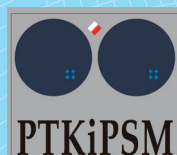
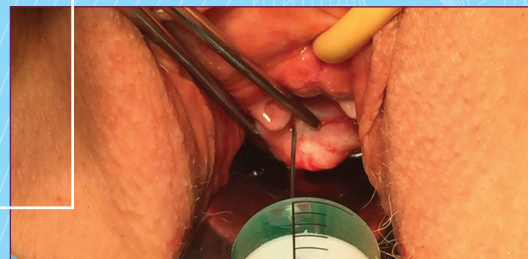
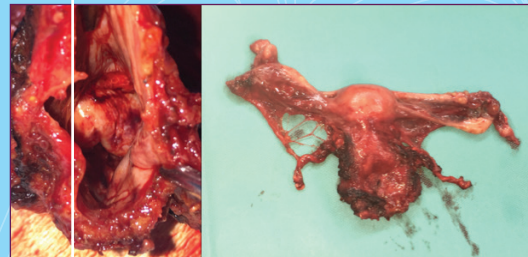
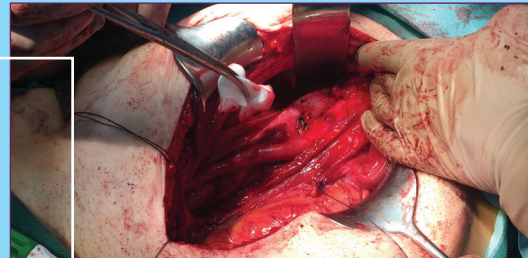


# Current Gynecologic Oncology

Official publication of Polish Gynecological Oncology Society / Organ Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej  
Journal affiliated by Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

- s. 143 Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection
- s. 150 Czynniki wpływające na leczenie chirurgiczne raka piersi u pacjentek w wieku podeszłym
- s. 159 Zatrzewnowe mięsaki tkanek miękkich
- s. 167 Rola wybranych populacji komórek układu immunologicznego w patogenezie endometriozy
- s. 177 Granice chirurgii w ginekologii onkologicznej
- s. 183 Kategoria B3 w biopsji gruboigłowej piersi – kiedy obserwacja, a kiedy leczenie chirurgiczne?
- s. 190 Dysfunkcja mitochondrium w przebiegu raka jajnika



# 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 / Pismo afiliowane przy Polskim Towarzystwie Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

## Publisher:

Małgorzata Pachecka

## Redakcja/Wydawnictwo:

### Editorial office:

Medical Communications

ul. Powsińska 34

02-903 Warszawa

tel.: 22 651 97 83

e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl

www.ginekologia.com.pl

## Chief of Editorial Staff:

Małgorzata Pachecka

501 507 055

## Editorial Secretary:

Marcin Mruwczynski

501 235 577

marcin.mruwczynski@medical.pl

## Subscription:

Irena Pachecka

501 235 588

## Advertising:

Elżbieta Tkaczyk-Iwanicka

501 507 044

## Composition and setting:

Renata Sufczyńska

## Translation:

Biuro Tłumaczeń Lingua Line

## Proofreading:

Marta Durczyńska,

Agnieszka Brach,

Malwina Łozińska,

Marcin Mruwczynski

The Editors are not responsible  
for the contents of advertisements,  
publications and notices.



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wzroszego

Current Gynecologic Oncology  
(stworzenie anglojezycznych wersji  
wydawanych publikacji) – zadanie  
finansowane w ramach umowy  
621/P-DUNdem/2018 ze srodkow  
Ministra Nauki i Szkolnictwa  
Wzroszego przeznaczonych na  
dzialalnosc upowszechniajaca nauke.

## Redaktor Naczelny

*Editor-in-Chief*

**Antoni Basta**

Kraków

## Zastępcza Redaktora Naczelnego

*Vice Editor-in-Chief*

**Kazimierz Pityński**

Kraków

## Sekretarz Redaktora

*Secretary of the Editor*

**Inga Ludwin**

Kraków

## Zespół Redakcyjny

*Editorial Staff*

**Jan Bahyrycz**

**Tomasz Banaś**

**Artur Ludwin**

**Jan Skupień**

## Komitet Honorowy

*Honorary Committee*

**Jörg Baltzer**

Niemcy

**Janusz Emerich**

Gdańsk

**Jan Kornafel**

Wrocław

**Joseph G. Schenker**

Jerozolima

**Jerzy Stelmachów**

Warszawa

**Krzysztof Urbański**

Kraków

## Komitet Naukowy

*Editorial Board*

**Nadeem Abu-Rastum**

Nowy Jork

**Paweł Basta**

Kraków

**Mariusz Bidziński**

Warszawa

**Andrzej Bienkiewicz**

Łódź

**Paweł Blecharz**

Kraków

**Lubomir Bodnar**

Warszawa

**Marek Budner**

Berlin

**Tenqiz Charkviani**

Tbilisi

**Piotr Chłosta**

Kraków

**Gerald Gitsch**

Fryburg

**Robert Jach**

Kraków

**Kazimierz Karolewski**

Kraków

**Vesna Kesić**

Belgrad

**Paweł Knapp**

Białystok

**Zbigniew Kojs**

Kraków

**Jan Kotarski**

Lublin

**Jolanta Kupryjańczyk**

Warszawa

**Maria Marchetti**

Padwa

**Janusz Marcickiewicz**

Göteborg

**Anna Markowska**

Poznań

**Janina Markowska**

Poznań

**Radosław Mądry**

Poznań

**Raj Naik**

London

**Anita Olejek**

Bytom

**Ryszard Poręba**

Tychy

**Denis Querleu**

Tuluza

**Piotr Richter**

Kraków

**Andrzej Roszak**

Poznań

**Hüseyin Sahinbas**

Bochum

**Stefan Sajdak**

Poznań

**Włodzimierz Sawicki**

Warszawa

**Paolo Scollo**

Catania

**Jalid Sehouli**

Berlin

**Jan Stendl**

Bratysława

**Jacek Sznurkowski**

Gdańsk

**Beata Śpiewankiewicz**

Warszawa

**Laszlo Ungar**

Gynor

**Rene Verheijen**

Utrecht

**Ludmyla Vorobyeva**

Kijów

**Holger Wehner**

Wihelmshaven

**Łukasz Wicherek**

Bydgoszcz

# Spis treści

## Table of contents

Czasopismo jest indeksowane  
w bazach: BASE – Bielefeld  
Academic Search Engine,  
EBSCO, EMBASE,  
Google Scholar,  
Index Copernicus,  
Journal TOCs, Keepers Registry,  
MIAR, OpenAIRE,  
MNIŚW, POL-index,  
Polish Scientific  
Journals Database,  
Polskiej Bibliografii Lekarskiej,  
Portico, ProQuest – Summon,  
Scopus i WorldCat.

Zasady  
prenumeraty  
na stronie 176

Copyright 2018  
by Medical  
Communications

„Current Gynecologic Oncology”  
jest czasopismem otwartym (*open journal*),  
dostępnym w postaci elektronicznej  
bez opłat i innych barier na licencji  
Creative Commons Uznanie autorstwa  
– Użycie niekomercyjne  
– Bez utworów zależnych  
– CC BY-NC-ND  
(pewne prawa zastrzeżone  
na rzecz wydawcy i autorów).

Zdjęcia na okładce wykorzystano  
dzięki uprzejmości i za zgodą  
Dr n. med. Ingi Ludwin.

### PRACE ORYGINALNE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS ..... 143

#### Iwona Gawron, Artur Ludwin

Unexpected malignancy diagnosed in presumed  
symptomatic and asymptomatic endometrial polyps  
and submucosal myomas after hysteroscopic resection  
*Utajony nowotwór złośliwy rozpoznany w objawowych  
i bezobjawowych zmianach podejrzanych o polipa  
endometrialnego i mięśniaka podśluzówkowego  
po resekcji histeroskopowej* ..... 143

#### Diana Hodorowicz-Zaniewska, Benita Siarkiewicz, Agata Paradowska, Piotr Gawron, Daromir Godula, Antoni M. Szczepanik

Czynniki wpływające na leczenie chirurgiczne raka piersi  
u pacjentek w wieku podeszłym  
*Factors influencing surgical treatment of breast cancer  
in elderly patients* ..... 150

### PRACE POGLĄDOWE

REVIEWS ..... 159

#### Jerzy W. Mituś, Jakub Kenig, Marcin Oplawski, Zbigniew Kojas, Wojciech M. Wysocki

Zaotrzewnowe mięsaki tkanek miękkich  
*Retroperitoneal soft tissue sarcomas* ..... 159

#### Dorota Suszczyk, Anna Pawłowska, Karolina Okła, Klaudia Paraśniuk, Grzegorz Polak, Jan Kotarski, Iwona Wertel

Rola wybranych populacji komórek układu immunologicznego  
w patogenezie endometriozy  
*The role of selected populations of immune cells  
in the pathogenesis of endometriosis* ..... 167

#### Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Joanna Wrońska-Stefaniak, Tomasz Michalski, Andrzej Bienkiewicz

Granice chirurgii w ginekologii onkologicznej  
*Surgical limits in gynecologic oncology* ..... 177

#### Diana Hodorowicz-Zaniewska, Joanna Szpor, Benita Siarkiewicz, Karolina Brzuszkiewicz

Kategoria B3 w biopsji gruboigłowej piersi –  
kiedy obserwacja, a kiedy leczenie chirurgiczne?  
*B3 category in breast core needle biopsy –  
observation or surgical treatment?* ..... 183

#### Dorota Gumieła

Dysfunkcja mitochondrium w przebiegu raka jajnika  
*Mitochondrial dysfunction in ovarian cancer* ..... 190

### REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 197

Iwona Gawron, Artur Ludwin

## Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection

Utajony nowotwór złośliwy rozpoznany w objawowych i bezobjawowych zmianach podejrzanych o polipa endometrialnego i mięśniaka podśluzówkowego po resekcji histeroskopowej

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Krakow, Poland

Correspondence: Associate Professor Artur Ludwin, MD, PhD, Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland,

tel.: +48 12 424 85 60, fax: +48 12 424 85 84, e-mail: ludwin@cm-uj.krakow.pl

Dr hab. n. med. Artur Ludwin, Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 85 60, faks: +48 12 424 85 84, e-mail: ludwin@cm-uj.krakow.pl

### Abstract

Hysteroscopy is the treatment of choice of benign intrauterine conditions, whenever feasible. During hysteroscopic procedures performed with the intent of resecting myomas and polyps, there is a potential risk of an unexpected diagnosis of an occult malignant lesion. **Objective:** To estimate the incidence of occult uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic electroresection due to a diagnosis of benign uterine lesions: endometrial polyps and submucosal myomas, by ultrasound. **Material and methods:** The electronic database of patients hospitalized between January 2010 and December 2016 in the Department of Gynecology and Oncology of the Jagiellonian University was searched for women who had undergone hysteroscopic surgery due to presumed endometrial polyps and submucosal myomas. Medical records of 1,006 eligible women were analyzed. **Results:** Ten cases (10/1,006; 1%) of occult endometrial cancer, 2 cases (2/1,006; 0,2%) of low-grade endometrial stromal sarcoma and 3 cases (3/1,006; 0,3%) of atypical endometrial hyperplasia were found postoperatively. One case of ovarian cancer coexisting with endometrial cancer was diagnosed. Of the factors analyzed, only age, menopausal status and abnormal uterine bleeding turned out to be significant endometrial cancer risk factors. Too few sarcoma cases did not allow similar estimates. We did not observe worsening of the prognosis, and all 15 patients who underwent hysteroscopic resection of the unforeseen malignancy or precancerous lesion are still alive within 2–8 years of follow-up. **Conclusions:** The incidence of unlooked-for malignancy in patients with benign intracavitary lesions, i.e. endometrial polyps and submucosal myomas, is relatively high. No negative effects of hysteroscopic resection on potential further treatment and prognosis have been proven so far. High risk of malignancy in women with presumed benign intracavitary lesions may indicate that not all these women are appropriate candidates for laparoscopic procedures with power morcellation, particularly when no previous histopathological verification is ordered.

**Keywords:** hysteroscopy, occult malignancy, endometrial cancer

### Streszczenie

Histeroskopia jest leczeniem z wyboru łagodnych zmian wewnątrzmacicznych. Podczas zabiegów histeroskopowych wykonywanych z zamiarem wycięcia mięśniaków podśluzówkowych i polipów endometrialnych istnieje potencjalne ryzyko nieoczekiwanego rozpoznania utajonego nowotworu złośliwego. **Cel:** Ocena częstości występowania utajonego nowotworu złośliwego trzonu macicy u kobiet poddawanych histeroskopowej elektroresekcji z powodu ultrasonograficznej diagnozy łagodnych zmian: polipa endometrialnego i/lub mięśniaka podśluzówkowego. **Materiał i metody:** Wykorzystując elektroniczną bazę danych archiwalnych Kliniki Ginekologii i Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, wyszukano pacjentki poddane histeroskopii operacyjnej w przedziale czasowym od stycznia 2010 do grudnia 2016 roku. Przeanalizowano dokumentację medyczną 1006 kwalifikujących się kobiet. **Wyniki:** W preparatach tkankowych z histeroskopii stwierdzono 10 przypadków (10/1006; 1%) ukrytego raka endometrium, 2 przypadki (2/1006; 0,2%) mięsaka i 3 przypadki (3/1006; 0,3%) atypowego rozrostu endometrium. Odnotowano jeden przypadek raka jajnika współistniejącego z rakiem endometrium.

Pośród analizowanych zmiennych jedynie wiek, status menopauzalny i nieprawidłowe krwawienie maciczne okazały się znaczącymi czynnikami ryzyka raka endometrium. Znikoma liczba przypadków utajonego mięsaka nie pozwoliła na podobne oszacowania. Nie zaobserwowano pogorszenia rokowania, a wszystkie 15 kobiet poddanych histeroskopowej resekcji niewykrytego nowotworu złośliwego lub stanu przednowotworowego pozostaje przy życiu w ciągu 2–8 lat obserwacji. **Wnioski:** Częstość występowania utajonych nowotworów złośliwych u pacjentek z łagodnymi zmianami wewnątrzjamowymi, tj. polipami endometrialnymi i mięśniakami podśluzówkowymi, jest stosunkowo wysoka. Dotychczas nie udowodniono negatywnego wpływu resekcji histeroskopowej na ewentualne dalsze leczenie i rokowanie. Wysokie ryzyko nowotworów złośliwych u kobiet z prawdopodobnie łagodnymi zmianami wewnątrzjamowymi może wskazywać na to, że nie wszystkie te kobiety są odpowiednimi kandydatkami do zabiegów laparoskopowych z użyciem morcelacji elektromechanicznej, zwłaszcza gdy rezygnuje się z przedoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej endometrium.

**Słowa kluczowe:** histeroskopia, utajony nowotwór złośliwy, rak endometrium

## INTRODUCTION

**H**ysteroscopy is the treatment of choice of symptomatic benign intrauterine lesions, such as submucosal myomas and uterine polyps. During hysteroscopic procedures performed with the intent of resection of myomas or polyps, there is a potential risk of an accidental diagnosis of an occult malign tumor, i.e. sarcoma and endometrial cancer (EC). The risk of malignancy in endometrial polyps reported by the American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) is estimated to vary between 0% and 12.9%<sup>(1)</sup>. Most often, uterine cavity pathologies are recognized based on the accompanying symptoms, i.e. abnormal uterine bleeding (AUB): AUB-Polyp (AUB-P) in association with endometrial polyp and AUB-Leiomyoma (AUB-L) in association with submucosal myoma, according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) nomenclature: the PALM-COEIN classification in women of reproductive age<sup>(2)</sup>, or in women with postmenopausal bleeding (PMB)<sup>(1)</sup>. It should be noted that, in asymptomatic women who undergo a gynecological examination with transvaginal ultrasound, endometrial polyps and submucosal myomas are commonly diagnosed. Patients with these benign lesions, not only symptomatic, but also asymptomatic, are commonly treated by means of hysteroscopy. However, surgery of asymptomatic benign lesions is a subject of debate without support by robust evidence. One of the arguments is the possibility of a histological examination of removed tissue allowing the exclusion of premalignant conditions and malignancy. The literature shows that some factors, such as AUB, postmenopausal status, PMB, age >60 years, diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, and hormonal therapy, may be associated with higher risk of premalignant and malignant lesions<sup>(3)</sup>. Although, hysteroscopy is considered a gold standard procedure for removal of benign intrauterine lesions, there is a potential risk of spreading neoplastic cells when resecting an unexpected malignant tumor. During hysteroscopic procedures, the uterine cavity is dilated with the medium under pressure<sup>(4)</sup>. In this case, uterine occult malignant tissue is a potential risk of tumor cell passage into the abdominal cavity as well as their flight to damaged blood vessels.

However, despite these potential threats, hysteroscopy is considered the most accurate method of diagnosing EC<sup>(5,6)</sup>. It is believed that the risk of neoplastic cell passage when using lower medium pressure (25–45 mm Hg) is small<sup>(7)</sup>. Nevertheless, during operative hysteroscopy performed for benign lesions, higher pressures (70–110 mm Hg) are usually needed, which increases the risk of tumor cell release to the peritoneal cavity. Research on the impact of tumor cell spread into the peritoneal cavity on patient survival in women subjected to accidental hysteroscopic resection of an unexpected uterine malignancy involves a few series of cases<sup>(8)</sup>. Studies estimating the incidence of unforeseen malignancy during operative hysteroscopy with the intention of treating benign lesions are scarce<sup>(9)</sup>. However, both symptomatic and asymptomatic patients as well as clinicians wish to know the risk of malignant neoplasm when ultrasonographic suspicion of benign tumor is made. The primary aim of this study was to estimate the incidence of occult uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic electroresection due to ultrasonographic diagnosis of benign uterine lesions: endometrial polyps and submucosal myomas. The secondary aims were (i) to estimate and compare the incidence of unexpected malignancy in symptomatic and asymptomatic women as well as those with and without AUB and PMB, and (ii) to assess potential factors for malignant lesions. Finally, we showed available data from the follow-up of patients with accidentally resected malignant tumors.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

This retrospective cohort study was based on archival data of the Department of Gynecology and Oncology of the Jagiellonian University in Krakow, Poland. The consent was obtained from the local bioethics committee to carry out the study. Medical data were extracted from electronic databases as well as traditional documentation, using codes from the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and the International Classification of Medical Procedures (ICD-9), targeted for endometrial polyp (N84.0), submucosal myoma

(D25.0) and hysteroscopic resection of the lesion in the uterus (68.234). Patients' demographic and clinical data, i.e. preoperative diagnosis, reported symptoms, indications to surgical treatment, postoperative diagnosis and histopathological findings, were obtained.

The inclusion criterion was the selection for hysteroscopic electroresection of a uterine lesion. Women undergoing hysteroscopic endometrial ablation, electroresection or biopsy, hysteroscopic metroplasty, hysteroscopic resection of retained placental tissue, hysteroscopic resection of cesarean scar defect, hysteroscopic synechiotomy, and hysteroscopic IUD (intrauterine device) removal were not considered eligible for the study. Women suffering from previously diagnosed EC or atypical endometrial hyperplasia (AH) were also considered ineligible, while women with a diagnosis of indeterminate intracavitary lesions suspected of endometrial polyps and submucosal myomas were included in the study.

In order to estimate the risk of an accidental diagnosis of occult uterine malignancies during operative hysteroscopy performed due to a submucosal leiomyoma and uterine polyp, all hysteroscopic procedures performed in 2010–2016 were counted, taking into account the above-mentioned criteria.

### Presurgical assessment

All women were examined and then considered candidates for surgical treatment by a physician who was a specialist in obstetrics and gynecology or gynecological oncology. The gynecological examination was performed in a standardized way and consisted of a speculum and bimanual examination, transvaginal ultrasonography, and was followed by detailed counseling. All patients had cervical cytology done within the last 12 months.

Symptomatic patients reporting heavy menstrual bleeding, intermenstrual bleeding, postmenopausal bleeding, recurrent miscarriages or infertility were deemed eligible for hysteroscopy. In some cases, after taking into account the results of gynecological and ultrasound exams and considering risk factors, asymptomatic patients were also selected. All patients agreed to the proposed surgical treatment.

### Surgery

Hysteroscopic procedures were performed within the operating theatre of the Department of Gynecology and Oncology under general anesthesia. Surgeons representing various levels of expertise in hysteroscopy performed the interventions: from physicians during residency training in cases of polyps to experienced gynecologists in cases of submucosal myomas of grade 0 (G0) and 1 (G1) by the European Society for Hysteroscopy (ESH)/PALM-COEIN classifications<sup>(2)</sup>. The most difficult procedures of excising grade 2 (G2) submucosal myomas with deep penetration of the myometrium, as well as large G0 and G1 submucosal myomas (>3 cm),

were performed by highly experienced hysteroscopists. Transrectal ultrasound was used in selected cases of fibroids with deep penetration of the myometrium (G2 according to PALM-COEIN/ESH)<sup>(10)</sup>. The operating theatre was equipped with KARL STORZ endoscopic instruments throughout the observation period. During surgical procedures, different tools were used, mainly monopolar and bipolar resectoscopes (26 Fr) and 4 mm oblique view (30°) optics. Polyps and myomas were removed with the use of loop electrodes. In cases where no suspicious lesions in the uterine cavity were found in hysteroscopy, an endometrial biopsy was performed. During surgery, efforts were made not to exceed the pressure of 120 mm Hg in the uterine cavity. Saline or Purisole (Fresenius, Bad Homburg, Germany) were used as the dilating medium. The collected tissue material was fixed in 10% formalin and sent for pathological verification.

### Histological examination

Tissue specimens were evaluated in the Department of Pathomorphology of the Jagiellonian University in Krakow. In debatable cases, specimens were referred to an expert pathologist to assure the highest quality of histological evaluation.

### Statistical analysis

The qualitative variables were described using frequencies (*n*) and percentages (%). The quantitative variables were described with means and standard deviations (*SDs*) when they were normally distributed, and using quartiles otherwise. Congruence with normal distribution was tested using Kolmogorov–Smirnov test. Correlations between analyzed variables were estimated using Cramer's *V* coefficient for qualitative variables. Differences between means of normally distributed variables between two groups were assessed using Student's *t*-test for independent samples, whereas differences in distributions of non-normally distributed ones were tested using Mann–Whitney test.

## RESULTS

### Patients' characteristics

Using the above-mentioned search criteria as well as inclusion and exclusion criteria, records of 1,006 women were obtained and then analyzed. Six hundred and fifty-four women (654/1,006; 65%) were younger than 45 years of age (65%), and 352 were 45 years old and older (35%). Eight hundred and eighteen women (818/1,006; 81,3%) were at premenopausal age and 188 (18,7%) were postmenopausal. Women who gave birth at least once accounted for 62.2% of the study population and nulliparous women constituted 37.8%. Characteristics of the study population, like median age, body mass index (BMI), gravidity, parity, hemoglobin level and surgery time, are shown in Tab. 1.

	Mean	-95% CI	+95% CI	SD	Min	Max	Median	Lower quartile	Upper quartile
Age	43	43	44	12	17	84	42	35	49
BMI	24.71	24.40	25.01	4.91	13.21	53.51	24.00	21.26	26.85
Gravidity	1	1.25	1.41	1.27	0.00	7.00	1.00	0.00	2.00
Parity	1	1.11	1.25	1.14	0.00	6.00	1.00	0.00	2.00
Hemoglobin (g/dL)	12.79	12.67	12.90	1.47	5.30	22.30	13.00	12.10	13.80
Surgery time (min.)	50.28	49.06	51.50	19.42	10.00	205.00	45.00	40.00	60.00

Tab. 1. Population characteristics

None of the quantitative variables had a normal distribution (in the Kolmogorov–Smirnov test  $p < 0.01$ ). Median age was 42 years (range 35–49 years) and median BMI was 24 (range 21.26–26.85). Median gravidity was 1 (range 0–2) and median parity was also 1 (range 0–2). Women, who were pregnant 4 times and more accounted for 5.3% of the population. Median preoperative hemoglobin level was 13 g/dL (range 12.1–13.8). Median duration of surgery, from the beginning to the end of general anesthesia, was 45 minutes (range 40–60).

The primary indication for surgery was an endometrial polyp (84.6%) and a submucosal myoma (11.9%), rarely a fibroid coexisting with a polyp (0.7%). Pathology of the uterine cavity with an indeterminate ultrasound character was detected in 2.8% of women (Tab. 2).

The most frequently reported symptom was AUB, i.e. heavy menstrual bleeding (HMB; 36.2%), irregular menstrual bleeding (IMB; 11.2%), heavy and irregular menstrual bleeding (HMB/IMB; 8.5%) and PMB (4.5%). 39.6% of women did not report any abnormal uterine bleeding. In 7.1% of women, the indication for surgery was infertility. Pelvic pain was reported by 13.8% of women. In some women, the coexistence of two or more symptoms was observed, hence the sum in Tab. 3 exceeds 100%.

### Adverse events and complications of surgery

Four complications were noted: perforation of the uterine wall in 2 cases with subsequent laparoscopic suturing, single overload syndrome and one case of postoperative infection (adnexitis).

Preoperative diagnosis of uterine cavity	N	%
Myoma	120	11.9
Polyp	851	84.6
Polyp + myoma	7	0.7
Inconclusive diagnosis	28	2.8
<i>N</i> = 1,006 women. Inconclusive diagnosis – polyp or polypous endometrium or myoma.		

Tab. 2. Preoperative diagnosis of the uterine cavity

### Benign intracavitary lesions: endometrial polyps and submucosal myomas

The study involved 1,006 women with presumed endometrial polyps, submucosal myomas, submucosal myomas coexisting with polyps, and those with inconclusive benign conditions suspected of a myoma or a polyp. In this population of women, 12 patients (12/1,006; 1.2%) were post-operatively diagnosed with a malignancy: 10 with EC and 2 with endometrial stromal sarcoma (ESS). Detailed pathological findings are presented in Tab. 4.

### Presumed endometrial polyps and malignancy

There were 851/1,006 (84.6%) patients with an initial diagnosis of an endometrial polyp, 7/1,006 (0.7%) with both an endometrial polyp and a submucosal myoma, and 28/1,006 (2.8%) with an inconclusive ultrasonographic diagnosis as to a uterine polyp or submucosal myoma. Considering all these diagnoses as potential endometrial polyps, there were

Reported symptoms	N	%
Symptomatic:	696	69.2
• AUB/PMB	608	60.4
• Infertility	71	7.1
• Pain	139	13.8
Asymptomatic	310	30.8
AUB + PMB	608	60.4
No AUB + PMB	398	39.6
AUB:	563	56.0
• AUB/HMB	364	36.2
• AUB/IMB	113	11.2
• AUB-HMB/IMB	86	8.5
PMB	45	4.5
<i>N</i> = 1,006 women. AUB/PMB – abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding; AUB – abnormal uterine bleeding; PMB – postmenopausal bleeding; AUB/HMB – heavy menstrual bleeding; AUB/IMB – irregular menstrual bleeding; AUB-HMB/IMB – heavy and irregular menstrual bleeding.		

Tab. 3. Reported symptoms

886/1,006 (88.1%) women with presumed polyps. Within this group, malignant lesions were recognized in 11/886 (1.2%) women: EC in 10/886 (1%) and ESS in 1/866 (0.1%). Among women with a conclusive ultrasonographic diagnosis of an endometrial polyp alone, ten out of 851 (10/851; 1.2%) were diagnosed with malignancies, i.e. EC in 9/851 (1.1%) and ESS in 1/851 (0.1%). In the group of women with AUB/PMB and a conclusive diagnosis of an endometrial polyp alone, there were 6/492 (1.2%) malignancies (5 EC and 1 ESS). Among patients suffering from AUB/PMB with a preoperative diagnosis of a polyp, a polyp coexisting with a submucosal myoma and an inconclusive diagnosis, 6 cases of malignancy (6/513; 1.7%) were postoperatively diagnosed.

### Presumed submucosal myomas and malignancy

There were 120 (120/1,006; 11.9%) patients with an initial diagnosis of a submucosal myoma, 7/1,006 (0.7%) with both an endometrial polyp and a submucosal myoma, and 28/1,006 (2.8%) with a diagnosis uncertain as to a polyp or submucosal myoma. Considering all the above diagnoses as potential submucosal myomas, there were 155 (155/1006; 15.4%) women with presumed submucosal myomas. In this group, 2 (2/155; 1.3%) malignancies (1 ESS and 1 EC) were postoperatively recognized. Taking into account only women with submucosal myomas, there was one case of ESS (1/120; 1.7%). Among patients suffering from AUB/PMB with a preoperative diagnosis of a submucosal myoma, both a polyp and a submucosal myoma, and an inconclusive diagnosis, 2 (2/116; 1.7%) cases of malignancy (1 EC and 1 ESS) were postoperatively diagnosed.

### Malignancy, symptoms and abnormal uterine bleeding/postmenopausal bleeding

Malignancy was present in 9/696 (1.3%) and 3/310 (1.0%) symptomatic (AUB/PMB, pelvic pain or infertility) and

Histology	N	%
Endometrial stromal sarcoma	2	0.2
Endometrial cancer	10	1.0
Atypical hyperplasia	3	0.3
Polypoid endometrium	269	26.7
Endometrial polyp	409	40.7
Submucous myoma	131	13.0
Polyp + submucous myoma	12	1.2
Normal endometrium + other benign conditions*	167	16.6
No histological result	3	0.3

N = 1,006 women.  
\* Endometrial hyperplasia without atypia, adenomyoma, adenomyomatous polyp, adenomyosis, cellular leiomyoma, disordered proliferative endometrium, fibroadenoma.

Tab. 4. Pathological findings

asymptomatic women, respectively. Relative risk of unexpected malignancy in symptomatic women in comparison to asymptomatic ones was 1.3 (95% confidence interval, CI: 0.4 to 4.9,  $p = 0.7$ ). Malignancy was present in 8/608 (1.3%) and 4/398 (1.0%) women with AUB/PMB and without AUB/PMB, respectively. There were 6 cases of EC and 2 cases of ESS among women with AUB/PMB and 4 cases of EC in women without AUB/PMB. Relative risk of occult malignancy in women with AUB/PMB in comparison to those without AUB/PMB was 1.3 (95% CI: 0.4 to 4.3,  $p = 0.7$ ).

### Endometrial cancer

There was a significant difference in the mean age of women with EC compared to the population average (54.8 vs. 43.3;  $p = 0.005$ ). There was a significant correlation between EC and the type of uterine bleeding ( $p = 0.005$ ; Cramer's  $V = 0.14$ ). Most often, cancer was diagnosed in women with PMB (6.7%), followed by women with HMB/IMB (1.2%), HMB (0.6%) and no AUB (0.5%). There was no EC in the group of women with IMB. EC was diagnosed significantly more frequently in the group of postmenopausal women compared to premenopausal ones (2.3% vs. 0.5%;  $p = 0.04$ , Cramer's  $V = 0.08$ ).

There was no significant relationship between histologically confirmed EC and the number of pregnancies and deliveries, surgery time, hemoglobin level, infertility, abdominal pain, hypertension, diabetes, smoking, BMI or breast cancer.

### Survival rate of patients with unexpected malignancy

We did not observe worsening of prognosis in any patient with unexpected EC or ESS. All patients were still alive after 2–5 years of follow-up.

### DISCUSSION

The study found that unexpected malignancy occurred in 1:84 and, including the precancerous condition (AH), in 1:67 hysteroscopies performed in women with presumed benign lesions, i.e. endometrial polyps and submucosal myomas. An unexpected malignant tumor was present in 1:77 and 1:103 symptomatic (AUB, PMB, pelvic pain, infertility) and asymptomatic women, respectively. Similarly, considering the presence of AUB/PMB, occult malignancy was diagnosed in 1:76 and 1:100 women with and without AUB/PMB, respectively. In the examined population of 1,006 women with a preoperative suspicion of a polyp or a myoma, the total of 15 patients (1.5%) were diagnosed with a malignancy or precancerous condition. Malignancy was present in 11/886 (1.2%) and in 2/155 (1.3%) women with an ultrasonographic diagnosis of a polyp and submucosal myoma, respectively. In the course of the study, it was confirmed that all patients were still alive until December 2018. Hence, the application of operative hysteroscopy with



the intention of treating benign lesions allowed to recognize malignant tumors without worsening the prognosis during a short-term observation (2–5 years).

It should be highlighted that our results on the incidence of occult malignancy are calculated in relation to an initial ultrasound diagnosis of intracavitary lesions: polyps, myomas or an inconclusive diagnosis of a polyp or myoma. This manner of calculating the risk seemed the most appropriate, taking into account routine clinical practice, in which one must answer the question about the risk of malignant tumor in the presence of given ultrasound features.

The question about the potential risk formulated in this way seems to be more appropriate for clinicians than the question about the chance of malignant tumor when performing diagnostic hysteroscopy or panoramic view hysteroscopy due to the fact that nowadays the management is based on initial diagnosis and symptoms.

Moreover, the necessity of invasive diagnosis and treatment of submucosal myomas and polyps is a subject of debate. According to our study results, there were no significant differences in the incidence of an unexpected malignancy in symptomatic and asymptomatic women with presumed benign intracavitary lesions. It seems that more accurate diagnosis, like sonohysterography, may be an alternative to hysteroscopy in such cases. Our results implicate also that overall diagnostic accuracy of unenhanced ultrasound performed by different examiners with various levels of expertise is limited. Only in a part of women with a preoperative diagnosis of a polyp or myoma was the initial suspicion histologically confirmed, especially with regard to a polyp.

The weak points of our study are: (i) a retrospective design, (ii) a single center database, and (iii) lower than expected accuracy of primary diagnosis. However, the results reflect everyday clinical practice, and therefore probably better represent the real diagnostic accuracy of ultrasonography in various hands, with a probably higher number of those with basic expertise.

The strengths of the study are: (i) the database of prospectively included all consecutive patients with an initial diagnosis of an endometrial polyp and submucosal myoma who underwent operative hysteroscopy with the intention of benign lesion treatment, (ii) inclusion of a relatively large group of asymptomatic patients who commonly remain under medical observation without surgical intervention in other centers, and (iii) the lack of a specific definition of a polyp<sup>(11)</sup>, resulting in the heterogeneity of initial diagnoses depending on the observer experience, and also regarding diagnoses made by physicians responsible for the selection for the targeted treatment.

As already mentioned, the real impact of neoplastic cell leakage into the peritoneal cavity on overall survival is not known due to the lack of randomized prospective studies<sup>(12–14)</sup>. Of the ten EC women in our study, only one is known to have had a positive peritoneal cytology, and it was a patient with concurrent ovarian cancer. Even cytology from the patient with type II EC was negative<sup>(14)</sup>.

When it comes to myomas, the incidence varies from 70% to 80%, depending on the human race<sup>(15)</sup>. Hysteroscopy is the preferred method of treatment for fibroids, whenever feasible<sup>(16)</sup>. Data on the incidence of malignant tumors during hysteroscopic resection of submucosal myomas are not as numerous as in the case of endometrial polyps; also the risk factors are less explored. The above issues as well as doubts regarding prognosis are discussed in the literature mainly in case reports, which indirectly indicates their rare occurrence. In the population studied, 2 patients were diagnosed with ESS, and the reason for the surgery was HMB. A polyp was suspected as the underlying cause of HMB in one patient and a myoma in the other. Hence, it is possible to calculate the ESS risk in the population of women with HMB, which in our study amounted was 0.55% (2/364). Considering all women with AUB, this risk was 0.33% (2/608). The literature data show that the risk of ESS is 1/800 in women undergoing endometrial ablation due to AUB<sup>(17)</sup>.

As already mentioned, hysteroscopic excision of localized lesions, apart from specific cases, is not sufficient for the treatment of malignant tumors. However, in one of our two patients with ESS diagnosed in the specimen from hysteroscopic resection, no malignancy was found in the material from the main surgery, which means that the tumor had been removed completely during the previous procedure. What is even more interesting, the discussed patient underwent hysteroscopy twice: after the first surgery, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) was diagnosed, which was the reason for the next procedure, after which ESS was diagnosed. On the other hand, there are attempts to treat this type of cancer preserving fertility<sup>(18,19)</sup> with different results. However, both patients were subjected to further hysterectomy with bilateral salpingectomy via laparotomy, and there was no trace of dissemination in the peritoneal cavity in any of them. Similarly, the results of other studies do not indicate a worse prognosis in the case of tumors other than EC when recognized in a tissue specimen from hysteroscopy<sup>(20)</sup>.

The main implication of the current study is that the incidence of unexpected malignancy in patients subjected to hysteroscopy with the intention to treat benign intracavitary lesions, i.e. endometrial polyps and myomas is relatively high. For instance, the risk of occult malignancy in women subjected to laparoscopic supracervical hysterectomy is lower than the risk of occult malignancy in all presumed myomas: intramural, subserosal, submucosal and hybrid according to the PALM-COEIN<sup>(21–23)</sup>. In our cohort, there was no significant difference in the incidence of malignancy between symptomatic and asymptomatic women. Taking into consideration all women with benign intracavitary lesions as a target group and ignoring the type of lesion and the presence or absence of symptoms, it might be reasonable to implement hysteroscopic surgery in all women with a suspicion of the above-mentioned benign conditions due to relatively high prevalence of malignancy.

A high survival rate after operative hysteroscopy in cases of an unexpected uterine malignancy may indicate that its benefits in the treatment of presumed benign lesions are greater than potential concerns, i.e. spreading neoplastic cells or worse prognosis<sup>(7,24–26)</sup>. An indirect implication of this study is that the implementation of procedures with high-power morcellation, such as laparoscopic supracervical hysterectomy, in cases of presumed benign intrauterine lesions, like endometrial polyps and myomas, should be avoided due to a very high risk of occult malignancy (greater than 1:100). Further large prospective studies and randomized controlled trials should be performed in this field to guide the management of polyps and submucosal myomas in diverse groups of patients, considering the risks and benefits for specific groups of patients (i.e. asymptomatic women), and safety of expectant and surgical management (hysteroscopic resection).

## CONCLUSIONS

The incidence of unlooked-for malignancy in benign intracavitary lesions, i.e. endometrial polyps and submucosal myomas, in women diagnosed by clinicians of various expertise in ultrasound is relatively high and greater than 1:100, which may justify performing hysteroscopic procedures in symptomatic and asymptomatic women, especially after menopause. Laparoscopic procedures with power morcellation not preceded by previous endometrial sampling should not be considered as an alternative to hysteroscopic procedures, due to a high risk of occult malignancy in presumed benign intracavitary lesions.

### Funding/conflict of interest

*This study received no funding, and the authors have no conflicts of interest to declare.*

## References

- American Association of Gynecologic Laparoscopists: AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 3–10.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS et al.; FIGO Working Group on Menstrual Disorders: FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
- Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG et al.: Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 777–785.
- Revel A, Tsafir A, Anteby SO et al.: Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 280–284.
- Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G et al.: A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 712–718.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
- Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S et al.: Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 261–267.
- Aumiphin J, Crochet P, Knight S et al.: Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens. *Anticancer Res* 2016; 36: 4341–4345.
- Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB et al.: Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 16–21.
- Ludwin A, Ludwin I, Pityński K et al.: Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 672–685.
- Finco A, Centini G, Lazzeri L et al.: Surgical management of abnormal uterine bleeding in fertile age women. *Womens Health (Lond)* 2015; 11: 513–525.
- Obermair A, Geramou M, Gucer F et al.: Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer* 2000; 88: 139–143.
- Bradley WH, Boente MP, Brooker D et al.: Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1030–1033.
- Chen J, Clark LH, Kong WM et al.: Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? *PLoS One* 2017; 12: e0174226.
- Donnez J, Dolmans MM: Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 665–686.
- Van Heertum K, Barmat L: Uterine fibroids associated with infertility. *Womens Health (Lond)* 2014; 10: 645–653.
- Vilos GA, Harding PG, Sugimoto AK et al.: Hysteroscopic endomyometrial resection of three uterine sarcomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 545–551.
- Laurelli G, Falcone F, Scaffa C et al.: Fertility-sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195: 61–66.
- Xie W, Cao D, Yang J et al.: Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget* 2017; 8: 10602–10608.
- Vilos GA, Edris F, Abu-Rafea B et al.: Miscellaneous uterine malignant neoplasms detected during hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 318–325.
- Ludwin A, Gawron I, Pityński K: Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas. *Ginekol Pol* 2018; 89: 546–552.
- Gawron I, Skotniczny K, Ludwin A: Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy. *Ginekol Pol* 2018; 89: 467–474.
- Food and drug Administration: FDA Updated Assessment of The Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids. December 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/SurgeryandLifeSupport/UCM584539.pdf>.
- Takac I, Zegura B: Office hysteroscopy and the risk of microscopically extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 94–98.
- Lo KWK, Cheung TH, Yim SF et al.: Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 394–398.
- Chang YN, Zhang Y, Wang YJ et al.: Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96: 957–961.

Diana Hodorowicz-Zaniewska<sup>1</sup>, Benita Siarkiewicz<sup>1</sup>, Agata Paradowska<sup>2</sup>,  
Piotr Gawron<sup>2</sup>, Daromir Godula<sup>2</sup>, Antoni M. Szczepanik<sup>1</sup>

Received: 05.11.2018

Accepted: 16.11.2018

Published: 30.11.2018

## Czynniki wpływające na leczenie chirurgiczne raka piersi u pacjentek w wieku podeszłym

### Factors influencing surgical treatment of breast cancer in elderly patients

<sup>1</sup> I Katedra Chirurgii Ogólnej, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Diana Hodorowicz-Zaniewska, I Katedra Chirurgii Ogólnej, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 80 95, faks: +48 12 424 80 07, e-mail: diana.hodorowicz-zaniewska@uj.edu.pl

<sup>1</sup> First Chair of General Surgery, Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Medical Faculty, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Diana Hodorowicz-Zaniewska, First Chair of General Surgery, Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Kopernika 40, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 12 424 80 95, fax: +48 12 424 80 07, e-mail: diana.hodorowicz-zaniewska@uj.edu.pl

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Czynniki związane z wiekiem, takie jak schorzenia dodatkowe, stan sprawności psychofizycznej i uwarunkowania społeczne, powodują, że u części chorych konieczna jest indywidualizacja leczenia onkologicznego. Celem pracy było dokonanie oceny czynników wpływających na zakres leczenia chirurgicznego u pacjentek z rakiem piersi będących w wieku podeszłym. **Materiał i metoda:** Badaniem objęto grupę 104 kobiet w wieku 65–93 lat, leczonych z powodu raka piersi w jednym ośrodku, w latach 2015–2016. Dla każdej chorej wypełniono standardowy formularz ewaluacyjny z pominięciem danych osobowych i wieku, zawierający wszystkie dane kliniczne pozwalające na kwalifikację do zabiegu operacyjnego. Na podstawie wypełnionych ankiet pierwotnie leczący zespół lekarski dokonał hipotetycznej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. Kolejno porównano wyniki anonimowej kwalifikacji z dokonaną uprzednio kwalifikacją faktyczną i w oparciu o dokumentację medyczną podjęto próbę zidentyfikowania czynników wpływających na indywidualizację leczenia chirurgicznego. **Wyniki:** U 34% chorych z grupy badanej nastąpiła modyfikacja faktycznego sposobu leczenia w porównaniu z kwalifikacją anonimową. U 28 pacjentek przeprowadzono zabiegi o większym zakresie, u 7 – mniejszym, 22 kobiety miały wykonany bardziej radykalny zabieg w obrębie gruczołu piersiowego, 10 – w zakresie węzłów chłonnych pachowych. U 5 pacjentek przeprowadzono mniejszy zabieg w piersi, u 1 zaś – w zakresie układu chłonnego. **Wnioski:** Wpływ na podjętą decyzję miały ogólny stan zdrowia, choroby towarzyszące, osobiste preferencje co do rodzaju terapii i względy anatomiczne operowanych. Wykazano, że wiek metrykalny, wielkość guza i przebyte leczenie neoadiuwantowe nie powodowały rozbieżności między kwalifikacją anonimową i faktyczną.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, wiek podeszły, leczenie chirurgiczne

#### Abstract

**Background:** Age-related factors, such as comorbidities, psychophysical status and social conditions, make it necessary to individualize anticancer treatment in some patients. The purpose of the study was to assess factors affecting the extent of surgical treatment in elderly breast cancer patients. **Material and methods:** The study included 104 women aged 65–93 years, who were treated for breast cancer in a single medical center between 2015 and 2016. A standard evaluation form was completed for each patient, excluding personal data and age, but containing clinical data necessary for the qualification for surgery. Based on the completed questionnaires, hypothetical qualification for surgery was performed by a primary medical team. The results of the anonymous qualification were subsequently compared with the previous, actual qualification, and – based on medical documentation – an attempt was made to identify factors affecting the individualization of surgical treatment. **Results:** Modification of the actual treatment compared to the anonymous qualification was reported for 34% of patients in the study group. More extensive surgeries were performed in 28, less extensive in 7; more radical breast surgery in 22, and more radical surgery in the area of axillary lymph nodes in 10 patients. Five patients underwent minor breast

surgery and one patient – a less extensive surgery of the lymphatic system. **Conclusions:** Surgical decisions depended on patient's overall health, comorbidities, anatomical aspects and personal preferences regarding the type of therapy. It was shown that age, tumor size and previous neoadjuvant treatment caused no discrepancies between the anonymous and the actual qualification.

**Keywords:** breast cancer, old age, surgical treatment

## WSTĘP

Rak piersi stanowi w Polsce ponad 1/5 zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet, przy czym ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem<sup>(1)</sup>. Prawie 60% pacjentek z rakiem piersi ma 65 lub więcej lat, a około 30% chorych to osoby powyżej 70. roku życia<sup>(2)</sup>.

Obserwowane współcześnie zmiany demograficzne powodują, że znaczna część chorych poddawanych leczeniu onkologicznemu jest w wieku podeszłym (65.–75. roku życia), a nawet starszym (75.–90. roku życia). Istotnym problemem jest również brak programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi w grupie kobiet powyżej 69. roku życia, co przekłada się zwykle na bardziej zaawansowane stadium choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania<sup>(3,4)</sup>.

W raku piersi leczenie chirurgiczne jest elementem leczenia skojarzonego, a zakres zabiegu wpływa istotnie na całokształt postępowania onkologicznego. Sama operacja niesie ze sobą ryzyko skumulowane w krótkim okresie, tymczasem pozostałe formy leczenia mogą prowadzić do skutków ubocznych w dłuższej perspektywie, co w przypadku chorych w wieku podeszłym musi być również brane pod uwagę<sup>(5)</sup>.

Zgodnie ze standardami większość chorych powinna być kwalifikowana do zabiegu oszczędzającego z następnym leczeniem uzupełniającym (radioterapia, chemioterapia, immunoterapia, hormonoterapia). Należy mieć jednak świadomość, że takie leczenie jest obciążające, długotrwałe i wymaga od pacjentek zdyscyplinowania. Czynniki związane z wiekiem, takie jak towarzyszące schorzenia, stan sprawności psychofizycznej i uwarunkowania socjalne, powodują, że w niektórych przypadkach konieczna jest modyfikacja planu leczenia onkologicznego<sup>(2,6)</sup>. Część pacjentek decyduje się na bardziej radykalne postępowanie chirurgiczne z obawy o zwiększone ryzyko nawrotu miejscowego lub w celu uniknięcia obciążającego leczenia uzupełniającego (radioterapia). Niekiedy, z uwagi na uwarunkowania anatomiczne, zabiegi oszczędzające mięszs piersi u kobiet w wieku podeszłym nie znajdują merytorycznego uzasadnienia.

Chore na raka piersi po 65. roku życia wymagają więc indywidualnego podejścia, a podjęte w niniejszym opracowaniu precyzyjne określenie częstości i przyczyn modyfikacji leczenia chirurgicznego wydaje się mieć istotne znaczenie kliniczne<sup>(5)</sup>.

## MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 104 kobiety powyżej 64. roku życia, operowane z powodu raka piersi w latach 2015–2016 w I Klinice

## INTRODUCTION

In Poland, breast cancer accounts for more than one-fifth of female malignancies, with the risk increasing with age<sup>(1)</sup>. Almost 60% of patients with breast cancer are 65 years old or older, and approximately 30% of patients are over 70 years of age<sup>(2)</sup>.

Due to the current demographic changes, a considerable part of cancer patients are elderly (65–75 years) or even senile (75–90 years). Another important issue is the lack of breast screening programs for women over 69 years of age, which usually results in more advanced stages of cancer at diagnosis<sup>(3,4)</sup>.

In breast cancer, surgery is part of combination therapy, and the surgical extent has an impact on the entire anticancer treatment. A surgery itself carries an accumulated short-term risk, while other forms of treatment may lead to side effects in the longer term, which should also be taken into consideration with respect to elderly patients<sup>(5)</sup>.

According to standards, the majority of patients should be qualified for breast conserving surgery (BCS) with a subsequent adjuvant treatment (radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, hormone therapy). However, we should be aware that such a therapy is burdening and time-consuming as well as requires discipline from patients. Due to age-related factors, such as comorbidities, psychophysical status and social conditions, anticancer treatment plan modification is needed in some cases<sup>(2,6)</sup>. Some patients decide for a more radical surgery for fear of an increased risk of local cancer recurrence or to avoid exhausting adjuvant treatment (radiotherapy). In some cases, breast conserving procedures have no substantial justification in elderly women due to anatomical aspects.

Therefore, breast cancer patients over 65 years of age require an individualized approach, and it seems to be clinically significant to accurately determine, as undertaken in this paper, the frequency and causes of modifications of the surgical treatment<sup>(5)</sup>.

## MATERIAL AND METHODS

The study included 104 women over 64 years of age, who underwent surgical treatment for breast cancer between 2015 and 2016 in the First Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery of the Jagiellonian University, Medical College. They were selected from among 733 breast cancer patients undergoing surgical treatment in the said center within the stated

Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, wyłone spośród wszystkich 733 chorych z rakiem piersi, operowanych w powyższej jednostce w tym czasie (732 kobiety, 1 mężczyzna). U wszystkich wykonany był zabieg oszczędzający lub amputacyjny.

Z uwagi na metodologię celowo wyłączono z badania grupę 14 kobiet po 64. roku życia, u których wykonano jednoczasowy zabieg rekonstrukcyjny, uznając, że na podstawie wyłącznie formularza ankietowego nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej kwalifikacji do jednoczasowego leczenia odtwórczego.

Średni wiek chorych w badanej grupie wynosił 73,9 roku (65–93 lat), z odchyleniem standardowym (*standard deviation, SD*) 6,61 i medianą wieku 73 lata (ryc. 1).

Dla każdej chorej z grupy badanej wypełniono standardowy formularz ewaluacyjny z pominięciem danych osobowych i wieku, zawierający wszystkie pozostałe informacje kliniczne pozwalające na kwalifikację do zabiegu operacyjnego. Obejmowały one dane z wywiadu, wynik badania fizykalnego z uwzględnieniem budowy i wielkości piersi, wyniki badań obrazowych oraz histologiczne cechy guza: typ histologiczny, stopień zróżnicowania, obecność komponentu DCIS (rak nieinwazyjny przewodowy sutka – *ductal carcinoma in situ*), status receptorowy oraz aktywność proliferacyjną Ki67. Pozostawiono również informacje o statusie pomenopauzalnym oraz towarzyszących schorzeniach. Na podstawie wypełnionych formularzy pierwotnie leczący zespół lekarski przeprowadził hipotetyczną kwalifikację do zabiegu operacyjnego, z wykorzystaniem obowiązujących kryteriów kwalifikacji. Kolejno porównano wyniki anonimowej kwalifikacji z dokonaną uprzednio kwalifikacją faktyczną i w oparciu o dokumentację medyczną podjęto próbę zidentyfikowania czynników wpływających na indywidualizację leczenia chirurgicznego.

Na potrzeby opracowania statystycznego wydzielono grupę chorych, u których stwierdzono różnicę między

period (732 women, 1 man). All patients underwent BCS or mastectomy.

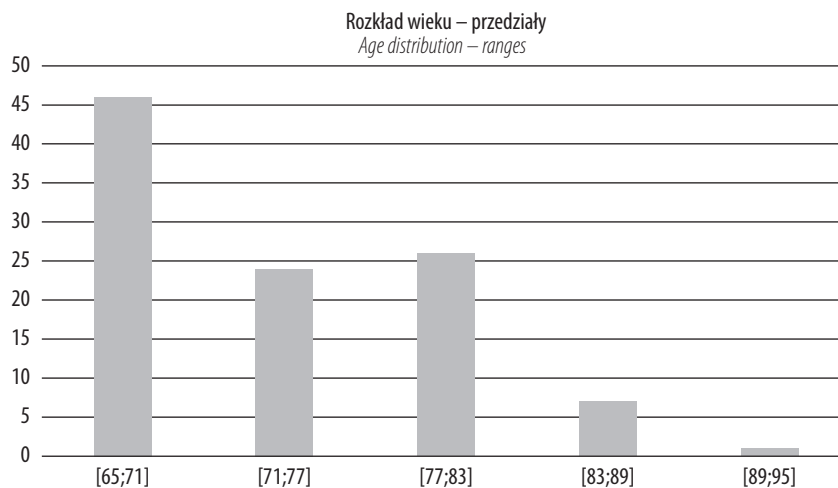
Due to the methodology used, 14 women over 64 years of age who underwent an immediate breast reconstruction were deliberately excluded from the study, considering that it was not possible to conduct a credible qualification for such a procedure based solely on the questionnaire form.

The average age of patients in the study group was 73.9 (65–93) years, with standard deviation (*SD*) of 6.61 and the median age of 73 years (Fig. 1).

A standard evaluation form was completed for each patient from the study group, excluding personal data and age, but including other clinical information that enabled qualification for surgical treatment. The collected data included medical history, physical examination findings, including breast structure and size, diagnostic imaging and histological findings, including the histological type of tumor, its grading, DCIS (ductal carcinoma in situ), receptor status, and Ki67 proliferation activity. Information on postmenopausal status and comorbidities was also included in the form. Based on the completed forms, the primary medical team performed a hypothetical qualification for surgery using the current qualification criteria. The results of the anonymous qualification and the previous actual qualification were then compared, followed by an attempt (based on medical documentation) to identify factors affecting surgical treatment individualization.

For the purpose of statistical analysis, two groups were formed: group A – patients with a difference between the anonymous and actual qualification, and group B – patients without a difference between both types of qualification. The comparative analysis included:

- Tumor size (mm) reported in preoperative mammography.
- The impact of comorbidities on the course and outcome of anticancer treatment based on the Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>(7,8)</sup>. The index includes 19 various conditions and diseases that increase the risk of one-year



Ryc. 1. Rozkład wieku w badanej grupie chorych  
Fig. 1. Age distribution in the study group of patients

kwalfikacją anonimową a faktyczną (grupa A), oraz grupę bez różnic w kwalfikacjach (grupa B). W analizie porównawczej uwzględnione zostały:

- Wielkość guza (w mm) opisana w przedoperacyjnej mammografii.
- Wpływ schorzeń towarzyszących na przebieg i wynik leczenia choroby nowotworowej oceniony na podstawie wskaźnika Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI) <sup>(7,8)</sup>. Wskaźnik ten uwzględnia 19 różnych stanów i chorób zwiększających ryzyko zgonu w ciągu roku od dnia badania. Każdemu parametrowi przypisywana jest wartość punktowa 1, 2, 3 lub 6. Niski zakres współchorobowości mieści się w przedziale 0–3 punktów, pośredni – 4–6 punktów, wysoki – 6–7 punktów oraz bardzo wysoki – powyżej 8 punktów.
- Przebyte neoadiuwantowe leczenie systemowe (chemio-, immuno- lub hormonoterapia).
- Przebyte leczenie z powodu raka drugiej piersi w wywiadzie.
- Dane dotyczące preferencji pacjentki odnośnie do zakresu zabiegu operacyjnego, uzyskane podczas wizyt ambulatoryjnych w okresie przedoperacyjnym.
- Odnotowana w dokumentacji przez kwalifikującego chirurga ocena prawdopodobnego efektu estetycznego zabiegu oszczędzającego.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 13.0 PL. Rozkłady zmiennych jakościowych opisywano za pomocą liczebności bezwzględnej poszczególnych kategorii ( $n$ ) i ich procentowego udziału w rozkładzie zmiennej (%). Analizę istotności statystycznej wykonano za pomocą testu  $\chi^2$  lub testu Fishera oraz testu ilorazu wiarygodności. Wykorzystano test  $t$ -Studenta i test Manna-Whitneya. Za poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ . Badanie to nie nosiło cech eksperymentu medycznego i miało charakter retrospektywny.

## WYNIKI

Wśród 104 chorych z rakiem piersi, powyżej 64. roku życia, u 35 (34%) stwierdzono różnicę między kwalfikacją anonimową a faktyczną (grupa A). Średni wiek w grupie A wyniósł 74,1 roku ( $SD - 6,02$  roku, mediana wieku – 75 lat) i nie różnił się statystycznie od średniego wieku w grupie B, u chorych bez różnic w kwalfikacjach (73,8 roku,  $SD - 6,93$ , mediana wieku – 73 lata).

W grupie A 28 pacjentek (80%) miało większy zakres zabiegu w kwalfikacji faktycznej niż w anonimowej, a 7 (20%) – mniejszy. U 22 z nich wykonano mastektomię zamiast operacji oszczędzającej pierś (*breast conserving surgery*, BCS), jak proponowano w kwalfikacji anonimowej. Odwrotnie, operację oszczędzającą pierś zamiast zabiegu amputacyjnego przeprowadzono u 5 chorych. Ocena zakresu chirurgii w obrębie węzłów chłonnych pachowych w grupie A pokazała, że 10 pacjentek poddanych było limfadenektomii (*axillary lymph node dissection*, ALND) zamiast biopsji węzła wartowniczego (*sentinel*

mortality. Each condition is assigned a score of 1, 2, 3, or 6. A score of 0 to 3 is considered low, 4 to 6 – moderate, 6 to 7 – high, and  $>8$  – very high.

- A history of neoadjuvant systemic treatment (chemo-, immune- or hormone therapy).
- A history of anticancer treatment in the contralateral breast.
- Information concerning the patient's preferences with regard to the extent of the surgical treatment obtained during preoperative ambulatory visits.
- Assessment of the probable aesthetic result of conservative treatment reported in the documentation by the surgeon performing the qualification for surgery.

Statistical package Statistica 13.0 PL was used for statistical analysis. Distributions of qualitative variables were described with the absolute number of different categories ( $n$ ) and their percentage share in the distribution of a variable (%). Statistical significance was analyzed using the chi square test or Fisher test and the likelihood ratio test. Student's  $t$ -test and the Mann-Whitney  $U$  test were used, and  $p < 0.05$  was assumed as the level of significance.

The study did not have features of a medical experiment and was retrospective.

## RESULTS

Among the 104 breast cancer patients over 64 years of age, differences between the anonymous and the actual qualification were reported for 35 (34%) patients (group A). The average age in group A was 74.1 years ( $SD - 6.02$ , median age – 75 years) and it did not differ statistically from the average age in group B, which included patients without qualification differences (73.8 years,  $SD - 6.93$ , median age – 73 years).

In group A, 28 patients (80%) had a larger extent of surgery in the actual qualification than in the anonymous one, while a smaller extent was reported for 7 patients (20%). Mastectomy instead of BCS, as suggested in the anonymous qualification, was performed in 22 of these patients, whereas BCS replaced mastectomy in 5 patients. An assessment of the extent of surgical treatment of the axillary lymph nodes in group A showed that axillary lymph node dissection (ALND) instead of sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed in 10 patients. In one case, low axillary dissection (LAD) was performed, which meant an abandonment of the suggested ALND.

In group A, BCS accounted for 22.9% of surgical interventions, while mastectomy was more than 3-fold more common, i.e. 77.1% ( $p < 0.0001$ ). In group B, breast conserving procedures and mastectomies accounted for 69.9% and 30.4%, respectively ( $p < 0.0001$ ). A similar frequency of SNLB (51.4%) and ALND (45.7%) was observed in group A. In group B, SLNB clearly dominated (76.8%) over ALND, which accounted for only 21.7% of the procedures ( $p < 0.0001$ ). Toilett mastectomies accounted for 2.9% of procedures in group A and 1.4% in group B. These were palliative

*lymph node biopsy*, SLNB). W jednym przypadku wykonano natomiast wycięcie dolnego piętra dołu pachowego (*low axillary dissection*, LAD), odstępując od sugerowanej limfadenektomii pachowej.

W grupie A operacje oszczędzające pierś stanowiły 22,9% zabiegów, a mastektomie – ponad trzykrotnie więcej, bo 77,1% ( $p < 0,0001$ ). W grupie B odpowiednio 69,6% stanowiły operacje oszczędzające pierś, a 30,4% – zabiegi amputacyjne ( $p < 0,0001$ ). Pacjentki z grupy A miały podobną częstość wykonywania biopsji węzła wartowniczego – 51,4%, oraz limfadenektomii pachowej – 45,7%. U chorych z grupy B zdecydowanie dominowała biopsja węzła wartowniczego (76,8%) nad limfadenektomią pachową, która stanowiła zaledwie 21,7% zabiegów ( $p < 0,0001$ ). Odsetek mastektomii toaletowych wynosił odpowiednio 2,9% w grupie A i 1,4% w grupie B. Procedura ta miała charakter paliatywny i nie uwzględniała etapu węzłowego, co znajduje odzwierciedlenie w procentowej analizie udziału poszczególnych zabiegów. Analizując procedury chirurgiczne w obu badanych grupach, można zauważyć, że w kwalifikacji faktycznej obserwowany był trend do bardziej radykalnego postępowania chirurgicznego zarówno w zakresie mięszu piersi, jak i węzłów chłonnych pachowych (tab. 1).

Wielkość guza opisywana w przedoperacyjnym badaniu mammograficznym wynosiła średnio 28,8 mm ( $SD$  12,7) w grupie A oraz 28,4 mm w grupie B ( $SD$  16,5) ( $p = 0,9002$ ). Nieznacznie większe rozmiary guza nowotworowego u chorych z różnicą w kwalifikacjach nie miały jednak wpływu na decyzję o sposobie leczenia operacyjnego (ryc. 2).

Na podstawie dokumentacji medycznej ustalono, że neoadiuwantowe leczenie systemowe (chemioterapię) otrzymały 4/35 chorych z grupy A (11,4%) i 5/69 pacjentek (7,2%) z grupy B. Nie był to jednak czynnik wpływający na decyzję o zakresie zabiegu ( $p = 0,4728$ ). Podobnie leczenie raka drugiej piersi w przeszłości w grupie

Procedura <i>Type of procedure</i>	Grupa A (różnica w kwalifikacjach) <i>Group A (differences in qualification)</i>	Grupa B (bez różnic) <i>Group B (no differences)</i>
BCS	22,9%	69,6%
Mastektomia <i>Mastectomy</i>	77,1%	30,4%
SLNB	51,4%	76,8%
ALND	45,7%	21,7%
Mastektomia toaletowa <i>Toilet mastectomy</i>	2,9%	1,4%

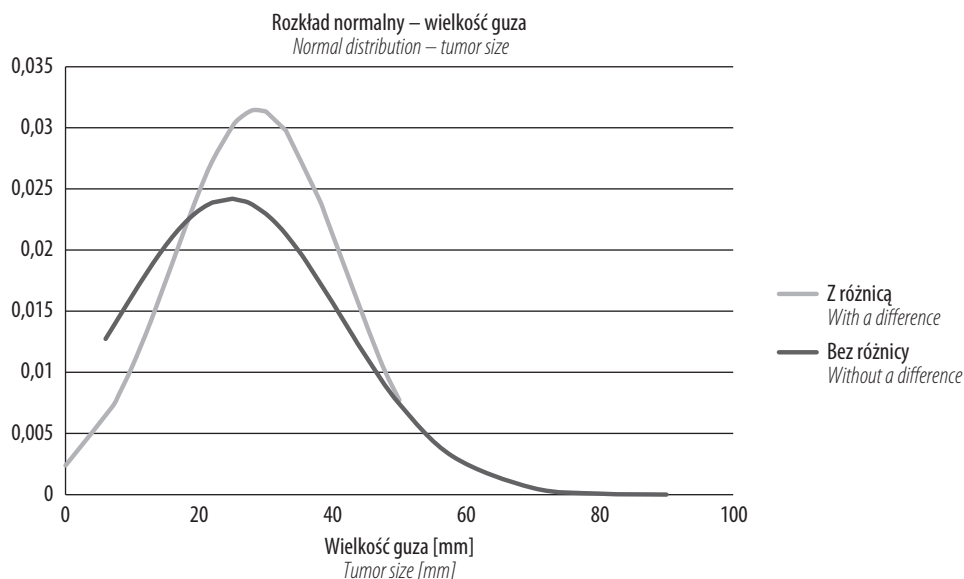
BCS – *breast conserving surgery*, zabieg oszczędzający; SLNB – *sentinel lymph node biopsy*, biopsja węzła wartowniczego; ALND – *axillary lymph node dissection*, limfadenektomia pachowa.  
BCS – *breast conserving surgery*; SLNB – *sentinel lymph node biopsy*; ALND – *axillary lymph node dissection*.

Tab. 1. Rodzaj zabiegów w obrębie gruczołu piersiowego i węzłach chłonnych pachowych w obu badanych grupach  
Tab. 1. Type of breast and lymph node surgery in both study groups

procedures and they did not include the nodal stage, which is reflected in the percentage analysis of the contribution of individual procedures. An analysis of surgical procedures in both study groups showed a trend for more radical surgical treatment both with regard to breast and axillary lymph nodes in the actual qualification (Tab. 1).

The average tumor size reported in preoperative mammography was 28.8 mm ( $SD$  12.7) in group A and 28.4 mm in group B ( $SD$  16.5) ( $p = 0.9002$ ). However, the slightly larger tumor dimensions in patients with qualification difference had no impact on the decision regarding the mode of surgical treatment (Fig. 2).

Based on medical records, it was found that neoadjuvant chemotherapy was received by 4/35 patients in group A (11.4%)



Ryc. 2. Rozkład wielkości guza (mm) w badanych grupach  
Fig. 2. Tumor size (mm) in both study groups

z różnicami w kwalifikacjach występowało nieznacznie częściej ( $p = 0,4848$ ), ale nie miało znaczenia klinicznego (tab. 2).

Dla każdej z analizowanych grup pacjentek obliczono wskaźnik Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI), służący do oceny wpływu chorób współistniejących na ryzyko zgonu w ciągu roku od dnia badania<sup>(9-11)</sup>. W grupie A powyżej 6 punktów uzyskały 3 chore (3/35; 8,6%), podobnie zresztą jak w grupie B (3/69; 4,3%), ale zaobserwowane różnice nie były znamienne statystycznie ( $p = 0,3756$ ). Średnia wartość wskaźnika CCI w grupie A wynosiła 2,51 ( $SD = 2,09$ ), a w grupie B – 2,32 ( $SD = 1,80$ ), mediana 2 ( $p = 0,6312$ ).

W grupie A obserwowane w 17 przypadkach różnice w kwalifikacji faktycznej i anonimowej były konsekwencją schorzeń towarzyszących, u 10 chorych decydowały względy anatomiczne, u 4 modyfikacja postępowania była wynikiem świadomej decyzji pacjenta. W pozostałych przypadkach na kwalifikację do operacji wpłynęło współistnienie kilku czynników (decyzja pacjentki i choroby towarzyszące – 2 osoby, zaawansowanie choroby nowotworowej i decyzja pacjentki – 1 osoba, względy anatomiczne i choroby towarzyszące – 1 osoba). U 1 chorej, ze względu na brak obciążeń i dobre warunki anatomiczne, wykonano zabieg mniej rozległy.

## OMÓWIENIE

Okolo 41% wszystkich przypadków raka piersi i 57% zgonów z powodu tego nowotworu występuje u kobiet powyżej 64. roku życia<sup>(12)</sup>. Grupa chorych w wieku podeszłym powinna być więc objęta szczególną, dostosowaną do ich możliwości psychofizycznych opieką w zakresie diagnostyki i leczenia raka piersi. Analiza aktualnej literatury z zakresu geriatry wskazuje, że wiek metrykalny nie sprawdza się jako decydujący czynnik definiujący osoby starsze. Zamiast wieku metrykalnego należy używać pojęcia wieku biologicznego, który odnosi się do występowania schorzeń towarzyszących oraz ogólnej kondycji fizycznej lub zdrowia chorych<sup>(13,14)</sup>. Kolejny problem stanowi relatywnie niewielka liczba dużych, randomizowanych badań obejmujących pacjentki z rakiem piersi w wieku podeszłym i starym. Jedna z metaanaliz przeprowadzonych przez Alliance for Clinical Trials in Oncology, dotyczących raka piersi w latach 1985–2012, wykazała, że mniej niż 20% włączonych do projektu pacjentek miało  $\geq 65$  lat<sup>(15)</sup>. Okazuje się bowiem, że czynniki takie jak zdolność do współpracy czy choroby towarzyszące stanowią często o kryteriach wyłączenia z badania.

W Polsce i na świecie problem stanowi także brak programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi dedykowanego kobietom starszym (powyżej 69. roku życia), co przekłada się zwykle na bardziej zaawansowane stadium choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania w porównaniu z grupą objętą skriningiem<sup>(3,4)</sup>. Przesiewowa mammografia w porównaniu z badaniem fizykalnym

	<b>Grupa A</b> (różnica w kwalifikacjach) <i>Group A</i> (differences in qualification)	<b>Grupa B</b> (bez różnic) <i>Group B</i> (no differences)
<b>Średnia wielkość guza (mm)</b> <i>Average size of tumor (mm)</i>	28,8	24,8
<b>Leczenie neoadiuwantowe</b> <i>Neoadjuvant CHT</i>	4 (11,4%)	5 (7,2%)
<b>Rak drugiej piersi w wywiadzie</b> <i>History of CBC</i>	2 (5,7%)	2 (2,9%)
CHT – chemotherapy; CBC – contralateral breast cancer.		

Tab. 2. Wielkość guza, przebyta neoadiuwantowa chemioterapia oraz leczenie raka drugiej piersi w obu grupach

Tab. 2. Tumor size, neoadjuvant chemotherapy and history of cancer in the contralateral breast in both study groups

and 5/69 patients (7.2%) in group B. However, it was not a factor that influenced the decisions on the extent of surgery ( $p = 0.4728$ ). Similarly, previous treatment of contralateral breast cancer was slightly more common ( $p = 0.4848$ ) in the group with qualification differences, but it did not have any clinical significance (Tab. 2).

Charlson Comorbidity Index (CCI), which is used to assess the impact of coexisting diseases on the risk of one-year mortality, was calculated for both groups of patients<sup>(9-11)</sup>. Three patients in group A had a score of more than 6 (3/35; 8.6%), and a similar score was obtained in group B (3/69; 4.3%); however, the observed differences were not statistically significant ( $p = 0.3756$ ). The mean CCI was 2.51 ( $SD = 2.09$ ) in group A and 2.32 ( $SD = 1.80$ ) in group B, with a median of 2 ( $p = 0.6312$ ).

The differences between the actual and the anonymous qualification observed in 17 cases in group A resulted from comorbidities; anatomical aspects were the decisive factor in 10 patients, while the modification of surgery resulted from patient's informed decision in 4 cases. In the remaining cases, the qualification for surgery depended on the coexistence of several factors (patient's decision and comorbidities – 2 patients, advanced cancer stage and patient's decision – 1, anatomical aspects and comorbidities – 1). A less extensive surgery was performed in 1 case due to the lack of comorbidities and good anatomical conditions.

## DISCUSSION

Approximately 41% of all cases of breast cancer and 57% of cancer-related deaths occur in women over 64 years of age<sup>(12)</sup>. The group of elderly patients should therefore be provided with special care with regard to diagnosis and treatment of breast cancer, adjusted to their psychophysical capabilities. An analysis of current geriatric literature indicates that chronological age is not an appropriate factor to



piersi pozwala istotnie statystycznie częściej wykryć raka piersi we wcześniejszym stadium zaawansowania. Badania te wskazują, że korzyści z przesiewowej mammografii dotyczą również kobiet starszych, po 75. roku życia. Wykazano, że mammografia przesiewowa skutecznie zmniejsza śmiertelność z powodu raka piersi u kobiet w wieku 50–74 lat<sup>(16)</sup>. U starszych kobiet choroby towarzyszące i skrócona przewidywana długość życia mogą wpływać na negatywną decyzję lekarza o zaleceniu mammografii lub decyzję kobiety odnośnie do poddania się badaniom profilaktycznym<sup>(17)</sup>.

Istnieją również sprzeczne doniesienia dotyczące wpływu współwystępujących schorzeń na programy profilaktyczne. W dwóch badaniach wykazano, że większa liczba towarzyszących chorób zwiększała wykorzystanie mammografii przesiewowej, podczas gdy w dwóch kolejnych opracowaniach uzyskano odmienne wyniki, wskazując, że nawet w przypadku niskiej współchorobowości (CCI = 2 pkt) obserwuje się zmniejszenie szans na wykorzystanie mammografii o 35%<sup>(18)</sup>. Konsekwencje badań przesiewowych w grupie starszych kobiet nie zostały więc zdefiniowane, zwłaszcza w odniesieniu do średniej długości życia<sup>(12)</sup>, ale wysoka umieralność z powodu raka piersi w tej grupie wiekowej pozostaje faktem.

Czynniki uwzględniające biologię raków piersi w wieku podeszłym<sup>(19,20)</sup>, współistniejące schorzenia i stany wpływające na czas przeżycia chorych uzasadniają indywidualizację leczenia onkologicznego<sup>(5,18,21,22)</sup>.

W analizowanym materiale 34% chorych miało zmodyfikowany zakres leczenia chirurgicznego, a większość z nich otrzymała leczenie bardziej radykalne od wynikającego z ogólnych zaleceń. Pomimo to całkowity odsetek zabiegów oszczędzających w badanej grupie chorych po 65. roku życia wyniósł 53,8%. W krajach dysponujących leczeniem onkologicznym na wysokim poziomie całkowity odsetek zabiegów oszczędzających we wszystkich grupach wiekowych wynosi 55–65%<sup>(23,24)</sup> i pomimo braku porównywalnych danych liczbowych obserwuje się również tendencję do bardziej radykalnego postępowania chirurgicznego u starszych chorych<sup>(25)</sup>. Najważniejszymi czynnikami, na podstawie których modyfikuje się leczenie onkologiczne, są bowiem schorzenia współistniejące i stan sprawności<sup>(26,27)</sup>. Również niektóre zalecenia wskazują na konieczność zmiany planu terapeutycznego w zależności od spodziewanej tolerancji leczenia uzupełniającego<sup>(28)</sup>. W prezentowanej pracy wpływ na decyzje terapeutyczne miały również decyzje samych pacjentek, które wybierały zabiegi o większym zakresie. Takie samo zjawisko opisywali autorzy kanadyjscy, nie tylko w grupie chorych w wieku podeszłym<sup>(29)</sup>.

Podstawą leczenia kobiet z rakiem piersi w starszym wieku powinno być leczenie operacyjne, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność resekcji chirurgicznej w tej grupie zostały dobrze udokumentowane<sup>(14)</sup>. Bardziej radykalne postępowanie chirurgiczne w obrębie piersi (mastektomia zamiast zabiegu oszczędzającego) w wielu

define elderly people. The concept of biological age, which refers to coexisting diseases and the general physical condition or health status, should be used instead<sup>(13,14)</sup>. A relatively low number of large randomized studies including breast cancer patients of advanced and senile age is another problem. One of meta-analyses conducted by the Alliance for Clinical Trials in Oncology between 1985 and 2012 and concerning breast cancer showed that less than 20% of patients included in the project were  $\geq 65$  years old<sup>(15)</sup>. It turns out that factors such as the ability to cooperate or comorbidities are common exclusion criteria.

The lack of breast cancer screening programs dedicated to elderly women (>69 years of age) is also a problem in Poland and worldwide. It usually results in a more advanced cancer stage at diagnosis compared to populations covered by screening programs<sup>(3,4)</sup>. As opposed to physical examination of the breasts, screening mammography allows for a statistically significantly more frequent detection of early-stage breast cancer. Studies have shown that the benefits of screening mammography also apply to elderly women over 75 years of age. It was demonstrated that screening mammography effectively reduced mortality due to breast cancer in women aged 50–74 years<sup>(16)</sup>. Comorbidities and shorter predicted life expectancy in elderly women may affect the doctor's negative decision to recommend mammography or the woman's decision to undergo preventive examinations<sup>(17)</sup>.

There data concerning the impact of coexisting diseases on prevention programs are also contradictory. Two studies have shown that a greater number of comorbidities increased the use of screening mammography, while different results were obtained in two other studies, indicating that even in the case of low comorbidity (CCI = 2 points), 35% reduction in the likelihood of using mammography is observed<sup>(18)</sup>. Therefore, the consequences of screening tests in the population of elderly women have not been defined, particularly in reference to the average life expectancy<sup>(12)</sup>, but the high mortality due to breast cancer in this age group remains a fact.

Factors including the biology of breast cancers at an older age<sup>(19,20)</sup>, coexisting diseases and conditions that influence patients' survival time, justify the individualization of anti-cancer treatment<sup>(5,18,21,22)</sup>.

In the analyzed material, 34% of patients had a modified extent of surgical treatment, with the majority of these patients undergoing more radical treatment than the one resulting from general recommendations. Nevertheless, the total percentage of BCSs in the study group was 53.8%. The total contribution of conserving procedures in all age groups is 55–65% in countries with high-quality anticancer treatment<sup>(23,24)</sup>, and despite the lack of comparable data, there is also a tendency towards more radical surgical treatment in elderly patients<sup>(25)</sup>. This is due to the fact that coexisting conditions and patient's physical condition are the most important factors affecting modifications of anticancer treatment<sup>(26,27)</sup>. Moreover, some recommendations indicate that it is necessary to modify the therapeutic plan depending on the expected tolerance of adjuvant treatment<sup>(28)</sup>.

przypadkach pozwala na uniknięcie obciążającej radioterapii, pozostaje jednak bez wpływu na wskazania do adiuwantowego leczenia systemowego.

Ponieważ przeważający odsetek nowotworów piersi u kobiet w wieku podeszłym jest hormonozależny, mało toksyczna, dobrze tolerowana terapia hormonalna pozostaje leczeniem z wyboru u większości chorych. Rola chemo- i immunoterapii u kobiet w wieku podeszłym jest ograniczona do przypadków, w których stwierdzono negatywny status receptorowy i/lub agresywny profil guza, a dobry ogólny stan zdrowia pozwala na włączenie leczenia<sup>(4,28,30)</sup>.

## WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że poszczególne, policzalne cechy kliniczne traktowane w sposób izolowany nie były predyktorami zmiany kwalifikacji.

W grupie z różnicami w kwalifikacjach anonimowej i faktycznej dominowały decyzje o większym zakresie chirurgii w obrębie gruczołu piersiowego (mastektomia) oraz węzłów chłonnych pachowych (limfadenektomia). W grupie bez różnic w kwalifikacjach obserwowano przewagę zabiegów oszczędzających piersi oraz biopsji węzła wartowniczego.

Przedstawione chorym efekty anatomiczne operacji i konieczność dalszego leczenia szpitalnego (radioterapia) były powodem zmiany decyzji kwalifikacyjnej u około połowy pacjentek w grupie z różnicami w kwalifikacjach anonimowej i faktycznej. Część chorych wymagała skrócenia czasu trwania operacji (pacjentki z chorobami towarzyszącymi), u połowy znaczenie miały również przeciwwskazania do ewentualnego ponownego zabiegu (radyzalizacja w sytuacji niedoszczętnego zabiegu oszczędzającego lub stwierdzenia makroprzerzutów w węzłach wartowniczych).

Decydujący wpływ na zmianę zakresu zabiegu w badanej grupie okazały się mieć stan zdrowia i choroby towarzyszące, względy anatomiczne oraz decyzje pacjentek. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy modyfikacją leczenia chirurgicznego a wiekiem metrykalnym, wielkością guza ani przebytych neoadiuwantowym leczeniem systemowym.

Uzyskane wyniki wskazują zatem, że przy kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego pacjentki z rakiem piersi w wieku podeszłym potrzebne jest indywidualne i wielokierunkowe podejście, rozpatrywane przede wszystkim w kontekście ogólnego stanu zdrowia, cech anatomicznych i preferencji każdej chorej.

### Konflikt interesów

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

In the presented paper, the therapeutic decisions were also influenced by patients who decided for more extensive surgeries. The same phenomenon was also presented by Canadian authors, and was not limited to the group of elderly patients<sup>(29)</sup>.

The treatment of breast cancer in elderly patients should be based on surgery due to the well-documented safety and efficiency of surgical resection in this group<sup>(14)</sup>. A more radical breast surgery (mastectomy instead of BCS) makes it possible to avoid debilitating radiotherapy in many cases, yet it has no effects on the recommendations for adjuvant systemic therapy.

Since the majority of breast cancers in elderly women are hormone-dependent, low-toxicity well-tolerated hormone therapy remains the treatment of choice in most patients. The role of chemo- and immunotherapy in this age group is limited to cases when the hormone receptor status is negative and/or an aggressive tumor is diagnosed, while the patient's good general health condition allows for treatment initiation<sup>(4,28,30)</sup>.

## CONCLUSIONS

The obtained results allow to conclude that the above-mentioned countable clinical parameters, when treated separately, were not predictors of changes in patient qualification.

In the group with differences between the anonymous and actual qualification, the prevailing decisions were those in favor of a more extensive breast surgery (mastectomy) and lymph node surgery (ALND). In the group without differences in patient qualification, a predominance of BCS and sentinel node biopsy was observed.

Anatomical results of surgery presented to the patients and the need of further hospital treatment (radiotherapy) were the reasons for a change of the qualification decision in approximately half of the patients in the group with differences between the anonymous and the actual qualification. Some patients required a reduced duration of surgery (patients with comorbidities); half of them had contraindications for another surgery (radical surgery after a non-radical, conserving surgery or macro-metastasis in sentinel nodes).

Health status and comorbidities as well as anatomical aspects and patients' decisions played a decisive role in the change of surgical extent in the study group. However, no relationship was found between surgical treatment modification and chronological age, tumor size or neoadjuvant systemic therapy.

The obtained results show that the qualification of an elderly breast cancer patient for surgery requires an individualized and multidirectional approach, considered mainly in terms of general health condition, anatomical aspects and patient's preferences.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

## Piśmiennictwo / References

1. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [cited: 18 November 2018].
2. Dimitrakopoulos FID, Kottorou A, Antonacopoulou AG et al.: Early-stage breast cancer in the elderly: confronting an old clinical problem. *J Breast Cancer* 2015; 18: 207–217.
3. Downey L, Livingston R, Stopeck A: Diagnosing and treating breast cancer in elderly women: a call for improved understanding. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1636–1644.
4. Tesarova P: Breast cancer in the elderly – should it be treated differently? *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18: 26–33.
5. Malik MK, Tartter PI, Belfer R: Undertreated breast cancer in the elderly. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013: 893104.
6. Schairer C, Mink PJ, Carroll L et al.: Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1311–1321.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
8. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT: Charlson Comorbidities Index. *J Physiother* 2016; 62: 171.
9. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al.: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251.
10. Quan H, Li B, Couris CM et al.: Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 676–682.
11. Quan H, Sundararajan V, Halfon P et al.: Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43: 1130–1139.
12. Walter LC, Schonberg MA: Screening mammography in older women: a review. *JAMA* 2014; 311: 1336–1347.
13. Aapro MS, Köhne CH, Cohen HJ et al.: Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* 2005; 10: 198–204.
14. Gosain R, Pollock Y, Jain D: Age-related disparity: breast cancer in the elderly. *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 69.
15. Freedman RA, Tolaney SM: Efficacy and safety in older patient subsets in studies of endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2– advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167: 607–614.
16. Malmgren JA, Parikh J, Atwood MK et al.: Improved prognosis of women aged 75 and older with mammography-detected breast cancer. *Radiology* 2014; 273: 686–694.
17. Yancik R, Wesley MN, Ries LA et al.: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; 285: 885–892.
18. Muss HB, Busby-Whitehead J: Older women with breast cancer: slow progress, great opportunity, now is the time. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4608–4610.
19. Syed BM, Green AR, Paish EC et al.: Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 2013; 108: 1042–1051.
20. Braithwaite D, Demb J, Henderson LM: Optimal breast cancer screening strategies for older women: current perspectives. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 111–125.
21. Liang S, Hallet J, Simpson JS et al.: Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 140–147.
22. Ramesh HS, Boase T, Audisio RA: Risk assessment for cancer surgery in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 221–227.
23. Driul L, Bernardi S, Bertozzi S et al.: New surgical trends in breast cancer treatment: conservative interventions and oncoplastic breast surgery. *Minerva Ginecol* 2013; 65: 289–296.
24. Kummerow KL, Du L, Penson DF et al.: Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2015; 150: 9–16.
25. Jobsen JJ, Middelburg JG, van der Palen J et al.: Breast-conserving therapy in older patients with breast cancer over three decades: progress or stagnation. *J Geriatr Oncol* 2018. pii: S1879-4068(18)30123-1. DOI: 10.1016/j.jgo.2018.08.007.
26. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ et al.: Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266–273.
27. Dittus K, Muss HB: Management of the frail elderly with breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21: 1727–1734; discussion 1737, 1740.
28. VanderWalde N, Jagsi R, Dotan E et al.: NCCN Guidelines Insights: Older Adult Oncology, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1357–1370.
29. McCrate F, Dicks E, Powell E et al.: Surgical treatment choices for breast cancer in Newfoundland and Labrador: a retrospective cohort study. *Can J Surg* 2018; 61: 377–384.
30. Muss HB: Coming of age: breast cancer in seniors. *Oncologist* 2011; 16 Suppl 1: 79–87.

Jerzy W. Mituś<sup>1,2</sup>, Jakub Kenig<sup>3</sup>, Marcin Opławski<sup>4</sup>,  
Zbigniew Kojs<sup>5</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>1</sup>

Received: 04.11.2018

Accepted: 09.11.2018

Published: 30.11.2018

## Zaotrzewnowe mięsaki tkanek miękkich

### Retroperitoneal soft tissue sarcomas

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Katedra Anatomii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>3</sup> III Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>4</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>5</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Jerzy W. Mituś, Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 422 49 28, e-mail: jerzy.mitus@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Oncologic Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Department of Anatomy, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

<sup>3</sup> III Department of General Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

<sup>4</sup> Department of Gynecology and Obstetrics with Gynecologic Oncology, Ludwik Rydygier Memorial Specialist Hospital, Krakow, Poland

<sup>5</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Jerzy W. Mituś, Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 422 49 28, e-mail: jerzy.mitus@gmail.com

#### Streszczenie

Zaotrzewnowe mięsaki tkanek miękkich występują rzadko, stanowią około 10–15% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Zapadalność jest w przybliżeniu równa u mężczyzn i kobiet, występują one najczęściej w 5. i 6. dekadzie życia. Objawy kliniczne mięsaków zaotrzewnowych są niespecyficzne, pojawiają się w późnej fazie choroby i są bezpośrednio związane z uciskiem guza na otaczające go struktury położone w jamie brzusznej. Preferowanym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kontrastem, przeprowadzana w celu oceny wielkości ogniska pierwotnego i jego relacji do otaczających narządów, naczyń, nerwów. Obecnie preferuje się wykonywanie biopsji gruboigłowej w przypadku planowania rozległych, wielonarządowych resekcji (np. guz wraz z nerką). Dla lepszej orientacji anatomicznej, opisu i użyteczności klinicznej zaproponowano podział przestrzeni zaotrzewnowej na trzy strefy: nieparzystą strefę I (pośrodkową), parzystą strefę II (boczną) i nieparzystą strefę III (miedniczą). Najczęstsze dwa typy histologiczne mięsaków zaotrzewnowych (z ponad stu znanych podtypów) to tłuszczakomięsak i mięśniakomięsak gładkokomórkowy, które stanowią około 75% wszystkich przypadków. Zabieg resekcyjny (radykałny) pozostaje podstawową metodą leczenia u pacjentów w zaawansowaniu regionalnym bez obecności przerzutów odległych. Tylko doszczętne wycięcie guza może zapewnić długoterminowe przeżycie, a nawet całkowite wyleczenie. Resekcja *en block* (resekcja blokowa guza wraz z zajętymi narządami) przyległych struktur może pozwolić na osiągnięcie szerokiego, wolnego od nacieku nowotworowego marginesu. Nieswoiste objawy i późne rozpoznanie skutkują gorszym rokowaniem tych chorych. Ze względu na względną rzadkość występowania tych nowotworów i złożoność ich leczenia pacjenci powinni być leczeni wyłącznie w ośrodkach onkologicznych zapewniających wielospecjalistyczne podejście. Ponadto ośrodki te dysponują odpowiednim doświadczeniem, co pozwala na szybkie i efektywne opracowanie zindywidualizowanego planu leczenia.

**Słowa kluczowe:** zaotrzewnowe mięsaki tkanek miękkich, anatomia przestrzeni zaotrzewnowej, diagnostyka i leczenie

#### Abstract

Retroperitoneal soft tissue sarcomas are rare and account for approximately 10–15% of all soft tissue sarcomas. The incidence is more or less equal in males and females, with tumors usually developing in the fifth and sixth decades of life. Clinical signs and symptoms of retroperitoneal sarcomas are non-specific. The disease presents at a late stage, and the symptoms are directly associated with the tumor compressing adjacent abdominal structures. Contrast-enhanced abdominal and pelvic computed tomography is the preferred imaging test. It enables assessment of the size of the primary tumor and its relationship with adjacent structures, vessels and nerves. Currently, core needle biopsy is preferred when extensive, multiple organ resections

are planned (e.g. a tumor with a kidney). For better anatomic orientation, description and clinical usefulness, it is proposed to divide the retroperitoneal space into three zones: unpaired zone I (medial), paired zone II (lateral) and unpaired zone III (pelvic). The two most common histological types of retroperitoneal sarcomas (of over a hundred known subtypes) are liposarcoma and leiomyosarcoma, which together account for approximately 75% of all cases. Radical resection remains the primary treatment method in patients with advanced regional disease without distant metastases. Only radical resection offers long-term survival and even complete recovery. En bloc resection (resection of a tumor together with affected organs) of adjacent structures may allow one to obtain a broad and infiltration-free margin. Non-specific signs and symptoms as well as late diagnosis result in worse prognosis in these patients. Due to the relative rare occurrence of these tumors and complexity of their treatment, patients should be treated only in cancer centers offering a multidisciplinary approach. Moreover, such centers have appropriate experience, enabling rapid, effective and individualized treatment planning.

**Keywords:** retroperitoneal soft tissue sarcomas, anatomy of the retroperitoneum, diagnosis and treatment

## WSTĘP

Zaoatrzewnowe mięsaki tkanek miękkich (ZMTM) występują stosunkowo rzadko, stanowią około 10–15% wszystkich mięsaków tkanek miękkich<sup>(1–3)</sup>. Zapadalność jest w przybliżeniu równa u mężczyzn i kobiet, występują one najczęściej w 5. i 6. dekadzie życia<sup>(2)</sup>. Pacjenci zgłaszają się do lekarza zwykle z powodu wyczuwalnego guza jamy brzusznej lub przypadkowego wykrycia zmiany w badaniu obrazowym wykonywanym z innych powodów. Głęboka lokalizacja tych zmian praktycznie uniemożliwia stwierdzenie guza na początku przebiegu choroby. W konsekwencji tego średnia wielkość guza w momencie rozpoznania wynosi 15 cm<sup>(4)</sup>. Objawy kliniczne ZMTM są niespecyficzne, występują w późnej fazie choroby i są bezpośrednio związane z uciskiem guza na otaczające go struktury położone w jamie brzusznej – wczesne uczucie sytości, nieswoiste dolegliwości bólowe jamy brzusznej, zaburzenia neurologiczne wynikające z ucisku na nerwy obwodowe, spadek masy ciała, objawy stopniowo narastającej niedrożności przewodu pokarmowego, obrzęk kończyny dolnej<sup>(4)</sup>. Nieswoiste objawy i późne rozpoznanie skutkują gorszym rokowaniem u tych chorych. Guzy należące do ZMTM rzadko naciekają otaczające struktury, częściej wykazują rozprężający typ wzrostu<sup>(3)</sup>. Podczas diagnostyki różnicowej guzów przestrzeni zaoatrzewnowej należy wziąć pod uwagę także pierwotne nowotwory zarodkowe, chłoniaki, nowotwory nerki, nadnercza, trzustki, a u mężczyzn – rozlanego raka jądra.

Preferowanym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z kontrastem w celu oceny wielkości ogniska pierwotnego i jego relacji do otaczających narządów, naczyń, nerwów oraz TK klatki piersiowej. Cechy radiologiczne guza pierwotnego w badaniu TK mogą dostarczyć wskazówek co do podtypu histologicznego. Rozpoznanie przedoperacyjne opiera się na cechach radiologicznych nowotworu, takich jak zawartość tkanki tłuszczowej lub organ pierwotny, z którego guz potencjalnie ewoluował.

Biopsja gruboigłowa guza jest wskazana w przypadku wątpliwego rozpoznania na podstawie badań obrazowych oraz w przypadku nieoperacyjnego guza. Dodatkowo obecnie

## INTRODUCTION

Retroperitoneal soft tissue sarcomas (RSTSs) are relatively rare and account for approximately 10–15% of all soft tissue sarcomas<sup>(1–3)</sup>. The incidence is more or less equal in males and females, with tumors usually developing in the fifth and sixth decades of life<sup>(2)</sup>. Patients usually report to a physician with a palpable abdominal mass or an incidental finding in an imaging test conducted for another reason. The deep location of these lesions practically prevents their early identification. As a result, the mean diameter of these tumors at diagnosis amounts to 15 cm<sup>(4)</sup>. Clinical signs and symptoms of RSTSs are non-specific. The disease presents at a late stage, and the symptoms are directly associated with the tumor compressing adjacent abdominal structures: early satiety, non-specific abdominal pain, neurological disorders due to peripheral nerve compression, weight loss, symptoms of gradually progressing gastrointestinal obstruction, and lower limb edema<sup>(4)</sup>. Non-specific signs and symptoms as well as late diagnosis result in worse prognosis in these patients. Tumors belonging to the group of RSTSs rarely infiltrate adjacent structures and more often show the expansile growth pattern<sup>(3)</sup>. The differential diagnosis of retroperitoneal tumors should include primary germ-cell tumors, lymphomas, renal carcinoma, adrenal cancer, pancreatic cancer, and disseminated testicular carcinoma in men.

Contrast-enhanced abdominal and pelvic computed tomography (CT) is the preferred imaging test. It enables assessment of the size of the primary focus and its relationship with adjacent structures, vessels and nerves. Chest CT is also useful. The radiological presentation of the primary tumor on CT may provide useful tips as for the histologic subtype. The preoperative diagnosis is based on tumor's radiological features, such as fat content or primary organ from which the tumor could potentially derive.

Core needle biopsy is indicated for doubtful cases after imaging investigation and in an inoperable disease. Additionally, core needle biopsy is currently preferred when extensive, multiple organ resections are planned (e.g. a tumor with a kidney).

preferuje się wykonywanie biopsji gruboigłowej w przypadku planowania rozległych, wielonarządowych resekcji (np. guz wraz z nerką).

## ANATOMIA

Przestrzeń zaotrzewnowa jest ograniczona od przodu przez otrzewną ścienną, od tyłu przez powięź poprzeczną pokrywającą mięśnie lędźwiowy większy, mniejszy, czworoboczny lędźwi. Dolną granicę stanowi dno mięśniowe miednicy (mięsień dźwignacz odbytu, mięsień guziczny), a bocznie rozciąga się do połowy tylnej części grzebienia biodrowego. Oba te obszary należy rozpatrywać oddzielnie z punktu widzenia chirurgicznego. Dla lepszego opisu i użyteczności klinicznej zaproponowano podział przestrzeni zaotrzewnowej na trzy strefy: nieparzystą strefę I (pośrodkową), parzystą strefę II (boczną) i nieparzystą strefę III (miedniczą). Strefa miednicza zawiera: odbytnicę, okrężnicę esowatą, naczynia biodrowe, narządy układu moczowo-płciowego, i jest ograniczona od przodu przez przestrzeń Retziusa (przestrzeń załonową), od tyłu przez kość krzyżową, bocznie przez kość miedniczą. Radykalna resekcja guza przy zachowaniu funkcji narządów oraz jakości życia pacjenta wymaga od chirurga dokładnej znajomości unerwienia miednicy. Unerwienie pochodzi od splotu lędźwiowego, znajduje się w opisywanej przestrzeni zaotrzewnowej i jest utworzone przez parzyste nerwy: biodrowo-podbrzuszny, biodrowo-pachwinowy, skórny uda boczny, zasłonowy, udowy, płciowo-udowy. Dokładny opis przebiegu i anatomii tych nerwów wykracza poza ramy niniejszego artykułu.

## HISTOLOGIA

Nazwy mięsaków pochodzą od typu komórek, do których są histologicznie i immunohistochemicznie podobne. Stopień zaawansowania guza ocenia się zgodnie z klasyfikacją American Joint Committee on Cancer (AJCC) dla ZMTM, która ocenia: rozmiar guza pierwotnego (T), obecność przerzutów do węzłów chłonnych (N), obecność przerzutów odległych (M) oraz stopień złośliwości mięsaka (G)<sup>(5)</sup>. Klasyfikacja guza i jego zaawansowanie silnie korelują z rokowaniem.

Najczęstsze dwa typy histologiczne ZMTM (z ponad stu znanych podtypów) to tłuszczakomięsak (*liposarcoma*) i mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*), które stanowią około 75% wszystkich przypadków<sup>(2)</sup>.

Tłuszczakomięsak stanowi 40–50% przypadków i w przeważającej liczbie występuje jako nowotwór dobrze zróżnicowany. Jest także najczęściej występującym mięsakiem w lokalizacji zaotrzewnowej<sup>(6)</sup>. Dzieli się go na następujące podtypy: dobrze zróżnicowany tłuszczakomięsak (*well-differentiated liposarcoma*), odróżnicowany tłuszczakomięsak (*dedifferentiated liposarcoma*), śluzowaty i okrągłokomórkowy tłuszczakomięsak (*myxoid or round cell liposarcoma*), wielopostaciowy tłuszczakomięsak (*pleomorphic liposarcoma*). Poszczególne podtypy różnią się

## ANATOMY

The retroperitoneal space is limited anteriorly by the peritoneum and posteriorly by the transverse fascia that covers the psoas major, psoas minor and quadratus lumborum muscles. The pelvic floor muscles (the levator ani muscle, coccygeus muscle) form the inferior border, while the lateral border extends to the middle of the posterior part of the iliac crest. Both these regions should be considered separately from the surgical point of view. For better description and clinical usefulness, it is proposed to divide the retroperitoneal space into three zones: unpaired zone I (medial), paired zone II (lateral) and unpaired zone III (pelvic).

The pelvic zone contains the rectum, sigmoid colon, iliac vessels, and urogenital organs. Its anterior border is the cave of Retzius (retropubic space), the posterior border is the sacrum, and the lateral border is the pelvic bone. Radical tumor resection with preserved organ function and patient's quality of life requires precise knowledge of pelvic innervation which originates from the lumbar plexus located in the discussed retroperitoneal space. The lumbar plexus is made of paired nerves: the iliohypogastric nerve, ilioinguinal nerve, lateral femoral cutaneous nerve, obturator nerve, femoral nerve, and genitofemoral nerve. The precise description of the course and anatomy of these nerves exceeds the scope of this article.

## HISTOLOGY

The names of sarcomas are derived from the type of cells to which they are histologically and immunohistochemically similar. The tumor stage is evaluated on the basis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification for RSTs. It assesses the primary tumor size (T), nodal metastases (N), distant metastases (M), and tumor grade (G)<sup>(5)</sup>. Tumor classification and its stage strongly correlate with prognosis.

The two most common histological types of RSTs (of over a hundred known subtypes) are liposarcoma and leiomyosarcoma, which together account for approximately 75% of all cases<sup>(2)</sup>.

Liposarcoma constitutes 40–50% of cases and is mostly well-differentiated. Moreover, it is the most common retroperitoneal sarcoma<sup>(6)</sup>. It can be divided into the following subtypes: well-differentiated liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma, myxoid or round cell liposarcoma, and pleomorphic liposarcoma. The individual subtypes differ in histological structure and clinical course. Liposarcoma rarely produces distant metastases, but tends to recur locally. The characteristics of the individual subtypes of liposarcoma are presented in Tab. 1.

Retroperitoneal leiomyosarcoma originates from the vessels supplying the inferior vena cava or other veins, such as genital or iliac veins. Distant metastases are common at or shortly after the diagnosis. This type of sarcoma usually metastasizes to the liver and sometimes to the lungs.

budową histologiczną oraz przebiegiem klinicznym. Tłuszczakomięsak rzadko daje przerzuty odległe, ale posiada znaczną skłonność do nawrotów miejscowych. Charakterystykę poszczególnych podtypów tego mięsaka przedstawia tab. 1.

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*) przestrzeni zaotrzewnowej powstaje z dorzeczy żyły głównej dolnej lub innych żył, takich jak żyły narządów płciowych lub biodrowe. Przerzuty odległe występują często już w momencie diagnozy lub w niedługim czasie po rozpoznaniu choroby. Najczęściej ten typ mięsaka tworzy przerzuty w wątrobie, rzadziej w płucach.

U około 20% mięsaków nie można wskazać ich pochodzenia histologicznego i są one klasyfikowane jako mięsaki niezróżnicowane (*undifferentiated sarcomas*). W tej grupie dominuje tzw. niezróżnicowany mięsak pleomorficzny (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*), także często określany dawną nazwą: złośliwy włóknisty mięsak histiocytarny (*malignant fibrous histiocytoma*, MFH). Występuje on głównie u mężczyzn rasy białej. Jest najczęstszym mięsakiem, który rozwija się w obszarach poddanych wcześniej działaniu promieniowania jonizującego (także w ramach radioterapii)<sup>(7)</sup>.

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor*) wywodzi się z komórek onerwia o wysokim stopniu złośliwości. Występuje często u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (choroba von Recklinghausena), a rzadziej rozwija się w miejscach poddanych wcześniej działaniu promieniowania<sup>(7)</sup>. Najczęstsza lokalizacja w jamie brzusznej i miednicy to odcinek przykręgosłupowy przestrzeni zaotrzewnowej.

In approximately 20% of sarcomas, their histological origin cannot be identified, and hence they are classified as undifferentiated sarcomas. Undifferentiated pleomorphic sarcoma, also previously called malignant fibrous histiocytoma (MFH), prevails in this group. It is usually detected in white males. This is the most common sarcoma and develops in previously irradiated regions (also after radiotherapy)<sup>(7)</sup>.

Malignant peripheral nerve sheath tumor derives from perineurial cells and is characterized by high grade. It is common in patients with neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen's disease), and sometimes develops in previously irradiated regions<sup>(7)</sup>. In the abdominal cavity and pelvis, it is typically found in the paraspinal region of the retroperitoneum. Morphologically, these tumors assume a prolonged form along the involved nerve. They are biologically highly aggressive and characterized by a high local recurrence rate (60%), a high distant metastasis rate and short survival after diagnosis.

## TREATMENT

Due to the relative rare occurrence of these tumors and complexity of their treatment, patients should be treated only in cancer centers offering a multidisciplinary approach. Moreover, such centers have appropriate experience, enabling rapid, effective and individualized treatment planning<sup>(2)</sup>.

It is important to precisely assess the tumor's anatomic location and biological aggressiveness. With this information available, one is able to select appropriate treatment

	<b>Występowanie przerzutów odległych</b> <i>Distant metastases</i>	<b>Występowanie wznowy miejscowej</b> <i>Local recurrence</i>	<b>Brzeg</b> <i>Margin</i>	<b>Morfologia</b> <i>Morphology</i>	<b>Lokalizacja zewnątrzotrzewnowa</b> <i>Extraperitoneal location</i>
<b>Dobrze zróżnicowany tłuszczakomięsak</b> <i>Well-differentiated liposarcoma</i>	Bardzo rzadko <i>Very rarely</i>	Bardzo często <i>Very often</i>	Dobrze odgraniczony <i>Well-delineated</i>	Najczęściej pojedynczy guz <i>Usually isolated tumor</i>	Często <i>Often</i>
<b>Śluzowaty i okrągłokomórkowy tłuszczakomięsak</b> <i>Myxoid or round cell liposarcoma</i>	30%	Bardzo często <i>Very often</i>	Dobrze odgraniczony <i>Well-delineated</i>	Wieloguzkowy <i>Multinodular</i>	Rzadko <i>Rarely</i>
<b>Odróżnicowany tłuszczakomięsak</b> <i>Dedifferentiated liposarcoma</i>	20%	Bardzo często <i>Very often</i>	Często naciekający <i>Often infiltrative</i>	Najczęściej wieloguzkowy, współistnienie obszarów dobrze zróżnicowanych i odróżnicowanych <i>Usually multinodular, coexisting well-differentiated and dedifferentiated areas</i>	Często <i>Often</i>
<b>Wielopostaciowy tłuszczakomięsak</b> <i>Pleomorphic liposarcoma</i>	50%	Bardzo często <i>Very often</i>	Często naciekający <i>Often infiltrative</i>	Wielogniskowy <i>Multifocal</i>	Rzadko <i>Rarely</i>

Tab. 1. Charakterystyka podtypów histologicznych tłuszczakomięsaka<sup>(6,7)</sup>  
Tab. 1. Characteristics of histological subtypes of liposarcoma<sup>(6,7)</sup>

Morfologicznie guzy te układają się w wydłużoną formę wzdłuż zajętego nerwu. Biologicznie charakteryzują się dużą agresywnością, wysokim odsetkiem wznów miejscowych (60%), wysokim odsetkiem występowania przerzutów odległych oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania.

## LECZENIE

Z uwagi na względną rzadkość występowania tych nowotworów i złożoność ich leczenia pacjenci powinni być leczeni wyłącznie w ośrodkach onkologicznych zapewniających wielospecjalistyczne podejście. Ponadto ośrodki te dysponują odpowiednim doświadczeniem, co pozwala na szybkie i efektywne opracowanie zindywidualizowanego planu leczenia<sup>(2)</sup>.

Należy dokładnie określić anatomiczne umiejscowienie guza oraz biologiczną agresywność nowotworu. Dysponując tymi informacjami, można wybrać metodę leczenia, która zapewnia największe prawdopodobieństwo resekcji guza przy jak najmniejszej utracie jakości życia pacjenta. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w zależności od sytuacji klinicznej zalecają leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne z radioterapią śródoperacyjną lub bez niej bądź neoadiuwantową chemioterapię. Po resekcji w przypadku nieradykalnego mikroskopowo marginesu (R1) należy rozważyć poopercyjną radioterapię. W przypadku resekcji R0 (radykalnej) radioterapia adiuwantowa nie jest zalecana.

Zabieg resekcyjny (radykalny) pozostaje podstawową metodą leczenia u pacjentów w zaawansowaniu regionalnym bez obecności przerzutów odległych. Tylko doszczętne wycięcie guza może zapewnić długoterminowe przeżycie, a nawet całkowite wyleczenie. Niestety duży rozmiar większości guzów zaotrzewnowych w momencie rozpoznania, często połączony z naciekaniami sąsiednich struktur lub wysiewem wewnątrzbrzusznym, czyni ten cel (tj. resekcję R0) trudnym do osiągnięcia<sup>(8)</sup>. Resekcja *en bloc* (resekcja blokowa guza wraz z zajęтыми narządami) przyległych struktur może pozwolić na osiągnięcie szerokiego, wolnego od nacieku nowotworowego marginesu. W przypadku mięsaków zaotrzewnowych najczęstsze usuwane wraz z guzem narządy to nerka, fragment okrężnicy, śledziona, ogon trzustki i ewentualnie mięśnie tylnej ściany jamy brzusznej<sup>(8)</sup>. Nacieki naczyń, takich jak żyła główna dolna, aorta, naczynia nerkowe, wymaga wykonania specjalistycznych zabiegów rekonstrukcyjnych, niemniej nie zawsze są one technicznie możliwe lub medycznie zasadne.

Rutynowe wycięcie regionalnego układu chłonnego jest niepotrzebne z powodu rzadkości przerzutowania do węzłów chłonnych.

Uzyskanie dobrego wyniku leczenia wymaga od chirurga jak najlepszej ekspozycji pola, dokładnej znajomości anatomii dolnego piętra jamy brzusznej i miednicy, doświadczenia w uwalnianiu zrostów jelitowych

that will offer the highest probability of tumor resection with the lowest possible decline in the quality of life. The guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommend surgery, surgery with or without intraoperative radiotherapy, or neoadjuvant chemotherapy, depending on the clinical situation. In the case of microscopically non-radical margins (R1), postoperative radiotherapy should be considered. When resection has been radical (R0), adjuvant radiotherapy is not recommended.

Radical resection remains the primary treatment method in patients with advanced regional disease without distant metastases. Only radical resection offers long-term survival and even complete recovery. Unfortunately, large sizes of retroperitoneal tumors at diagnosis, often combined with infiltration of adjacent structures or intra-abdominal dissemination, make this goal (i.e. R0 resection) difficult to attain<sup>(8)</sup>. *En bloc* resection (resection of a tumor together with affected organs) of adjacent structures may allow one to obtain a broad and infiltration-free margin. As for retroperitoneal sarcomas, the most common structures removed together with the tumor are: a kidney, section of the colon, the spleen, the tail of the pancreas and possibly posterior abdominal muscles<sup>(8)</sup>. Infiltration of vessels, such as the inferior vena cava, aorta, or renal vessels, requires specialist reconstruction which, however, is not always technically possible or medically justified.

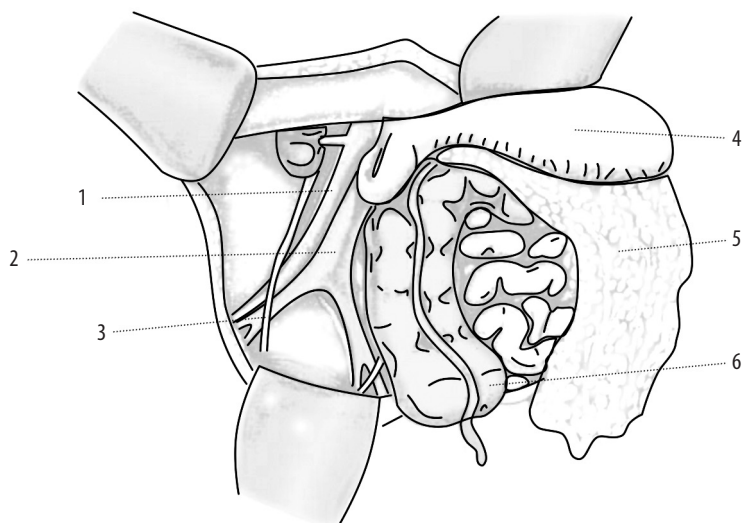
Routine excision of the regional lymph nodes is not necessary due to the rare occurrence of nodal metastases.

Factors affecting good treatment outcomes are the best possible surgical field exposure, surgeon's precise knowledge of the low abdominal and pelvic anatomy, surgeon's experience in releasing intestinal adhesions and ability to perform vascular reconstruction procedures. The patient should be placed in the supine position enabling access to both the pelvis and the upper quadrants of the abdominal cavity. After opening the abdominal cavity with a broad midline incision, the organs are assessed in search for dissemination (metastases). The tumor itself and its relationship with the adjacent critical organs, the infiltration of which may preclude resection, are also evaluated.

If slight nodular dissemination is observed in the peritoneal cavity, samples for a histopathological examination should be collected to confirm the diagnosis and initiate a targeted therapy. Olaratumab is a novel monoclonal antibody that blocks PDGFR- $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ ). Guidelines recommend combined treatment with doxorubicin in the case of these tumors, which bind with anthracycline<sup>(9)</sup>. Pazopanib, a tyrosine kinase inhibitor, is described in guidelines as a drug for palliative treatment in patients with inoperable or metastasizing sarcoma, excluding liposarcoma<sup>(9)</sup>.

The retroperitoneum is accessed through the transperitoneal and retroperitoneal approaches. The surgical maneuvers aiming to facilitate access to and assessment of





Ryc. 1. Manewr Cattella i Braascha; 1 – żyła główna dolna, 2 – aorta, 3 – moczowód prawy, 4 – żołądek, 5 – sieć większa, 6 – kątnica  
 Fig. 1. Cattell–Braasch maneuver; 1 – inferior vena cava, 2 – aorta, 3 – right ureter, 4 – stomach, 5 – greater omentum, 6 – cecum

oraz ewentualnych rekonstrukcji naczyniowych. Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, umożliwiającej dościslenie zarówno do miednicy, jak i górnego piętra jamy brzusznej. Po otwarciu jamy brzusznej z szerokiego cięcia pośrodkowego wykonuje się dokładną ocenę narządów w poszukiwaniu rozsiewu (przerzutów) oraz ocenę samego guza i jego relacji w stosunku do sąsiadujących narządów krytycznych, których naciekanie może uniemożliwić resekcję.

Jeśli po otwarciu jamy brzusznej stwierdzi się drobnoguzkowy wysiew w jamie otrzewnej, należy pobrać wycinki do badania histopatologicznego, aby potwierdzić diagnozę i umożliwić rozpoczęcie terapii celowanej. Olaratumab jest nowym monoklonalnym przeciwciałem, które blokuje PDGFR- $\alpha$  (*platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$* ). Wytyczne zalecają leczenie skojarzone z doksorubicyną w tych guzach, z którymi wiąże się antracyklina<sup>(9)</sup>. Pazopanib, inhibitor kinazy tyrozynowej, w wytycznych wskazany jest jako lek w terapii paliatywnej dla pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym mięsakiem, z wyjątkiem podtypu tłuszczakomięsaka<sup>(9)</sup>.

Dojście chirurgiczne do przestrzeni zaotrzewnowej wykorzystuje zarówno dostęp przezotrzewnowy, jak i zaotrzewnowy. Stosowanymi manewrami chirurgicznymi, mającymi na celu ułatwienie dojścia i ocenę patologii w przestrzeni zaotrzewnowej, są manewry Cattella i Braascha oraz Mattox (ryc. 1 i 2). Pierwszy stosowany jest do uwidocznienia przestrzeni zaotrzewnowej po stronie prawej. Polega na nacięciu otrzewnej ściennej (linii Toldt) wzdłuż kątnicy, okrężnicy wstępującej i zagięcia wątrobowego, nacięciu otrzewnej wzdłuż bocznego brzegu dwunastnicy (manewr Kochera) oraz przesunięciu przyśrodkowo wyżej wymienionych struktur, co pozwala uwidocznić przestrzeń zaotrzewnową po stronie prawej. Drugi manewr to manewr Mattox, stosowany w celu

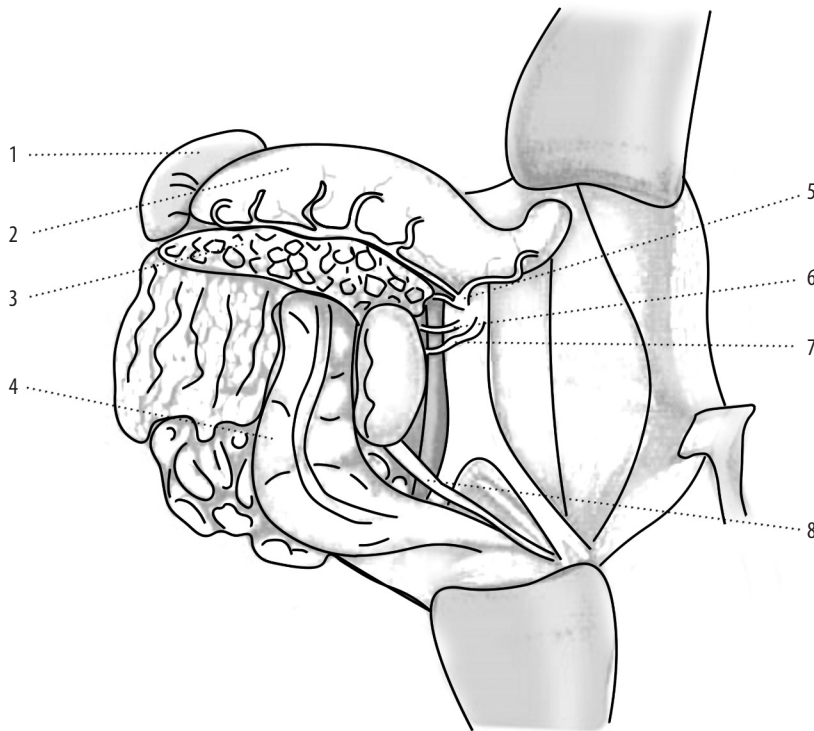
retroperitoneal pathology include the Cattell–Braasch and Mattox methods (Figs. 1 and 2). The former technique is used for visualization of the right retroperitoneum. It consists in an incision in the parietal peritoneum (the line of Toldt) along the caecum, ascending colon and hepatic flexure, a peritoneal incision along the lateral edge of the duodenum (Kocher's maneuver) and midline displacement of these structures, enabling the visualization of the right side of the retroperitoneum. The latter maneuver, called Mattox technique, is used to reach the left-sided structures. The consecutive stages of this technique involve: an incision in the parietal peritoneum (the line of Toldt) along the splenic flexure, descending colon and sigmoid colon, mobilization of the spleen, tail of the pancreas, stomach and the left segment of the colon, and midline displacement of these structures, enabling the visualization of the left side of the retroperitoneum.

If needed, specialist surgeons (e.g. a vascular surgeon or urological surgeon) should be consulted prior to the surgery to establish an interdisciplinary surgical team (certain patients may require additional procedures, e.g. ureteral splinting, ureterocutaneostomy, and vascular reconstruction).

In most patients with diagnosed retroperitoneal sarcomas, non-radical (debulking) surgeries should not be performed as this does not improve survival compared with patients who do not undergo a surgery<sup>(10)</sup>. However, in some patients with low-grade liposarcoma, cytoreduction may improve survival and relieve disease symptoms<sup>(11)</sup>.

## FAILURES

Local recurrence is the main cause of treatment failure in patients operated for retroperitoneal sarcoma. It is usually caused by insufficient microscopic radicality or



Ryc. 2. Manewr Mattoxa; 1 – śledziona, 2 – żołądek, 3 – trzustka, tylna powierzchnia, 4 – okrężnica esowata, 5 – pień trzewny, 6 – tętnica kręzkowa górna, 7 – tętnica nerkowa lewa, 8 – moczowód lewy

Fig. 2. Mattox maneuver; 1 – spleen, 2 – stomach, 3 – pancreas, the posterior aspect, 4 – sigmoid colon, 5 – celiac artery, 6 – superior mesenteric artery, 7 – left renal artery, 8 – left ureter

oceny struktur po stronie lewej. Kolejne etapy manewru to nacięcie otrzewnej ściennej (linii Toldt) wzdłuż zagięcia śledzionowego, okrężnicy zstępującej i esicy, mobilizacja śledziony, ogona trzustki, żołądka i lewej części okrężnicy oraz przesunięcie przyśrodkowo wyżej wymienionych struktur, co umożliwi uwidocznienie przestrzeni zaotrzewnowej po stronie lewej.

W razie potrzeby zaleca się konsultację ze specjalistami zabiegowymi (np. chirurgii naczyniowej, urologii) przed operacją w celu zabezpieczenia interdyscyplinarnego zespołu chirurgicznego (u niektórych pacjentów mogą być potrzebne dodatkowe procedury, np. szynowanie moczowodu, wyłonienie przetoki moczowodowo-skrónej, rekonstrukcje naczyniowe).

W przypadku większości pacjentów, u których rozpoznano mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej, nie należy wykonywać operacji niedoszczętnych (cytoredukcyjnych), ponieważ nie wydłuża to czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami niepoddanymi operacji<sup>(10)</sup>. Jednak w przypadku niektórych pacjentów z rozpoznaniem tłuszczakomięsaka o niskim stopniu złośliwości cytoredukcja może poprawić przeżycie i złagodzić objawy choroby<sup>(11)</sup>.

## NIEPOWODZENIA

Wznowa miejscowa jest główną przyczyną niepowodzenia leczenia chorych na mięsaki przestrzeni

multifokal tumor growth<sup>(12)</sup>. In cases of relapse, repeated tumor resection should always be considered, with the same planning techniques as in the primary lesion, but with greater attention paid to pre- and possibly also post-operative treatment.

## CONCLUSION

In patients with RSTs, it is significant to determine treatment goals and therapeutic possibilities (radical resection vs. palliative treatment) as well as to estimate predicted oncological outcomes. Even in experienced centers, these surgeries are technically challenging and carry a high risk of complications. Retroperitoneal sarcomas are characterized by high rates of local recurrence (50–60%) and distant metastases (30–40%). Owing to rare occurrence of these cancers and complexity of treatment, the best outcomes can be offered by multidisciplinary teams of doctors in specialist centers.

## Conflict of interest

None.

zaotrzewnowych poddanych operacji. Jej przyczynę stanowi najczęściej niedostateczna doszczętność mikroskopowa albo wieloogniskowy wzrost guza<sup>(12)</sup>. W przypadku rozpoznania nawrotu zawsze należy rozważyć ponowne wycięcie guza nawrotowego, stosując podobne zasady planowania leczenia jak w przypadku zmiany pierwotnej, jednak z większym udziałem leczenia przed- i ewentualnie pooperacyjnego.

## PODSUMOWANIE

W przypadku pacjentów z ZMTM bardzo ważne jest ustalenie celów i możliwości leczenia (radykałna resekcja vs leczenie paliatywne) oraz przewidywanego wyniku onkologicznego. Nawet w doświadczonych ośrodkach są to operacje wymagające technicznie oraz obciążone dużym ryzykiem powikłań. Mięśniaki zaotrzewnowe charakteryzują się dużym odsetkiem wystąpienia nawrotów miejscowych (50–60%), przerzutów odległych (30–40%). Ze względu na rzadkie występowanie tych nowotworów i złożoność leczenia najlepsze wyniki leczenia mogą zostać zapewnione przez zespół wielospecjalistyczny w specjalistycznych ośrodkach.

### Konflikt interesów

Brak.

## Piśmiennictwo / References

1. Raut CP, Pisters PW: Retroperitoneal sarcomas: combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol* 2006; 94: 81–87.
2. Toulmonde M, Bonvalot S, Méus P et al.; French Sarcoma Group: Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014; 25: 735–742.
3. Malawer M, Sugarbaker PH (eds.): *Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. Kluwer Academic Publishers, New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow 2004.
4. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S et al.; French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group: Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92: 359–368.
5. Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the *AJCC Cancer Staging Manual* and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471–1474.
6. Levy AD, Manning MA, Al-Refaie WB et al.: Soft-tissue sarcomas of the abdomen and pelvis: radiologic-pathologic features, Part 1 – Common sarcomas: *From the Radiologic Pathology Archives*. *Radiographics* 2017; 37: 462–483.
7. Levy AD, Manning MA, Miettinen MM: Soft-tissue sarcomas of the abdomen and pelvis: radiologic-pathologic features, Part 2 – Uncommon sarcomas. *Radiographics* 2017; 37: 797–812.
8. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM et al.: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355–365.
9. Soft Tissue Sarcoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>), 2018. Version 2.2018 – March 27, 2018.
10. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN et al.: Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005; 104: 669–675.
11. Shibata D, Lewis JJ, Leung DH et al.: Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Surg* 2001; 193: 373–379.
12. Gyorki DE, Brennan MF: Management of recurrent retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2014; 109: 53–59.

Dorota Suszczyk<sup>1</sup>, Anna Pawłowska<sup>1</sup>, Karolina Okła<sup>1</sup>,  
Klaudia Parafiniuk<sup>1,2</sup>, Grzegorz Polak<sup>3</sup>, Jan Kotarski<sup>3</sup>, Iwona Wertel<sup>1,3</sup>

Received: 09.08.2018

Accepted: 12.11.2018

Published: 30.11.2018

## Rola wybranych populacji komórek układu immunologicznego w patogenezie endometriozy

### The role of selected populations of immune cells in the pathogenesis of endometriosis

<sup>1</sup> Pracownia Immunologii Nowotworów, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>2</sup> Studenckie koło naukowe przy I Katedrze i Klinice Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>3</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Iwona Wertel, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

<sup>1</sup> Tumor Immunology Laboratory, 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>2</sup> Students' Scientific Association, 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>3</sup> 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Associate Professor Iwona Wertel, MD, PhD, 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Staszica 16, 20-081 Lublin, Poland

#### Streszczenie

Endometrioza diagnozowana jest u około 5–10% kobiet w wieku rozrodczym i charakteryzuje się występowaniem tkanki endometrium poza jamą macicy. Przemieszczone komórki endometrium mają zdolność naciekania okolicznych tkanek i odległych narządów, co prowadzi do ich dysfunkcji. Pomimo licznych badań nad patogenезą endometriozy nie udało się jednoznacznie wyjaśnić jej przyczyny. Czynniki predysponującymi do rozwoju choroby są: hiperestrogenizm, wady rozwojowe macicy, wczesna *menarche*, krótkie cykle miesięczkowe z długimi i obfitymi krwawieniami. U chorych na endometriozę wykazano zaburzenia w ilości i funkcjonowaniu komórek układu immunologicznego, a także obecność czynników warunkujących przetrwanie komórek endometrium, ich implantację i proliferację. Zaburzenia dotyczą aktywności makrofagów, komórek NK, limfocytów cytotoksycznych i komórek dendrytycznych – zarówno we krwi obwodowej, jak i w płynie otrzewnowym. Komórki te są odpowiedzialne za usuwanie erytrocytów, elementów morfotycznych krwi miesięczkowej i komórek ulegających apoptozie. Najnowsze badania wskazują ponadto na obecność i zmiany w aktywności limfocytów T regulatorowych oraz komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej u pacjentek z endometriozą. Nadal jednak nie wiadomo, czy zaburzenia funkcji wspomnianych populacji komórek powodują rozwój endometriozy, czy też są wynikiem rozrostu ektopowego endometrium. Według najnowszych doniesień ogniska endometriozy mogą być prekursorami endometrioidalnego lub jasnokomórkowego raka jajnika. Dokładne poznanie mechanizmów zaburzeń związanych z wymienionymi populacjami komórek może okazać się kluczowe dla wyłonienia pacjentek z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka jajnika z ognisk endometriozy i umożliwić odpowiednią profilaktykę. W artykule scharakteryzowano wybrane populacje komórek układu immunologicznego i opisano ich rolę w stymulowaniu implantacji, proliferacji i angiogenezy u chorych na endometriozę.

**Słowa kluczowe:** endometrioza, makrofagi, DCs, Treg, MDSCs

#### Abstract

Endometriosis is diagnosed in approximately 5–10% of women in their childbearing years and is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus. The translocated endometrial cells are able to infiltrate adjacent tissues and distant organs, leading to their dysfunction. Despite numerous studies on the pathogenesis of endometriosis, its etiology has not yet been clearly explained. Predisposing factors include hyperestrogenism, congenital uterine anomalies, early menarche, and short menstrual cycles with long and heavy bleeding. Disturbances in the number and function of immune cells as well as the presence of factors determining the survival, implantation and proliferation of endometrial cells have been shown in patients with endometriosis. The activity of both peripheral and peritoneal macrophages, NK cells, cytotoxic lymphocytes and dendritic cells is affected. These cells are responsible for eliminating erythrocytes, menstrual blood cells and cells undergoing apoptosis. Furthermore, the latest research indicates the presence and altered activity of regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells in patients with endometriosis. However, it is still not known whether dysfunctions of these cell populations induce endometriosis or whether they are a consequence of ectopic endometrial proliferation.

According to latest reports, endometrial foci may be precursors of endometrioid or clear-cell ovarian carcinoma. A thorough understanding of the mechanisms underlying the disorders associated with the above-mentioned cell populations may be crucial for identifying patients at increased risk of endometriosis-associated ovarian tumor and implementing appropriate preventive measures. The paper describes the role of selected immune cell populations in stimulating implantation, proliferation and angiogenesis in patients with endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, macrophages, DCs, Treg, MDSCs

## WSTĘP

**E**ndometrioza, czyli występowanie tkanki endometrium (zarówno gruczołów, jak i zrębu) poza jamą macicy, diagnozowana jest u 50–90% kobiet zgłaszających niespecyficzne dolegliwości bólowe okolicy podbrzusza, bolesne miesiączki, nieprawidłowe krwawienia i plamienia, bolesne współżycie czy bóle głowy. Ponadto endometriozę rozpoznaje się u 20–50% pacjentek mających problem z zajściem w ciążę, choroba ta może bowiem stanowić przyczynę niepłodności<sup>(1)</sup>.

Mimo postępu badań nad mechanizmami prowadzącymi do rozwoju endometriozy nie ustalono dotąd jej przyczyny. Najbardziej znana jest teoria zaproponowana w roku 1927 przez Sampsona – oparta na stwierdzeniu wstecznego transportu krwi miesiączkowej poprzez jajowody do jamy otrzewnej, a następnie implantacji przemieszczonych komórek endometrium – nie pozwala ona jednak na dokładne określenie przyczyny choroby. Nie wiadomo, dlaczego tylko u niektórych kobiet dochodzi do rozwoju endometriozy, podczas gdy zjawisko wstecznego miesiączkowania występuje u większości pacjentek w wieku rozrodczym, oraz jakie czynniki biorą udział w etiopatogenezie<sup>(2)</sup>.

Ciekawą teorią próbującą wyjaśnić przyczynę rozwoju endometriozy wydaje się teoria deficytu immunologicznego, zaproponowana przez Dmowski. U chorych na endometriozę w porównaniu z osobami zdrowymi zaobserwowano zmiany w ilości i aktywności wybranych populacji komórek układu immunologicznego (makrofagów, komórek NK – *natural killer*, limfocytów cytotoksycznych)<sup>(3)</sup>. W ostatnich latach u kobiet z endometriozą wykazano obecność i zaburzenia w funkcjonowaniu komórek o właściwościach immunosupresyjnych (limfocyty T regulatorowe, komórki dendrytyczne, komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej)<sup>(4–7)</sup>. Zmiany w ich aktywności ułatwiają przetrwanie oraz implantację komórek endometrium, które następnie zyskują zdolność naciekania okolicznych tkanek i odległych narządów, co prowadzi do ich dysfunkcji.

Najnowsze badania wskazują na możliwość transformacji endometriozy do złośliwego nowotworu jajnika (*ovarian cancer*, OC). Zwiększone ryzyko rozwoju endometrioidalnego i jasnokomórkowego OC z ognisk endometriozy dotyczy 0,7–1,6% pacjentek, u których choroba została wykryta w młodym wieku i u których występują związane z nią niepłodność i zmiany endometrialne na powierzchni jajnika<sup>(8–10)</sup>. Wśród czynników sprzyjających transformacji

## INTRODUCTION

**E**ndometriosis, i.e. the presence of endometrial tissue (both glands and stroma) outside the uterine cavity, is diagnosed in 50–90% of women reporting non-specific lower abdominal pain, painful periods, abnormal bleeding and staining as well as painful sexual intercourse and headaches. Furthermore, endometriosis is diagnosed in 20–50% of patients who have difficulty getting pregnant as the disease may cause infertility<sup>(1)</sup>.

Despite the progress in research on the mechanisms leading to endometriosis, its causes remain unknown. According to the best-known theory proposed by Sampson in 1927, endometriosis is due to the retrograde flow of menstrual blood via the fallopian tubes into the pelvic cavity during menstruation, followed by endometrial cell implantation. However, the theory does not precisely determine the cause of endometriosis. It is not known why only some women develop endometriosis despite the fact that retrograde menstruation occurs in most females in their reproductive age or which factors are involved in its pathogenesis<sup>(2)</sup>.

An interesting theory, according to which endometriosis is caused by immune deficiency, was proposed by Dmowski. Changes in the number and activity of selected immune cell populations (macrophages, NK cells, cytotoxic lymphocytes) have been observed in patients with endometriosis<sup>(3)</sup>. In recent years, the presence and functional disturbances of immunosuppressive cells (T regulatory cells, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells) have been reported in women with endometriosis<sup>(4–7)</sup>. Their altered activity promotes the survival and implantation of endometrial cells, which then gain the ability to infiltrate adjacent tissues and distant organs, leading to their dysfunction.

The latest research points to the possible malignant transformation of endometriosis into ovarian cancer (OC). About 0.7–1.6% of patients with endometriosis diagnosed at an early age, who develop endometriosis-related infertility and endometriotic lesions on the ovaries are at increased risk of endometriosis-related endometrioid and clear-cell OC<sup>(8–10)</sup>. Risk factors for malignant transformation include living in highly developed cities, stress and depression<sup>(11)</sup>. Although the precise mechanism underlying endometrial malignant transformation is still unknown, other important elements involved in the neoplastic process include oxidative stress, hyperestrogenism, genetic mutations, chronic inflammation, and the associated impaired response of immune cells<sup>(8–10)</sup>. It should be emphasized that

nowotworowej wymienia się ponadto życie w wysoko rozwiniętych miastach, stres oraz depresję<sup>(11)</sup>. Dokładny mechanizm transformacji endometriozy w raka nie został poznany, natomiast istotnymi elementami nowotworzenia są stres oksydacyjny, hiperestrogenizm, mutacje genetyczne, przewlekły stan zapalny i związana z nimi zaburzona odpowiedź komórek układu immunologicznego<sup>(8-10)</sup>. Należy podkreślić, że u chorych na endometriozę płyn otrzewnowy (*peritoneal fluid*, PF) nie tylko stanowi mikrośrodowisko sprzyjające proliferacji komórek endometrium i neoangiogenezie, lecz także istotnie wpływa na zahamowanie funkcji omawianych tu populacji komórek<sup>(12,13)</sup>.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszych danych dotyczących roli poszczególnych populacji komórek układu immunologicznego w rozwoju endometriozy oraz próba odpowiedzi na pytania: Dlaczego w niektórych przypadkach układ immunologiczny nie radzi sobie z eliminacją przemieszczonych komórek endometrium i pozwala na ich implantację? Czy ma to związek ze zmianami w układzie immunologicznym, które uniemożliwiają rozpoznanie i usuwanie komórek endometrium oraz ułatwiają ich adhezję?

## METODOLOGIA

Praca ma charakter przeglądu narracyjnego z uwzględnieniem literatury anglojęzycznej. W przeglądzie piśmiennictwa ujęto zarówno prace oryginalne, jak i pogładowe, w większości z trzech ostatnich lat, dotyczące roli wybranych populacji komórek układu immunologicznego w rozwoju endometriozy. Przeszukano bazy danych Medline/PubMed i Google Scholar, wykorzystując następujące słowa kluczowe: „endometrioza”, „makrofagi”, „DCs”, „Treg”, „MDSCs”.

## WYNIKI I OMÓWIENIE

### Ogólna charakterystyka makrofagów

Makrofagi stanowią najwyższy odsetek wśród komórek PF zdrowych kobiet. Rola makrofagów polega na usuwaniu – na drodze fagocytozy – komórek endometrium przemieszczonych do jamy otrzewnej. U chorych na endometriozę makrofagi charakteryzują się obniżoną ekspresją cząsteczki CD3 (*cluster of differentiation 3*) i aneksyny A2, co skutkuje redukcją zdolności do fagocytozy. Makrofagi PF aktywowane są przez czynnik NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) do produkcji cytokin prozapalnych: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . Przyczynia się to do rozwoju charakterystycznego dla endometriozy stanu zapalnego<sup>(14)</sup>. Inną funkcją makrofagów jest stymulacja angiogenezy poprzez produkcję VEGF (*vascular endothelial growth factor*) oraz IL-8, które stymulują tworzenie naczyń krwionośnych i ułatwiają przetrwanie wszczepów endometrialnych<sup>(15)</sup>. Najnowsze doniesienia podkreślają udział makrofagów w inicjowaniu endometriozy przez syntezę czynników RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage*

*peritoneal fluid* (PF) not only promotes endometrial cell proliferation, but also significantly suppresses the activity of the discussed cell populations in patients with endometriosis<sup>(12,13)</sup>.

The aim of the paper was to present latest data on the role of selected immune cell populations in the development of endometriosis as well as to attempt to answer the following questions: Why is it in some cases that the immune system cannot cope with the elimination of dislocated endometrial cells and allows for their implantation? Is this related to changes in the immune system that prevent recognition and elimination of endometrial cells and promote their adhesion?

## METHODS

This is a narrative review including English-language literature. The literature review includes both original and review papers, mostly from the last three years, on the role of selected immune cell populations in the development of endometriosis. Medline/PubMed and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “endometriosis”, “macrophages”, “DCs”, “Treg”, and “MDSCs.”

## RESULTS AND DISCUSSION

### General characteristics of macrophages

Macrophages are the dominant cells in the PF of healthy women. Their role is to eliminate endometrial cells translocated to the peritoneal cavity via phagocytosis. Patients with endometriosis present with macrophages exhibiting reduced CD3 (*cluster of differentiation 3*) and annexin A2 expression, which reduces their phagocytic capacity. Peritoneal macrophages are activated by NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) to produce proinflammatory cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . This contributes to inflammation typical of endometriosis<sup>(14)</sup>. Another function of macrophages is to stimulate angiogenesis by producing VEGF (*vascular endothelial growth factor*) and IL-8, both of which stimulate new blood vessel formation and promote the survival of endometrial implants<sup>(15)</sup>. The latest reports emphasize the role of macrophages in initiating endometriosis via RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) and IL-1-RA (*interleukin 1 receptor antagonist*) synthesis as well as STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) activation<sup>(14)</sup>. The role of macrophages in pain induction by infiltrating nerve fibers cannot be excluded. However, the mechanism has not been fully explained<sup>(16)</sup>.

### Characteristics of dendritic cells

Dendritic cells (DCs) are the most specialized antigen-presenting cells (APCs), which present antigens to T cells. DCs exhibit expression of stimulatory or inhibitory

colony-stimulating factor) oraz IL-1-RA (*interleukin 1 receptor antagonist*), jak również przez aktywację czynnika STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*)<sup>(14)</sup>. Nie można wykluczyć udziału makrofagów w indukowaniu bólu poprzez naciekanie okolicy włókien nerwowych. Mechanizm ten nie został jednak w pełni wyjaśniony<sup>(16)</sup>.

### Charakterystyka komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne (*dendritic cells*, DCs) należą do komórek najbardziej wyspecjalizowanych w prezentacji antygenów (*antigen-presenting cells*, APCs) limfocytom T. Wykazują ekspresję cząsteczek o działaniu pobudzającym lub hamującym, przez co modulują odpowiedź odpornościową ze strony limfocytów T i B. Wyodrębniono sześć subpopulacji DCs: mieloidalne (*myeloid dendritic cells*, mDCs), wśród których wyróżniono subpopulacje mDC1 i mDC2, plazmocytoidalne (*plasmacytoid dendritic cells*, pDCs), prekursorowe (pre-DCs), komórki pochodzenia monocytarnego (mo-DCs) i nieklasyczne monocyty<sup>(17)</sup>.

Do chwili obecnej nie poznano dokładnej roli DCs w patogenezie endometriozy. Badania na zwierzętach wykazały, że DCs stymulują angiogenezę, warunkującą odżywianie implantów i dalszy ich rozwój<sup>(14)</sup>. Co interesujące, dowiedziono, iż zjawisko to zachodzi na drodze podobnej jak w przypadku odżywiania guzów złośliwych. Spadek odsetka DCs w okolicy implantów skutkuje zmniejszeniem ich rozmiarów. Niedojrzałe DCs przejawiają większą aktywność proangiogenną niż komórki dojrzałe. Można zatem spekulować, że tworzenie naczyń krwionośnych w okolicy implantów endometrialnych zależy od akumulacji i aktywności niedojrzałych DCs<sup>(18)</sup>. Wertel i wsp. jako pierwsi wykazali obecność zarówno mieloidalnych, jak i limfoidalnych DCs w PF pacjentek z torbielą endometrialną jajnika<sup>(6)</sup>. Co interesujące, odsetek mDCs był wyższy w PF niż we krwi obwodowej, czego nie wykazano w przypadku limfoidalnych DCs. Odsetek mDCs w PF pacjentek z endometriozą okazał się wyższy od odsetka limfoidalnych DCs, podczas gdy odsetki we krwi obwodowej nie różniły się istotnie. Wykazano, że prezentacja antygenów przez niedojrzałe DCs indukuje apoptozę limfocytów T lub różnicowanie limfocytów T regulatorowych (Treg)<sup>(5,6)</sup>.

Ponadto DCs produkują liczne cytokiny, m.in. IL-10 i IL-27. Interleukina 27 hamuje różnicowanie limfocytów T efektorowych, natomiast nasila różnicowanie komórek Treg FoxP3<sup>+</sup> i Tr1. IL-10 jest cytokiną o właściwościach przeciwzapalnych. Hamuje aktywację DCs, a także obniża produkcję IL-12 i ekspresję cząsteczek kostymulujących, co może się przyczyniać do zahamowania pierwotnej odpowiedzi komórek T w stosunku do przemieszczonych komórek endometrium. Zarówno IL-10, jak i IL-27 indukują immunosupresję na drodze szlaku sygnałowego STAT3. Co więcej, cytokiny aktywujące przesyłanie sygnałów za pośrednictwem szlaku STAT3 stymulują różnicowanie tolerogennych DCs<sup>(19)</sup>. Zaburzenia w zakresie prezentacji antygenów endometrium przez niedojrzałe DCs mogą

molekuły, thereby modulating T- and B-cell-mediated immune responses. Six DC subpopulations have been distinguished: myeloid dendritic cells (mDCs), including mDC1 and mDC2 subpopulations; plasmacytoid dendritic cells (pDCs), DC precursors (pre-DCs), monocyte-derived dendritic cells (Mo-DCs), and nonclassical monocytes<sup>(17)</sup>.

The exact role of DCs in the pathogenesis of endometriosis remains unknown. Animal studies have shown that DCs stimulate angiogenesis as well as are necessary for nutrition and further development of implants<sup>(14)</sup>. Interestingly, it was demonstrated that the mechanism of this phenomenon is similar to that seen in the nutrition of malignant tumors. A drop in DC counts around implants correlates with their reduced size. Immature DCs show greater proangiogenic activity compared to their mature counterparts. Therefore, it may be speculated that the formation of new blood vessels around endometriotic implants depends upon accumulation and activation of immature DCs<sup>(18)</sup>. Wertel et al. were the first to show the presence of both myeloid and lymphoid DCs in the PF in patients with endometrial ovarian cyst<sup>(6)</sup>. Interestingly, the percentage of mDCs was higher in the PF than in the peripheral blood, which was not shown for lymphoid DCs. The PF levels of mDCs in patients with endometriosis were higher compared to lymphoid DCs, while no significant differences were found for peripheral blood. It was demonstrated that antigen presentation by immature DCs induces T cell apoptosis or regulatory T cell (Treg) differentiation<sup>(5,6)</sup>.

Furthermore, DCs produce multiple cytokines, such as IL-10 and IL-27. Interleukin 27 inhibits effector T cell differentiation, but increases FoxP3<sup>+</sup> Treg and Tr1 differentiation. IL-10 is a cytokine with anti-inflammatory properties. It inhibits DC activation as well as reduces the production of IL-12 and co-stimulatory molecules, which may contribute to the inhibition of primary T cell response to displaced endometrial cells. Both IL-10 and IL-27 induce STAT3-mediated immunosuppression. Furthermore, cytokines that activate signaling through STAT3 stimulate tolerogenic DC differentiation<sup>(19)</sup>. Impaired presentation of endometrial antigens by immature DCs may affect endometrial cell elimination, thereby promoting their survival and further implantation in the peritoneal cavity.

### T cell subpopulations in patients with endometriosis

Numerous studies have shown impaired lymphocyte activity in patients with endometriosis<sup>(4,14)</sup>. Changes in the population of T helper (CD4<sup>+</sup>) cells (Th), both Th1 and Th2, are particularly noteworthy. Differentiation of individual populations depends on the type of cytokines present in the microenvironment, the levels of which are altered in women with endometriosis. Elevated IL-10 levels, reduced IFN- $\gamma$  (interferon gamma) levels and increased IL-4/IFN- $\gamma$  ratio are found in the PF. Changes in the secretion of the above-mentioned cytokines result in Th2 dominance in the PF,

wpływać negatywnie na proces eliminacji komórek endometrialnych, przyczyniając się do ich przeżycia i dalszej implantacji w obrębie jamy otrzewnej.

### Subpopulacje limfocytów T u chorych na endometriozę

W licznych badaniach wykazano zaburzenia w aktywności limfocytów u chorych na endometriozę<sup>(4,14)</sup>. Na uwagę zasługują zmiany w populacji limfocytów pomocniczych (Th) o fenotypie CD4<sup>+</sup>, zarówno Th1, jak i Th2. Różnicowanie poszczególnych subpopulacji jest uzależnione od rodzaju cytokin obecnych w mikrośrodkowisku, których stężenie zmienia się u kobiet z endometriozą. W PF wykrywa się podwyższone stężenie IL-10, obniżone stężenie IFN- $\gamma$  (*interferon gamma*) i podwyższony stosunek IL-4/IFN- $\gamma$ . Zmiany w sekrecji wymienionych cytokin powodują przewagę komórek Th2 w PF, z kolei we krwi dominują komórki Th1<sup>(14)</sup>. Komórki Th1 odpowiadają za indukowanie odpowiedzi typu komórkowego, a Th2 są regulatorami odpowiedzi humoralnej.

U chorych na endometriozę wykazano też obecność i podwyższony w porównaniu z kobietami zdrowymi odsetek limfocytów T regulatorowych. W zależności od fenotypu i funkcji wśród Treg wyodrębniono trzy subpopulacje: CD45RA<sup>+</sup>FoxP3<sup>low</sup> spoczynkowe Treg (rTreg), CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>high</sup> efektorowe Treg (eTreg) oraz uwalniające cytokiny CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>low</sup> non-Treg (non-Treg)<sup>(4)</sup>. Limfocyty Treg pełnią funkcję regulacyjną w procesach immunologicznych i rozwoju tolerancji – poprzez aktywną supresję makrofagów, limfocytów T i B, DCs oraz komórek NK<sup>(5)</sup>. Odgrywają ważną rolę w etiopatogenezie chorób nowotworowych i autoimmunologicznych. Należy podkreślić, że według niektórych autorów endometrioza jest chorobą z autoagresji<sup>(3)</sup>. Hanada i wsp. wykazali wyższy odsetek rTreg i eTreg w PF u chorych na endometriozę w porównaniu z kobietami zdrowymi, czego nie zaobserwowano we krwi obwodowej<sup>(4)</sup>. Ani we krwi obwodowej, ani w PF odsetki komórek non-Treg nie różniły się istotnie. Ponadto nie wykazano korelacji między odsetkami eTreg i rTreg a stopniem zaawansowania endometriozy.

Regulowanie aktywności limfocytów T efektorowych przez Treg może się odbywać na drodze dwóch mechanizmów: poprzez bezpośredni kontakt między komórkami albo za pośrednictwem wydzielanych czynników TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta 1*), IL-10 i IL-35. TGF- $\beta$  wydzielany w postaci nieaktywnej – LAP (*latency-associated peptide*) indukuje różnicowanie FoxP3<sup>+</sup> Treg. To ważny regulator ich proliferacji, różnicowania i apoptozy. Stężenie TGF- $\beta$  w PF chorych na endometriozę jest podwyższone<sup>(4,20)</sup>.

U chorych na endometriozę wykazano także obecność komórek Th17, które stanowią subpopulację limfocytów CD4<sup>+</sup>, produkujących IL-17A – cytokinę o charakterze prozapalnym. Odnotowano wyższy odsetek komórek Th17 w PF w porównaniu z krwią obwodową pacjentek z endometriozą. Wysokie stężenie IL-17 w PF stymuluje

while Th1 cells predominate in the blood<sup>(14)</sup>. Th1 cells are responsible for inducing cellular responses, while Th2 cells regulate humoral responses.

Also, higher counts of T regulatory cells were shown in patients with endometriosis compared to healthy women. Depending on the phenotype and function, three Treg subpopulations have been distinguished: CD45RA<sup>+</sup>FoxP3<sup>low</sup> resting (rTreg), CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>high</sup> effector Treg (eTreg), and cytokine-secreting CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>low</sup> non-Treg (non-Treg)<sup>(4)</sup>.

Treg lymphocytes play a regulatory role in immune processes and tolerance development – via active suppression of macrophages, T and B cells, DCs and NK cells<sup>(5)</sup>. They play an important role in the etiopathogenesis of neoplastic and autoimmune diseases. It should be emphasized that some authors classify endometriosis as an autoaggressive disease<sup>(3)</sup>. Hanada et al. showed high proportions of rTregs and eTregs in the PF in patients with endometriosis compared to healthy women, which was not demonstrated for the peripheral blood<sup>(4)</sup>. There were no significant differences in non-Tregs between peripheral blood and PF. Furthermore, no correlation was demonstrated between eTregs/rTregs and the stage of endometriosis.

Treg-mediated regulation of T effector cells may involve two mechanisms: direct contact between cells or via secreted TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta 1), IL-10 and IL-35. TGF- $\beta$ , which is secreted in an inactive form known as the latency-associated peptide (LAP), induces FoxP3<sup>+</sup> Treg differentiation. This is an important regulator of their proliferation, differentiation and apoptosis. PF levels of TGF- $\beta$  are elevated in patients with endometriosis<sup>(4,20)</sup>.

Furthermore, the presence of Th17 cells, which are a CD4<sup>+</sup> lymphocyte subpopulation producing a proinflammatory IL-17A cytokine, was shown in patients with endometriosis. Higher counts of Th17 cells were detected in the PF vs. peripheral blood in patients with endometriosis. High PF levels of IL-17 stimulate proliferation, invasion and adhesion of endometrial cells. Furthermore, IL-17 stimulates angiogenesis and increases peritoneal inflammation<sup>(21,22)</sup>. Recent studies have shown the ability of Th17 cells to secrete IL-10, an anti-inflammatory cytokine. Its increased synthesis was observed in advanced endometriosis, which, as suggested by authors, may contribute to the induction of immune tolerance of endometriotic implants<sup>(22)</sup>.

Although an increased percentage of CD8<sup>+</sup> cells was reported in patients with endometriosis, they exhibit impaired cytotoxic activity, thereby allowing for implant growth and disease progression<sup>(14)</sup>.

### Characteristics of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)

Patients with endometriosis have been shown to present with increased levels of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)<sup>(7)</sup>. MDSCs are a heterogeneous population of immature myeloid cells including DCs, macrophages and



proliferaację, inwazję i adhezję komórek endometrialnych. Ponadto IL-17 stymuluje angiogenezę oraz nasila stan zapalny w środowisku jamy otrzewnej<sup>(21,22)</sup>. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały zdolność komórek Th17 do wydzielania IL-10, cytokiny o właściwościach przeciwzapalnych. Jej synteza była bardziej nasiloną w zaawansowanych stadiach endometriozy, co – jak sugerują autorzy – może się przyczyniać do indukcji tolerancji immunologicznej w stosunku do implantów endometrialnych<sup>(22)</sup>.

Mimo że u chorych na endometriozę wykrywa się podwyższony odsetek komórek o fenotypie CD8<sup>+</sup>, wykazują one zaburzenia aktywności cytotoksycznej, co umożliwia rozwój implantów i progresję choroby<sup>(14)</sup>.

### Charakterystyka komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej (MDSCs)

U pacjentek z endometriozą wykazano obecność i podwyższony odsetek komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSCs)<sup>(7)</sup>. MDSCs stanowią heterogenną populację niedojrzałych komórek mieloidalnych, do której należą DC, makrofagi i granulocyty w różnym stadium różnicowania. Wyróżniono trzy główne subpopulacje MDSCs: monocytarną (M-MDSCs), polimorfonuklearną (PMN-MDSCs) oraz promielocytarną/niedojrzałą (eMDSCs).

Choć opisano wiele markerów powierzchniowych MDSCs, ich profil wydaje się różnić w poszczególnych jednostkach chorobowych. Do oceny fenotypu ludzkich MDSCs wykorzystuje się różne kombinacje przeciwciał monoklonalnych (mAbs) skierowanych przeciwko antygenom CD33, CD11b, CD14, CD15, HLA-DR, Lin (CD3/14/15/19/56)<sup>(23)</sup>. Poszczególne subpopulacje MDSCs wykazują zarówno specyficzne, jak i niespecyficzne mechanizmy regulujące odpowiedź immunologiczną i są zdolne do opóźnienia funkcji limfocytów T, choć angażują do tego odmiennie mechanizmy: wytwarzanie reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS) i arginazy 1 (ARG1) w przypadku PMN-MDSCs oraz tlenku azotu (NO) i ARG1 w przypadku M-MDSCs. Efektem ich działania jest hamowanie aktywności limfocytów T cytotoksycznych, DCs, makrofagów, komórek NK i NKT (*natural killer T*). MDSCs pobudzają aktywność supresyjnych limfocytów Treg. Uważa się, iż mogą odgrywać istotną rolę w indukowaniu immunosupresji oraz modulacji odpowiedzi T-komórkowej<sup>(24,25)</sup>. Najnowsze doniesienia potwierdzają rolę MDSCs w stymulacji angiogenezy<sup>(26)</sup>.

Chen i wsp. wykazali podwyższony odsetek M-MDSCs zarówno we krwi obwodowej, jak i w PF chorych na endometriozę w porównaniu z grupą kobiet zdrowych<sup>(7)</sup>. Dowiedli też, że M-MDSCs produkują większe ilości ROS oraz sprzyjają różnicowaniu i dojrzewaniu Treg. Zwiększony odsetek Treg przyczynia się do powstawania tolerancji na implanty endometrialne. W najnowszych badaniach Sun i wsp. wykazali, iż odsetek MDSCs (G-MDSC i M-MDSC) jest wyższy w PF niż we krwi obwodowej<sup>(25)</sup>.

granulocytes at different stages of differentiation. Three main MDSC subpopulations have been distinguished: monocytic (M-MDSCs), polymorphonuclear (PMN-MDSCs), and promyelocytic/immature (eMDSCs).

Although many surface markers of MDSCs have been described, their profile seems to vary in different diseases. Different combinations of monoclonal antibodies (mAbs) against CD33, CD11b, CD14, CD15, HLA-DR, and Lin (CD3/14/15/19/56) are used for the assessment of human MDSC phenotype<sup>(23)</sup>. MDSC subpopulations show both specific and non-specific mechanisms regulating immune responses and are able to impair T cell functions via different mechanisms: production of reactive oxygen species (ROS) and arginase-1 (ARG1) in the case of PMN-MDSCs, or nitric oxide (NO) and ARG1 in the case of M-MDSCs. Their action inhibits the activity of cytotoxic T cells, DCs, macrophages, NK and NKT (natural killer T) cells. MDSCs stimulate the activity of suppressor Tregs. It has been also suggested that they may play an important role in inducing immune suppression and modulating T-cell response<sup>(24,25)</sup>. The latest reports confirm the role of MDSCs in stimulating angiogenesis<sup>(26)</sup>.

Chen et al. showed increased peripheral and PF M-MDSC counts in patients with endometriosis vs. healthy women<sup>(7)</sup>. They also demonstrated that M-MDSCs produce high amounts of ROS and promote Treg differentiation and maturation. Increased levels of Treg cells contribute to the development of tolerance to endometrial implants. In their latest study, Sun et al. showed that higher MDSC (G-MDSC and M-MDSC) counts are found in the PF vs. peripheral blood<sup>(25)</sup>. Additionally, PF and peripheral levels of M-MDSCs were found to be significantly higher compared to G-MDSCs. Furthermore, Chen et al. found elevated PF levels of chemokine CCL25 in patients with endometriosis, which correlated with the stage of disease and increased M-MDSC migration into the peritoneal cavity.

Other authors showed, using a murine model, that intraperitoneal administration of CXCL1, CXCL2 and CXCL5 chemokines enhance MDSC migration<sup>(20)</sup>. Elevated levels of these chemokines were observed in individuals with endometrial implants. The use of CXCR2 inhibitors, such as SB265610 and SB225002 inhibited MDSC migration both *in vitro* and *in vivo* in mice with endometrial implants. The use of anti-CCL25 or anti-CCR9 antibodies may therefore provide an effective therapeutic modality for patients with endometriosis<sup>(25)</sup>. The observed phenomenon points to the important role of MDSCs in the development of the disease. Understanding the role of MDSCs in the mechanisms underlying immune responses may be the starting point for the development of therapies that will inhibit the progression of endometriosis<sup>(20)</sup>.

### The role of NK cells

NK cells are an important link between the innate and acquired immune response and are responsible for the

Co więcej, odsetki M-MDSCs w PF i we krwi obwodowej okazały się istotnie wyższe niż odsetki G-MDSCs. Ponadto Chen i wsp. stwierdzili w PF chorych na endometriozę podwyższone stężenie chemokiny CCL25, co korelowało ze stopniem zaawansowania choroby i nasilało migrację M-MDSCs do jamy otrzewnej.

Inni autorzy wykazali na modelu mysim, że chemokiny CXCL1, CXCL2 i CXCL5 podane dootrzewnowo nasilają migrację MDSCs<sup>(20)</sup>. Zwiększone stężenie wspomnianych chemokin obserwowano u osobników z implantami endometrialnymi. Zastosowanie inhibitorów receptora CXCR2, takich jak SB265610 i SB225002, doprowadziło do zahamowania migracji MDSCs *in vitro* i *in vivo* u myszy z wszczepami endometrium. Stosowanie przeciwciał anti-CCL25 lub anti-CCR9 może być zatem skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na endometriozę<sup>(25)</sup>. Zaobserwowane zjawisko wskazuje na istotną rolę MDSCs w rozwoju choroby. Poznanie roli MDSCs w mechanizmach odpowiedzi immunologicznej może być punktem wyjścia do opracowania terapii, które zahamują postęp endometriozy<sup>(20)</sup>.

### Znaczenie komórek NK

Komórki NK stanowią ważne ogniwo między wrodzoną a nabytą odpowiedzią immunologiczną i odpowiadają za usuwanie obcych komórek<sup>(21,27)</sup>. U pacjentek z endometriozą wykazano obniżoną aktywność cytotoksyczną komórek NK w stosunku do ektopowego endometrium, co korelowało ze stopniem zaawansowania choroby<sup>(12,13)</sup>. Stwierdzono, że IFN- $\gamma$  produkowany przez komórki NK indukuje apoptozę w eutopowych komórkach endometrialnych, czego nie zaobserwowano w stosunku do komórek ektopowych. Dokładny mechanizm hamowania aktywności NK nie został jeszcze wyjaśniony. Sugeruje się, że jedną z przyczyn może być podwyższona ekspresja receptorów hamujących KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors*) na powierzchni komórek NK izolowanych z PF chorych na endometriozę<sup>(12,13)</sup>. IL-6, IL-15 i TGF $\beta$ 1 obecne w PF hamują aktywność cytotoksyczną komórek NK, co sprzyja przeżywaniu wszczepów endometrium oraz umożliwia ich adhezję, proliferację i tworzenie implantów w obrębie jamy otrzewnej<sup>(12-14)</sup>.

### Rola neutrofilii w patogenezie endometriozy

Rozważając występowanie przewlekłego stanu zapalnego związanego z endometriozą, nie można pominąć roli neutrofilii. Wykazano, że zarówno odsetek neutrofilii, jak i stężenie czynników chemotaktycznych nasilających ich migrację, czyli IL-8, ENA-78 (*epithelial neutrophil-activating peptide-78*) i HNP 1-3 (*human neutrophil peptide 1-3*), są wyższe w PF pacjentek z endometriozą. Neutrofile są producentami czynników prozapalnych – VEGF, IL-8 i CXCL10, które mają wpływ na progresję choroby. Ponadto neutrofile zakumulowane w ogniskach endometriozy wykazują

removal of foreign cells<sup>(21,27)</sup>. Patients with endometriosis were shown to have reduced NK cell cytotoxic activity on ectopic endometrium, which correlated with the stage of disease<sup>(12,13)</sup>. It was found that IFN- $\gamma$  produced by NK cells induces apoptosis in eutopic endometrial cells, but not in ectopic cells. The precise mechanism of NK activity inhibition has not been explained so far. It has been suggested that increased expression of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) on the surface of NK cells isolated from the PF in patients with endometriosis may be one of the causes<sup>(12,13)</sup>. IL-6, IL-15 and TGF $\beta$ 1 found in the PF inhibit the cytotoxic activity of NK cells, thereby promoting the survival of endometrial implants as well as enabling their adhesion, proliferation and formation of implants in the peritoneal cavity<sup>(12-14)</sup>.

### The role of neutrophils in the pathogenesis of endometriosis

When considering endometriosis-related chronic inflammation, the role of neutrophils should not be underestimated. It was demonstrated that both neutrophil count and the levels of chemotactic factors that enhance their migration, i.e. IL-8, ENA-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78) and HNP 1-3 (human neutrophil peptide 1-3), are higher in the PF of patients with endometriosis. Neutrophils produce proinflammatory factors, such as VEGF, IL-8 and CXCL10, which have an impact on disease progression. Furthermore, neutrophils accumulated in endometriosis foci show IL-17A expression. It stimulates the production of CXCL1 chemokine, which enhances neutrophil migration, thereby increasing endometriosis-related inflammation<sup>(14)</sup>.

### Changes in the microenvironment of selected peritoneal fluid cytokines and chemokines in patients with endometriosis

Local inflammation and increased PF volume are important phenomena that accompany endometriosis. Increased levels of selected cytokines and chemokines, which regulate multiple processes and shape the microenvironment that promotes both endometrial cell implantation and progression, are detected in the PF. Macrophages, lymphocytes, mesothelial cells and ectopic implants are the main source of cytokines and chemokines. Increased PF levels were found for IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, MCP-1, RANTES, VEGF, IGF, PDGF, EGF and HGF<sup>(28,29)</sup> as well as eotaxins, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-5, IL-15<sup>(30)</sup>. The latest research has also shown elevated IL-2 and IL-4 levels in patients with endometriosis<sup>(31)</sup>.

IL-1 is considered to be a factor promoting inflammation. Changes in the balance between IL-1 $\alpha$ , pro-IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , sIL-1R2 and sIL-1RacP, both in the PF and peripheral blood, also seem important; they are currently considered

ekspresję IL-17A. Stymuluje ona produkcję chemokiny CXCL1, nasilającej migrację neutrofilii, co wzmacnia stan zapalny towarzyszący endometriozie<sup>(14)</sup>.

### Zmiany w mikrośrodowisku wybranych cytokin i chemokin w płynie otrzewnowym chorych na endometriozę

Istotnymi zjawiskami towarzyszącymi endometriozie są lokalny stan zapalny i wzrost objętości PF. W PF wykrywane są podwyższone stężenia wybranych cytokin i chemokin, które regulują liczne procesy i kształtują mikrośrodowisko sprzyjające nie tylko implantacji komórek endometrium, lecz także ich progresji. Głównym źródłem cytokin i chemokin są makrofagi, limfocyty, komórki mezotelium i ektopowe implanty. W PF wykazano podwyższone stężenia IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, MCP-1, RANTES, VEGF, IGF, PDGF, EGF i HGF<sup>(28,29)</sup> oraz eotaksyny, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-5, IL-15<sup>(30)</sup>. Najnowsze badania wykazały także zwiększone stężenia IL-2 oraz IL-4 u chorych na endometriozę<sup>(31)</sup>.

IL-1 jest uznawana za czynnik sprzyjający rozwojowi stanu zapalnego. Istotne okazują się zmiany w równowadze IL-1 $\alpha$ , pro-IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , sIL-1R2 i sIL-1RaP zarówno w PF, jak i we krwi obwodowej – aktualnie rozpatrywane jako czynnik sprzyjający przejściu ostrego stanu zapalnego w charakterystyczny dla endometriozy stan przewlekły<sup>(32)</sup>.

IL-4 hamuje funkcje makrofagów i aktywację limfocytów T. W ektopowych zmianach pobudza eotaksynę, co nasila angiogenezę i progresję zmian. Przeciwwapalna interleukina 10 przekierowuje odpowiedź immunologiczną w kierunku odpowiedzi typu Th2. Uważa się, że jej zwiększone stężenie wywiera negatywny wpływ na rozpoznawanie i usuwanie wszczepów endometrium przez APCs<sup>(33)</sup>. IL-8 nie tylko nasila migrację monocytów czy neutrofilii, lecz także pobudza wydzielanie innych cytokin. Bierze udział w poszczególnych etapach rozwoju ektopowych zmian endometrioidalnych – w adhezji, implantacji, proliferacji oraz inwazji. Ponadto IL-8 blokuje indukcję apoptozy przemieszczonych komórek endometrium<sup>(34)</sup>. Inne cytokiny, IFN- $\gamma$  i IL-2, stymulują wydzielanie IL-4 i IL-10, migrację komórek uczestniczących w procesach zapalnych i dystrybucję poszczególnych subpopulacji limfocytów. TNF- $\alpha$  jest ważnym regulatorem proliferacji, aktywacji i adhezji komórek oraz pełni istotną funkcję w procesach gojenia tkanek i powstawania nowych naczyń krwionośnych w przebiegu endometriozy<sup>(22)</sup>.

Gwarantem przetrwania implantów endometrialnych jest prawidłowe ich odżywienie. Płyn otrzewnowy stwarza idealne środowisko dla rozwoju zmian i cechuje się podwyższonym stężeniem czynników proangiogennych, takich jak angiogenina, ENA-78, EPO, HGF, IGF-1 i VEGF. Co więcej, w PF obserwuje się obniżone stężenie czynników antyangiogennych: adiponektyny, IP-10 i sVEGFR<sup>(15)</sup>. Odnotowano również wzrost ekspresji cząsteczek ICAM-1 i VCAM-1 w ektopowych zmianach endometrialnych. ICAM-1 sprzyja adhezji komórek endometrium i, podobnie

as a factor promoting the transition of acute inflammation to chronic one, which is typical of endometriosis<sup>(32)</sup>. IL-4 inhibits macrophage function and T cell activation. It stimulates eotaxin in ectopic lesions, thereby increasing angiogenesis and disease progression. The anti-inflammatory interleukin 10 redirects immune responses to Th2 responses. It is believed that its increased levels have a negative impact on identification and removal of endometrial implants by APCs<sup>(33)</sup>. IL-8 not only enhances monocytes and neutrophil migration, but it also stimulates the secretion of other cytokines. It is involved in different stages of the development of ectopic endometriotic lesions, such as adhesion, implantation, proliferation and invasion. Furthermore, the IL-8 blocks the induction of apoptosis in translocated endometrial cells<sup>(34)</sup>. Other cytokines, such as IFN- $\gamma$  and IL-2, stimulate IL-4 and IL-10 secretion, migration of cells involved in inflammatory processes and distribution of different lymphocyte subpopulations. TNF- $\alpha$  is an important regulator of cellular proliferation, activation and adhesion as well as is of key importance for tissue healing and formation of new blood vessels in endometriosis<sup>(22)</sup>.

Proper nutrition is essential for the survival of endometrial implants. The PF creates an ideal environment for the development of lesions and shows higher levels of proangiogenic factors, such as angiogenin, ENA-78, EPO, HGF, IGF-1 and VEGF. Furthermore, reduced levels of antiangiogenic factors, such as adiponectin, IP-10 and sVEGFR, are found in PF<sup>(15)</sup>. Also, increased expression of ICAM-1 and VCAM-1 was found in ectopic endometrial lesions. ICAM-1 promotes endometrial cell adhesion and, similarly to VCAM-1, allows for their escape from immune surveillance<sup>(35)</sup>. Data on VCAM-1 expression levels in ectopic lesions are contradictory. Kyama et al. found no significant differences in the expression of this protein between ectopic lesions and the peritoneal cavity<sup>(36)</sup>, while Kuessel et al. demonstrated its increased expression<sup>(35)</sup>.

### SUMMARY

Immune function impairment in patients with endometriosis manifests in altered counts and activity of peripheral blood and PF macrophages, NK cells and cytotoxic lymphocytes<sup>(35,36)</sup>. These cells are responsible for the removal of erythrocytes, menstrual blood cells and cells undergoing apoptosis<sup>(3)</sup>. The latest research has also shown altered activity of Tregs, DCs and MDSCs in patients with endometriosis<sup>(4-7,25)</sup>. Additionally, the survival, implantation and invasiveness of endometrial cells depend on altered levels of selected PF cytokines and/or chemokines. Recent reports suggest that endometriosis may be a precursor for some histological types of ovarian cancer<sup>(8-10)</sup>.

### CONCLUSIONS

It should be emphasized that it is still unknown whether the impaired functions of the above described cells induce

jak VCAM-1, umożliwiają ich ucieczkę spod nadzoru immunologicznego<sup>(35)</sup>. Dane dotyczące poziomu ekspresji VCAM-1 w ektopowych implantach są sprzeczne. Kyama i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic między ekspresją tego białka w zmianach ektopowych i w otrzewnej<sup>(36)</sup>, podczas gdy Kuessel i wsp. wykazali nasilenie jego ekspresji<sup>(35)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego u chorych na endometriozę dotyczą odsetka i aktywności makrofagów, komórek NK oraz limfocytów cytotoksycznych krwi obwodowej i PF<sup>(35,36)</sup>. Komórki te są odpowiedzialne za usuwanie erytrocytów, elementów morfotycznych krwi miesięczkowej i komórek ulegających apoptozie<sup>(3)</sup>. W najnowszym badaniach wykazano też zmiany w aktywności limfocytów Treg, DCs czy MDSCs u pacjentek z endometriozą<sup>(4–7,25)</sup>. Dodatkowo zmiany w stężeniu wybranych cytokin i/lub chemokin w PF warunkują przetrwanie, implantację oraz inwazyjność komórek endometrium. Doniesienia z ostatnich lat sugerują, że endometrioza może być prekursorem niektórych typów histologicznych raka jajnika<sup>(8–10)</sup>.

## WNIOSKI

Należy podkreślić, że do dzisiaj nie wiadomo, czy zaburzenia funkcji opisanych populacji komórek indukują rozwój endometriozy, czy są powodowane wzrostem ektopowego endometrium. Dokładne wyjaśnienie ich roli może okazać się kluczowe dla wyłonienia pacjentek o podwyższonym ryzyku rozwoju raka jajnika z ognisk endometriozy i umożliwić odpowiednią profilaktykę. Poznanie mechanizmów zaburzeń odpowiedzi immunologicznej to potencjalny punkt wyjścia do opracowania terapii, które zahamują postęp endometriozy i ewentualny rozwój raka jajnika.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

1. Vlckova D, Lenz J, Chvatal R et al.: Endometriosis with an aberrant immunophenotype: Challenging differential diagnosis of glandular lesions in the pelvic lymph nodes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161: 407–412.
2. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–469.
3. Braun DP, Dmowski WP: Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 365–369.
4. Hanada T, Tsuji S, Nakayama M et al.: Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor- $\beta$ -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 9.

endometriosis or whether they are a consequence of ectopic endometrial proliferation. A precise explanation of their role may be crucial for the identification of patients at increased risk of endometriosis-related ovarian cancer and the implementation of proper prevention. Understanding the mechanisms underlying impaired immune responses is a potential starting point for developing therapies to inhibit the progression of endometriosis and prevent ovarian cancer.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

5. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A et al.: T regulatory lymphocytes in patients with endometriosis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1072–1076.
6. Wertel I, Kotarski J, Roliński J et al.: Evaluation of myeloid and lymphoid dendritic cells in peritoneal fluid in women with non-malignant ovarian tumors. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 238–242.
7. Chen H, Qin S, Lei A et al.: Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: a pilot study. *Int Immunopharmacol* 2017; 47: 150–158.
8. Matias-Guiu X, Stewart CJR: Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018; 50: 190–204.
9. Zhou Y, Hua KQ: Ovarian endometriosis: risk factor analysis and prediction of malignant transformation. *Prz Menopauzalny* 2018; 17: 43–48.
10. He J, Chang W, Feng C et al.: Endometriosis malignant transformation: epigenetics as a probable mechanism in ovarian tumorigenesis. *Int J Genomics* 2018; 2018: 1465348.
11. Chiang AJ, Chang C, Huang CH et al.: Risk factors in progression from endometriosis to ovarian cancer: a cohort study based on medical insurance data. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e28.
12. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellini L et al.: Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 50: 39–49.
13. Králíčková M, Fiala L, Losan P et al.: Altered immunity in endometriosis: what came first? *Immunol Invest* 2018; 47: 569–582.
14. Izumi G, Koga K, Takamura M et al.: Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 191–198.
15. Laschke MW, Menger MD: Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Hum Reprod Update* 2018. DOI: 10.1093/humupd/dmy001.
16. Bacci M, Capobianco A, Monno A et al.: Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol* 2009; 175: 547–556.
17. Collin M, Bigley V: Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018; 154: 3–20.
18. Pencovich N, Luk J, Hantisteanu S et al.: The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 515–521.
19. Takenaka MC, Quintana FJ: Tolerogenic dendritic cells. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 113–120.
20. Joetham A, Takeda K, Taube C et al.: Naturally occurring lung CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF- $\beta$ . *J Immunol* 2007; 178: 1433–1442.
21. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A et al.: Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol* 2016; 117: 39–44.

22. Chang KK, Liu LB, Jin LP et al.: IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/ROR $\gamma$ t/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2666.
23. Bronte V, Brandau S, Chen SH et al.: Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016; 7: 12150.
24. Okla K, Wertel I, Wawruszak A et al.: Blood-based analyses of cancer: circulating myeloid-derived suppressor cells – is a new era coming? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 376–407.
25. Sun Y, Shao J, Jiang F et al.: CD33<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> monocyte myeloid-derived suppressor cells recruited and activated by CCR9/CCL25 are crucial for the pathogenic progression of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2018; e13067. DOI: 10.1111/aji.13067.
26. Zhang T, Zhou J, Man GCW et al.: MDSCs drive the process of endometriosis by enhancing angiogenesis and are a new potential therapeutic target. *Eur J Immunol* 2018; 48: 1059–1073.
27. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C: Natural killer cells: key players in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015; 74: 291–301.
28. Harada T, Iwabe T, Terakawa N: Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 1–10.
29. Gazvani R, Templeton A: Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123: 217–226.
30. Monsanto SP, Edwards AK, Zhou J et al.: Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil Steril* 2016; 105: 968–977.e5.
31. Fan YY, Chen HY, Chen W et al.: Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 507–512.
32. Sikora J, Ferrero S, Mielczarek-Palacz A et al.: The delicate balance between the good and the bad IL-1 proinflammatory effects in endometriosis. *Curr Med Chem* 2018; 25: 2105–2121.
33. Măluțan AM, Drugan T, Ciortea R et al.: Serum anti-inflammatory cytokines for the evaluation of inflammatory status in endometriosis. *J Res Med Sci* 2015; 20: 668–674.
34. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A et al.: Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation – the role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77. DOI: 10.1111/aji.12622.
35. Kuessel L, Wenzl R, Proestling K et al.: Soluble VCAM-1/soluble ICAM-1 ratio is a promising biomarker for diagnosing endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32: 770–779.
36. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A et al.: Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 89: 301–310.

## 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 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
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 (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
  - 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 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001. For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Santander Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: WBKPPLPP Please provide a precise address and nominative data.
  - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Joanna Wrońska-Stefaniak,  
Tomasz Michalski, Andrzej Bieńkiewicz

Received: 08.10.2018

Accepted: 30.10.2018

Published: 30.11.2018

## Granice chirurgii w ginekologii onkologicznej

### Surgical limits in gynecologic oncology

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, II Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Wójcik-Krowiranda, WWCOIT im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: +48 42 689 55 14, e-mail: katarzyna@krowiranda.pl

Clinical Department of Gynecologic Oncology, The 2<sup>nd</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Copernicus Memorial Multidisciplinary Oncology and Traumatology Centre in Łódź, Pabianicka 62, 93-513 Łódź, Poland,

tel.: +48 42 689 55 14, e-mail: katarzyna@krowiranda.pl

#### Streszczenie

U pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym zasadniczą rolę w postępowaniu terapeutycznym odgrywa leczenie operacyjne. Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej w 2017 roku opracowało i opublikowało standardy diagnostyki i leczenia operacyjnego nowotworów żeńskich narządów płciowych. W przypadku pacjentek obciążonych dodatkowymi schorzeniami niezbędna jest przedoperacyjna konsultacja innych specjalistów. Niejednokrotnie konieczne okazuje się dobranie wielospecjalistycznego zespołu operacyjnego. W 2017 roku w publikacji Denisa Querleu w „International Journal of Gynecological Cancer” podane zostały kryteria ograniczające wykonanie optymalnego zabiegu operacyjnego. W przypadkach choroby rozsianej przy braku możliwości wykonania zabiegu radykalnego należy unikać zabiegów ultrarozległych, wiążą się one bowiem z wysokim odsetkiem powikłań. Korzystniejsze wydaje się zastosowanie neoadiuwantowego leczenia systemowego. W niniejszym artykule podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, kiedy należy podjąć ryzyko operacji. Po wykonaniu niezbędnych badań dodatkowych operator może ocenić, czy istnieją warunki do optymalnej cytoredukcji. Po uzyskaniu świadomej zgody od chorej zmotywowanej do podjęcia agresywnego leczenia niezbędne są odpowiednie przygotowania – konieczne bywają żywienie pozajelitowe w celu uzyskania prawidłowego poziomu białka w surowicy, przygotowanie przewodu pokarmowego, niejednokrotnie zaszynowanie moczowodów w celu lepszej ich identyfikacji, a także zgoda chorej na stomię i przetoczenie preparatów krwipochodnych. W opracowaniu zamieszczono ogólne wytyczne dotyczące kwalifikacji do zabiegu operacyjnego z zakresu ginekologii onkologicznej.

**Słowa kluczowe:** nowotwory narządów płciowych żeńskich, leczenie operacyjne, granice chirurgii

#### Abstract

Surgical treatment plays a key role in the therapeutic management of patients diagnosed with malignancy. In 2017, standards for the diagnosis and surgical treatment of gynecologic cancers were developed and published by the Polish Gynecological Oncology Society. Preoperative consultation with other specialists is needed in patients with comorbidities. A multidisciplinary surgical approach is necessary in many cases. In 2017, Denis Querleu presented criteria limiting the implementation of optimal surgery in the “International Journal of Gynecological Cancer.” In the case of disseminated cancer, where there is no possibility to perform radical procedure, ultra-radical (extensive) surgeries should be avoided as they are associated with high complication rates. Neoadjuvant systemic therapy seems more beneficial. The paper attempts to answer the question on when to take the risk of surgery. Based on all necessary additional investigations, a surgeon is able to assess whether there are conditions for optimal cytoreduction. Once consent is obtained from a patient motivated to undergo aggressive treatment, proper preoperative management is necessary – parenteral nutrition to obtain adequate levels of serum proteins, preparation of the gastrointestinal tract, frequent ureteral splinting for better ureteral identification as well as patient consent for colostomy and blood product transfusion. The paper includes general guidelines for the qualification for surgical treatment of gynecologic cancer.

**Keywords:** gynecologic cancer, surgical treatment, surgical limits

U pacjentek z rozpoznaniem nowotworem złośliwym narządów płciowych jednym z podstawowych sposobów leczenia pozostaje zabieg operacyjny. Znaczący rozwój technik operacyjnych, postęp w opiece anestezjologicznej czy nowoczesne metody diagnostyczne stworzyły nowe, z pozoru prawie nieograniczone możliwości interwencji zabiegowych. Po okresie fascynacji nowymi możliwościami przyszedł czas na podsumowanie potencjalnych korzyści i strat, czego logiczną konsekwencją jest próba wytyczenia granic chirurgii w obrębie ginekologii onkologicznej.

Do ograniczeń wpływających na decyzje związane z leczeniem operacyjnym należą stopień zaawansowania nowotworu i stan ogólny chorej. Pacjentki z zaawansowanym miejscowo czy pierwotnie rozsianym nowotworem niezwykle rzadko odniosą korzyść z leczenia operacyjnego, które w istocie sprowadza się do ustalenia rozpoznania histopatologicznego pobranego materiału przy jednoczesnym obciążeniu chorej wszystkimi konsekwencjami przebytej operacji. Również zły stan ogólny pacjentki istotnie wpływa na przebieg pooperacyjny, zwiększając ryzyko powikłań groźnych dla życia lub odraczających uzupełniające leczenie systemowe, co z kolei rzutuje na odległe wyniki terapii.

Niestety także umiejętności i kompetencje zespołu operacyjnego bardzo często przekładają się na ograniczenie możliwości interwencji zabiegowej. Liczne publikacje i doniesienia zjazdowe poświęcone leczeniu chirurgicznemu w ginekologii onkologicznej zakładają pełen zakres możliwości operacyjnych, jakimi dysponuje współczesna medycyna, oraz uwzględniają obecność specjalistów z innych dyscyplin zabiegowych. W trudnych realiach, w jakich pracujemy, poza względami czysto medycznymi (związanymi z umiejętnościami zespołów zabiegowych) niezwykle istotne wydają się prawne aspekty kompetencji lekarzy uczestniczących w procesie leczniczym.

Trudno przecenić znaczenie możliwości diagnostycznych placówki zajmującej się leczeniem operacyjnym omawianych schorzeń. Wykonanie badań obrazowych, czyli badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej, a także coraz szerzej stosowanej pozytonowej tomografii emisyjnej wraz z tomografią komputerową (*positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT), jest wielokrotnie nieodzownym elementem planowania właściwego zakresu zabiegu. Te same metody diagnostyki obrazowej są niezbędne w opiece pooperacyjnej, szczególnie w przypadku wystąpienia powikłań (niekoniecznie związanych bezpośrednio z zabiegiem) lub innych schorzeń, które mogą się pojawić w trakcie hospitalizacji. Dostępność badań rzutuje na bezpieczeństwo pacjentek. Brak możliwości szybkiego wykonania badania angio-CT w razie podejrzenia zatorowości płucnej czy udaru krwotocznego lub niedokrwiennego – stanów bezpośredniego zagrożenia życia – może mieć fatalne następstwa zdrowotne dla chorej i poważne konsekwencje prawne dla lekarza.

Stan ogólny chorej, ciężkość przebytego zabiegu operacyjnego czy ryzyko wystąpienia powikłań prowadzących do

Surgery is still one of the basic methods of treatment in patients diagnosed with gynecologic malignancy. The major development of surgical techniques, advances in anesthesia and new diagnostic methods created new and seemingly unlimited possibilities of surgical interventions. After the initial fascination with new possibilities, time has come to summarize the potential benefits and losses, the logical consequence of which is an attempt to determine the surgical limits in gynecologic oncology.

The clinical stage of cancer and the general condition of the patient are limiting factors that influence decisions on surgical treatment. Only very few patients with locally advanced or primarily disseminated cancer benefit from surgical treatment, which essentially comes down to histopathological diagnosis of samples while simultaneously burdening the patient with all consequences of surgery. Also, poor general condition of the patient significantly affects the postoperative period, increasing the risk of life-threatening complications or postponing systemic treatment, which in turn affects long-term treatment outcomes.

Unfortunately, the possibilities of surgical intervention are very often limited by the skills and competences of the operating team. Many publications and reports from conferences devoted to surgical treatment in gynecologic oncology assume a full range of surgical possibilities of modern medicine as well as the availability of specialists in other surgical disciplines. In such difficult reality of clinical practice, apart from purely medical considerations (associated with the skills of operating teams), legal aspects associated with the competencies of doctors involved in the treatment process also seem important.

It is difficult to overestimate the importance of diagnostic possibilities of a facility dealing with surgical treatment of the diseases in question. Diagnostic imaging, i.e. ultrasonography, computed tomography, and an increasingly used positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), is an indispensable element of planning the appropriate extent of surgical procedure in many cases. The same methods of diagnostic imaging are essential for postoperative care, particularly in the case of complications (not necessarily directly related to surgery) or other diseases that may develop during hospital stay. The availability of diagnostic tools affects the safety of patients. The inability to quickly perform CT angiography in the event of suspected pulmonary embolism, hemorrhagic or ischemic stroke, i.e. life-threatening conditions, can have disastrous health consequences for the patient and serious legal consequences for the doctor.

The general condition of the patient, the severity of surgery and the risk of complications leading to respiratory and circulatory failure are common indications for intensive care. The term “intensive care unit” is not an equivalent of a “recovery room,” which is sometimes forgotten. Recovery rooms are part of the operating suite or separated rooms of increased supervision in surgical units. Today’s intensive care units (ICUs) are units with highly specialized

niewydolności oddechowo-krażeniowej stanowią często wskazanie do umieszczenia pacjentki na oddziale intensywnej terapii. Termin „oddział intensywnej terapii”, o czym niekiedy się zapomina, nie jest w żadnym razie tożsamy z terminem „sala wybudzeń chorych”. Sale wybudzeń są zazwyczaj częścią bloku operacyjnego lub wydzielonymi salami wzmoczonego nadzoru w oddziałach zabiegowych. Współczesne oddziały intensywnej opieki medycznej (OIOM) są zaś oddziałami dysponującymi wysokospecjalistyczną kadrą anestezjologów, sprawujących opiekę nad pacjentami w stanach zagrożenia życia, nieprzytomnymi, zaintubowanymi, z wielonarządowymi niewydolnościami. Oddziały takie dysponują specjalistycznym sprzętem, który umożliwia prowadzenie chorych z niewydolnością nie tylko układu oddechowego, lecz także nerek – mowa tu o dializoterapii otrzewnowej i wielu innych metodach ratowania życia, niedostępnych na zwykłych oddziałach zabiegowych.

Trudno dziś sobie wyobrazić bezpieczne leczenie chorych z nowotworami narządów płciowych bez ścisłej współpracy z przedstawicielami innych specjalności, takich jak kardiologia, interna, hematologia, nefrologia, diabetologia, urologia oraz radiologia interwencyjna, radioterapia, chirurgia naczyniowa, chirurgia onkologiczna, onkologia kliniczna czy psychiatria. Pacjentki trafiające na oddziały ginekologii onkologicznej to najczęściej kobiety starsze, z wieloma chorobami towarzyszącymi, więc zarówno bezpieczne przygotowanie do operacji, jak i opieka pooperyacyjna wiążą się z koniecznością stałego kontaktu z lekarzami wielu specjalności.

Kolejną granicą w leczeniu chirurgicznym chorych z nowotworami narządów płciowych, często nieuświadomianą przez zespoły operacyjne, jest presja czasu. Konieczność wykonania w tym samym dniu jeszcze kolejnych zabiegów stwarza niejednokrotnie sytuację, w której lekarz operujący, nawet nie zdając sobie z tego sprawy, zaczyna się śpieszyć, co zwiększa ryzyko popełnienia błędu lub zaniechania bardziej czasochłonnnych procedur. Z wielogodzinnym i wielonarządowym zabiegiem operacyjnym, przeprowadzanym przez wielospecjalistyczny zespół, szczególnie często wiąże się próba radykalnej operacji w zaawansowanym raku jajnika. Pośpiech jest wtedy jednym z najgorszych i najbardziej niebezpiecznych doradców.

W 2016 roku w opracowaniu standardów leczenia raka jajnika opublikowanym przez European Society of Gynaecological Oncology – ESGO (pod redakcją Denisa Querleu)<sup>(1)</sup>, a także rok później w polskim piśmiennictwie<sup>(2)</sup> podane zostały kryteria ograniczające wykonanie optymalnej operacji cytoredukcyjnej. Są to: głębokie naciekanie korzenia krezki jelita cienkiego, rozsiane zmiany nowotworowe jelita cienkiego, których resekcja prowadziłaby do zespołu krótkiego jelita, rozległe nacieki żołądka i dwunastnicy, nacieki głowy lub środkowej części trzustki, zajęcie pnia trzewnego, tętnic wątrobowych i tętnicy żołądkowej lewej. Obecność przerzutów odległych – wielosegmentowe i centralne ogniska przerzutowe w wątrobie, płucach,

anestezjologów zapewniających opiekę nad pacjentami w zagrożeniach życia, nieprzytomnymi i intubowanymi, jak również pacjentami z niewydolnością wielonarządową. Takie oddziały posiadają specjalistyczny sprzęt umożliwiający prowadzenie pacjentów z niewydolnością oddechową i nerkową (peritonealna dializa otrzewnowa i wiele innych technik ratujących życie, niedostępnych w zwykłych oddziałach zabiegowych).

Obecnie jest trudno sobie wyobrazić bezpieczne leczenie chorych z nowotworami narządów płciowych bez ścisłej współpracy z przedstawicielami innych specjalności, takich jak kardiologia, internistyka, hematologia, nefrologia, diabetologia, urologia i radiologia interwencyjna, radioterapia, chirurgia naczyniowa, chirurgia onkologiczna, onkologia kliniczna czy psychiatria. Pacjentki trafiające na oddziały ginekologii onkologicznej to najczęściej kobiety starsze, z wieloma chorobami towarzyszącymi, więc zarówno bezpieczne przygotowanie do operacji, jak i opieka pooperyacyjna wiążą się z koniecznością stałego kontaktu z lekarzami wielu specjalności.

Presja czasu, często niedoceniana przez zespoły operacyjne, jest kolejną ograniczającą czynnością w leczeniu chirurgicznym chorych z nowotworami narządów płciowych. Konieczność wykonania w tym samym dniu jeszcze kolejnych zabiegów stwarza niejednokrotnie sytuację, w której lekarz operujący, nawet nie zdając sobie z tego sprawy, zaczyna się śpieszyć, co zwiększa ryzyko popełnienia błędu lub zaniechania bardziej czasochłonnnych procedur. Z wielogodzinnym i wielonarządowym zabiegiem operacyjnym, przeprowadzanym przez wielospecjalistyczny zespół, szczególnie często wiąże się próba radykalnej operacji w zaawansowanym raku jajnika. Pośpiech jest wtedy jednym z najgorszych i najbardziej niebezpiecznych doradców.

W 2016 roku w opracowaniu standardów leczenia raka jajnika opublikowanym przez European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)<sup>(1)</sup> i, rok później, w literaturze polskiej<sup>(2)</sup> podano kryteria ograniczające wykonanie optymalnej operacji cytoredukcyjnej. Są to: głębokie naciekanie korzenia krezki jelita cienkiego, rozsiane zmiany nowotworowe jelita cienkiego, których resekcja prowadziłaby do zespołu krótkiego jelita, rozległe nacieki żołądka i dwunastnicy, nacieki głowy lub środkowej części trzustki, zajęcie pnia trzewnego, tętnic wątrobowych i tętnicy żołądkowej lewej. Obecność przerzutów odległych – wielosegmentowe i centralne ogniska przerzutowe w wątrobie, płucach, anestesjologów zapewniających opiekę nad pacjentami w zagrożeniach życia, nieprzytomnymi i intubowanymi, jak również pacjentami z niewydolnością wielonarządową. Takie oddziały posiadają specjalistyczny sprzęt umożliwiający prowadzenie pacjentów z niewydolnością oddechową i nerkową (peritonealna dializa otrzewnowa i wiele innych technik ratujących życie, niedostępnych w zwykłych oddziałach zabiegowych).

Obecnie jest trudno sobie wyobrazić bezpieczne leczenie chorych z nowotworami narządów płciowych bez ścisłej współpracy z przedstawicielami innych specjalności, takich jak kardiologia, internistyka, hematologia, nefrologia, diabetologia, urologia i radiologia interwencyjna, radioterapia, chirurgia naczyniowa, chirurgia onkologiczna, onkologia kliniczna czy psychiatria. Pacjentki trafiające na oddziały ginekologii onkologicznej to najczęściej kobiety starsze, z wieloma chorobami towarzyszącymi, więc zarówno bezpieczne przygotowanie do operacji, jak i opieka pooperyacyjna wiążą się z koniecznością stałego kontaktu z lekarzami wielu specjalności.



mózgu i węzłach chłonnych z naciekaniami dużych naczyń żylnych – stanowi według wspomnianego opracowania ESGO istotne przyczyny odstąpienia od planowanego zabiegu operacyjnego. Kryteria nieoperacyjności przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych, szczególnie węzłów położonych w miednicy mniejszej i wzdłuż naczyń głównych, są jednak dość względne. Doświadczony operator dysponujący właściwym instrumentarium i zabezpieczeniem w postaci dostępnych metod leczenia z zakresu chirurgii naczyniowej jest w stanie bezpiecznie i radykalnie usunąć pakiety nieruchomych węzłów chłonnych okołoaortalnych, które wydają się nieoperacyjne. Z kolei dzięki możliwościom współczesnej radioterapii można naświetlać zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym z nieosiągalną do niedawna precyzją.

Wytycząc granice chirurgii w ginekologii onkologicznej, należy pamiętać, że nadal, pomimo nieustannych prób opracowania i wdrożenia programów profilaktycznych, ponad 70% pacjentek z rakiem jajnika rozpoczyna leczenie wtedy, gdy nowotwór jest już zaawansowany i wykracza poza narząd rodny. W konsekwencji podejmowane leczenie jest często leczeniem z założenia paliatywnym. Badania przeprowadzone w ostatniej dekadzie wykazały, że ultraradykalne zabiegi operacyjne, połączone z rozległymi resekcjami w układzie pokarmowym i nie tylko, jeśli nie niosą za sobą osiągnięcia optymalnej cytoredukcji, a więc pozostawienia jamy brzusznej bez widocznych makroskopowo ognisk nowotworu, nie przynoszą istotnej korzyści mierzonej całkowitym czasem przeżycia. Wiązą się natomiast ze znacznym wzrostem częstości powikłań i odroczeniem niezbędnego leczenia systemowego, a więc – innymi słowy – pogarszają rokowanie<sup>(3)</sup>. Wyłącznie gdy istnieje szansa na optymalną cytoredukcję, zabieg operacyjny jest pierwszym z etapów leczenia zaawansowanego raka jajnika.

Przedoperacyjna ocena szans na efektywną cytoredukcję jest zagadnieniem trudnym i złożonym. Ważną rolę odgrywają tu dokładne badania obrazowe. Od kilku lat najskuteczniejszym sposobem oceny wydają się laparoscopia zwiadowcza i skala Fagotti<sup>(4,5)</sup>, której skuteczność i wiarygodność zostały potwierdzone w licznych publikacjach i prezentacjach zjazdowych w ostatnich kilku latach. Wspomniana skala, jak również wszystkie inne metody oceny zakładają wstępnie pełne możliwości operacyjne zespołów, w tym współpracę przedstawicieli wielu dyscyplin zabiegowych. Przykładowo w niektórych ośrodkach onkologicznych specjalnie wyszkoleni lekarze zajmujący się chirurgią wątroby i dróg żółciowych uczestniczą w zabiegach cytoredukcyjnych związanych z koniecznością resekcji obejmujących miąższ wątroby i drogi żółciowe.

Jeśli chodzi o chirurgię przewodu pokarmowego, w nowotworach ginekologicznych najczęściej zachodzi konieczność odcinkowej resekcji jelita grubego i cienkiego, w miarę możliwości z zachowaniem ciągłości przewodu pokarmowego. Przedmiotem kontrowersji bywa odpowiedź na pytanie, jaka jest dopuszczalna bezpieczna liczba jednoczasowych zespoleń w obrębie jelit. Rekomendacje i doświadczenie

the disease is already advanced and goes beyond the reproductive organs. Consequently, the treatment is often palliative in intent. Studies in the last decade have shown that ultraradical surgeries combined with extensive resections in e.g. the gastrointestinal tract bring no significant benefits measured as total survival time unless they lead to optimal cytoreduction, i.e. leave no macroscopically visible foci of tumor in the abdominal cavity. At the same time, they increase the risk of complications and delay the necessary systemic treatment, thereby worsening the prognosis<sup>(3)</sup>. Surgery is the first step in the treatment of advanced ovarian cancer only if there is a chance for optimal cytoreduction.

Preoperative estimation of chances for effective cytoreduction is a difficult and complex issue. Accurate diagnostic imaging plays an important role in this context. In recent years, explorative laparoscopy and the Fagotti score<sup>(4,5)</sup>, whose efficacy and reliability were confirmed in a number of publications and conference presentations in last few years, seem the most effective assessment methods. The above-mentioned score and other assessment tools initially assume full surgical capabilities of operating teams, including collaboration between the representatives of many surgical disciplines. For example, in some cancer centers, physicians specialized in liver and bile duct surgery who receive special training participate in cytoreductive procedures involving the resection of liver and bile ducts.

For gastrointestinal surgery, gynecologic cancers usually require segmental resection of the large and small bowel, maintaining the continuity of the gastrointestinal tract if possible. The acceptable safe number of simultaneous intestinal anastomoses is the subject of controversy. Recommendations and experience indicate that more than two anastomoses formed during one surgery significantly increase the risk of postoperative complications, leakage and anastomotic dehiscence requiring resurgery in particular. It should be also remembered that major surgeries are often associated with significant, not always transient, deterioration of patient's quality of life. Therefore, such management is justified only by significant effects on long-term treatment outcomes. Splenectomy, which is necessary in many cases, may be difficult to predict. Accidental injury to splenic capsule, which is most likely to occur during the lysis of adhesions within the colic flexures, results in the need for splenectomy.

Upper abdominal surgery is much easier if, in addition to trained surgical team, appropriate retractors and automatic hooks are available in a given facility. Good visibility of the surgical area is needed to perform a planned surgery. The availability of an argon knife makes it easier and safer to perform liver surgery. Potential diaphragm damage with the rupture of the pleura may be relatively easily repaired provided that there is good cooperation with the anaesthesiological team.

Urological surgeons also play an important role in gynecologic surgeries. Participation in nephrectomies, reconstructive and reparative ureteral surgeries as well as providing

wskazują, że wykonanie więcej niż dwóch zespołów podczas operacji istotnie zwiększa ryzyko powikłań w okresie pooperacyjnym – głównie nieszczelności i rozejścia się miejsc zespołów z koniecznością reoperacji. Należy również pamiętać, że rozległe zabiegi operacyjne wiążą się często ze znacznym, nie zawsze tylko okresowym, pogorszeniem jakości życia operowanej. Jedynie istotny wpływ na odległe wyniki leczenia pacjentki usprawiedliwia więc podobne działanie. Operacje usunięcia śledziony, niezbędne w wielu przypadkach, są niekiedy trudne do przewidzenia. Przewidywalny uraz torebki, szczególnie prawdopodobny przy uwalnianiu zrostów w okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy, skutkuje koniecznością wykonania splenektomii.

Chirurgia górnego piętra jamy brzusznej jest dużo łatwiejsza, jeżeli ośrodek dysponuje – poza wyszkolonym zespołem – odpowiednimi reaktorami i hakami automatycznymi. Dopiero dobre uwidocznienie okolicy operowanej stwarza możliwość wykonania zaplanowanej procedury. Dostępność noża argonowego ułatwia i czyni bezpieczniejszym operowanie wątroby. Ewentualne uszkodzenia przepony z otwarciem worka opłucnowego przy dobrej współpracy z zespołem anestezyjologicznym można dość łatwo naprawić.

W chirurgii narządów płciowych istotny udział mają również chirurdzy urologicy. Nefrektomie, operacje rekonstrukcyjne i naprawcze moczowodów, niekiedy pomoc w zakresie chirurgii pęcherza moczowego stanowią nieodłączną część codziennej pracy ginekologa onkologa na bloku operacyjnym. Potencjalnym skutkiem braku możliwości skorzystania z pomocy urologów jest więc znaczne zawężenie zakresu możliwości operacyjnych.

Chirurgia naczyniowa, umożliwiającą rekonstrukcję, naprawę i protezowanie, niejednokrotnie pozwala osiągnąć zamierzony cel, czyli optymalną cytoredukcję, a w niektórych przypadkach wybrnąć z dramatycznych sytuacji zdarzających się w trakcie rozległych operacji onkologicznych, gdy dochodzi do niezamierzonego uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych<sup>(5)</sup>.

Współczesne możliwości radiologii interwencyjnej zmieniły istotnie postępowanie w przypadku krwotoków w nieoperacyjnym raku szyjki czy trzonu macicy. W razie krwotoku embolizacja naczyń krwionośnych w obrębie miednicy mniejszej jest znacznie lepszą opcją niż laparotomia – szczególnie w raku szyjki macicy, w którym okolica rozwidlenia tętnicy biodrowej wspólnej bywa objęta naciekiem nowotworowym, ligatura tętnicy biodrowej wewnętrznej okazuje się czasami technicznie niemożliwa. Skorzystanie z możliwości radiologii interwencyjnej skutkuje brakiem obciążenia pacjentki otwartą operacją i nie wydłuża niepotrzebnie czasu do podjęcia odpowiedniego leczenia: radiolub chemioterapii.

Obowiązujące od trzech lat wymogi pakietu onkologicznego narzucają administracyjnie współpracę między radioterapeutą, onkologiem klinicznym i lekarzem zabiegowcem, ale dopiero praca takich zespołów w jednym miejscu, bez konieczności transportowania chorej

support in urinary bladder surgeries in some cases is an integral part of everyday practice of a gynecologic oncologist working in an operating suite. The lack of support from urologists may potentially limit surgical possibilities.

Vascular surgery, enabling reconstruction, repair and implantation of vascular prostheses, often allows achieving the intended goal, i.e. optimal cytoreduction, and, in some cases, overcoming dramatic situations that occur during major cancer surgeries, when accidental injury to large blood vessels is likely to occur<sup>(5)</sup>.

The current possibilities of interventional radiology have brought about significant changes in the management of hemorrhages in inoperable cervical or uterine cancer. In the event of a hemorrhage, embolisation of pelvic blood vessels is a much better option than laparotomy, especially in cervical cancer, when the area of the common iliac bifurcation may be infiltrated, ligation of the internal iliac artery is sometimes technically impossible. Interventional radiology allows avoiding both an open surgery and unnecessarily prolonged time to appropriate treatment initiation (radiation therapy or chemotherapy).

Although the requirements of oncological pool of procedures, which have been in force for three years, administratively impose collaboration between a radiation therapist, a clinical oncologist and a surgeon, only the presence of such teams in one facility, without the need to transport the patient to other centers either for consultations or further treatment, makes the implementation of the oncological procedures effective and fully logical. The extremely important role of doctors involved in palliative care and analgesic treatment should be also mentioned as a significant proportion of patients with gynecologic cancer are unfortunately referred to palliative care at some point. The possibility of such consultation already during cancer therapy significantly improves the comfort of patient's life.

Difficult access to histopathological investigations is a frequently underestimated, very important limitation in gynecologic cancer surgery. The possibility of quick consultation of histological preparations before planned surgical treatment, sample collection and a rapid assessment performed by oncological pathologists may change the treatment plan and help avoid mistakes. On the other hand, the lack of possibility to perform rapid intraoperative assessment may be the reason for inadequate surgical extent with all therapeutic consequences for the patient, such as the need for a revision surgery, wrongly abandoned adjuvant therapy or the use of adjuvant therapy in the absence of significant indications.

Making the right therapeutic decisions regarding surgical treatment of gynecologic cancer may be very difficult and dependent on a number of factors that are sometimes very difficult to predict. The aim of this paper was to draw attention to certain boundaries, not only in the literal sense, crossing of which seems inadvisable. Standards for the treatment of gynecologic cancer may be an important aid in the decision-making process. In 2017, the guidelines

na konsultację albo dalsze leczenie do innych ośrodków, czyni realizację idei pakietu onkologicznego skuteczną i w pełni logiczną. Trzeba również wspomnieć o niezwykle ważnej roli lekarzy zajmujących się opieką paliatywną i leczeniem przeciwbólowym – duża część pacjentek z nowotworami ginekologicznymi w pewnym momencie przechodzi bowiem niestety pod opiekę paliatywną. Niejednokrotnie możliwość skorzystania z takiej konsultacji jeszcze w trakcie leczenia onkologicznego znacząco poprawia komfort życia chorych.

Często niedocenianym, a zarazem bardzo istotnym ograniczeniem w chirurgii nowotworów narządów płciowych jest niewłaściwy dostęp do badań histopatologicznych. Możliwość szybkiego skonsultowania preparatów przed planowanym leczeniem operacyjnym, pobranie materiału i szybka ocena dokonana przez doświadczonych patologów onkologicznych są w stanie zmienić plan postępowania i pozwalają uniknąć błędów. Z kolei brak możliwości wykonania szybkiego badania śródoperacyjnego bywa przyczyną niewłaściwego zakresu operacji – ze wszystkimi konsekwencjami terapeutycznymi dla pacjentki, takimi jak konieczność ponownego zabiegu, błędne zaniechanie leczenia uzupełniającego albo stosowanie go bez istotnych wskazań.

Podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej w zakresie leczenia operacyjnego nowotworów ginekologicznych bywa bardzo trudne i uzależnione od wielu, często trudnych do przewidzenia czynników. Celem niniejszego artykułu jest zwrócenie uwagi na pewne granice, rozumiane nie tylko dosłownie, których przekroczenie wydaje się niewskazane. Duże ułatwienie w podejmowaniu decyzji stanowią opracowane standardy leczenia nowotworów ginekologicznych. W 2017 roku na łamach „Current Gynecologic Oncology” ukazały się wytyczne polskich autorów dotyczące leczenia nowotworów jajnika, trzonu macicy, szyjki macicy i sromu<sup>(2,6-8)</sup>. Podobne standardy, stworzone przez międzynarodowe organizacje (ESGO; European Society for Medical Oncology, ESMO; European Society for Radiotherapy & Oncology, ESTRO) i gremia naukowców, ukazały się w większości branżowych czasopism i mogą być swoistym przewodnikiem, ułatwiającym bezpieczne leczenie<sup>(9)</sup>.

Jednocześnie pamiętać trzeba, że standardy postępowania informują nas o pewnych wytycznych, ale niczego bezwzględnie nie narzucają, nie mogą też zastąpić umiejętności i myślenia lekarza. Lekarz musi znać wytyczne, co jednak wcale nie oznacza, że musi się im bezkrytycznie podporządkować w sytuacji, gdy inne rozwiązanie będzie korzystniejsze dla pacjenta<sup>(10)</sup>.

#### Konflikt interesów

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

of Polish authors for the treatment of ovarian, endometrial, cervical and vulvar cancer were published in the “Current Gynecologic Oncology”<sup>(2,6-8)</sup>. Similar standards developed by international organizations (ESGO; European Society for Medical Oncology, ESMO; European Society for Radiotherapy & Oncology, ESTRO) and scientific bodies can be found in most medical journals and used as a specific guide facilitating safe treatment<sup>(9)</sup>.

At the same time, it should be remembered that therapeutic standards provide information on certain guidelines rather than imposing anything, and that they cannot replace the doctor's skills and knowledge. Doctors should be familiar with the guidelines, but this does not mean that they should uncritically follow these recommendations if there is another solution, which is more beneficial for the patient<sup>(10)</sup>.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

#### Piśmiennictwo / References

1. Querleu D, Planchamp F, Chiva L et al.: European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1354–1363.
2. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5–23.
3. Giudice MT, D'Indinosante M, Cappuccio S et al.: Secondary cytoreduction in ovarian cancer: who really benefits? *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298: 873–879.
4. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F et al.: Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 5–9.
5. Tinelli G, Cappuccio S, Parente E et al.: Resectability and vascular management of retroperitoneal gynecological malignancies: a large single-institution case-series. *Anticancer Res* 2017; 37: 6899–6906.
6. Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 24–33.
7. Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 34–44.
8. Sznurkowski JJ, Bodnar L, Bidziński M et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka sromu. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 45–53.
9. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 2–30.
10. Rawlins MD: National Institute for Clinical Excellence: NICE works. *J R Soc Med* 2015; 108: 211–219.

Diana Hodorowicz-Zaniewska<sup>1</sup>, Joanna Szpor<sup>2</sup>,  
Benita Siarkiewicz<sup>1</sup>, Karolina Brzuszkiewicz<sup>1</sup>

Received: 07.11.2018  
Accepted: 22.11.2018  
Published: 30.11.2018

## Kategoria B3 w biopsji gruboigłowej piersi – kiedy obserwacja, a kiedy leczenie chirurgiczne?

### B3 category in breast core needle biopsy – observation or surgical treatment?

<sup>1</sup> I Katedra Chirurgii Ogólnej, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Diana Hodorowicz-Zaniewska, I Katedra Chirurgii Ogólnej, Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 80 95, faks: +48 12 424 80 07, e-mail: diana.hodorowicz-zaniewska@uj.edu.pl

<sup>1</sup> First Chair of General Surgery, Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

<sup>2</sup> Chair of Pathomorphology, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Diana Hodorowicz-Zaniewska, First Chair of General Surgery, Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Kopernika 40, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 12 424 80 95, fax: +48 12 424 80 07, e-mail: diana.hodorowicz-zaniewska@uj.edu.pl

#### Streszczenie

Diagnostyka ultrasonograficzna piersi jest istotnym elementem kompleksowej opieki ginekologicznej nad pacjentką. W wielu krajach lekarze ginekolodzy i ginekolodzy onkolodzy nie tylko wykonują badanie ultrasonograficzne, lecz także podejmują się weryfikacji histopatologicznej zmian ogniskowych piersi, z wykorzystaniem różnych technik biopsyjnych. Najwięcej kontrowersji budzą rozpoznania histopatologiczne należące do kategorii B3, czyli zmian o niepewnym potencjale biologicznym. Należą do nich przede wszystkim: brodawczak wewnątrzprzewodowy, atypowy rozrost wewnątrzprzewodowy, atypowy rozrost zrazikowy, klasyczny rak zrazikowy *in situ*, atypia nabłonkowa płaska, guz liściasty, blizna promienista i złożona zmiana szklawicząca. Pomimo łagodnego charakteru histologicznego patologie te mogą towarzyszyć złośliwym zmianom rozrostowym, a rozpoznanie ustalone na podstawie materiału biopsyjnego cechuje się pewnym ryzykiem niedoszacowania. W niniejszym opracowaniu dokonano przeglądu literatury dotyczącej dalszego postępowania z chorymi, u których w materiale z biopsji gruboigłowej lub biopsji wspomaganą próżnią stwierdzono zmiany należące do kategorii B3. Jak pokazują dane, metody postępowania w tej sytuacji nie są jednolite i zależą nie tylko od rodzaju zmiany, lecz także od techniki weryfikacji. Każdorazowo zalecane jest również dokonanie wnikliwej korelacji kliniczno-patologicznej i oceny reprezentatywności wycinków. Wiele danych wskazuje na to, że nie w każdym przypadku pacjentka musi być kwalifikowana do leczenia operacyjnego; w wybranych sytuacjach klinicznych istnieje możliwość postępowania zachowawczego z kontrolą radiologiczną.

**Słowa kluczowe:** kategoria B3, chirurgia piersi, niepewny potencjał biologiczny, biopsja gruboigłowa, biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią

#### Abstract

Ultrasound imaging of the breast is an essential part of comprehensive gynecologic patient care. In many countries, gynecologists and gynecologic oncologists not only perform ultrasound scans, but also carry out histopathological verification of breast focal lesions with the use of various biopsy techniques. Histopathological diagnoses of the B3 category, i.e. lesions of uncertain malignant potential, are the most controversial. They primarily include intraductal papilloma, atypical ductal hyperplasia, atypical lobular hyperplasia, classic lobular carcinoma *in situ*, flat epithelial atypia, phyllodes tumor, radial scar and complex sclerosing lesion. Despite their benign histological nature, these pathologies may accompany malignant hyperplasia, and a diagnosis established on the basis of the biopsy material carries a certain risk of underestimation. In this paper, we reviewed literature concerning further treatment of patients following a core needle biopsy or a vacuum-assisted biopsy diagnosis of B3 lesions. According to the literature data, such treatment is not uniform and depends not only on the lesion type, but also on the method used to verify it. Each time, it is also recommended to carry out a thorough clinical and pathological correlation and an assessment of how representative the specimens are. It has been shown that not all patients must be selected for surgery, and an increasing number of publications indicate the possibility of maintaining only an imaging follow-up program.

**Keywords:** B3 lesions, breast surgery, uncertain malignant potential, core needle biopsy, vacuum-assisted biopsy

## WSTĘP

W obecnych czasach diagnostyka ultrasonograficzna (USG) piersi jest istotnym elementem kompleksowej opieki ginekologicznej nad pacjentką. W wielu krajach lekarze ginekolodzy i ginekolodzy onkolodzy nie tylko zajmują się profilaktyką raka piersi, lecz także wykonują badania USG i weryfikują zmiany ogniskowe na drodze biopsji gruboigłowej (*core needle biopsy*, CNB) czy biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią (*vacuum-assisted biopsy*, VAB). Dlatego bardzo ważna jest umiejętność dokonania prawidłowej analizy korelacji kliniczno-patologicznej, jak również wytypowania tych pacjentek, które wymagają dalszego leczenia chirurgicznego.

Jeden z istotnych problemów klinicznych w ocenie wyniku histopatologicznego biopsji stanowi kategoria diagnostyczna B3, która obejmuje heterogenne zmiany o niepewnym potencjale biologicznym, cechujące się ryzykiem współwystępowania ze zmianą złośliwą. Do grupy tej zalicza się: brodawczaka wewnątrzprzewodowego, atypowy rozrost wewnątrzprzewodowy (*atypical ductal hyperplasia*, ADH), atypowy rozrost zrazikowy (*atypical lobular hyperplasia*, ALH), klasycznego raka zrazikowego *in situ* (*lobular carcinoma in situ*, LCIS), atypię nabłonkową płaską (*flat epithelial atypia*, FEA), guza liściastego (*phylloides tumor*, PT) i bliźnię promienistą/złożoną zmianę szkliewiaczą (*radial scar/complex sclerosing lesion*, RS/CSL)<sup>(1,2)</sup>.

Z uwagi na rozdzźwięk pomiędzy łagodnym charakterem histologicznym a istniejącym równocześnie ryzykiem niedoszacowania raka postępowanie z pacjentkami, u których w biopsji rozpoznano wyżej wymienione zmiany, budzi szereg kontrowersji.

### BRODAWCZAK WEWNĄTRZPRZEWODOWY

Jednymi z najczęściej spotykanych patologii w kategorii B3 są brodawczaki wewnątrzprzewodowe – łagodne nowotwory rozwijające się w obrębie przewodów mlekowych. Częstość występowania tych zmian w piersi jest szacowana na 2–3% populacji kobiecej, jednak w przypadku obecności patologicznego wycieku z brodawki, który może być jedyną manifestacją kliniczną tych zmian, ich ryzyko występowania wzrasta do 40–70%<sup>(3)</sup>.

Zasadniczo wiek, w którym zmiany te występują, to 30–77 lat<sup>(4)</sup>. Podział tych zmian ze względu na lokalizację – centralną lub obwodową – ma również swoje uzasadnienie kliniczne. Brodawczaki centralne są zwykle pojedyncze, dotyczą starszej grupy wiekowej, lokalizują się głównie w okolicy okołobrodawkowej, w obrębie dużych przewodów wyprowadzających, i manifestują się wyciekami z brodawki o charakterze surowiczym lub krwistym<sup>(5)</sup>. Brodawczaki obwodowe są najczęściej mnogie. Mogą się objawiać w formie palpacyjnego guzka, zwykle jednak pozostają nieme klinicznie i rozpoznaje się je przypadkowo, w trakcie

## INTRODUCTION

Today, ultrasound imaging of the breast is a key element of comprehensive gynecologic patient care. In many countries, gynecologists and gynecologic oncologists not only deal with breast cancer prevention, but also perform ultrasound scans and verify focal lesions by means of core needle biopsy (CNB) or vacuum-assisted biopsy (VAB). It is therefore a very important skill to be able to perform a correct clinical and pathological correlation analysis and to select patients who require further surgical treatment.

One of the key clinical issues when assessing the histopathological results of a biopsy is the B3 category that includes heterogeneous lesions of an uncertain malignant potential which carry a risk of coexistence with a malignancy. This group includes intraductal papilloma, atypical ductal hyperplasia (ADH), atypical lobular hyperplasia (ALH), classic lobular carcinoma *in situ* (LCIS), flat epithelial atypia (FEA), phyllodes tumor (PT), radial scar and complex sclerosing lesion (RS/CSL)<sup>(1,2)</sup>.

Due to a gap between a benign histological nature of the lesions and a coexisting risk of underestimating cancer, there is considerable controversy as to how to deal with patients who have the above lesions diagnosed in a biopsy.

### INTRADUCTAL PAPILLOMA

One of the most often occurring pathologies in the B3 category is intraductal papilloma, a benign neoplasm that develops inside breast ducts. The incidence of these breast changes is estimated at 2–3% in the female population; however, in cases of pathological nipple discharge, which may be the only clinical manifestation of these changes, their incidence increases to 40–70%<sup>(3)</sup>.

Generally, the age range when these lesions may occur is 30–77 years<sup>(4)</sup>. A localization-based division of these lesions into central and peripheral has also its clinical relevance. Central papillomas are usually solitary, occur in older patients, and are mainly located in the subareolar region, within the principal lactiferous ducts, and their presence is manifested with serous or bloody discharge from the nipple<sup>(5)</sup>. Peripheral papillomas most often present as multiple lesions. They may be manifested in the form of a palpable mass; however, they are usually asymptomatic and diagnosed incidentally during a preventive examination<sup>(6)</sup>. They tend to occur in young women and, what is the most important, they carry an increased risk of breast cancer (by contrast with central papillomas)<sup>(6,7)</sup>. According to some authors, multiple peripheral papillomas coexist with atypical hyperplasia, such as ADH, ALH, LCIS and even ductal carcinoma *in situ* (DCIS), in over 80% of cases<sup>(8)</sup>.

The diagnosis of a pure papilloma based on a CNB specimen is related to a 4.6–18% risk of cancer underestimation. It is higher in women over 54 years of age and in the case of lesions greater than 1 cm and located peripherally<sup>(9)</sup>.

badania profilaktycznych<sup>(6)</sup>. Występują przeważnie u kobiet młodych i, co najistotniejsze w przeciwieństwie do brodawczaków centralnych, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi<sup>(6,7)</sup>. Według niektórych autorów mnogie brodawczaki obwodowe w ponad 80% współistnieją z atypowymi rozrostami, takimi jak ADH, ALH, LCIS, a nawet z rakiem przewodowym *in situ* (*ductal carcinoma in situ*, DCIS)<sup>(8)</sup>.

Stwierdzenie w preparacie ze standardowej CNB czystego brodawczaka wewnątrzprzewodowego wiąże się z ryzykiem niedoszacowania raka na poziomie 4,6–18%. Jest ono wyższe u kobiet powyżej 54. roku życia oraz w przypadku zmian >1 cm średnicy i zlokalizowanych obwodowo<sup>(9)</sup>. W przypadku towarzyszącej atypii ryzyko to wynosi 13–92%<sup>(10)</sup>, dlatego też kwalifikacja do chirurgicznego wycięcia zmiany stanowi w tych przypadkach powszechną praktykę<sup>(11)</sup>.

Dla VAB, która dostarcza większych objętościowo wycinków, niedoszacowanie rozpoznania jest wyraźnie mniejsze. W przypadku czystych brodawczaków wynosi 0–2,6%<sup>(12,13)</sup>, a przy towarzyszącej atypii – 9–21%<sup>(14,15)</sup>. Zgodnie z zaleceniami w przypadku zmian atypowych nadal obowiązuje chirurgiczne wycięcie, natomiast przy czystych brodawczakach VAB pozostaje jedynie opcją terapeutyczną – pod warunkiem zachowania pięcioletniego programu kontroli<sup>(11,12)</sup>.

### ATYPOWY ROZROST WEWNĄTRZPRZEWODOWY

Termin „ADH” identyfikuje grupę zmian o określonych cechach cytologicznych i architektonicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem raka piersi (Światowa Organizacja Zdrowia). Diagnoza postawiona na podstawie preparatu biopsyjnego okazuje się często nieprecyzyjna<sup>(16)</sup>. W grupie kobiet z rozpoznaniem ADH ryzyko wystąpienia raka piersi jest 3–5 razy wyższe niż w populacji ogólnej<sup>(17)</sup>, a w przypadku współistnienia z obciążającym wywiadem rodzinnym rośnie nawet dziesięciokrotnie<sup>(18)</sup>.

ADH jest zwykle niemą klinicznie patologią, najczęściej diagnozowaną na podstawie biopsji mikrozwapnień, stwierdzanych w przesiewowych badaniach mammograficznych. Nie ma typowych cech morfologicznych w badaniu sonograficznym i w odniesieniu do biopsji pod kontrolą USG jest zjawiskiem absolutnie przypadkowym. Zasadność chirurgicznego wycięcia zmiany w sytuacji rozpoznania czystego ADH w CNB tłumaczy odsetek 22–65% przypadków raka *in situ* lub raka naciekającego stwierdzanego w ostatecznym materiale operacyjnym<sup>(12)</sup>. Dla VAB niedoszacowanie rozpoznania jest wyraźnie mniejsze i wynosi 13–26%<sup>(15,19)</sup>, choć i w tych przypadkach zwykle zaleca się kwalifikację do leczenia chirurgicznego<sup>(12)</sup>. Postępowanie zachowawcze jest dopuszczalne w przypadku jednoogniskowego ADH, bez towarzyszącej martwicy, przy stwierdzonej w kontrolnej mammografii makroskopowej radykalności wycięcia zmiany<sup>(20)</sup>.

In the case of accompanying atypia, the risk is 13–92%<sup>(10)</sup>, and that is why surgical excision is common practice in such cases<sup>(11)</sup>.

With VAB, which provides samples of a bigger volume, the risk of underestimation is markedly lower: for pure papillomas, it is 0–2.6%<sup>(12,13)</sup> and for accompanying atypical lesions – 9–21%<sup>(14,15)</sup>. According to recommendations, atypical lesions still require surgical excision, while papillomas without atypia are dealt with by means of a VAB as the therapeutic option if a five-year follow-up program is maintained<sup>(11,12)</sup>.

### ATYPICAL DUCTAL HYPERPLASIA

The term ADH identifies a group of lesions with specific cytological and architectural features related to an increased risk of breast cancer (World Health Organization), and a diagnosis based on the biopsy specimen is often imprecise<sup>(16)</sup>. In the group of women with ADH, the risk of breast cancer is 3–5 times higher than in the general population<sup>(17)</sup>, and in the case of coexistence with a family history of breast cancer, the risk raises even tenfold<sup>(18)</sup>.

ADH is usually clinically asymptomatic, and its diagnosis is most often based on a biopsy of microcalcifications revealed in a screening mammography. ADH has no typical morphological properties in ultrasound, and is an absolutely random phenomenon in an ultrasound-guided biopsy. Surgical excision in the case of the ADH diagnosis in CNB is justified by 22–65% of cases of DCIS or infiltrating cancer in the final surgical sample<sup>(12)</sup>. For VAB, malignancy underestimation is markedly lower: 13–26%<sup>(15,19)</sup>, but surgery is recommended even in these cases<sup>(12)</sup>. Surveillance is justified in the case of unifocal ADH, without necrosis and no residual lesion on postbiopsy images<sup>(20)</sup>.

### FLAT EPITHELIAL ATYPIA

As for the molecular structure, flat epithelial atypia, also known as columnar cell lesions (CCL) with cytological atypia, constitutes an early model of carcinogenesis of high-grade cancers<sup>(21)</sup>. However, the risk of progression to the invasive form is very low<sup>(22)</sup>. In mammography, they may be accompanied by microcalcifications, morphologically identical to those observed in ADH or DCIS, while in the ultrasound and clinical examination, they are absolutely asymptomatic. A diagnosis of FEA in an ultrasound-guided CNB is rare. The need for surgical excision of these lesions has not been ultimately explained<sup>(15)</sup>. In the case of consistent clinical and pathological correlation, a patient may be included in an annual follow-up program<sup>(11,12)</sup>.

### CLASSIC LOBULAR NEOPLASIA

The term “classic lobular neoplasia” comprises two morphological units: ALH and LCIS, usually occurring multifocally and bilaterally. Initially recognized as a precursor of

## ATYPIA NABŁONKOWA PŁASKA

FEA, znane też jako walcowatokomórkowe zmiany (*columnar cell lesions*, CCL) z atypią cytologiczną, pod względem molekularnym stanowią wczesny model karcinogenezy wysoko dojrzałych raków<sup>(21)</sup>. Ryzyko ich progresji do formy inwazyjnej jest jednak bardzo niskie<sup>(22)</sup>. W badaniu mammograficznym mogą im towarzyszyć mikrozwapnienia, identyczne morfologicznie jak w ADH lub DCIS, natomiast w badaniu USG i klinicznie są one kompletnie bezobjawowe. Stwierdzenie FEA w wyniku CNB pod kontrolą USG ma więc charakter incydentalny. Potrzeba chirurgicznego usunięcia tych zmian nie została ostatecznie wyjaśniona<sup>(15)</sup>. W przypadku zgodnej korelacji kliniczno-patologicznej możliwe jest pozostawienie pacjentki w programie corocznych kontroli<sup>(11,12)</sup>.

## KLASYCZNA NEOPLAZJA ZRAZIKOWA

Termin „klasyczna neoplazja zrazikowa” obejmuje dwie jednostki morfologiczne: ALH i LCIS, występujące zwykle wieloogniskowo i obustronnie. Początkowo uznawana za prekursora inwazyjnego raka zrazikowego, obecnie traktowana jest raczej jako czynnik ryzyka<sup>(23)</sup>, zwiększający prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi od 9 do 10 razy<sup>(24)</sup>. Klasyczna neoplazja zrazikowa stanowi przypadkowe znalezisko w materiale biopsyjnym, rzadko bowiem powoduje zmiany w obrazie mammograficznym czy USG. Zgodnie z aktualnym konsensusem ALH i klasyczny LCIS zdiagnozowany na podstawie biopsji, przy zgodnym obrazie klinicznym i radiologicznym, nie wymagają wycięcia chirurgicznego<sup>(12,20,24)</sup>. Ryzyko niedoszacowania inwazyjnego procesu nowotworowego wynosi w tym przypadku 1–3% dla ALH i 1–8% dla LCIS<sup>(20,25,26)</sup>. Przy współistniejącej wątpliwej klinicznie zmianie ogniskowej, niezgodności kliniczno-patologicznej, w przypadku raka *in situ* tworzącego guza lub obecności zmiany resztkowej stwierdzanej w badaniach obrazowych wykonanych po biopsji ryzyko to wzrasta do 38%. Dlatego bezwzględnie zaleca się dalsze leczenie chirurgiczne<sup>(25,27)</sup>.

## BLIZNA PROMIENISTA I ZŁOŻONA ZMIANA SZKLIWIEJĄCA

RS i CSL są zaliczane do kategorii B3 z racji morfologii w badaniach obrazowych, która w znacznym stopniu uniemożliwia wykluczenie współistniejącego raka *in situ* lub raka naciekającego. Różnią się one od siebie wielkością i złożonością zmian rozrostowych w swoim obrębie i stanowią jedną z najrzadszych patologii w grupie zmian o niepewnym potencjale biologicznym<sup>(15)</sup>. W mammografii dają obraz dystorsji utkanka lub zacienienia o gwiaździstym kształcie przypominającym raka. W badaniu sonograficznym mogą być bezobjawowe; odpowiadają zaburzeniu architektury lub nieregularnej, hipoechoogenicznej zmianie litej<sup>(28)</sup>.

invasive lobular carcinoma, it is presently considered rather a risk factor<sup>(23)</sup>, increasing the probability of breast cancer by 9–10 times<sup>(24)</sup>.

Classic lobular neoplasia is a random finding in the biopsy material since it rarely causes changes in mammographic or ultrasound images. According to the present consensus, ALH and classic LCIS diagnosed in a biopsy with a consistent clinical and radiological images do not require surgical excision<sup>(12,20,24)</sup>. The risk of underestimating invasive carcinoma in this case is 1–3% for ALH and 1–8% for LCIS<sup>(20,25,26)</sup>. With a coexisting clinically doubtful focal lesion, clinical and pathologic discordance, palpable LCIS or a residual lesion on postbiopsy images, the risk raises to as much as 38%. Hence further surgical treatment is absolutely recommended<sup>(25,27)</sup>.

## RADIAL SCAR AND COMPLEX SCLEROSING LESION

The RS and CSL belong to the B3 category due to their morphology in imaging tests which makes it largely impossible to exclude coexisting *in situ* or infiltrating carcinoma. Both lesions differ in size and complexity of hyperplastic lesions and constitute one of the rarest pathologies in the group of B3 lesions<sup>(15)</sup>. In mammography, they can often present as a distorted architecture or shadow with a spicular shape resembling cancer. In sonographic tests, they may have no symptoms; they correspond to the architectural distortion or irregular, hypoechoic solid lesions<sup>(28)</sup>.

If a RS or CSL is diagnosed in a core needle biopsy specimen, the risk of cancer underestimation is approximately 10%<sup>(10,14)</sup>, but after a thorough radiological and pathological correlation, the risk drops to 0–2%<sup>(29,30)</sup>. The most important factors affecting the underestimation of a diagnosis include the type of performed biopsy (CNB vs. VAB), the initial lesion size and older age of the patient<sup>(28)</sup>. The majority of authors agree that a patient with these lesion should be deemed eligible for surgery, except for selected cases where VAB was performed<sup>(11,12)</sup>.

## PHYLLODES TUMOR

PT belongs to fibroepithelial lesions of a variable malignant potential, and it tends to recur locally. The classification of the benign, borderline or malignant form is based on histological criteria and includes: stromal cellularity, mitotic activity in stromal cells, assessment of the tumor margin appearance, stromal cell atypia, stromal overgrowth and presence of malignant heterologous elements<sup>(31)</sup>. In imaging tests, a phyllodes tumor resembles fibroadenoma, while clinically it most often has the form of a palpable, sometimes fast-growing nodule. The clinical course of the disease is difficult to predict and is poorly correlated with the histological form of the tumor, while the frequency of local recurrence is 10–30%<sup>(32)</sup>.

Due to an unpredictable clinical behavior and necessity to specify how radical the excision margins should be<sup>(32)</sup>,

Typ zmiany <i>Type of lesion</i>	Postępowanie po CNB <i>Diagnosis in CNB</i>	Postępowanie po diagnostycznej VAB <i>Diagnosis in VAB</i>	Postępowanie w przypadku zmiany w marginesie po resekcji chirurgicznej <i>Positive margins after surgical excision</i>
<b>Brodawczak wewnątrzprzewodowy</b> <i>Intraductal papilloma</i>	VAB/chirurgiczne wycięcie <i>VAB/surgical excision</i>	Obserwacja* <i>Follow-up*</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
<b>Brodawczak wewnątrzprzewodowy z atypią</b> <i>Papilloma with atypia</i>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Obserwacja** <i>Follow-up**</i>
<b>ADH</b>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Chirurgiczne wycięcie; w przypadku pojedynczych ognisk ADH ≤2 TDLU dopuszczalna obserwacja* <i>Surgical excision/surveillance is justified in cases of unifocal ADH ≤2 TDLU*</i>	Obserwacja** <i>Follow-up**</i>
<b>ALH</b>	VAB/chirurgiczne wycięcie <i>VAB/surgical excision</i>	Obserwacja* <i>Follow-up*</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
<b>LCIS</b>	VAB/chirurgiczne wycięcie <i>VAB/surgical excision</i>	Obserwacja* <i>Follow-up*</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
<b>FEA</b>	VAB/chirurgiczne wycięcie <i>VAB/surgical excision</i>	Obserwacja* <i>Follow-up*</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
<b>RS/CSL</b>	VAB/chirurgiczne wycięcie <i>VAB/surgical excision</i>	Obserwacja* <i>Follow-up*</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
<b>PT:</b>			
• łagodny <i>benign</i>	VAB/chirurgiczne wycięcie <i>VAB/surgical excision</i>	Obserwacja* <i>Follow-up*</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
• graniczny <i>borderline</i>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Radykalizacja <i>Re-excision</i>
• złośliwy <i>malignant</i>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Chirurgiczne wycięcie <i>Surgical excision</i>	Radykalizacja <i>Re-excision</i>
<p><b>TDLU</b> (<i>terminal duct lobular unit</i>) – końcowa jednostka przewodowo-zrazikowa. TDLU – <i>terminal ductal-lobular unit</i>.</p> <p>* Pod warunkiem radykalności makroskopowej (w badaniach obrazowych) i zgodności kliniczno-patologicznej. <i>* In cases of complete removal on postbiopsy images and clinical and pathological concordance.</i></p> <p>** Brak jednoznacznych przesłanek do radykalizacji w przypadku stwierdzenia ADH w marginesie chirurgicznym pod warunkiem radykalności makroskopowej i zgodności kliniczno-patologicznej; brak wskazań do radykalizacji w przypadku ADH w marginesie chirurgicznym po wycięciu DCIS lub raka inwazyjnego. <i>** No unequivocal indication for re-excision in cases of complete removal on post-excisional images and clinical pathological concordance; no indication for further surgery if an incidental finding of ADH in surgical margins accompanies invasive or intraductal carcinoma.</i></p>			

Tab. 1. Zalecenia postępowania w przypadku rozpoznania zmian B3<sup>(11,12,33)</sup>

Tab. 1. Recommendations for the management of B3 lesions<sup>(11,12,33)</sup>

W przypadku rozpoznania RS lub CSL w materiale z biopsji gruboigłowej ryzyko niedoszacowania raka wynosi około 10%<sup>(10,14)</sup>, ale po przeprowadzeniu wnikliwej korelacji radiologiczno-patologicznej spada ono do 0–2%<sup>(29,30)</sup>. Uważa się, że do najważniejszych czynników wpływających na niedoszacowanie rozpoznania należą: rodzaj wykonanej biopsji (CNB vs VAB), wyjściowa wielkość zmiany i starszy wiek pacjentki<sup>(28)</sup>. Większość autorów jest zgodna co do tego, że w przypadku tych zmian pacjentka powinna być kwalifikowana do leczenia chirurgicznego – z wyjątkiem tych przypadków, w których wykonano VAB<sup>(11,12)</sup>.

## GUZ LIŚCIASTY

PT należy do zmian włóknisto-nabłonkowych o zmiennym potencjale złośliwości i cechuje się skłonnością do

a diagnosis of borderline or malignant PT in biopsy, is always an indication for surgery. In cases of the benign form and no residual lesion on postbiopsy images, VAB may be a definitive therapeutic option<sup>(11,12,31)</sup>.

\*\*\*

Current recommendations for the management of B3 lesions are summarized in Tab. 1.

It is worth noting that according to the World Health Organization lesions of an uncertain malignant potential also include adenomyoepithelioma, pregnancy-like changes with cytological atypia, mucocele-like lesion, and spindle cell proliferation. However, due to rare occurrence they do not constitute a significant clinical problem and were not discussed in the available papers.



nawrotów miejscowych. Klasyfikacja postaci łagodnej, granicznej lub złośliwej opiera się na kryteriach histologicznych i uwzględnia: komórkowość podścieliska, aktywność mitotyczną w komórkach podścieliska, ocenę charakteru granic guza, atypię komórek podścieliska, cechy przerostu podścieliska oraz obecność złośliwych elementów heterologicznych<sup>(31)</sup>. W badaniach obrazowych przypomina gruczolakowłóknika, klinicznie najczęściej ma postać palpacyjnego, czasem szybko rosnącego guzka. Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia i słabo koreluje z postacią histologiczną guza, a częstość nawrotów miejscowych wynosi 10–30%<sup>(32)</sup>.

Z racji nieprzewidywalnego przebiegu klinicznego i konieczności określenia radykalności marginesów wycięcia<sup>(32)</sup> rozpoznanie w biopsji PT typu granicznego lub złośliwego stanowi zawsze wskazanie do leczenia chirurgicznego. W przypadku postaci łagodnej i makroskopowej radykalności wycięcia VAB może pozostać ostateczną opcją terapeutyczną<sup>(11,12,31)</sup>.

\*\*\*

Aktualne zalecenia dotyczące postępowania ze zmianami należącymi do kategorii B3 przedstawiono zbiorczo w tab. 1.

Warto wspomnieć, że według Światowej Organizacji Zdrowia do kategorii o niepewnym potencjale biologicznym należą również: *adenomyoepithelioma*, zmiany przypominające zmiany ciążowe z atypią cytologiczną, zmiany przypominające zmiany śluzowe i wrzecionowatokomórkowe zmiany proliferacyjne. Jednak z uwagi na sporadyczne występowanie nie stanowią one istotnego problemu klinicznego i nie były brane pod uwagę w dostępnych opracowaniach.

## PODSUMOWANIE

Dokonany przegląd literatury wskazuje na to, że w przypadku gdy rozpoznano zmianę o niepewnym potencjale biologicznym w materiale z CNB, na kolejnym etapie pacjentka powinna zostać zakwalifikowana do wycięcia zmiany na drodze VAB lub otwartej biopsji chirurgicznej. Niezależnie od rodzaju wykonanej biopsji, zdiagnozowana ADH i graniczna lub złośliwa forma PT wymagają zawsze zabiegu chirurgicznego. W przypadku VAB i pozostałych rozpoznań z kategorii B3 – brodawczaka wewnątrzprzewodowego, FEA, klasycznej neoplazji zrazikowej lub RS – po dokonaniu dokładnej korelacji kliniczno-patologicznej i ewentualnym wyjaśnieniu reprezentatywności wycinków dopuszczalne jest pozostawienie pacjentki w corocznym programie kontroli przez okres przynajmniej 5 lat.

### Konflikt interesów

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

## CONCLUSIONS

The literature review indicates that in cases of B3 lesions diagnosed on the basis of a standard CNB, the patient should be selected for VAB excision or an open surgical biopsy. Regardless of the type of performed biopsy, ADH and borderline or malignant phyllodes tumor always require surgical excision. In the case of VAB and other B3 category diagnoses of intraductal papilloma, FEA, classic lobular neoplasia or RS, it is admissible to assign the patient to an annual follow-up program lasting at least 5 years after a detailed clinical and pathological correlation and, if applicable, after explanation of the samples' representative character.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

### Piśmiennictwo / References

1. Ellis EO, Humphreys S, Michell M et al.: UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology: Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004; 57: 897–902.
2. Chmielik E, Łuczynska E: Biopsja gruczołowa piersi – wytyczne diagnostyczne. *Pol J Pathol* 2009; 3 (Suppl 1): s13–s19.
3. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT: Benign Disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management. Baillière Tindall, London 1989: 42.
4. Ganesan S, Karthik G, Joshi M et al.: Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of breast. *Br J Radiol* 2006; 79: 843–849.
5. Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF et al.: Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3: 1.
6. Maxwell AJ: Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin Radiol* 2009; 64: 801–806.
7. Bonaventure T, Cormier B, Lebas P et al.: [Benign papilloma: is US-guided vacuum-assisted breast biopsy an alternative to surgical biopsy?] *J Radiol* 2007; 88: 1165–1168.
8. Mulligan AM, O'Malley FP: Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 108–119.
9. Hong YR, Song BJ, Jung SS et al.: Predictive factors for upgrading patients with benign breast papillary lesions using a core needle biopsy. *J Breast Cancer* 2016; 19: 410–416.
10. Boufelli G, Giannotti MA, Ruiz CA et al.: Papillomas of the breast: factors associated with underestimation. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27: 310–314.
11. The American Society of Breast Surgeons: Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions. November 2, 2016. Available from: [https://www.breastsurgeons.org/new\\_layout/about/statements/PDF\\_Statements/Concordance\\_and\\_High%20RiskLesions.pdf](https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Concordance_and_High%20RiskLesions.pdf).
12. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Comstock C et al.: First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159: 203–213.

13. Mosier AD, Keylock J, Smith DV: Benign papillomas diagnosed on large-gauge vacuum-assisted core needle biopsy which span <1.5 cm do not need surgical excision. *Breast J* 2013; 19: 611–617.
14. Chang JM, Han W, Moon WK et al.: Papillary lesions initially diagnosed at ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy: rate of malignancy based on subsequent surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2506–2514.
15. Saladin C, Haueisen H, Kampmann G et al.; MIBB Group: Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. *Acta Radiol* 2016; 57: 815–821.
16. Tavassoli FA, Norris HJ: A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65: 518–529.
17. Chae BJ, Lee A, Song BJ et al.: Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 77.
18. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH et al.: Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258–1265.
19. Maganini RO, Klem DA, Huston BJ et al.: Upgrade rate of core biopsy-determined atypical ductal hyperplasia by open excisional biopsy. *Am J Surg* 2001; 182: 355–358.
20. Racz JM, Carter JM, Degnim AC: Lobular neoplasia and atypical ductal hyperplasia on core biopsy: current surgical management recommendations. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2848–2854.
21. Chmielik E: Nowe i kontrowersyjne jednostki morfologiczne w patologii gruczołu piersiowego. *Pol J Pathol* 2014; 65 (Suppl 2): S42–S52.
22. Aroner SA, Collins LC, Schnitt SJ et al.: Columnar cell lesions and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R61.
23. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J et al.: Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5534–5541.
24. Wen HY, Brogi E: Lobular carcinoma in situ. *Surg Pathol Clin* 2018; 11: 123–145.
25. Murray MP, Luedtke C, Liberman L et al.: Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013; 119: 1073–1079.
26. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB et al.: Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008; 21: 1208–1216.
27. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L: Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 227–238.
28. Ha SM, Cha JH, Shin HJ et al.: Radial scars/complex sclerosing lesions of the breast: radiologic and clinicopathologic correlation. *BMC Med Imaging* 2018; 18: 39.
29. Donaldson AR, Sieck L, Booth CN et al.: Radial scars diagnosed on breast core biopsy: frequency of atypia and carcinoma on excision and implications for management. *Breast* 2016; 30: 201–207.
30. Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB et al.: Radial scar at image-guided needle biopsy: is excision necessary? *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 779–785.
31. Tan BY, Acs G, Apple SK et al.: Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016; 68: 5–21.
32. Tan PH, Thike AA, Tan WJ et al.: Phyllodes Tumour Network Singapore: Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol* 2012; 65: 69–76.
33. Nowecki ZI, Jeziorski A (eds.): Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. In: Jeziorski A (ed.): Biblioteka chirurga onkologa. Vol. 5. Via Medica, Gdańsk 2016: 123–141.

Dorota Gumieła<sup>1,2</sup>

## Dysfunkcja mitochondrium w przebiegu raka jajnika

### Mitochondrial dysfunction in ovarian cancer

<sup>1</sup> Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Studentka prawa, Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet Adama Mickiewicza w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Dorota Gumieła, ul. Świącickiego 6, Poznań 60-842, e-mail: dgumieła@ump.edu.pl

<sup>1</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

<sup>2</sup> Student of law, Department of Law and Administration, Adam Mickiewicz University, Poznań, Poland

Correspondence: Dorota Gumieła, Świącickiego 6, Poznań 60-842, Poland, e-mail: dgumieła@ump.edu.pl

#### Streszczenie

Mitochondria są obecne w prawie wszystkich komórkach eukariotycznych (z wyjątkiem krwinek czerwonych) i odpowiadają głównie za produkcję ATP, do której dochodzi w wyniku oddychania tlenowego. Mitochondrialne DNA (mtDNA) to kolistą cząsteczka złożona z 16 596 par zasad, odpowiedzialna za kodowanie 37 spośród wszystkich 25 000 genów. Mutacje upośledzają wydolność energetyczną mitochondriów, a w efekcie funkcjonowanie komórek i tkanek. W mtDNA do mutacji dochodzi szybciej niż w jądrowym DNA. Przyczyną wzmożonego tempa mutacji w mtDNA jest większe narażenie na reaktywne formy tlenu powstające w wyniku fosforylacji oksydacyjnej, które uszkadzają nieosłonięte białka histonowe mtDNA. Pierwszym odkryciem sugerującym powiązania między chorobami nowotworowymi a uszkodzeniami mitochondriów była obserwacja przesunięcia procesu oddychania w kierunku glikolizy. Komórki nowotworowe aktywnie metabolizują glukozę do kwasu mlekowego, nie wykorzystując tlenu mimo jego obecności. Defekty łańcucha oddechowego mogą się wiązać z powstawaniem wolnych rodników i nasileniem stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych. Mutacje w mitochondrialnym DNA to najczęściej przejście T→C lub G→A; ograniczają się do czterech regionów genomu mitochondrialnego: pętli D, 12S rRNA, 16S rRNA i cytochromu b. Dysfunkcje w DNA mitochondrialnym są obserwowane w raku jajnika i innych jednostkach chorobowych, a chemioterapia wydaje się w niewielkim stopniu uszkadzać mtDNA. Modyfikacja chemioterapii stosowanej u pacjentek z nowotworem jajnika może się przyczynić do zwiększenia uszkodzeń mtDNA, czego efektami byłyby wzrost skuteczności leczenia i wydłużenie życia chorych.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, mitochondria, mtDNA, mutacja, chemioterapia

#### Abstract

Mitochondria are present in almost all eukaryotic cells, except for red blood cells, and are primarily responsible for the production of ATP, which is a product of aerobic respiration. Mitochondrial DNA (mtDNA) is a circular molecule composed of 16,596 base pairs and responsible for coding 37 of all 25,000 genes. Mutations impair energy efficiency of mitochondria, and ultimately the functioning of cells and tissues. In mtDNA, mutations take place faster than in nuclear DNA. The reason for the increased rate of mutation in mtDNA is higher exposure to reactive oxygen species that arise from oxidative phosphorylation and damage unprotected mtDNA histone proteins. The first discovery suggesting a link of cancerous diseases with mitochondrial damage was the observation of the shift of the respiration process towards glycolysis. Cancer cells actively metabolize glucose to lactic acid, without the use of oxygen despite its presence. Respiratory chain defects may be associated with the formation of free radicals and an increase in oxidative stress in cancer cells. Mutations in mitochondrial DNA are most often T→C or G→A transitions and are limited to four regions of the mitochondrial genome: the D-loop, 12S rRNA, 16S rRNA and cytochrome b. Mitochondrial DNA dysfunctions are observed in women with ovarian cancer and in other disease entities, and the use of chemotherapy seems to damage mtDNA to a small degree. The modification of the currently used chemotherapy in patients with ovarian cancer can contribute to an increase in mtDNA damage, resulting in improved treatment efficacy and longer survival.

**Keywords:** ovarian cancer, mitochondria, mtDNA, mutation, chemotherapy

## WSTĘP

**M**itochondria są obecne w prawie wszystkich komórkach eukariotycznych (z wyjątkiem krwinek czerwonych) i odpowiadają głównie za produkcję ATP (adenozyno-5'-trifosforan), do której dochodzi w wyniku oddychania tlenowego. Organella komórkowe, będące źródłem energii, biorą udział w procesach termogenezy, produkcji wolnych rodników, apoptozy, metabolizmie lipidów, aminokwasów i węglowodanów. Liczba mitochondriów w komórce zależy od zapotrzebowania na energię, która pochodzi z fosforylacji oksydacyjnej<sup>(1-3)</sup>. Ludzki genom mitochondrialny został całkowicie zsekwencjonowany, a każdy gen zidentyfikowany i scharakteryzowany<sup>(4)</sup>. Genom mitochondrialny koduje 37 spośród wszystkich 25 000 genów. Mitochondrium zbudowane jest z około 1000 białek, w tym 13 kodowanych w genomie mitochondrium. Inne białka mitochondrialne kodowane są w genomie jądrowym, a kolejne – syntetyzowane w cytoplazmie i importowane do mitochondriów<sup>(1-3)</sup>. Mitochondrialne DNA (mtDNA) to kolistą cząsteczka złożona z 16 596 par zasad. Mutacje w mtDNA przebiegają znacznie (nawet 10-krotnie) szybciej niż w jądrowym DNA, ponieważ nieosłonięte przez białka histonowe mtDNA jest bardziej narażone na reaktywne formy tlenu, które powstają w wyniku fosforylacji oksydacyjnej<sup>(4)</sup>. Mutacje upośledzają wydolność energetyczną mitochondriów, a w efekcie funkcjonowanie komórek i tkanek. Mutacje, do których dochodzi w komórkach linii płciowej, mogą się przyczyniać do chorób występujących w rodzinie. Te zaś, do których dochodzi w komórkach somatycznych, mogą być związane z obniżającą się wraz z wiekiem fosforylacją oksydacyjną. Mutacje w mtDNA można podzielić na punktowe i rearanżujące (delecje lub duplikacje fragmentów materiału genetycznego mitochondriów). Do 2008 roku opisano ponad 100 mutacji mtDNA w 11 genach strukturalnych podjednostek kompleksów I (dehydrogenaza NADH), II (oksydaza bursztynian-ubichinon), III (kompleks cytochromów bc1), IV (oksydaza cytochromowa) i V (syntaza ATP), w 22 genach kodujących tRNA i 2 rRNA, których znaczna część wiąże się z występowaniem chorób genomu mitochondrialnego<sup>(4,5)</sup>. Według innych danych literaturowych w skład kompletnego łańcucha oddechowego wchodzi cztery kompleksy, koenzym Q i cytochrom C. W obrębie łańcucha oddechowego dochodzi do oksydacji NADH lub FADH<sub>2</sub> (zredukowana forma dinukleotydu flawinoadeninowego), dającej początek transportowi elektronów wzdłuż łańcucha. Elektrony, które pochodzą z NADH, są przenoszone do kompleksu I, podczas gdy elektrony z FADH<sub>2</sub> przechodzą bezpośrednio do kompleksu II. FADH<sub>2</sub> powstaje pod wpływem dehydrogenazy bursztynianowej enzymu cyklu TCA, stanowiącego ważną część kompleksu II. W wyniku przeniesienia elektronów każdy składnik łańcucha jest kolejno utleniany i redukowany. W ostatnim etapie elektrony są przenoszone na cząsteczkę tlenu i redukują ją do wody.

## INTRODUCTION

**M**itochondria are present in almost all eukaryotic cells, except for red blood cells, and are primarily responsible for the production of ATP (adenosine triphosphate), which is a product of aerobic respiration. These cell organelles, which are sources of energy, participate in thermogenesis, free radical production, apoptosis as well as lipid, amino acid and carbohydrate metabolism. The number of mitochondria in a cell depends on the requirement for energy that is derived from oxidative phosphorylation<sup>(1-3)</sup>. The human mitochondrial genome has been sequenced completely, and each gene has been identified and characterized<sup>(4)</sup>. The mitochondrial genome codes 37 of 25,000 genes. The mitochondrion is composed of approximately 1,000 proteins, including 13 coded in the mitochondrial genome. Other mitochondrial proteins are coded in the nuclear genome, and then synthesized in the cytoplasm and imported to mitochondria<sup>(1-3)</sup>. Mitochondrial DNA (mtDNA) is a circular molecule composed of 16,596 base pairs. The rate of mitochondrial DNA mutations is much faster (even 10 times faster) compared with nuclear DNA as unprotected mtDNA histone proteins are more exposed to reactive oxygen species that arise from oxidative phosphorylation<sup>(4)</sup>. Mutations impair energy efficiency of mitochondria, and ultimately the functioning of cells and tissues. Mutations that occur in germ cell lines may contribute to familial occurrence of diseases, while mutations in somatic cells may be linked with age-related decrease in oxidative phosphorylation. Mitochondrial mtDNA mutations can be divided into point and rearrangement mutations (deletions or duplications of fragments of mitochondrial genetic material). Up to 2008, over 100 mtDNA mutations were reported in 11 structural genes within subunits of complex I (NADH dehydrogenase), complex II (succinate-ubiquinone oxidase), complex III (bc1 cytochrome complex), complex IV (cytochrome oxidase), and complex V (ATP synthase), in 22 genes coding tRNA, and 2 rRNA, most of which are associated with diseases of the mitochondrial genome<sup>(4,5)</sup>. According to the literature, the complete respiratory chain is composed of four complexes, coenzyme Q and cytochrome C. Within the respiratory chain, oxidation of NADH or FADH<sub>2</sub> (reduced form of flavin adenine dinucleotide) initiates electron transport along the chain. Electrons from NADH are transported to complex I while electrons from FADH<sub>2</sub> enter complex II directly. FADH<sub>2</sub> is produced under the influence of succinate dehydrogenase of TCA cycle enzyme, which is an important element of complex II. As a consequence of electron transport, each chain element is oxygenated and reduced. In the last stage, electrons are transported onto an oxygen molecule and reduce it to water. Oxidative phosphorylation produces 30–36 ATP molecules<sup>(6)</sup>. The inheritance of mtDNA is in many aspects different than inheritance according to the Mendel's principles<sup>(7)</sup>.

W efekcie fosforylacji oksydacyjnej powstaje 30–36 cząsteczek ATP<sup>(6)</sup>. Dziedziczenie mtDNA pod wieloma względami różni się od dziedziczenia zgodnego z prawami Mendla<sup>(7)</sup> – informację genetyczną dziedziczy się wyłącznie po matce. Komórka jajowa cechuje się bowiem znacznie wyższą zawartością mitochondriów (około 100 000) niż plemnik (około 100). W wyniku zapłodnienia ojcowskie mitochondria są niszczone już przy około trzecim podziale zarodka. Zaburzenia funkcjonowania mitochondriów stanowią przyczynę wielu chorób, które mogą być powodowane przez mutacje w mtDNA<sup>(1,3)</sup>. Markerem biochemicznym świadczącym o dysfunkcji mitochondrium jest wysokie stężenie mleczanów w płynach ustrojowych, jednak nie towarzyszy ono wszystkim chorobom związanym z dysfunkcją mitochondrium<sup>(3)</sup>.

### DYSFUNKCJA MITOCHONDRIMUM W PRZEBIEGU CHOROÓB NOWOTWOROWYCH

Na możliwość powiązania dysfunkcji mitochondrium z chorobami nowotworowymi wskazywał już 70 lat temu Otto Warburg. Zaobserwował on, że w przebiegu nowotworów złośliwych dochodzi do przesunięcia procesu oddychania w kierunku glikolizy. Komórki nowotworowe metabolizują glukozę do kwasu mlekowego, nie wykorzystując tlenu mimo jego obecności. Defekty łańcucha oddechowego mogą się wiązać z tworzeniem wolnych rodników i nasileniem stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych. W chorobach nowotworowych liczba mitochondriów ulega zmniejszeniu, za to ilość mRNA może się zwiększyć<sup>(3)</sup>. W tab. 1 przedstawiono 31 mutacji w genach i rejonach, których nadekspresję obserwuje się u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Geny uwzględnione w tabeli odpowiadają również za kodowanie enzymów<sup>(4)</sup> decydujących o przemianach energetycznych w mitochondriach i ostatecznie składających się na łańcuch oddechowy<sup>(3)</sup>.

### DYSFUNKCJA MITOCHONDRIMUM W PRZEBIEGU RAKA JAJNIKA

Genom mitochondrialny jest wysoce podatny na mutacje z powodu ciągłej ekspozycji na wolne rodniki. W przebiegu raka jajnika dochodzi do mutacji w rejonie *D-loop* (pętla D), 12S rRNA, 16S rRNA i genie mitochondrialnym *Cyt b*. W badaniu Liu i wsp. (2001), w którym pełnej analizie genetycznej poddano próbki tkanek z rejonu pierwotnego raka jajnika pobrane od 10 pacjentek w trakcie zabiegu, wykazano dużą częstość mutacji (60%) w badanych tkankach nowotworowych w porównaniu z tkankami zdrowymi pobranymi od tych samych kobiet (z rejonu szyjki macicy i słuźówki macicy). Większość zidentyfikowanych mutacji to przejście T→C lub G→A. Mutacje ograniczały się do czterech regionów genomu mitochondrialnego: pętli D, 12S rRNA, 16S rRNA i cytochromu b<sup>(9)</sup>. Należy mieć na uwadze, że usunięcie

In this case, genetic information is inherited only from the mother. An egg cell is characterized by a much higher content of mitochondria (approximately 100,000) than a sperm cell (approximately 100). As a result of fertilization, paternal mitochondria are destroyed as early as after the third embryonic division. Mitochondrial functional disorders are a reason of various diseases, which might be caused by mtDNA mutations<sup>(1,3)</sup>. A biochemical marker that indicates a mitochondrial dysfunction is a high lactate concentration in body fluids, but it does not accompany all diseases related with mitochondrial dysfunction<sup>(3)</sup>.

### MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN NEOPLASTIC DISEASES

An association between mitochondrial dysfunction and cancer was noted by Otto Warburg 70 years ago. He observed that malignant cancers are characterized by a shift of the respiration process towards glycolysis. Cancer cells metabolize glucose to lactic acid without the use of oxygen despite its presence. Respiratory chain defects may be associated with the production of free radicals and an increase in oxidative stress in cancer cells. In cancer, the number of mitochondria is reduced, but the amount of mRNA may increase<sup>(3)</sup>. Tab. 1 presents 31 mutations in genes and regions whose overexpression is observed in patients with malignant diseases. Genes indicated in the table are also responsible for coding enzymes<sup>(4)</sup> that decide about energy transformations in mitochondria and ultimately form the respiratory chain<sup>(3)</sup>.

### MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN OVARIAN CARCINOMA

The mitochondrial genome is highly susceptible to mutations due to constant exposure to free radicals. In the course of ovarian cancer, mutations occur in the *D-loop*, 12S rRNA, 16S rRNA and mitochondrial *Cyt b*. Liu et al. (2001), who conducted a full genetic analysis of samples collected from the region of primary ovarian carcinoma of 10 patients, demonstrated a high prevalence of mutations (60%) in the tested cancer samples compared with healthy tissue of the same women (collected from the cervix and endometrium). Most identified mutations were T→C or G→A transitions and were limited to four regions of the mitochondrial genome: the *D-loop*, 12S rRNA, 16S rRNA and cytochrome b<sup>(9)</sup>. One must note that removal of all ovarian cancer foci during the primary surgery significantly improves survival. Complete cytoreduction is not, however, possible in each case. A procedure conducted in a reference center contributes to cytoreduction at a level of even 75–90%<sup>(10)</sup>. Single nucleotide polymorphism (SNP) in the *D-loop* of mtDNA is found in many cancers. Certain reports indicate that SNP in the *D-loop* may be helpful in predicting survival of patients with

wszystkich ognisk raka jajnika w trakcie pierwszej operacji znacznie wydłuża czas przeżycia. Całkowita cytoredukcja nie zawsze jest jednak możliwa. Zabieg przeprowadzany w ośrodku referencyjnym przyczynia się do cytoredukcji nawet o 75–90%<sup>(10)</sup>. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) w pętli D mitochondrialnego DNA występuje w wielu typach nowotworów. Niektóre raporty wskazują, że SNP w rejonie *D-loop* mogą być pomocne w prognozowaniu przeżycia osób chorujących na różne nowotwory złośliwe. Kong i wsp. (2013) włączyli do badania 89 pacjentek w wieku od 12 do 76 lat, leczonych w latach 2005–2009. U uczestniczek histologicznie potwierdzono pierwotnego nabłonkowego raka jajnika. Nie stosowano terapii hormonalnej ani chemioterapii neoadiuwantowej. Ostatecznie w badaniu znalazło się 60 kobiet: 39 w wieku poniżej 55 lat i 21 w wieku powyżej 55 lat. Stopień zaawansowania nowotworu ustalano według klasyfikacji FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). U 24 chorych stwierdzono I lub II stopień zaawansowania, a u 36 – III lub IV. W badaniu oceniono wpływ polimorfizmów SNP w rejonie *D-loop*: 309 (T/C), 324 (G/C) oraz 446 (A/C) na krzywe przeżycia w okresie 3 lat. Pacjentki z rzadko występującym allele 309 T żyły krócej niż chore z allele 309 C ( $p < 0,05$ ). Analogiczny efekt stwierdzono w przypadku allele 324 G w porównaniu z C ( $p < 0,05$ ) i 446 C w porównaniu z A ( $p < 0,05$ ). Allele 309 i 324 zostały zakwalifikowane jako niezależne czynniki prognostyczne. Wyniki sugerują, że SNP w regionie pętli D może mieć znaczenie prognostyczne u kobiet z rakiem jajnika<sup>(11)</sup>. Na istotność SNP w rejonie *D-loop* wskazują również rezultaty uzyskane przez Liu i wsp. (2016). W badaniu wzięły udział 93 pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika, leczone w latach 2005–2009 w uniwersyteckim szpitalu w Hebei. Grupę kontrolną stanowiły 93 zdrowe kobiety. Od wszystkich uczestniczek pobrano krew obwodową. U kobiet, u których zdiagnozowano raka jajnika, zaobserwowano wzrost częstości SNP – a co za tym idzie, wyższe ryzyko raka jajnika (ryzyko względne, *relative risk*, RR) – w następujących regionach: 73 A/G (RR = 123,76,  $p < 0,05$ ), 207 G/A (RR = 4,86,  $p < 0,05$ ) oraz 523C/del (RR = 1,98,  $p < 0,05$ )<sup>(12)</sup>. Do podobnych wniosków doszli Shi i wsp. (2002)<sup>(13)</sup>. Leki takie jak cisplatyna są skuteczne u około 50% pacjentów chorujących na raka<sup>(14)</sup>. Podstawą mechanizmu działania kompleksów platyny jest inhibicja replikacji DNA poprzez tworzenie wiązań wewnątrzniowych (wiązanie do atomów N7 sąsiadujących z guaniną). Spośród wszystkich połączeń tworzonych przez cisplatynę 65% stanowi dwufunkcyjne, 1,2-wewnątrzniowe połączenie, w którym kompleks platyny (II) tworzy krzyżowe wiązanie między dwoma sąsiednimi atomami N7 guaniny. Głównie takie wiązania odpowiadają za aktywność związków platyny<sup>(15)</sup>, które wiążą się z jądrowym DNA, czego skutkiem są krzyżowe wiązania wewnątrz DNA. W konsekwencji dochodzi do zahamowania transkrypcji, a ostatecznie do apoptozy i śmierci komórki.

various malignant diseases. Kong et al. (2013) enrolled 89 women aged from 12 to 76 years, treated in 2005–2009. Primary epithelial ovarian carcinoma was confirmed histologically in all the participants. No neoadjuvant hormonal therapy or chemotherapy was administered. Ultimately, 60 women were studied: 39 aged below 55 years and 21 aged over 55 years. The tumor stage was assessed according to the FIGO classification (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Twenty-four patients were in stage I or II, while 36 patients were in stage III or IV. The authors evaluated the effect of SNPs in the *D-loop* region: 309 (T/C), 324 (G/C) and 446 (A/C), on survival curves within 3 years. Patients with less frequent allele 309 T had a shorter survival than those with allele 309 C ( $p < 0.05$ ). An analogous effect was found for allele 324 G compared with C ( $p < 0.05$ ) and 446 C compared with A ( $p < 0.05$ ). Alleles 309 and 324 were identified as independent prognostic factors. The results suggest that SNP within the *D-loop* may be of prognostic significance in ovarian carcinoma patients<sup>(11)</sup>. The significance of SNP within the *D-loop* is also indicated by the results of Liu et al. (2016). The study included 93 patients with epithelial ovarian carcinoma treated in the university hospital in Hebei in 2005–2009. The control group comprised 93 healthy women. All the participants had peripheral blood collected. Increased SNP frequency was observed in patients with diagnosed ovarian carcinoma, which translated to a higher risk of this disease (relative risk, RR). This concerned the following regions: 73 A/G (RR = 123.76,  $p < 0.05$ ), 207 G/A (RR = 4.86,  $p < 0.05$ ), and 523C/del (RR = 1.98,  $p < 0.05$ )<sup>(12)</sup>. Similar conclusions were reached by Shi et al. (2002)<sup>(13)</sup>. Drugs such as cisplatin are effective in approximately 50% of patients with cancer<sup>(14)</sup>. The basis of the mechanism of action of platinum complexes is DNA replication inhibition through the creation of intrastrand links (linking to N7 atoms neighboring guanine). Of all cisplatin links, 65% are bifunctional 1,2-intrastrand links in which platinum complexes (II) create cross-links between two neighboring N7 guanine atoms. These links are responsible for the activity of platinum complexes<sup>(15)</sup>, which bind with nuclear DNA, thus resulting in cross-links inside DNA. As a result, transcription is inhibited, and ultimately apoptosis and cell death occur. Mitochondrial DNA is a potential target of anticancer medications<sup>(14)</sup>. In a study conducted by Shi et al. (2009), samples were obtained from 20 ovarian carcinoma patients. Chemotherapy was not used in 10 of them, while the remaining 10 received a varying number of chemotherapy courses. These were usually patients with stage III cancer. Platinum-based chemotherapy did not increase the number of new polymorphisms or mutations. Additionally, there were no alterations in amino acid sequences ( $p > 0.05$ ). The results suggest that cytostatic-induced mtDNA injury is minor<sup>(16)</sup>. Similar dysfunctions are observed in the course of other cancers.

Typ nowotworu Type of cancer	Mutacja w genie/rejonie Mutation in gene/region	Zespół oddechowy Respiratory complex	Heteroplazmia/ homoplazmia Heteroplasmcy/ homoplasmcy
Rak trzustki Pancreatic cancer	D-loop	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy
	12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy
	16S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND2	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND4	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND4L	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND6	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 Complex III (cytochrome bc1 complex)	Homoplazmia Homoplasmcy
	COXI	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa Complex IV (cytochrome oxidase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	COXII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa Complex IV (cytochrome oxidase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	COOXIII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa Complex IV (cytochrome oxidase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ATPase 6	Kompleks V – syntaza ATP Complex V (ATP synthase)	Homoplazmia Homoplasmcy
D-loop	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy	
12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy	
16S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy	
tRNA asparagina tRNA asparagine	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy	
tRNA arginina tRNA arginine	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy	

Typ nowotworu Type of cancer	Mutacja w genie/rejonie Mutation in gene/region	Zespół oddechowy Respiratory complex	Heteroplazmia/ homoplazmia Heteroplasmcy/ homoplasmcy
Rak piersi Breast cancer	D-loop	Brak None	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmcy
	16S rRNA	Brak None	Heteroplazmia Heteroplasmcy
	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND2	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND4	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 Complex III (cytochrome bc1 complex)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ATPase 6	Kompleks V – syntaza ATP Complex V (ATP synthase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	D-loop	Brak None	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmcy
	12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy
	16S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 Complex III (cytochrome bc1 complex)	Heteroplazmia Heteroplasmcy
	12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmcy
	16S rRNA	Brak None	Heteroplazmia Heteroplasmcy
Rak jajnika Ovarian carcinoma	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmcy
	ND4L	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmcy
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmcy
Rak jelita grubego Colorectal carcinoma			

Rak tarczycy <i>Thyroid carcinoma</i>	tRNA leucyna 2 <i>tRNA leucine 2</i>	Brak <i>None</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND2	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND3	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND4	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND4L	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND6	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 <i>Complex III (cytochrome bc1 complex)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	COXI	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	COVII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	COVIII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ATPase 6	Kompleks V – syntaza ATP <i>Complex V (ATP synthase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	tRNA	Brak <i>None</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	COXII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Heteroplazmia <i>Heteroplasmy</i>	
	ATPase 6	Kompleks V – syntaza ATP <i>Complex V (ATP synthase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	Wszytikie <i>All</i>			<b>Heteroplazmia</b> – mutacja obecna we wszystkich komórkach w kopiach mtDNA; <b>homoplazmia</b> – mutacja obecna w niektórych komórkach w kopiach mtDNA. <i>Heteroplasmy</i> – mutation present in all cells in mtDNA copies; <b>homoplasmy</b> – mutation present in some cells in mtDNA copies.
	Rak wątroby <i>Liver cancer</i>	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 <i>Complex III (cytochrome bc1 complex)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>
		COXI	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>
		COXII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>
		COXIII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>
		D-loop	Brak <i>None</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>
		D-loop	Brak <i>None</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>
16S rRNA		Brak <i>None</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
ND1		Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
ND4		Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
ND4		Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
Rak prostaty <i>Prostate carcinoma</i>	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 <i>Complex III (cytochrome bc1 complex)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	COXI	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	COXII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ATPase 8	Kompleks V – syntaza ATP <i>Complex V (ATP synthase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	D-loop	Brak <i>None</i>	Hetero- i homoplazmia <i>Hetero- and homoplasmy</i>	
Rak pęcherza, głowy, szwi, płuca, przełyku <i>Bladder cancer, head and neck cancers, lung cancer, esophageal cancer</i>	D-loop	Brak <i>None</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH <i>Complex I (NADH dehydrogenase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	
Rak żołądka <i>Stomach carcinoma</i>	COXI	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa <i>Complex IV (cytochrome oxidase)</i>	Homoplazmia <i>Homoplasmy</i>	

Tab. 1. Mutacje w mitochondrialnym DNA w przebiegu chorób nowotworowych<sup>(3,8)</sup> (modyfikacja własna)

Tab. 1. Mutations in mitochondrial DNA in the course of neoplastic diseases<sup>(3,8)</sup> (author's own modification)



Potencjalnym celem leków przeciwnowotworowych jest mtDNA<sup>(14)</sup>. W badaniu przeprowadzonym przez Shi i wsp. (2009) pobrano tkanki od 20 pacjentek z rakiem jajnika. U 10 kobiet nie włączono chemioterapii, a u 10 stosowano chemioterapię w różnych liczbach kursów. Najczęściej były to chore, u których nowotwór znajdował się w III stopniu zaawansowania. Chemioterapia na bazie platyny nie zwiększyła liczby nowych polimorfizmów ani mutacji, nie doszło też do zmian w sekwencji aminokwasów ( $p > 0,05$ ). Uzyskane wyniki sugerują, że uszkodzenia w mtDNA spowodowane przez leki cytotoksyczne są niewielkie<sup>(16)</sup>. Podobne dysfunkcje obserwuje się w przebiegu innych chorób nowotworowych.

## PODSUMOWANIE

Dysfunkcje w mitochondrialnym DNA są obserwowane w raku jajnika i innych jednostkach chorobowych, a chemioterapia zdaje się mieć niewielki wpływ na mtDNA. Zastosowanie zmodyfikowanej chemioterapii, która w większym stopniu uszkadzałaby mtDNA, mogłoby się przyczynić do wzrostu skuteczności leczenia i do wydłużenia życia chorych na raka jajnika.

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo / References

1. Piotrowska A, Jankauskaitė E, Bartnik E: Choroby mitochondrialne. *Postępy Biochem* 2016; 62: 111–115.
2. Płodzich A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J: Wdrażanie nowych metod w krwiodawstwie i krwiolecznictwie. *J Transfus Med* 2013; 6: 151–153.
3. Brągoszewski P, Ostrowski J: Medycyna mitochondrialna. *Postępy Nauk Med* 2009; 2: 138–148.
4. Bal J (ed.): *Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013.
5. Drewa G, Ferenc T (eds.): *Genetyka medyczna. Podręcznik dla studentów*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.
6. Lim MY, Roach JON: *Metabolizm i żywienie*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2012.

## CONCLUSION

Mitochondrial DNA dysfunctions are observed in women with ovarian cancer and in other disease entities, and the use of chemotherapy seems to have little effect on mtDNA. The use of modified chemotherapy that would damage mtDNA to a greater degree could contribute to improved treatment efficacy and longer survival of ovarian carcinoma patients.

### Conflict of interest

*The author does not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

7. Jameson E, Morris AAM: Mitochondrial disease – a review. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2011; 21: 80–83.
8. Carew JS, Huang P: Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer* 2002; 1: 9.
9. Liu VW, Shi HH, Cheung AN et al.: High incidence of somatic mitochondrial DNA mutations in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5998–6001.
10. Makarewicz M, Koper K, Śpiewankiewicz B et al.: Ograniczenia w leczeniu chirurgicznym raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2014; 12: 140–154.
11. Kong D, Shi S, Li Y: Single nucleotide polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA are associated with epithelial ovarian cancer prognosis. *Mitochondrial DNA* 2015; 26: 848–850.
12. Liu S, Shi S, Li Y et al.: Identification of sequence nucleotide polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for epithelial ovarian cancer. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal* 2016; 27: 9–11.
13. Shi HH, Vincent L, Hextan N et al.: [Mutations in the D-loop region of mitochondrial DNA in ovarian tumors]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002; 24: 170–173.
14. Wisnovsky SP, Wilson JJ, Radford RJ et al.: Targeting mitochondrial DNA with a platinum-based anticancer agent. *Chem Biol* 2013; 20: 1323–1328.
15. Trynda-Lemiesz L, Śliwińska-Hill U: Kompleksy metali w terapii nowotworowej. *Terazniejszość i przyszłość. Nowotwory Journal of Oncology* 2011; 61: 465–474.
16. Shi H, Pan L, Song T: Impact of platinum on the whole mitochondrial genome of ovarian carcinomas both in vivo and in vitro. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 423–430.

# REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

„**Current Gynecologic Oncology**” jest recenzowanym międzynarodowym czasopismem naukowym, publikującym prace oryginalne, poglądowe i kazuistyczne stanowiące istotny wkład w rozwój ginekologii, onkologii i endokrynologii.

„**Current Gynecologic Oncology**” publikuje też aktualne informacje o pracach towarzystw medycznych, w tym Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (którego „**Current Gynecologic Oncology**” jest oficjalnym organem) oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, a także komentarze redakcyjne – dotyczące konkretnych artykułów, doniesienia wstępne (*short communications*), 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.

Czasopismo jest kwartalnikiem wydawanym w języku polskim i angielskim.

Regulamin ogłaszania prac w „**Current Gynecologic Oncology**” znajduje się także na stronie internetowej czasopisma [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl), w zakładce **Regulamin ogłaszania prac**.

### Przygotowanie prac oryginalnych, poglądowych i opisów przypadków

Prace przesyłane do „**Current Gynecologic Oncology**” należy przygotować w programie MS Word, stosując czcionkę 12 punktów (np. Arial, Times New Roman) i podwójny odstęp między wierszami. Objętość publikacji nie powinna przekraczać 20–25 stron maszynopisu.

Miary i miana należy stosować zgodnie z międzynarodowym systemem jednostek miar (SI).

Skróty należy wyjaśniać przy pierwszym ich użyciu w tekście. Nie można zamieszczać skrótów w streszczeniu.

Nie należy umieszczać rycin i tabel w tekście pracy, a jedynie zaznaczyć w artykule ich docelową lokalizację, dla przykładu: (ryc. 1), (tab. 1). Spis rycin należy przygotować na oddzielnej stronie (po spisie piśmiennictwa), a tabele umieścić na końcu pracy, za spisem rycin, każdą na oddzielnej stronie. Numer arabski tabeli i jej tytuł znajdują się powyżej tabeli. Pod tabelą, w stopce, należy zamieścić wyjaśnienie użytych skrótów. Akceptowane do druku będą jedynie wysokiej jakości ryciny, tj. w formacie \*.eps, \*.ai, \*.tif, \*.bmp lub \*.jpg, o rozdzielczości 300 dpi, szerokości 8 cm (kolumna) lub 16 cm (dwie kolumny). Zdjęcia kolorowe należy wykonać w CMYK, wykresy w programach Word, Power Point lub Excel. Nie należy stosować napisów na zdjęciach, a jedynie oznaczenia symboliczne, np. strzałki, krzyżyki, grotty, które muszą być dostatecznie duże i czytelne. Ich wyjaśnienia należy zamieścić w podpisie ryciny.

W przypadku złożenia do redakcji rycin opublikowanych w innym czasopiśmie wymagana jest pisemna zgoda właściciela praw autorskich na ich ponowne wykorzystanie.

Autorzy są zobowiązani dołączyć do artykułu list przewodni, w którym pierwszy Autor w imieniu Współautorów oświadcza, iż praca nie została równocześnie złożona lub jej istotna część nie została opublikowana w innym czasopiśmie. Wzór dokumentu w wersji PDF znajduje się na stronie [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). Po podpisaniu należy go zeskanować i przesłać jako załącznik mailem.

### Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

Wszystkie badania eksperymentalne z udziałem osób lub na zwierzętach wymagają zgody komisji bioetycznej (w odniesieniu do badań medycznych z udziałem ludzi Autorów obowiązują zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej, a w odniesieniu do doświadczeń na zwierzętach – wytyczne *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing, and Education*, wydane przez New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). Zdanie nt. uzyskania zgody komisji biotycznej i jej numer należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda.

„**Current Gynecologic Oncology**” is a peer-reviewed international medical journal that publishes original papers, reviews and case reports thus contributing to the development of gynecology, oncology and endocrinology.

„**Current Gynecologic Oncology**” also publishes updated information about the works of medical societies, including the Polish Gynecological Oncology Society (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), of which “**Current Gynecologic Oncology**” is an official journal, and the Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervical Pathology (Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy), as well as editorial commentaries concerning given articles, short communications, reports and materials from international congresses, letters to the editors, information about new medicinal products, abstracts and discussions of articles published in other scientific journals, book reviews and other publications.

The journal is a quarterly released in Polish and English versions.

The guidelines on submitting papers for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are also available on the website of the journal at [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl), by entering the tab **Instructions for Authors**.

### Preparation of original papers, reviews and case reports

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” should be prepared in the MS Word program using font 12 (e.g. Arial, Times New Roman) and double-spaced.

The volume of a paper should not exceed 20–25 standard typewritten pages.

Measures and denominations should conform to the international system of units (SI).

All abbreviations and acronyms should be explained at their first use in the text. No acronyms are allowed in abstracts.

Figures and tables should not be included in the text, but their ultimate location should be indicated, e.g. (Fig. 1), (Tab. 1). A figure legend should be presented on a separate page (beneath the references) and the tables should be placed at the end of the paper, after the figure legend, each table on a separate page. The number (using Arabic numerals) and title of the table should be placed above that table. All acronyms used should be explained under the table as footnotes. Only high-quality figures are accepted for printing, i.e. in the \*.eps, \*.ai, \*.tif, \*.bmp or \*.jpg formats with the resolution of 300 dpi and 8 or 16 cm wide (respectively for single or double columns). Color photos should be prepared in CMYK mode and graphs – in Word, Power Point or Excel programs. No inscriptions on the photos should be made; only symbolic markings are acceptable, such as arrows, crosses or arrowheads, which must be sufficiently large and legible. Their explanations should be included in the figure description.

In the case of submitting the figures already published in another journal, a written consent of the copyright owner is required for their repeated use. The authors are obliged to attach a Cover letter to their papers, where the first author on behalf of all co-authors declares that the manuscript has not been concurrently submitted for publication in a different periodical and that no significant part of it has ever been published in another journal. The PDF template of the document is available at [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). After signing, it should be scanned and sent as an attachment by e-mail.

### Statement of Human and Animal Rights

All experimental studies involving human subjects or animals require an approval of the local ethics committee (with respect to medical studies involving humans, authors shall conform to the principles included in the Declaration of Helsinki and with respect to experiments on animals – to the guidelines included in the *Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing and Education*, issued by the New York Academy of Sciences – Ad Hoc Committee on Animal Research). A statement of the fact that the approval of the ethics committee has been obtained and its number should be included in the Material and Methods section.

**Świadoma zgoda na udział w badaniu**

W przypadku badań z udziałem osób konieczna jest ich pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Zdanie stwierdzające, iż pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, należy zamieścić w podrozdziale Materiał i metoda, zgodnie z zasadami World Medical Association – Deklaracją Helsińską.

W tekście pracy i w materiale ilustracyjnym (ryciny, tabele) nie wolno używać nazwisk, inicjałów, numerów historii choroby ani żadnych danych, które umożliwiłyby identyfikację pacjenta.

**Deklaracja dotycząca konfliktu interesów**

W przypadku istnienia konfliktu interesów\* w Liście przewodnim należy także wyjaśnić źródło finansowania pracy (np. numer i tytuł grantu). Informacje o konflikcie interesów oraz podziękowania należy zamieścić na końcu artykułu, bezpośrednio przed spisem piśmiennictwa. W przypadku braku konfliktu interesów należy zawrzeć w pracy zdanie: *Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji* (przykład).

**Układ prac**

**Strona tytułowa** – pierwsza strona publikacji – zawiera tytuł pracy, pełne imię i nazwiska Autorów, ich miejsca pracy, w tym nazwę ośrodka, miasto i kraj. Kolejne cyfry arabskie umieszczone po nazwisku jako przypis górny wskazują afiliację, np. Agata Kowalska<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet...

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital...

Poniżej afiliacji należy zamieścić **Adres do korespondencji**, zawierający pełne dane osoby upoważnionej do korespondencji wraz z imieniem i nazwiskiem, adresem pocztowym, elektronicznym i numerem telefonu.

**Streszczenie** – druga strona publikacji – powinno zawierać: w pracy oryginalnej i poglądowej minimum 200, a maksimum 250 słów, w opisie przypadku i doniesieniu wstępnym minimum 100, a maksimum 150 słów. Układ streszczenia pracy oryginalnej i doniesienia wstępnego: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski. W przypadku pozostałych rodzajów publikacji taki układ nie obowiązuje. W streszczeniu opisu przypadku oprócz celu i krótkiego opisu historii choroby należy zawrzeć konkluzję – informację o znaczeniu klinicznym prezentowanego przypadku. W streszczeniu nie stosuje się skrótów. Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

**Wstęp** – opis dotychczasowej wiedzy na dany temat, który kończy przedstawienie celu pracy.

**Materiał i metoda** – opis badanej grupy pacjentów, aparatury, jakiej użyto do wykonania badania, oraz zastosowanej metody statystycznej. W tym podrozdziale należy zaznaczyć, iż uzyskano pisemną zgodę pacjentów na przeprowadzenie badania oraz – w przypadku badań eksperymentalnych – zgodę komisji bioetycznej.

**Wyniki** – przedstawione w sposób zwięzły, najlepiej w formie tabel lub diagramów.

**Omówienie** – interpretacja własnych wyników w konfrontacji z doniesieniami w literaturze.

**Wnioski** – sformułowane przejrzysto, w formie jednego lub kilku zdań.

**Informacja o konflikcie interesów** – zdanie dotyczące źródła finansowania lub informacja o braku konfliktu.

**Podziękowania** – dla osób, które przyczyniły się do powstania publikacji.

**Spis piśmiennictwa** – spis prac cytowanych w publikacji, uporządkowanych według kolejności cytowań. Jako odnośniki należy stosować cyfry arabskie, umieszczone w półkolistych nawiasach, bez spacji między przecinkiem a kolejnym numerem. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków i doniesieniach wstępnych – na 15 pozycji. Skróty nazw czasopism muszą być zgodne z Index Medicus.

\* Konflikt interesów występuje w sytuacji, gdy przynajmniej jeden z Autorów artykułu ma powiązania, np. finansowe, z instytucjami (poprzez inwestycje, zatrudnienie, doradztwo, honoraria itp.), które mogą mieć wpływ na jego niezależność i obiektywność. W przypadku opracowań zawierających ocenę produktów częściowo lub całkowicie sponsorowanych przez firmy komercyjne Autorzy są zobowiązani ujawnić ten fakt w Liście przewodnim.

**Statement of Informed Consent**

In the case of studies involving human subjects, their written, informed consent to the participation in the trial is necessary. A statement that such a consent has been obtained should be included in the Material and Methods section, according to the principles issued by the World Medical Association – the Declaration of Helsinki.

It is prohibited to use patients' names, initials, case history numbers or any other information that would enable the identification of the patient both in the actual text of the paper and in the illustrative material (figures, tables).

**Conflict of Interest Statement**

If there is a conflict of interest\*, the source of financing the study (e.g. number and title of a grant) should be disclosed in the Cover letter. At the end of the paper (i.e. directly before the References), the authors should include information concerning a possible conflict of interest and acknowledgements. If no conflict of interest exists, the authors should include the following statement: *The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication* (an example).

**Layout of manuscripts**

**Title page** is the first page of a manuscript – it contains the title, full first and last names of all authors, their affiliations, i.e. full names of institutions, cities and countries. Consecutive Arabic numerals placed after last names as superscripts indicate the affiliated institution, e.g. Agata Kowalska<sup>1</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, University...

<sup>2</sup> Department of Imaging Diagnostics, Hospital...

The **address for correspondence** should be provided below affiliation data and should include complete details of a contact person, i.e. first and last names, postal address, electronic address and phone number.

**Abstract** – the second page of a manuscript. It should contain: for original papers and reviews between 200 and 250 words, for case reports and short communications between 100 and 150 words. The structure of the abstract of an original paper and short communication is as follows: Aim of the Study, Material and Methods, Results, Conclusions. Other types of papers do not require structured abstracts. In the abstract to a case report, apart from the aim and brief description of the disease history, conclusions should be mentioned as well – i.e. information concerning clinical relevance of the presented case. Acronyms and abbreviations are not allowed in abstracts.

Below the abstract, 3–5 key words should be provided based on the Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

**Introduction** – description of the current knowledge concerning a particular subject which is concluded with the aim of the paper.

**Material and Methods** – description of a group of patients included in the study, equipment used and statistical methods implemented. In this section, a note should be added stating that the patients' written consent to participation in the study has been obtained and – in the case of experimental studies – the approval has been granted by the local ethics committee.

**Results** – should be presented in a clear and concise way, preferably in the form of tables or diagrams.

**Discussion** – interpretation of own results and their confrontation with literature reports.

**Conclusions** – presented clearly, in the form of one or a few sentences. **Information about the conflict of interest** – a statement concerning the source of financing or information about the lack of such a conflict.

**Acknowledgements** – thanks to persons who contributed to the creation of the paper.

**References** – list of publications quoted in the paper, presented in the order of appearance. Arabic numerals placed in semicircular parentheses, without spaces between the comma and the following number should be used as reference marks. In original and review papers, at most 30 other publications may be referred

\* Conflict of interest exists when at least one of authors is connected, e.g. financially (by investments, employment, counseling, royalties etc.) with the institutions which might have an influence on his/her independence and objectivity. If a paper assesses particular products that are partially or entirely sponsored by commercial companies, the authors are obliged to disclose this fact in the Cover letter.

Jeżeli cytowana praca ma nie więcej niż trzech Autorów, należy wymienić wszystkich. W przypadku większej liczby Autorów wystarczy podać nazwiska pierwszych trzech i dopisek *et al.* Prosimy o przestrzeganie znaków interpunkcji, tj. kropek, dwukropków, spacji itp.

Przykłady cytowań:

• artykuł:

1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.

• prace opublikowane jedynie z numerem DOI:

- Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.

• książka:

- Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.

• rozdział w książce:

- Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

**Spis rycin** – zamieszczony za spisem piśmiennictwa, na kolejnej stronie, z użyciem numeracji arabskiej.

**Tabele** – każda na oddzielnej stronie, w nagłówku numer tabeli i jej tytuł, pod tabelą w formie przypisów wyjaśnienia skrótów zastosowanych w tabeli.

#### Przesyłanie prac do Redakcji

Prace są publikowane w „**Current Gynecologic Oncology**” w języku polskim i angielskim. Do Redakcji należy przesłać pracę w jednym z tych języków lub w obu, pod warunkiem że praca została przetłumaczona profesjonalnie. Pracę wraz z załącznikami należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl), załączając następujące załączniki:

1. Strona tytułowa (z danymi Autorów oraz adresem do korespondencji).
2. Artykuł (streszczenie, słowa kluczowe, tekst pracy, spis rycin i tabel).
3. Ryciny – każdą oddzielnie, zapisane w oddzielnych plikach, np. Ryc.1.tif.
4. List przewodni, do pobrania na stronie [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).

#### Procedura recenzowania

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 pod względem formalnym przez Redaktora Prowadzącego. Prace niepełne albo niespełniające wymogów są odsyłane do Autorów z prośbą o ich poprawienie. 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 minionym roku kalendarzowym. Proces recenzowania trwa 2 tygodnie. Recenzenci przedstawiają merytoryczne uzasadnienie oceny pracy i wyrażają

to; in case reports and short communications – up to 15 papers. Abbreviations of the names of other journals must conform to the Index Medicus. If the quoted paper has no more than three co-authors, they should all be listed. If there are more co-authors, the first three should be listed, followed by *et al.* Please observe punctuation marks, i.e. full stops, colons, spaces, etc.

Example references:

• articles:

1. Pereira J, Phan T: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
2. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA *et al.*: Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44: 1355–1359.

• papers published with a DOI number only:

- Ingersoll SB, Ahmad S, McGann HC *et al.*: Cellular therapy in combination with cytokines improves survival in a xenograft mouse model of ovarian cancer. *Mol Cell Biochem* 2015. DOI: 10.1007/s11010-015-2475-2.

• books:

- Eskander RN, Bristow RE (eds.): *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. Springer, New York 2015.

• chapters in books:

- Cárdenes HR, Schilder JM, Roth LM: Vagina. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds.): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5<sup>th</sup> ed., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 591–622.

**List of Figures** should be placed on a separate page beneath the references using Arabic numerals.

**Tables** – each on a separate page. The heading should contain the number and title of the table. The abbreviations and acronyms used should be explained below the table as footnotes.

#### Delivering the manuscripts

The papers in “**Current Gynecologic Oncology**” are published in Polish and English versions. Manuscripts may be sent to the Editorial Office in one or both languages, on the condition that the translation is a professional one. The manuscripts with all their attachments should be sent via e-mail to the address: [redakcja@ginekologia.com.pl](mailto:redakcja@ginekologia.com.pl). The following should be enclosed:

1. Title page (with details concerning co-authors and address for correspondence).
2. Manuscript (abstract, key words, main text, list of figures and tables).
3. Figures – each as a separate file, e.g. Fig.1.tif.
4. Cover letter to be downloaded from [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl).

#### Peer-review procedure

The review procedure conforms to the recommendations of the Ministry of Science and Higher Education published in the document *Good practice in peer-review procedures in science*.

The manuscripts submitted for publication in the “**Current Gynecologic Oncology**” are evaluated in terms of their content and formal requirements. It is assumed that all co-authors agree for the publication of the submitted paper and that the signature of the author responsible for correspondence confirms the consent of all others.

The manuscripts submitted for publication are first assessed with respect to their formal requirements by the Managing Editor. Incomplete papers or those that do not fulfill the above-listed requirements are sent back to their authors for correction. The papers that fulfill all formal requirements undergo further evaluation. Each manuscript is registered under a specific number and sent for review to two independent reviewers – recognized experts in the field the paper relates to who are not affiliated with the authors’ institutions and have no conflict of interest with the authors (kinship, professional dependency or direct scientific cooperation over the period of two years preceding the peer-review). The Editorial Board of “**Current Gynecologic Oncology**” uses the “double-blind review” model, i.e. the identity of the reviewers is not revealed to the authors and vice versa – the reviewers do not know the identity of the authors and the remaining reviewers. Nevertheless, for the sake of transparency and clearness of the procedure, in the first issue of the quarterly in a given year and on its web site, the Editorial Board publishes a list of all reviewers that evaluated the manuscripts in the previous year. The peer-review procedure lasts 2 weeks.

jednoznaczną opinię na jej temat, wybierając jedną z poniższych możliwości:

- praca nadaje się do druku bez dokonywania poprawek;
- praca nadaje się do druku po dokonaniu niewielkich 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 3 miesięcy.

#### 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 Autorzy pracy nie ujawnili osoby, która wniosła istotny wkład w powstanie publikacji – nie została ona wymieniona 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 Współautorem publikacji.

Redakcja oświadcza, że Autorzy publikacji ponoszą za nią pełną odpowiedzialność, a wszelkie wykryte przypadki nierzetelności będą ujawniane. W dokumencie List przewodni dołączanym do pracy Autorzy są proszeni o ujawnienie wkładu w powstanie publikacji, przy czym główną odpowiedzialność ponosi Autor zgłaszający manuskrypt.

#### Prawa autorskie

„**Current Gynecologic Oncology**” jest czasopismem otwartym (*open journal*), dostępnym w postaci elektronicznej – m.in. na stronie czasopisma [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl) – bez opłat i innych barier na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC BY-NC-ND (pewne prawa zastrzeżone na rzecz wydawcy i autorów). Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nietworzenia utworów zależnych). Autorzy zachowują prawa autorskie do swoich utworów bez żadnych innych ograniczeń. Decydując się na publikację artykułu w „**Current Gynecologic Oncology**”, autor wyraża zgodę na udostępnienie na powyższych zasadach oraz gwarantuje, że artykuł nie narusza praw osób trzecich.

The reviewers are obliged to provide a content-related justification for their evaluation of the submitted paper and express unambiguous opinion by selecting one of the following options:

- the paper is ready for publication without any corrections;
- the paper can be published after minor corrections have been introduced in accordance with the reviewer's recommendations, without the need for a repeated review;
- the paper can be published after its correction in accordance with the reviewer's comments and after a repeated review;
- the paper should not be published.

Upon obtaining a positive opinion of both reviewers, the manuscript is accepted for printing. In the case of divergent opinions, the Editor-in-Chief requests the opinion of the third reviewer. The entire editorial process does not exceed 3 months.

#### Scientific reliability

The Editorial Board of the “**Current Gynecologic Oncology**” draws attention to the fact that the transparency and availability of information on the persons that have contributed to the creation of a paper (content-related, material, financial contribution etc.) constitutes the evidence of the researcher's ethical attitude and of the highest editorial standards. Not only does it reflect good practice, but also is a manifestation of social responsibility. We remind that the authors of publications are obliged to present the results of their studies in a transparent, reliable and honest way. Particular forms of scientific dishonesty are ghostwriting and guest authorship:

- the phenomenon of ghostwriting occurs, when the authors of a paper do not reveal the name of the person who significantly contributed to the creation of that paper – the name is not mentioned either as a co-author or in the Acknowledgements section;
- the unethical instance of guest authorship is a situation, when the contribution of one of the authors is negligible or none, but they are still listed as the co-authors of the publication.

The Editorial Board declares that the authors of the published papers assume full responsibility for their publications and all detected cases of dishonesty will be disclosed. In the Cover letter attached to the manuscript, the authors are asked to reveal their actual contribution to the submitted article, whereby the author who submits the manuscript assumes the major responsibility.

#### Copyright

“**Current Gynecologic Oncology**” is an open journal, available online on, among others, [www.ginekologia.com.pl](http://www.ginekologia.com.pl). It can be accessed free of charge and with no other barriers on the basis of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) – CC-BY-NC-ND (certain rights reserved for the publisher and authors). The license allows for redistribution, presentation and preparation of the material for non-commercial purposes only, as long as it remains in its original form (without creating derivative works). The journal allows the author(s) to hold the copyright and retain publishing rights without restrictions. When deciding to publish an article in “**Current Gynecologic Oncology**”, the author consents to its redistribution on the aforementioned terms and guarantees that the article does not infringe the rights of the third party.