmowy czy układ moczowy. Wpływają w pewnym stopniu na jakość życia, natomiast ich znaczenie dla długości przeżycia chorych nie jest jednoznacznie udokumentowane z uwagi na brak badań randomizowanych, co jest usprawiedliwionym aspektem etycznym takiej randomizacji. W przypadku niedrożności dotyczącej najczęściej jelita cienkiego, rzadziej jelita grubego, postępowanie paliatywne polega na przykład na wyłonieniu stomii.

Znaczenie metod endoskopowych w onkologii ginekologicznej budzi niemałe emocje i kontrowersje. Jednak w świetle doniesień literaturowych metody te wydają się

As a last resort in surgical armamentarium, there are palliative procedures. They consist in elimination or relief of bothersome symptoms of an advanced malignant process on the part of other organs and systems, e.g. gastrointestinal or urinary. To a certain degree they affect quality of life, while their impact on length of survival has not been clearly documented yet, due to lack of randomized trials, understandable considering ethical concerns associated with such a randomization. For instance, in the case of ileus, usually within the small bowel, less often within the large bowel, palliative treatment consists in placement of a stoma.

The role of endoscopic techniques in gynecologic oncology is a matter of debate and raises considerable emotions. Nevertheless, in view of recent literature reports, such techniques appear effective and safe, at least at selected phases of diagnostic and therapeutic management. Laparoscopy may be used in the treatment of small tumors only, while an absolute necessity is the use of sacks of the "endo-bag" type. Indicated are also peritoneal lavage, biopsy of all suspected lesions better visualized by an endoscope than at laparotomy, even using a surgical microscope. Worthy consideration is the technique of laparoscopic lymphadenectomy and assessment of tumor resectability.

In the classic depiction, second-look surgery relates to macroscopic and microscopic assessment of treatment outcome and is designed for women without clinical, imaging and biochemical symptoms, after primary treatment and chemotherapy, in order to make a decision about termination of treatment. Currently its role is marginal and its true value may be determined, among other things, by its impact on survival rate, quality of life and disease-free survival. At early clinical stages, at present there is no justification for second-look surgery. According to the abovementioned criteria, elevated serum level of CA-125 is not an indication for such a procedure. As estimated, in spite of a negative yield of second-look surgery, about 50% of patients experience a delayed recurrence anyway⁽¹⁵⁾. Only conversion of an initially second-look procedure into a cytoreductive surgery with elimination of all macroscopic lesions may result in a longer survival of these patients.

Another technique which requires careful evaluation and possibly deserves wider popularization is laparoscopic second-look procedure, recommended in some centers. Positive result thereof should entail further adjuvant treatment, while a negative finding requires conversion to laparotomy and palpation of the peritoneal cavity.

To sum up we must emphasize once more that the best treatment outcomes depend on optimal surgical cytoreduction and adjuvant chemotherapy using taxoids and platinum derivatives. In spite of progress in surgical technique and improved response to first-line chemotherapy, therapeutic failures over the first 2 years of follow-up are seen in about 40-50% of the patients. Effectiveness

obecnie skuteczne i bezpieczne, choćby na pewnych etapach onkologicznego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Laparoscopia może być zastosowana jedynie w celu leczenia małych guzów, a bezwzględny warunkiem jest użycie worków typu endo-bag. Wskazane jest również płukanie diagnostyczne jamy otrzewnowej, biopsja wszystkich podejrzanych miejsc oglądanych w tym przypadku precyzyjniej niż podczas laparotomii w powiększeniu. Godna rozważenia jest metoda laparoskopowej limfadenektomii oraz oceny operacyjności nowotworu. Operacja *second-look* w klasycznym ujęciu dotyczy oceny makroskopowej i mikroskopowej wyników leczenia raka jajnika i przeznaczona jest dla kobiet bez objawów choroby w badaniu klinicznym, obrazowym i biochemicznym, po leczeniu pierwotnym i chemioterapii w celu podjęcia decyzji o zakończeniu tego leczenia. Aktualnie rola tej operacji jest jednak niewielka, a jej znaczenie może być oceniane, między innymi, w świetle wpływu na: długość przeżycia chorych, jakość ich życia oraz czas wolny od choroby. W niskich stopniach zaawansowania klinicznego brak obecnie uzasadnienia dla operacji *second-look*. Zgodnie z przedstawionymi powyżej warunkami wyższe stężenie w surowicy markera CA-125 również nie jest uzasadnieniem dla tej operacji. Szacuje się, że pomimo ujemnego wyniku operacji *second-look* u 50% chorych i tak występuje późniejsza wznowa choroby⁽¹⁵⁾. Jedynie konwersja pierwotnie wykonywanej operacji *second-look* w operację cytoredukcyjną z usunięciem wszystkich makroskopowych ognisk choroby może wiązać się z dłuższym przeżyciem chorych.

Innym metodą wymagającą oceny i ewentualnego rozpoznań jest laparoskopowa operacja *second-look*, rekomendowana w niektórych ośrodkach. Jeśli jej wynik jest dodatni, prowadzi się dalsze leczenie uzupełniające, jeśli ujemny, poleca się konwersję do laparotomii i palpację jamy otrzewnowej.

Podsumowując, należy jeszcze raz podkreślić, że najlepsze wyniki leczenia związane są z optymalną chirurgiczną cytoredukcją oraz chemioterapią uzupełniającą w oparciu o taksoidy i pochodne platyny. Pomimo postępu leczenia chirurgicznego i poprawy odpowiedzi na leczenie cytostatykami pierwszej linii niepowodzenia w ciągu 2 lat występują u około 40-50% chorych. Skuteczność leczenia nawrotów choroby jest niska i zależy od: odpowiedzi na pierwotne leczenie, czasu bez leczenia i stanu ogólnego chorej. Leczenie kobiet z rakiem jajnika pozostaje dziedziną, w której bardzo wiele można poprawić, i powinno być ciągłym wyzwaniem dla współczesnej nauki. Odpowiadając na pytanie postawione na początku niniejszej analizy, należy stwierdzić, że chirurgia jest zawsze wskazana u chorych z rakiem jajnika, a jej zakres i charakter zależą od indywidualnych warunków i stanu leczonych kobiet.

of treatment of disease recurrences is poor and depends on: response to primary treatment, disease-free survival and patient's general condition. Treatment of women with ovarian cancer remains an area where a lot can be improved and should be a continuing challenge for modern science. Answering the question posed at the beginning of the present analysis we must state that surgery is always indicated in patients with ovarian cancer, while its extent and type depend on individual conditions and general state of health of women treated.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Zieliński J., Krzakowski M.: Nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiety. W: Krzakowski M. (red.): Onkologia kliniczna. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2001: 140-193.
2. Bookman M.A.: Standard treatment in advanced ovarian cancer in 2005: the state of the art. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15 supl. 3: 212-220.
3. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. i wsp.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1248-1259.
4. Skręt A., Obrzut B.: Leczenie chirurgiczne raka jajnika. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002: 797-806.
5. Boardman C.H., Webb M.J.: Surgery in ovarian cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 22: 89-95.
6. Cliby W.A., Aletti G.D., Wilson T.O., Podratz K.C.: Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 797-801.
7. Takeshima N., Hirai Y., Umayahara K. i wsp.: Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 427-431.
8. Stier E.A., Barakat R.R., Curtin J.P. i wsp.: Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 737-740.
9. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. i wsp.: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 974-979.
10. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943-953.
11. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
12. Kang S., Jong Y.H., Hwang J.H. i wsp.: Is neo-adjuvant chemotherapy a "waiver" of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 3824-3827.
13. Gadducci A., Conte P., Cianci C. i wsp.: Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2001; 21: 3557-3564.
14. Herzog T.J.: The current treatment of recurrent ovarian cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2006; 8: 448-454.
15. Markowska J.: Wartość operacji *second-look* w leczeniu raka jajnika. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002: 883-888.

Received: 17.10.2011

Accepted: 10.10.2012

Published: 31.12.2012

Szczególne postaci kliniczne nowotworów złośliwych piersi

Rare clinical types of breast cancer

Особые клинические формы злокачественных опухолей молочной железы

Klinika Chirurgii Onkologicznej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski

Correspondence to: Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel.: 42 689 54 41, faks: 42 689 54 22

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Choroba Pageta brodawki sutkowej występuje w postaci izolowanej lub może jej towarzyszyć rak piersi. Rak piersi towarzyszący chorobie Pageta brodawki sutkowej to rak *in situ* lub rak naciekający; może być umiejscowiony zabrodawkowo lub obwodowo. Leczenie chirurgiczne polega na wykonaniu zabiegu oszczędzającego lub amputacji piersi. U chorych, u których chorobie Pageta brodawki sutkowej towarzyszy naciekający rak piersi, należy ponadto wykonać biopsję węzła wartowniczego i/lub limfadenektomię pachową. Obustronnego raka piersi rozpoznaje się u kobiet, u których stwierdzono dwa pierwotne raki w obu piersiach. Definicja ta nie obejmuje przerzutów jednostronnego raka piersi do drugiej piersi. Zalecanym sposobem leczenia chirurgicznego jest wykonanie obustronnej amputacji piersi oraz obustronne biopsji węzła wartowniczego i/lub limfadenektomii pachowej. Leczenie oszczędzające jest opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania w ośrodkach referencyjnych. Izolowane przerzuty innych nowotworów do piersi występują bardzo rzadko. Najczęściej źródłem przerzutów do piersi jest rak drugiej piersi. W dalszej kolejności w piersi stwierdza się wtórne ogniska nowotworów układu chłonnego i przerzuty czerniaka. Sposób leczenia zależy od tego, jaki nowotwór złośliwy był źródłem przerzutu. Podstawą leczenia jest zazwyczaj leczenie systemowe, jeżeli jest ono dostępne. Leczenie chirurgiczne ogranicza się do wykonywania biopsji chirurgicznej lub do zabiegów paliatywnych (np. mastektomii z powodu krwawień z guza). Ukrytego raka piersi rozpoznaje się u kobiet, u których występują przerzuty raka gruczołowego, niezróżnicowanego lub niesklasyfikowanego w pachowych węzłach chłonnych, natomiast przeprowadzone badanie przedmiotowe i badania radiologiczne nie ujawniły obecności pierwotnego raka w piersi. Najbardziej prawdopodobnym źródłem przerzutów w pasze jest rak piersi. Leczenie chirurgiczne polega na wykonaniu limfadenektomii pachowej oraz amputacji piersi. Można odstąpić od wykonania amputacji piersi jeżeli oszczędzona pierś zostanie poddana radykalnej radioterapii. Rak piersi u chorych w podeszłym wieku, czyli po 70. roku życia, stanowi ponad 30% wszystkich raków piersi. Leczenie chirurgiczne kobiet w wieku podeszłym chorych na raka piersi powinno opierać się na zasadach standardowych (amputacja piersi lub leczenie oszczędzające; biopsja węzła wartowniczego i/lub limfadenektomia pachowa). Standardowy plan leczenia może zostać zmodyfikowany i powinien, jeżeli ryzyko związane z leczeniem przewyższa korzyści, jakie to leczenie może przynieść.

Słowa kluczowe: choroba Pageta brodawki sutkowej, obustronny rak piersi, izolowane przerzuty innych nowotworów do piersi, ukryty rak piersi, rak piersi u chorych w podeszłym wieku

Summary

Paget's disease of the nipple may exist as an isolated condition or may be associated with breast cancer. Paget's disease-associated breast cancer may be intraductal or invasive; depending on location, it may be retromamillary or peripheral. Surgical treatment consists in sparing procedure or breast amputation. Patients with Paget's disease coexisting with an infiltrating breast cancer, should undergo sentinel node biopsy or axillary lymphadenectomy. Bilateral breast cancer is diagnosed in women diagnosed with primary cancer in both breasts. This definition does not include metastases of unilateral breast cancer to contralateral breast. Recommended type of surgical treatment is bilateral mastectomy and bilateral biopsy of sentinel node or axillary lymphadenectomy. Sparing treatment is a therapeutic option applicable in reference centers only. Isolated metastases of other tumors to the breasts are very rare.

The usual origin of breast metastases is contralateral breast cancer. Less frequent are secondary foci of lymphoma and melanoma. Management strategy depends on what type of malignant tumor was the source of metastases. The cornerstone of treatment is usually systemic treatment, if available. Surgical treatment is limited to surgical biopsy or palliative treatment (e.g. mastectomy due to bleeding from the tumor). Occult breast cancer is diagnosed in women with metastases of adenomatous cancer, non-differentiated or non-classified to axillary lymph nodes, when neither physical nor radiological examination reveal a primary breast cancer. The most probable origin of axillary metastases is breast cancer. Surgical treatment consists in axillary lymphadenectomy and mastectomy. One may withhold from mastectomy if spared breast will undergo total radiotherapy. Breast cancer in the elderly, i.e. persons over 70, accounts for over 30% of all breast cancer cases. Surgical treatment of elderly women with breast cancer should be based on standard protocols (mastectomy or sparing treatment; biopsy of sentinel node and/or axillary lymphadenectomy). Standard treatment protocol can and should be modified when treatment-associated risk exceeds expected benefits thereof.

Key words: Paget's disease of the nipple, bilateral breast cancer, isolated metastases of other tumors to the breast, occult breast cancer, breast cancer in the elderly

Содержание

Педжета болезнь соска молочной железы наблюдают в изолированной форме, но ее возникновению может также сопутствовать рак груди. Рак молочной железы, сопутствующий болезни Педжета соска молочной железы, это рак *in situ* или инфильтрирующий; может быть расположен экстрамаммарно или периферически. Хирургическое лечение состоит в органосохраняющей операции либо в проведении мастэктомии. У больных, у которых болезни Педжета соска молочной железы сопутствует инфильтрирующий РМЖ, необходимо выполнить биопсию сторожевого лимфоузла и/или подмышечную лимфаденэктомию. Двусторонний РМЖ диагностируют у женщин, у которых выявили два первичных рака в обоих молочных железах. Данное определение не распространяется на метастазы одностороннего рака молочной железы на вторую грудь. Рекомендуемым способом хирургического лечения является проведение двусторонней мастэктомии, а также двусторонней биопсии сторожевого лимфоузла и/или подмышечной лимфаденэктомии. Терапевтической опцией является органосохраняющее лечение, применение которого возможно в референтных центрах. Изолированные метастазы других опухолей в молочную железу очень редки. Самым частым источником метастазов в грудь является рак второй груди. В последующем в груди обнаруживают вторичные очаги опухолей лимфосистемы и метастазы меланомы. Способ лечения зависит от того, какая злокачественная опухоль была источником метастаза. Базой курса лечения является, как правило, системное лечение, при его доступности. Хирургическое лечение ограничивается выполнением хирургической биопсии или паллиативными процедурами (напр. мастэктомии ввиду кровотечений из опухоли). Скрытый рак молочной железы диагностируют у женщин с метастазами недифференцированной или неклассифицированной аденокарциномы в подмышечных лимфоузлах, у которых медицинский осмотр и радиологические исследования не выявили наличия первичного рака молочной железы. Самым вероятным источником метастазов в подмышечную область является РМЖ. Хирургическое лечение заключается в проведении подмышечной лимфаденэктомии и мастэктомии. Можно отказаться от мастэктомии, если сохраняемую грудь подвергнуть радикальной радиотерапии. РМЖ у пожилых больных, т.е. старше 70 лет, составляет более 30% всех опухолей груди. Хирургическое лечение пожилых женщин, больных РМЖ, должно быть основано на стандартных принципах (мастэктомия молочной железы либо органосохраняющее лечение; биопсия сторожевого лимфоузла и/или подмышечная лимфаденэктомию). Стандартный план лечения может и должен подвергаться модификациям в том случае если риск, связанный с лечением, превышает пользу от такого лечения.

Ключевые слова: Педжета болезнь соска молочной железы, двусторонний рак молочной железы, изолированные метастазы других опухолей в грудь, скрытый рак молочной железы, РМЖ у пожилых больных

CHOROBA PAGETA BRODAWKI SUTKOWEJ I TOWARZYSZĄCY JEJ RAK PIERSI

Choroba Pageta brodawki sutkowej może występować w postaci izolowanej lub może jej towarzyszyć rak piersi. Rak piersi towarzyszący chorobie Pageta brodawki sutkowej może być rakiem *in situ* (rak wewnątrzprzewodowy, DCIS) lub rakiem naciekającym; może być umiejscowiony zabrodawkowo lub w piersi obwodowo.

PAGET'S DISEASE OF THE NIPPLE WITH AN COEXISTING BREAST CANCER

Paget's disease of the nipple may exist as an isolated condition or may be associated with breast cancer. Paget's disease-associated breast cancer may take the form of a ductal cancer *in situ* (DCIS) or of an invasive breast cancer. Its location may be retromamillary or peripheral.

Choroba Pageta brodawki sutkowej odpowiada histologicznie rakowi *in situ* naskórka brodawki sutkowej. W obrębie naskórka brodawki i wzdłuż jego warstwy podstawnej znajdują się tzw. komórki Pageta. Są to komórki raka gruczołowego, z jasną cytoplazmą, pleomorficznym jądrem i dużymi, wyraźnymi jąderkami. W polskim piśmiennictwie medycznym przyjęło się pojęcie: *rak Pageta piersi*, chociaż nazwa ta nie odpowiada nazewnictwu międzynarodowemu. W nomenklaturze międzynarodowej obowiązuje określenie: *choroba Pageta brodawki sutkowej i towarzyszący jej rak piersi*.

Nie ustalono jednoznacznie, skąd pochodzą komórki Pageta znajdujące się w naskórku brodawki. Dwoma najważniejszymi teoriami na temat ich pochodzenia są teorie epidermotropowa i transformacji śródskórkowej. Według pierwszej komórki Pageta wywodzą się z raka piersi i przemieszczają się wzdłuż przewodów wyprowadzających z ogniska pierwotnego raka do naskórka brodawki sutkowej. Według teorii transformacji śródskórkowej komórki Pageta powstają w warstwie podstawnej naskórka brodawki sutkowej lub pochodzą z końcowych odcinków przewodów wyprowadzających w miejscu ich połączenia z naskórkiem brodawki sutkowej. Współcześnie większość badaczy opowiada się za teorią epidermotropową.

Choroba Pageta brodawki sutkowej występuje u około 1% chorych na raka piersi. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby Pageta brodawki sutkowej nie są znane.

Podstawowym objawem klinicznym choroby Pageta są zmiany o typie owrzodzenia, nadżerki, strupa, zaczerwienienia lub wyprysku, umiejscowione na szczycie brodawki sutkowej. Chorobie Pageta może towarzyszyć guz w piersi położony bezpośrednio za brodawką sutkową lub w innych częściach piersi. Obecność guza stwierdza się w 30-50% przypadków. Czasami choroba Pageta brodawki sutkowej może przebiegać bez objawów klinicznych i jej rozpoznanie zostaje ustalone po zabiegu operacyjnym, wykonywanym z powodu raka piersi, w oparciu o wynik badania histopatologicznego wycinków pobranych z brodawki sutkowej. Taka sytuacja dotyczy do 30% wszystkich przypadków choroby Pageta brodawki sutkowej.

Raki piersi towarzyszące chorobie Pageta brodawki sutkowej wykazują zazwyczaj niekorzystne cechy histologiczne: wysoki stopień złośliwości, brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, nadekspresję receptora HER2. Raki nienaciekające mają zazwyczaj postać raka czopiatego. Zarówno raki nienaciekające, jak i raki naciekające występują bardzo często wieloogniskowo i wielośrodkowo.

Kliniczne podejrzenie choroby Pageta brodawki sutkowej wymaga potwierdzenia badaniem histologicznym wycinka ze zmiany brodawki sutkowej. Towarzyszący rak piersi rozpoznawany jest przy pomocy badania cytologicznego lub histopatologicznego materiału pobranego z guza na drodze biopsji.

W przeszłości leczenie chirurgiczne kobiet z chorobą Pageta brodawki sutkowej polegało na wykonaniu

On histological grounds, Paget's disease of the nipple is consistent with an *in situ* cancer of the nipple epithelium. The so-called Paget's cells are found within the nipple epithelium and along its basal layer. These are cells of an adenomatous cancer, with a clear cytoplasm, pleomorphic nuclei and large, prominent nucleoli. In Polish medical literature, a widely accepted term is *Paget's cancer of the breast* (pol.: *rak Pageta piersi*), although this is not concordant with international nomenclature. Worldwide accepted term is *Paget's disease of the nipple and breast cancer associated therewith*.

Prime origin of Paget's cells present in nipple epithelium has not been elucidated to date. The two most widely accepted theories explaining this are the epidermotropic and intraepidermal transformation theory. According to the former, Paget's cells originate in the breast cancer and migrate along milk ducts from primary tumor focus to the nipple epithelium. According to the latter, Paget's cells develop in the epithelial basal membrane of the nipple or within distal segments of milk ducts at their junction with nipple epithelium. At present, most investigators opt for the epidermotropic theory.

Paget's disease of the nipple is seen in about 1% of breast cancer patients. Risk factors favoring the development of this condition remain unknown.

The basic clinical sign of Paget's disease include ulcerations, erosions, crusts, erythema and eczema, located at the top of the nipple. Paget's disease may coexist with a palpable tumor located directly behind the nipple or peripherally within the breast. Tumor is present in about 30-50% of the cases. Sometimes, Paget's disease of the nipple may take an asymptomatic clinical course and diagnosis thereof is made only after surgery performed due to breast cancer, based on histological studies of tissue samples collected from the nipple. Such a situation is seen in up to 30% of cases of Paget's disease of the nipple.

Breast cancer coexisting with Paget's disease of the nipple usually present unfavorable histological features: high malignancy grade, lack of expression of estrogen and progesterone receptors and overexpression of HER2-receptor. Invasive cancers usually take the form of a comedo-carcinoma. Both non-invasive and invasive cancers are frequently multifocal and multicentric.

Suspected Paget's disease of the nipple requires histological verification of tissue samples from the nipple. Coexisting breast cancer is diagnosed based on cytological or histological verification of tissue samples.

In the past, surgical treatment of women with Paget's disease of the nipple consisted in simple or modified radical mastectomy. By definition, sparing procedures were not performed, because central location of breast cancer was considered a contraindication for sparing treatment. Furthermore it was emphasized that a large proportion of Paget's disease-associated breast cancer cases are multifocal and multicentric, precluding a less aggressive therapy.

mastektomii prostej lub zmodyfikowanej radykalnej mastektomii. Z założenia nie wykonywano zabiegów oszczędzających, ponieważ centralne położenie raka w piersi było uznawane za przeciwwskazanie do leczenia oszczędzającego. Ponadto zwracano uwagę, że duża częstość towarzyszących chorobie Pageta brodawki sutkowej raków piersi, które występują wieloogniskowo i wielośrodkowo, przemawia przeciwko leczeniu oszczędzającemu. Mimo to podejmowano próby leczenia oszczędzającego polegające na usuwaniu kompleksu otoczka – brodawka wraz z tkankami położonymi zabrodawkowo. W 2006 roku opublikowano podsumowanie wyników leczenia blisko 2000 chorych z chorobą Pageta brodawki sutkowej. Autorzy tej publikacji wykazali, że wyniki leczenia oszczędzającego również wśród tych chorych z chorobą Pageta brodawki sutkowej, u których stwierdzono towarzyszącego raka naciekającego, nie różnią się od wyników uzyskiwanych po wykonaniu mastektomii.

W związku z tym uznano, że leczenie chirurgiczne chorych, u których rozpoznano chorobę Pageta brodawki sutkowej, może polegać na wykonaniu mastektomii lub na przeprowadzeniu leczenia oszczędzającego pierś. Mastektomia jest zabiegiem, którego przeprowadzenie nadal uważa się za uzasadnione w każdej postaci choroby Pageta, również u chorych, u których zmiany nowotworowe występują jedynie na brodawce sutkowej. Mastektomia jest leczeniem z wyboru u pacjentek, u których stwierdza się liczne ogniska raka piersi. U wybranych chorych można przeprowadzić leczenie oszczędzające. U osób, u których stwierdzono izolowaną postać choroby Pageta brodawki sutkowej (bez towarzyszącego raka piersi), zabieg może polegać na usunięciu kompleksu otoczka – brodawka wraz z marginesem tkanek położonych zabrodawkowo. U chorych, u których występuje choroba Pageta brodawki sutkowej, a jedynie ognisko raka piersi jest umiejscowiono zabrodawkowo, zabieg polega na usunięciu kompleksu otoczka – brodawka oraz wykonaniu zabrodawkowego szerokiego wycięcia raka piersi. U kobiet, u których występuje choroba Pageta brodawki sutkowej oraz rak piersi umiejscowiony w innych częściach piersi, możliwe jest wycięcie kompleksu otoczka – brodawka oraz szerokie wycięcie guza położonego obwodowo – nie ma konieczności usuwania tkanek w jednym bloku, a zatem resekcja raka piersi może być przeprowadzona z odrębnego cięcia.

Każdy zabieg operacyjny oszczędzający pierś u kobiet z chorobą Pageta brodawki sutkowej (z towarzyszącym rakiem piersi lub bez) powinno się uzupełnić pooperacyjną radioterapią.

U kobiet z chorobą Pageta brodawki sutkowej, której nie towarzyszy rak piersi lub towarzyszy rak piersi *in situ*, nie ma konieczności wykonania biopsji węzła wartowniczego ani limfadenektomii pachowej. Warto jednak rozważyć możliwość wykonania biopsji węzła wartowniczego u tych chorych, u których planuje się wykonanie mastektomii.

U pacjentek, u których chorobie Pageta brodawki sutkowej towarzyszy rak naciekający piersi, należy wykonać

Nevertheless, attempts at sparing treatment were undertaken, consisting in excision of the nipple-areola complex and retromamillary tissues. Outcome of treatment of nearly 2000 patients with Paget's disease of the nipple were published in 2006. The authors demonstrated that results of sparing treatment, including those obtained in patients with Paget's disease of the nipple with coexisting invasive cancer, do not differ significantly from those obtained after mastectomy.

Thus the concept, that surgical treatment of patients diagnosed with Paget's disease of the nipple may consist in mastectomy or in a breast sparing procedure. Mastectomy is considered warranted in every form of Paget's disease, also in patients where cancer is limited to nipple only. Mastectomy is the treatment of choice in patients with multiple foci of breast cancer. Selected patients may benefit from sparing treatment. In persons with isolated Paget's disease of the nipple (without coexisting breast cancer), the procedure may consist in excision of the nipple-areola complex with a margin of retromamillary tissues. In patients with Paget's disease of the nipple and an isolated retromamillary breast cancer focus, the procedure consists in excision of the nipple-areola complex with retromamillary broad excision of breast cancer. In women with Paget's disease of the nipple and breast cancer of another location within the breast, permissible is excision of the nipple-areola complex with wide excision of peripherally located tumor – obviating the need of an en-block resection, therefore excision of breast cancer may be done by a separate incision.

Every breast-sparing surgical procedure in women with Paget's disease of the nipple (with or without a coexisting breast cancer) should be followed by postoperative radiotherapy.

In women with Paget's disease of the nipple without a coexisting breast cancer or with a breast cancer *in situ*, there is no need to perform sentinel node biopsy nor axillary lymphadenectomy. Nevertheless, the latter should be considered in patients who will undergo mastectomy.

In patients with Paget's disease of the nipple coexisting with an invasive breast cancer, axillary lymphadenectomy should be performed. This may be desisted if biopsy of sentinel node did not reveal the presence of metastases. Irradiation of regional lymph nodes area and possible systemic treatment is performed according to standard recommendations concerning breast cancer patients.

Prognosis in patients with Paget's disease of the nipple depends on clinical stage of invasive cancer associated therewith. Prognosis in patients with Paget's disease of the breast without an associated breast cancer or with an *in situ* cancer is very favorable⁽¹⁻¹¹⁾.

BILATERAL BREAST CANCER

Bilateral breast cancer is diagnosed in women harboring primary cancers in both breasts. This definition does not include metastases of an unilateral breast cancer to

limfadenektomię pachową. Od jej wykonania można odstąpić, jeżeli wykona się biopsję węzła wartowniczego, a w węzle wartowniczym nie stwierdzi się występowania przerzutów.

Napromienianie okolicy regionalnych węzłów chłonnych oraz ewentualne leczenie systemowe prowadzi się według typowych wskazań dla chorych na raka piersi.

Rokowanie chorych, u których stwierdzono chorobę Pageta brodawki sutkowej, zależy od stopnia zaawansowania naciekającego raka towarzyszącego chorobie Pageta. Rokowanie u kobiet, u których chorobie Pageta brodawki nie towarzyszył rak piersi lub towarzyszył rak *in situ*, jest bardzo dobre⁽¹⁻¹¹⁾.

OBUSTRONNY RAK PIERSI

Obustronnego raka piersi rozpoznaje się u kobiet, u których stwierdzono dwa pierwotne raki w obu piersiach. Definicja ta nie obejmuje przerzutów jednostronnego raka piersi do drugiej piersi. Stwierdzenie, czy rak drugiej piersi jest drugim nowotworem pierwotnym czy przerzutem do drugiej piersi raka występującego jednostronnie, może następczą trudności. Według definicji przedstawionej przez EORTC rak drugiej piersi jest na pewno drugim rakiem pierwotnym, jeżeli jego typ histologiczny jest inny niż typ histologiczny pierwszego raka piersi, oraz rak drugiej piersi jest na pewno rakiem pierwotnym, jeżeli współwystępuje z nim komponent raka *in situ*. Niestety, kryteria te spełnia mniej niż połowa chorych. W pozostałych przypadkach w oparciu o powyższe kryteria nie można określić tożsamości drugiego raka, dlatego też w powszechnej praktyce klinicznej stosuje się tak zwane kryteria rozszerzone: w przypadkach, w których typ histologiczny raków obu piersi jest taki sam, przerzuty do węzłów chłonnych nie są liczne oraz gdy nie występują przerzuty odległe ani przerzuty satelitarne, oba raki piersi można uznać za pierwotne.

Diagnoza raków obu piersi może być postawiona jednocześnie (raki obustronne symultaniczne) lub w jakimś odstępie czasowym. Jeżeli rozpoznanie drugiego raka zostanie ustalone do 6 miesięcy od rozpoznania pierwszego raka piersi, obustronnego raka piersi klasyfikuje się jako raka jednoczasowego (synchronicznego). Jeżeli rak drugiej piersi zostanie rozpoznany po upływie 6 miesięcy, przypadek klasyfikuje się jako obustronny dwuczasyowy (asynchroniczny, metachroniczny) rak piersi. Podział na raki jednoczasowe i dwuczasyowe jest podziałem umownym opierającym się jedynie na czasie rozpoznania. Biorąc pod uwagę dane dotyczące biologii nowotworów, wiele raków sklasyfikowanych jako „dwuczasyowe” rozwija się w rzeczywistości jednocześnie.

Chore na obustronnego raka piersi stanowią około 5-10% wszystkich chorych na raka piersi. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na obustronnego raka piersi są dziedziczny rak piersi i występujący rodzinnie rak piersi. Ponadto ryzyko zachorowania na obustronnego raka piersi

contralateral breast. Stating whether contralateral breast cancer is a second primary tumor or metastasis of unilateral tumor to contralateral breast may pose considerable problems. According to the EORTC definition, cancer of contralateral breast is surely a second primary tumor if its histological type differs from that of the first breast cancer; cancer of the second breast is surely a primary tumor if there is a coexisting component of an *in situ* cancer. Unfortunately, these criteria are fulfilled by less than 50% of the patients. In the remaining cases, identity of the second cancer cannot be determined based on these criteria, therefore in general clinical practice the so-called expanded criteria are widely used: both breast cancers may be considered primary when histological types of both are identical, metastases to lymph nodes are few and there are no distant or satellite metastases are present.

Cancers in both breasts may be diagnosed at the same time (bilateral synchronous tumors) or within a time interval. If second cancer is diagnosed within less than 6 months after diagnosis of the first cancer, bilateral breast cancer is defined as synchronous cancer. If cancer of contralateral breast is diagnosed more than 6 months after the first diagnosis, the case is defined as bilateral asynchronous (metachronous) breast cancer. Subdivision into synchronous and asynchronous cancers is largely a matter of convention, based solely on timing of diagnosis. Taking into account data concerning tumor biology, many cancers classified as asynchronous are in fact synchronous. Patients with a bilateral breast cancer account for 5-10% of all breast cancer patients.

Most important risk factors for developing bilateral breast cancer are: hereditary breast cancer and familial breast cancer. Furthermore, risk of developing bilateral breast cancer is higher in women irradiated when young over the chest area for Hodgkin's lymphoma. A history of unilateral breast cancer increases 2- to 6-fold the risk of developing cancer in contralateral breast compared with this risk in general population. The younger is the women at the time of presentation, the better is her prognosis but the higher is the risk of developing cancer in contralateral breast. Surgical treatment of patients with bilateral breast cancer is based on standard principles of breast cancer management. In patients with synchronous bilateral breast cancer, the recommended policy is bilateral mastectomy. Bilateral breast-sparing procedure is possible, but choosing this option entails obligatory adjuvant radiotherapy encompassing both breasts. In the past, this form of treatment was associated with a considerable risk of life-threatening complications. Recent progress in radiotherapy resulted in effective and safe breast-sparing procedures being performed in patients with bilateral breast cancer in specialized centers treating breast cancer patients, both in synchronous and asynchronous cases. Although bilateral breast cancer are essentially two primary breast cancers and management strategy is determined for each lesion separately, one of most important issues

jest podwyższone u kobiet napromieniowanych w młodości na obszar klatki piersiowej z powodu choroby Hodgkina. Przebycie raka jednej piersi zwiększa od 2 do 6 razy ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi w porównaniu z ryzykiem zachorowania w populacji ogólnej. Im młodsza kobieta w chwili zachorowania i im lepsze jest jej rokowanie, tym większe ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi. Leczenie chirurgiczne chorych na obustronny raka piersi prowadzi się w oparciu o standardowe zasady leczenia raka piersi. U chorych na jednoczasowego obustronny raka piersi zalecanym sposobem leczenia jest wykonanie obustronnej amputacji piersi. Przeprowadzenie obustronnie zabiegu oszczędzającego pierś jest możliwe, ale wybór takiego sposobu leczenia wiąże się z koniecznością zastosowania radioterapii uzupełniającej na obie piersi. Historycznie postępowanie takie było obarczone ryzykiem wystąpienia groźnych dla życia chorej powikłań. Postęp w radioterapii w ciągu ostatnich lat spowodował, że w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych na raka piersi z powodzeniem i bezpiecznie stosuje się leczenie oszczędzające u chorych na obustronny raka piersi; dotyczy to zarówno chorych na jednoczasowego, jak i dwuczaskowego obustronny raka piersi. Chociaż raki obu piersi są dwoma pierwotnymi rakami piersi, a decyzję co do sposobu ich leczenia teoretycznie podejmuje się oddzielnie dla każdego raka, to jednym z najważniejszych zagadnień branych pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia chirurgicznego jest zachowanie symetrii obu piersi.

U chorej na dwuczaskowego raka piersi leczenie pierwszego raka przebiega według standardowych zasad leczenia jednostronnego raka piersi. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia chirurgicznego drugiego raka (rozpoznanego później) uwzględnia się sposób leczenia, jaki został zastosowany przy leczeniu pierwszego raka. Rozpatruje się między innymi możliwość uzyskania symetrii piersi oraz zastosowania leczenia oszczędzającego.

Postępowanie dotyczące węzłów chłonnych u chorych na obustronny raka piersi jest oparte na standardowych zasadach leczenia raka piersi. Wskazania dotyczące wykonania biopsji węzła wartowniczego lub limfadenektomii pachowej rozpatruje się oddzielnie dla każdego raka. Jeżeli w dole pachowym nie stwierdza się klinicznie przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, decyzję o wykonaniu limfadenektomii podejmuje się w oparciu o wynik biopsji węzła wartowniczego. Jeżeli w dole pachowym stwierdza się klinicznie przerzutowe węzły chłonne, należy wykonać limfadenektomię.

Następstwa limfadenektomii pachowej mogą prowadzić do poważnego uszczerbku na zdrowiu. Jeżeli do takich następstw dojdzie obustronnie, mogą one spowodować ciężkie inwalidztwo. Z tego też powodu w każdym możliwym przypadku u chorych na obustronny raka piersi należy podjąć próbę odstąpienia od limfadenektomii pachowej. U chorych na obustronny raka piersi szczególnie wskazane jest wykonywanie biopsji węzła chłonnego wartowniczego.

when choosing surgical treatment option is preservation of symmetry of both breasts.

In a patient with asynchronous breast cancer, treatment of the first lesion is performed according to standard principles of management of unilateral breast cancer. Choice of surgical treatment of the second lesion (detected later), should take into account the way of treating the first diagnosed lesion. Issues to be considered include ability to obtain breast symmetry and possible implementation of breast-sparing techniques.

Management of lymph nodes in patients with bilateral breast cancer is based on standard guidelines of breast cancer treatment. Indications concerning biopsy of sentinel node or axillary lymphadenectomy are considered for each lesion separately. If there are no clinical signs of metastases to axillary lymph nodes, the decision about lymphadenectomy is made based on the result of sentinel node biopsy. If, to the contrary, there are clinical signs of metastatic lymph nodes, then lymphadenectomy is warranted. Sequels of axillary lymphadenectomy may seriously compromise the patient's general health. Bilateral involvement thereof may result in severe disability. Therefore in patients with bilateral breast cancer, axillary lymphadenectomy should be avoided whenever possible. In patients with bilateral breast cancer, sentinel node biopsy is particularly indicated. Due to discordant results of clinical studies concerning prognosis in patients with bilateral breast cancer, it is difficult to formulate clear-cut conclusions. Nevertheless, we may assume that prognosis in patients with bilateral asynchronous breast cancer does not differ from prognosis in patients with unilateral breast cancer, while prognosis in patients with bilateral synchronous breast cancer is worse than in those with bilateral asynchronous disease and also in those with unilateral breast cancer. Time interval between diagnosis of the first and of the second lesion is a factor affecting prognosis – longer interval correlates with better prognosis^(12,13).

METASTASES TO THE BREASTS

Isolated metastases of other malignancies to the breast are very rare. Even less frequent is breast metastasis the first symptom of a neoplastic disease.

Most frequent origin of metastases to the breast is contralateral breast cancer. Less common are secondary foci lymphatic malignancies, metastases of melanoma and other cancers – of the lungs, ovary, kidney and prostate (in males). Metastases to the breast account for 0.2-1.5% of all malignant tumors of the breast. This proportion is higher in autopsy studies, but still does not exceed 7%. Metastases of breast cancer to the contralateral breast are much less common than bilateral breast cancers.

The first and foremost risk factor for breast metastasis is a history of another malignant tumor. Metastasis to the breast usually manifests as round or oval, painless, hard, fairly well demarcated from adjacent tissues, mobile tumor.

Ponieważ wyniki badań dotyczących rokowania u chorych na obustronny raka piersi są rozbieżne, trudno jest sformułować jednoznaczne wnioski. Przyjmuje się jednak, że rokowanie u pacjentek z obustronnym dwuczasiowym rakiem piersi nie różni się od rokowania u chorych na jednostronny raka piersi; rokowanie u chorych na obustronny jednoczasowy raka piersi jest gorsze niż rokowanie u chorych na obustronny dwuczasiowy raka piersi i chorych na jednostronny raka piersi; czas między rozpoznaniem pierwszego i drugiego raka jest czynnikiem korzystniej wpływającym na rokowanie – im czas jest dłuższy, tym rokowanie jest lepsze^(12,13).

PRZERZUTY DO PIERSI

Izolowane przerzuty innych nowotworów do piersi występują bardzo rzadko. Jeszcze rzadziej jest to pierwszy objaw choroby nowotworowej. Najczęściej źródło przerzutów do piersi stanowi rak drugiej piersi. W dalszej kolejności w piersi stwierdza się wtórne ogniska nowotworów układu chłonnego i przerzuty czerniaka, a następnie przerzuty raków: płuca, jajnika, żołądka, nerki i gruczołu krokowego (u mężczyzn). Przerzuty do piersi stanowią od 0,2% do około 1,5% wszystkich nowotworów złośliwych stwierdzanych w piersiach. Odsetek ten jest wyższy w badaniach sekcyjnych, ale nie przekracza 7%. Przerzuty raka piersi do drugiej piersi występują zdecydowanie rzadziej niż obustronne raki piersi.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutu do piersi jest przebycie innego nowotworu złośliwego. Przerzut do piersi ujawnia się zazwyczaj jako okrągły lub owalny, niebolesny, twardy, dość dobrze odgraniczony od otaczających tkanek, przesuwalny guz. Klinicznie przerzut do piersi może przypominać gruczolakowłóknika. Rzadko występują zmiany na skórze piersi lub wciągnięcie brodawki sutkowej.

Przerzuty do piersi mogą występować pojedynczo lub mnogo, jednostronnie (do jednej piersi) lub obustronnie (do obu piersi). Większość przerzutów umiejscawia się w kwadrancie górno-bocznym piersi i jest położona w piersi powierzchownie. Przerzuty mogą cechować się dużą dynamiką wzrostu. Przerzutom do piersi mogą towarzyszyć przerzuty do pachowych węzłów chłonnych nawet w 50% przypadków.

U około 1/3 chorych, u których rozpoznano przerzut do piersi, ognisko pierwotne nowotworu złośliwego nie jest znane. Budowa histologiczna przerzutów odpowiada typowi histologicznemu ognisk pierwotnych, choć często przerzuty są tak nisko zróżnicowane, że ustalenie typu pierwotnego nowotworu nie jest możliwe. Większość przerzutów do piersi powstaje na drodze krwiopochodnej.

Odróżnienie przerzutu do piersi od pierwotnego raka piersi może być trudne zarówno klinicznie, jak i radiologicznie. Podstawowe znaczenie ma badanie histopatologiczne, uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi.

On examination, metastasis to the breast may mimic an adenofibroma. Skin alterations and invagination of nipple are rare.

Metastases to the breast may be single or multiple and may be unilateral (to one breast) or bilateral (to both breasts). Most metastases are located superficially in the superior-lateral quadrant of the breast. They may feature considerable growth dynamics. In up to 50% of the cases, metastases to the breast are associated with invasion of axillary lymph nodes.

In about 1/3 of the patients diagnosed with a metastasis to the breast, the primary focus remains unknown. Histological appearance of metastases usually resembles primary foci, although metastases are often so poorly differentiated that determination of primary tumor type is impossible. Most metastases to the breast are blood-borne. Differentiation of a metastasis to the breast from primary breast cancer may be difficult, both on clinical and on radiological grounds. Paramount here is histological study, supplemented by immunohistochemical tests.

Management strategy depends on what type of tumor was the source of metastases. The cornerstone of treatment is systemic therapy, if available. Surgical treatment is limited to biopsy or palliative procedures (e.g. mastectomy because of tumor-related bleeding). Prognosis is poor⁽¹⁴⁾.

OCCULT BREAST CANCER

Occult breast cancer is diagnosed in women presenting with metastases of an adenomatous, non-differentiated or non-classified cancer in axillary lymph nodes, while neither physical examination, nor radiological studies confirm the presence of a breast cancer. The most probable source of metastases to the axilla is breast cancer. Exceedingly rare are axillary metastases from a primary cancer of another organ, e.g. lung, stomach or ovary. Metastases may also originate from cancer of the contralateral breast.

Patients with metastases to the lymph nodes, where no primary breast cancer focus could be detected by physical examination, sonography and mammography, account for less than 1% of all breast cancer cases. Nevertheless, in even 75-85% of them it is still possible to identify a primary focus by magnetic resonance imaging (MRI) study of the breasts. Risk factors resulting in the development of an "occult" breast cancer remain unknown. On histological grounds, "occult" breast cancers do not possess any specific features. These are usually highly malignant invasive ductal cancers. Usually their size does not exceed a few millimeters, although in some cases cancer may take the form of a nebula of malignant cells disseminated over a distance of several centimeters.

Diagnostic work-up of patients with an axillary metastasis includes: detailed medical history with an emphasis on past neoplastic diseases, complete physical examination (including palpation of other accessible groups of lymph nodes), radiological studies of the breasts (sonography and

Sposób leczenia zależy od tego, jaki nowotwór złośliwy był źródłem przerzutu. Podstawą leczenia jest zazwyczaj leczenie systemowe, jeżeli jest ono dostępne. Leczenie chirurgiczne ogranicza się do wykonywania biopsji chirurgicznej lub do zabiegów paliatywnych (np. mastektomii z powodu krwawień z guza). Rokowanie jest złe⁽¹⁴⁾.

UKRYTY RAK PIERSI

Ukrytego raka piersi rozpoznaje się u kobiet, u których występują przerzuty raka gruczołowego, niezróżnicowanego lub niesklasyfikowanego w pachowych węzłach chłonnych, natomiast przeprowadzone badanie przedmiotowe i badania radiologiczne nie ujawniły obecności pierwotnego raka w piersi. Najbardziej prawdopodobnym źródłem przerzutów w pasze jest rak piersi. Bardzo rzadko źródłem przerzutów do dołu pachowego może być rak innego narządu, np. płuca, żołądka, jajnika. Źródłem przerzutów może być również rak drugiej piersi.

Chore z przerzutami raka do węzłów pachowych, u których nie udało się wykryć pierwotnego raka w piersi pomimo przeprowadzenia badania klinicznego, wykonania ultrasonografii i mammografii, stanowią mniej niż 1% wszystkich chorych na raka piersi. Wśród takich chorych możliwe jest zidentyfikowanie ogniska pierwotnego nawet w 75-85% przypadków, jeżeli wykona się badanie piersi metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). Nie wiadomo, jakie są czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi pod postacią „raka ukrytego”. Histologicznie raki „ukryte” piersi nie wyróżniają się cechami szczególnymi. Są to najczęściej raki przewodowe naciekające o wysokim stopniu złośliwości. Najczęściej wielkość raków ukrytych nie przekracza kilku milimetrów, choć w niektórych przypadkach rak występuje w postaci komórek nowotworowych rozproszonych na przestrzeni kilku centymetrów.

Postępowanie diagnostyczne u chorej z nowotworowym guzem pachy obejmuje: zebranie starannego wywiadu chorobowego pod kątem przebytych chorób nowotworowych, pełne badanie przedmiotowe (w tym badanie pozostałych dostępnych badaniu palpacyjnemu grup węzłów chłonnych), badania radiologiczne piersi (USG i mammografia), weryfikację histopatologiczną zmian nowotworowych uzupełnioną badaniami immunohistochemicznymi (ocena obecności ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, nadekspresji receptora HER2, ocena ekspresji cytokeratyn 7 i 20).

Jeżeli wyniki badania histopatologicznego oraz badań immunohistochemicznych tkanek pobranych z guza pachy wskazują, że prawdopodobnym źródłem przerzutu jest rak innego narządu niż piersi, należy podjąć ukierunkowane działania diagnostyczne.

W przypadku gdy wyniki badania histopatologicznego oraz badań immunohistochemicznych tkanek pobranych z guza pachy wskazują, że źródłem przerzutu może być rak piersi, a badanie kliniczne i standardowe badania obrazowe piersi nie pozwalają na wykrycie ogniska

mammography), histological verification of lesions supplemented by immunohistochemical tests to assess expression of estrogen and progesterone receptors, overexpression of HER2 receptor and expression of cytokeratins 7 and 20. If histological and immunohistochemical studies of tissue samples from axillary tumor indicate that the most probable origin of metastasis is cancer of an other-than-breast organ, then further diagnostic action is mandatory. When histological and immunohistochemical findings indicate that the source of metastasis is a breast cancer, and clinical and standard imaging studies of the breasts failed to visualize a primary focus there, then an MRI study of the breasts is indicated. If this modality reveals a primary focus, then final diagnosis should be confirmed by microscopic study of guided biopsy and further treatment should be instituted according to standard principles of breast cancer management.

If, however, MRI of the breasts does not reveal a primary focus, the diagnosis of an **occult breast cancer** is made. Further diagnostic studies aiming at locating the primary focus, are not necessary.

Standard management of patients diagnosed with an occult breast cancer is mastectomy combined with axillary lymphadenectomy. If excision of axillary lymph nodes is not possible due to extent of tumor invasion, systemic induction treatment is indicated.

It must be emphasized that performing mastectomy without a confirmed breast cancer has many opponents. This is due to the fact, that is a very high proportion of cases no cancer tissue is found in the amputated breast. Very rarely, original tumor may manifest some time later in another organ.

Axillary lymphadenectomy (eventually with an adjuvant radiotherapy of the axillary area, depending on individual indications) with breast treatment are currently considered mandatory. This treatment may consist in mastectomy or in radiotherapy over the entire volume of non-operated breast. Local and regional treatment is followed by adjuvant systemic treatment.

There is no consensus as to which of the modalities – mastectomy or breast radiotherapy – is superior. Noteworthy is that irradiation of the entire breast and desisting from mastectomy is advocated by leading oncological centers in Europe and in the US (European Institute of Oncology and MD Anderson Cancer Center).

The most important prognostic factor in patients with an occult breast cancer is the number of axillary lymph nodes invaded by cancer metastases. Prognosis in patients with an occult breast cancer is not worse than in those with a clinically or radiologically overt form thereof at the same clinical stage^(15,16).

BREAST CANCER IN THE ELDERLY

Elderly women are fairly often affected with breast cancer. This is not surprising, as age is one of the most important

pierwotnego w piersi, wskazane jest wykonanie badania piersi metodą NMR. Jeżeli badanie to ujawni ognisko raka w piersi, należy rozpoznać i potwierdzić mikroskopowo i podjąć terapię zgodnie ze standardowymi zasadami leczenia raka piersi.

W przypadku gdy badanie piersi metodą NMR nie wykaże obecności ogniska pierwotnego, stawia się diagnozę **ukrytego raka piersi**. Wykonywanie dalszych badań diagnostycznych, których celem byłoby znalezienie ogniska pierwotnego, nie jest wskazane.

Standardem postępowania u chorych z rozpoznaniem ukrytego raka piersi jest wykonanie amputacji piersi i usunięcie węzłów chłonnych pachowych. Jeżeli usunięcie węzłów chłonnych pachowych jest niemożliwe ze względu na zaawansowanie zmian nowotworowych, wskazane jest zastosowanie systemowego leczenia indukcyjnego.

Trzeba jednak podkreślić, że wykonywanie mastektomii bez rozpoznania raka w piersi ma wielu przeciwników. Jest to spowodowane faktem, iż w bardzo wysokim odsetku przypadków nie udaje się pooperacyjnie stwierdzić obecności raka w amputowanej piersi. Bardzo rzadko źródło przerzutów ujawnia się z opóźnieniem w innym narządzie.

Współcześnie uznaje się, że konieczne jest usunięcie węzłów chłonnych pachowych (z ewentualną radioterapią okolicy pachowej w zależności od istniejących wskazań) oraz zastosowanie leczenia w obrębie piersi. Leczenie to może polegać na wykonaniu amputacji piersi lub na zastosowaniu radioterapii na całą objętość nieoperowanej (i nieamputowanej) piersi. Po zastosowaniu leczenia miejscowego i regionalnego wdraża się uzupełniające leczenie systemowe.

Nie ma zgodności co do tego, która z metod – amputacja czy radioterapia piersi – jest lepsza. Warto podkreślić, że za napromienianiem całej piersi oraz za odstąpieniem od mastektomii opowiadają się wiodące ośrodki onkologiczne w Europie i USA (Europejski Instytut Onkologii i MD Anderson Cancer Center).

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na ukrytego raka piersi jest liczba węzłów chłonnych pachowych zajętych przez przerzuty nowotworu. Rokowanie u chorych na ukrytego raka piersi nie jest gorsze niż rokowanie u chorych na jawne klinicznie lub radiologicznie raki w takim samym stopniu zaawansowania^(15,16).

RAK PIERSI U CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU

Raki piersi występują dość często u kobiet w podeszłym wieku. Nie jest to zaskakujące, gdyż wiek należy do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Raki rozpoznawane u kobiet po 70. roku życia stanowią ponad 30% wszystkich raków piersi.

Raki rozpoznawane u kobiet w podeszłym wieku są zazwyczaj bardziej zaawansowane niż raki piersi rozpoznawane u kobiet młodszych. Może to wynikać z mniejszej świadomości zdrowotnej kobiet w podeszłym wieku oraz

risk factors in breast cancer. Cancers detected in women over 70 account for over 30% of all breast cancer cases.

Cancer detected in elderly women are usually more advanced than those diagnosed in younger women. This may result from poor health awareness of elderly women and from the fact that women over 70 are not included in screening programs.

Breast cancers in elderly women are less biologically aggressive than those seen in younger patients. A larger proportion of elderly women harbor cancers at low or moderate histological malignancy grade, expressing estrogen and progesterone receptors and lacking overexpression of HER2 protein. Furthermore, the incidence of papillary and mucinous cancers is higher in the elderly. Clinical signs of breast cancer are the same in the elderly and in younger patients. The same guidelines apply to radiological and histological diagnosis of the tumor.

Most significant peculiarities of this age group concern treatment strategy. Ageing processes of the organism result in reduced functional reserves of the cardiovascular, respiratory and excretory systems. Furthermore, condition of these systems may be compromised by coexisting diseases. Therefore, tolerance of elderly organism to anticancer treatment may be much lower than that of a younger woman. Although by definition treatment of elderly women with breast cancer should conform to standard principles, individual protocols should be modified if therapy-associated risk exceeds expected benefits.

As in every other case, therapeutic decisions should be made by a multidisciplinary team. Nevertheless, treatment of elderly women requires collaboration of an anesthesiologist and possibly of a geriatrician. It must be emphasized that the basis of therapeutic decisions should be the patient's biological age and not her chronological age.

The cornerstone of treatment of elderly breast cancer patients is surgical treatment. In all age groups, the recommended option is sparing treatment and elderly women are no exception. An alternative is mastectomy. This procedure is performed in women with contraindications for sparing treatment (including radiotherapy), who do not consent for breast-sparing treatment or in whom final cosmetic effect would be unacceptable.

Women with clinical signs metastases to axillary lymph nodes qualify for axillary lymphadenectomy, while others – for sentinel node biopsy, with subsequent lymphadenectomy depending on histological study of the node. If sentinel node biopsy is impractical (e.g. due to lack of consent) then lymphadenectomy should be made.

Surgical treatment of elderly patients is relatively safe. Surgery-associated mortality rate is estimated at 0.0-0.3%. When risk associated with an extensive surgery is considered excessively high (e.g. because of comorbidities), scope of surgery may be limited to wide excision of the primary tumor or surgery may be abandoned altogether. Small procedures, e.g. wide excision of the primary tumor, may be performed under local anesthesia.

z faktu, że kobiety po 70. roku życia nie są objęte programami badań przesiewowych.

Raki piersi u kobiet w podeszłym wieku są mniej agresywne biologicznie niż raki występujące u kobiet młodszych. U kobiet w podeszłym wieku w większym odsetku przypadków stwierdza się raki cechujące się niskim lub średnim stopniem złośliwości histologicznej, ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz brakiem nadekspresji białka HER2. Częściej niż u kobiet młodszych występują raki brodawkowate i śluzowe. Objawy kliniczne raka piersi są takie same u kobiet w podeszłym wieku i kobiet młodszych. Tak samo również prowadzi się diagnostykę radiologiczną oraz patologiczną nowotworu. Najistotniejsze odrębności w przypadku chorych z tej grupy wiekowej dotyczą leczenia. Procesy starzenia się organizmu prowadzą do zmniejszenia rezerw czynnościowych układu krążenia, oddechowego i wydalniczego. Dodatkowo stan wymienionych układów może być upośledzony przez współistniejące choroby. Z tego powodu tolerancja organizmu w podeszłym wieku na leczenie przeciwnowotworowe może być dużo mniejsza niż tolerancja organizmu kobiety młodszej. Chociaż z zasady leczenie kobiety w podeszłym wieku chorej na raka piersi powinno opierać się na standardowych zasadach, to jednak plan leczenia należy zmodyfikować, jeżeli ryzyko związane z terapią przewyższa potencjalne korzyści.

Jak w każdym innym przypadku, decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane przez zespół wielodyscyplinarny. Jednakże u kobiet w podeszłym wieku w skład zespołu powinien wejść anestezjolog i ewentualnie geriatra. Należy podkreślić, że podstawowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych powinien mieć wiek biologiczny kobiety, a nie jej wiek kalendarzowy.

Podstawą leczenia chorych na raka piersi w podeszłym wieku jest leczenie chirurgiczne. Zalecaną metodę we wszystkich grupach wiekowych stanowi leczenie oszczędzające, a kobiety w podeszłym wieku nie są wyjątkiem. Alternatywą dla leczenia oszczędzającego jest wykonanie mastektomii. Jest to zabieg wykonywany u kobiet, u których występują przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego (w tym do radioterapii), które nie zgadzają się na leczenie oszczędzające lub u których efekt kosmetyczny po leczeniu oszczędzającym byłby niezadowalający.

U kobiet, u których klinicznie stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych pachowych, należy wykonać limfadenektomię pachową, u pozostałych kobiet – biopsję węzła wartowniczego, a decyzję o wykonaniu limfadenektomii pachowej uzależnić od wyniku badania histopatologicznego węzła wartowniczego. Jeżeli wykonanie biopsji węzła wartowniczego nie jest możliwe (na przykład z powodu braku zgody chorej), powinno się wykonać limfadenektomię pachową.

Leczenie operacyjne chorych w podeszłym wieku jest względnie bezpieczne. Ryzyko zgonu w związku z leczeniem operacyjnym szacuje się na 0,0-0,3%. U chorych, u których ryzyko związane z rozległym zabiegiem

Adjuvant treatment of elderly patients should follow standard indications and principles. Patients subjected to breast-sparing surgery, should receive adjuvant radiotherapy.

Decision about postoperative irradiation in patients after breast amputation is made according to standard guidelines – radiotherapy can be withheld if risk associated therewith exceeds potential benefits thereof.

In this group of patients, the cornerstone of systemic treatment is hormonal therapy, due to the fact that most breast cancers in elderly women are sensitive to hormonal treatment. When a cancer does not express hormonal receptors, administration of chemotherapy should be considered.

Breast cancer-specific prognosis concerning survival time in elderly women does not differ from prognosis in younger women. Post-treatment follow-up should follow standard recommendations for breast cancer patients⁽¹⁷⁻²³⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Bijker N., Rutgers E.J.T., Duchateau L. i wsp.: Breast conserving therapy for Paget disease of the nipple. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001; 91: 472-477.
2. Chen C.Y., Sun L.M., Anderson B.O.: Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006; 107: 1448-1458.
3. Dalberg K., Hellborg H., Warnberg F.: Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 111: 313-319.
4. Jeziorski A., Sęk P., Nejc D. i wsp.: Co wiemy o raku Pageta piersi? Nowotwory – J. Oncol. 2005; 55: 463-465.
5. Kothari A.S., Beechey-Newman N., Hamed H. i wsp.: Paget disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002; 95: 1-7.
6. Marshall J.K., Griffith K.A., Haffty B.G. i wsp.: Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. 10- and 15-year results. *Cancer* 2003; 97: 2142-2149.
7. Piekarski J., Jeziorski A., Baklinska M. i wsp.: Patients with Paget disease of nipple and with palpable mass in breast have unfavorable prognosis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2004; 23: 33-37.
8. Piekarski J., Kubiak R., Jeziorski A.: Clinically silent Paget disease of male nipple. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2003; 22: 495-496.
9. Sakorafas G.H., Blanchard K., Sarr M.G. i wsp.: Paget's disease of the breast. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27: 9-18.
10. Seetharam S., Fentiman I.S.: Paget's disease of the nipple. *Womens Health (Lond. Engl.)* 2009; 5: 397-402.
11. Sukumvanich P., Bentrem D.J., Cody III H.S. i wsp.: The role of sentinel node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 1020-1023.
12. Irvine T., Allen D.S., Gillett C. i wsp.: Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. *Br. J. Surg.* 2009; 96: 376-380.
13. Piekarski J.: Obustronny rak piersi – dwa pierwotne raki, czy jeden rak pierwotny i jego przerzut. *Nowotwory – J. Oncol.* 2005; 55: 395-400.
14. Akcay M.N.: Metastatic disease in the breast. *Breast* 2002; 11: 526-528.
15. Walker G.V., Smith G.L., Perkins G.H. i wsp.: Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 2010; 116: 4000-4006.

operacyjnym jest zbyt wysokie (np. z powodu chorób współistniejących), można ograniczyć rozległość zabiegu jedynie do szerokiego usunięcia guza pierwotnego lub odstąpić od wykonania zabiegu operacyjnego w ogóle. Mały zabieg chirurgiczny, taki jak szerokie wycięcie guza pierwotnego, można wykonać również w znieczuleniu miejscowym.

Leczenie uzupełniające chorych w podeszłym wieku prowadzone jest według standardowych wskazań i zasad. U pacjentek, u których wykonano zabieg oszczędzający pierś, zaleca się zastosowanie radioterapii uzupełniającej. Decyzję o napromienianiu pooperacyjnym u chorych poddanych amputacji piersi podejmuje się w oparciu o wskazania standardowe – możliwe jest odstępnie od radioterapii, gdy ryzyko związane z jej zastosowaniem przewyższa potencjalne korzyści.

Podstawą leczenia systemowego w tej grupie chorych jest hormonoterapia, co wiąże się z faktem, że większość raków piersi występujących u kobiet w podeszłym wieku wykazuje wrażliwość na leczenie hormonalne. U kobiet, u których rak piersi nie wykazuje obecności receptorów hormonalnych, wskazane jest rozważenie zastosowania chemioterapii.

Rokowanie co do czasu przeżycia kobiet w podeszłym wieku, swoiste dla raka piersi, nie różni się od rokowania u kobiet młodszych. Obserwacje po leczeniu prowadzi się według typowych zaleceń dla chorych na raka piersi⁽¹⁷⁻²³⁾.

16. de Bresser J., de Vos B., van der Ent F., Hulswé K.: Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36: 114-119.
17. Bernardi D., Errante D., Tirelli U. i wsp.: Insight into the treatment of cancer in older patients: developments in the last decade. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 277-288.
18. Bleicher R.J., Abrahamse P., Hawley S.T. i wsp.: The influence of age on the breast surgery decision-making process. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 854-862.
19. Fentiman I.S.: Communication with older breast cancer patients. *Breast J.* 2007; 13: 406-409.
20. Gennari R., Curgilano G., Rotmensz N. i wsp.: Breast carcinoma in elderly women. Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004; 101: 1302-1310.
21. Tran P., Fentiman I.S.: Better treatment for breast cancer in older patients. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 1081-1090.
22. Wilidiers H., Kunkler I., Biaganzoli L. i wsp.: Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the international Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1101-1115.
23. Wyld L., Reed M.: The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 2253-2263.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.