

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

Received: 22.11.2012

Accepted: 11.12.2012

Published: 31.12.2012

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

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

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

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

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

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

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

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

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

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

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

Summary

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

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

Содержание

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

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

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

WSTĘP

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

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

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

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bardzo istotne są aspekty psychologiczne operacji profilaktycznych.

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

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

CEL PRACY

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

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

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

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

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

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

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

Psychological aspects of prophylactic surgery are of paramount importance.

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

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

AIM OF PAPER

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

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

MATERIAŁ I METODY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MATERIAL AND METHODS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

– 6,67% (1/15). W 42,11% (88/209) przypadków pacjentki były uprzednio operowane i leczone z powodu nowotworów złośliwych, w 40,67% (85/209) – z powodu raka gruczołu piersiowego. W 2 przypadkach zdiagnozowano raka jelita grubego, w 1 – raka nerki (tabela 1).

Na uwagę zasługuje fakt, że 46,67% (7/15) pacjentek z ujawnionymi podczas operacji profilaktycznej nowotworami złośliwymi było również leczonych z powodu raka gruczołu piersiowego. Jeśli weźmiemy pod uwagę pacjentki z rozpoznaniem w materiale pooperacyjnym rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, odsetek ten wynosił 58,33% (7/12), a jeżeli uwzględnimy tylko pacjentki z wykrytymi rakami jajnika – wzrastał do 75,0% (6/8).

Podczas operacji w 88,99% (185/209) przypadków oprócz jajników i jajowodów usunięto również trzon macicy z pozostawieniem szyjki lub całą macicę.

Pięć pacjentek (5/209 – 2,39%) z grupy badanej poddało się także operacji profilaktycznej piersi, między innymi ze względu na stwierdzone w badaniach obrazowych liczne mikrozwapnienia w obrębie gruczołów piersiowych.

W 9 przypadkach pacjentki miały już wykonany zabieg operacyjny na narządzie płciowym polegający na usunięciu jednego z przydatków, wyluszczeniu torbieli, wyluszczeniu mięśniaków, amputacji trzonu macicy lub usunięciu macicy z pozostawieniem przydatków. U 4 z nich w materiale po operacji profilaktycznej stwierdzono w badaniu histopatologicznym neoplazję śródnałonkową (dysplazję) w jajowodach.

WYNIKI

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

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

Noteworthy is that 46.67% (7/15) of patients with malignant tumors detected at prophylactic surgery have been previously treated for breast cancer. Considering patients with cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum detected in surgical specimens, this proportion will raise 58.33% (7/12), while considering only those with ovarian cancer detected – it will increase to 75.0% (6/8).

At surgery, in 88.99% (185/209) of the cases, adnexectomy was combined with hysterectomy with or without cervix sparing.

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

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

RESULTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

OMÓWIENIE

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

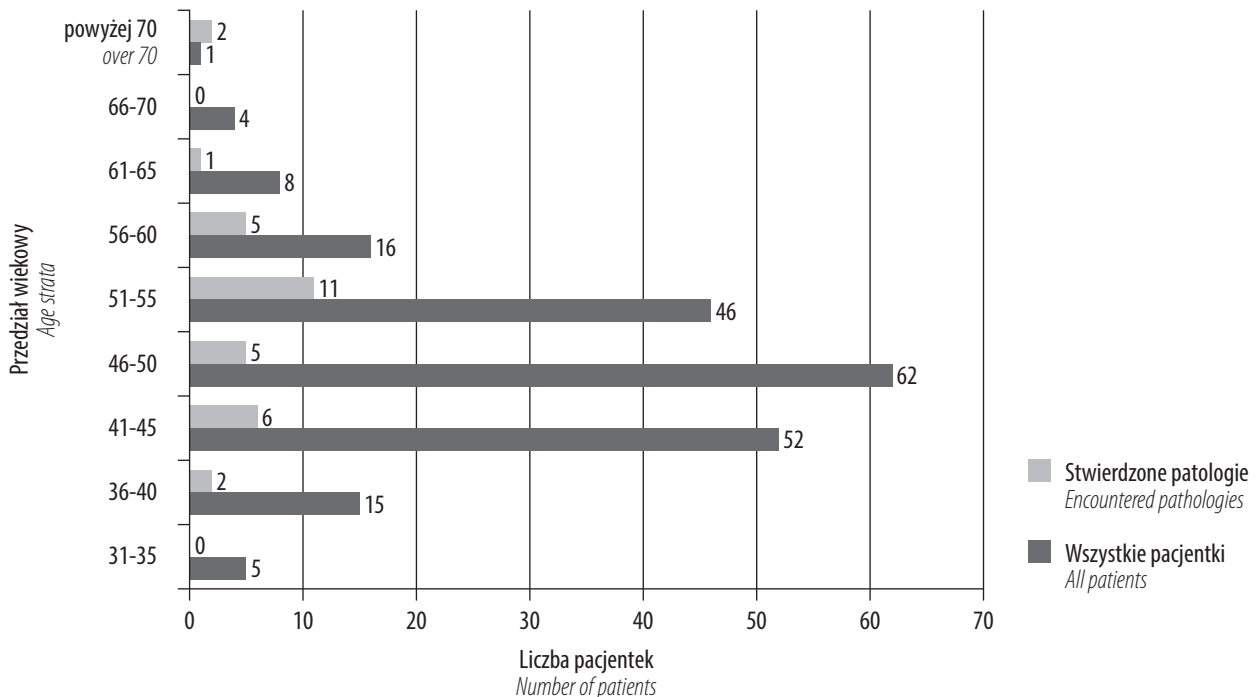
Most cancer cases (73%; 11/15) were very poorly differentiated (G3) of the serous type. No cases of cancer at FIGO stage III or IV have been detected.

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

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

DISCUSSION

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WNIOSKI

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

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

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

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

CONCLUSIONS

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

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

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

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

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