

lek. Beata Adamczyk

**Radioizotopowa metoda lokalizacji podejrzanych
niepalpacyjnych zmian gruczołu piersiowego z
jednoczasową biopsją węzła wartowniczego (SNOLL)**

Poznań 2010

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. zw. dr hab. Paweł Murawa

Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w
Poznaniu

Kierownik Katedry: Prof. zw. dr hab. Jan Bręborowicz

I Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej

Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

Ordynator oddziału: Prof. zw. dr hab. Paweł Murawa

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi Panu Profesorowi Pawłowi Murawie za cenne uwagi, motywację do pisania niniejszej pracy oraz okazaną życzliwość

Dziękuję pracownikom I Oddziału Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej , Zakładu Radiologii, Zakładu Medycyny Nuklearnej, Zakładu Patologii oraz Centralnego Bloku Operacyjnego Wielkopolskiego Centrum Onkologii za pomoc i miłą współpracę podczas realizacji pracy

Pragnę podziękować Profesorowi Umberto Veronesi z Mediolanu, który umożliwił zapoznanie się z metodą SNOLL w czasie mojego stażu w Istituto Europeo di Oncologia, Profesorowi Mario Taffurelli z Bolonii za pouczające dyskusje i poświęcony czas w czasie stażu w S'Orsola Ospedale oraz dr Paoli Midrio za wszelkie dobre rady i przyjaźń- grazie infinite

Serdecznie dziękuję Przyjaciołom i wszystkim życzliwym osobom, które towarzyszyły mi i towarzyszą na różnych etapach mojego życia za okazywane wsparcie, oraz moim nauczycielom chirurgii

Szczególne wyrazy wdzięczności składam moim Rodzicom i Bratu za nieustanną troskę, pomoc, wiarę i miłość.

Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej możliwe były dzięki finansowemu wsparciu przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach projektu badawczego promotorskiego Nr N N403 243737, za które dziękuję.

Moim Rodzicom

WYKAZ SKRÓTÓW

BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BCT	ang. breast conservative treatment - leczenie oszczędzające pierś
BG	biopsja gruboigłowa
BI-RADS	ang. breast imaging - reporting and data system - skala oceny zmian w MMR
BM	biopsja mammotomiczna
CHT	chemioterapia
DCIS	rak przewodowy in situ
DIEAP	ang. deep internal epigastric artery perforator – wolny płat skórno- -tłuszczowy na tętnicy nadbrzuszej dolnej
ER	receptor estrogenowy
FS	ang. frozen section- metoda skrawków mrożonych (histopatologiczna)
GP	gruczoł piersiowy
HT	hormonoterapia
IEO	wł. Istituto Europeo di Oncologia – Europejski Instytut Onkologii
LD	łac. latissimus dorsi - mięsień najszerszy grzbietu
LCIS	rak zrazikowy in situ
MMR	mammografia
NMR	rezonans magnetyczny

PCI	punkcja cienkoigłowa
PgR	receptor progesteronowy
ROLL	ang. radioguided occult lesion localization - radioizotopowa metoda lokalizacji niepalpacyjnego guza piersi
RT	radioterapia
SLN	ang. sentinel lymph node - węzeł chłonny wartowniczy
SNB	ang. sentinel node biopsy - biopsja węzła wartowniczego
SNOLL	ang. sentinel node and occult lesion localization - radioizotopowa metoda lokalizacyjna niepalpacyjnego guza piersi oraz węzła wartowniczego
TC	technet
TRAM	ang. transverse rectus abdominis myocutaneus- płat wyspowy z mięśnia prostego brzucha
TI	ang. touch imprint- metoda odciskowa (cytologiczna)
USG	ultrasonografia
WGL	ang. wire-guided localization – lokalizacja igłowa

SPIS TREŚCI

1.	Wstęp.....	9
1.1.	Wprowadzenie	9
1.2.	Rys historyczny leczenia raka piersi	10
1.3.	Anatomia gruczołu piersiowego.....	13
1.4.	Epidemiologia raka piersi.....	17
1.5.	Czynniki ryzyka.....	19
1.6.	Badanie przesiewowe w raku piersi.....	21
1.7.	Diagnostyka w raku piersi.....	22
1.7.1.	Badanie kliniczne.....	22
1.7.2.	Badanie obrazowe.....	23
1.7.3.	Badania mikroskopowe.....	27
1.7.4.	Rodzaje biopsji piersi.....	28
1.8.	Patomorfologia raka piersi.....	38
1.8.1.	Klasyfikacje raka piersi.....	40
1.8.2.	Ocena histopatologiczna węzłów chłonnych.....	50
1.9.	Leczenia raka piersi.....	50
1.9.1.	Leczenie piersi.....	53
1.9.2.	Leczenie węzłów chłonnych.....	56
1.9.3.	Leczenie uzupełniające.....	60
1.10.	Klasyfikacja zmian podejrzanych w piersi.....	63

1.11.	Postępowanie w niepalpacyjnych zmianach w piersi.....	68
1.12.	Metody lokalizacyjne niepalpacyjnych zmian w piersi.....	69
1.13.	Metoda radioizotopowa.....	74
2.	Cel pracy.....	76
3.	Materiał i metoda.....	77
3.1.	Procedura przedoperacyjna.....	81
3.2.	Procedura śródoperacyjna.....	84
3.3.	Analiza statystyczna.....	90
4.	Wyniki.....	91
5.	Dyskusja.....	100
5.1.	Niepalpacyjna zmiana GP.....	100
5.2.	Węzeł wartowniczy.....	115
5.3.	Bezpieczeństwo metody SNOLL.....	123
5.4.	Efekt kosmetyczny po operacji.....	124
6.	Wnioski.....	127
7.	Streszczenie.....	128
8.	Piśmiennictwo.....	132
9.	Wykaz rycin.....	150
10.	Wykaz tabel.....	152

1. WSTĘP

1.1 Wprowadzenie

W ostatnich dziesięcioleciach nastąpiły głębokie zmiany w leczeniu, diagnostyce oraz prewencji raka piersi. Znacząco poprawiło się rokowanie w tej chorobie, a jakość życia pacjentki stała się obecnie przedmiotem troski zarówno specjalistów uczestniczących w procesie diagnostyczno-terapeutycznym jak i naukowców, tworzących nowe koncepcje i sposoby, które odpowiadają za postęp w tej dziedzinie [142].

Jeszcze kilka dekad temu kobiety z rozpoznaniem rakiem piersi były leczone radykalną mastektomią wraz z limfadenektomią pachową w celu uzyskania właściwej kontroli loko-regionalnej choroby i możliwości pełnego powrotu do zdrowia. Obecnie obowiązuje podejście oszczędzające i selektywne odnoszące się zarówno do gruczołu piersiowego jak i węzłów chłonnych pachowych, które stało się standardem terapeutycznym w większości przypadków tej choroby. Wcześniej wykrycie oraz bardziej efektywne metody diagnostyczne spowodowały zwiększony odsetek rozpoznanych wczesnych raków piersi oraz istotny spadek śmiertelności z tej przyczyny. Taka sytuacja stanowi ogromne wyzwanie dla chirurga. Pomimo, że obecnie głównym celem terapeutycznym jest raczej „oszczędzenie” niż stwierdzenie, że „im bardziej radykalne leczenie tym lepiej”, wpływ wznowy miejscowej na przeżycie nadal pozostaje znaczący i jest przedmiotem licznych debat i badań naukowych [85]. Dlatego w przypadku wczesnych niewyczuwalnych raków piersi tak istotne staje się zastosowanie jak najdokładniejszej metody lokalizacyjnej, aby uzyskać radykalność wycięcia i osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny mając jednocześnie na względzie jak najlepszy efekt kosmetyczny po operacji.

Przedmiotem niniejszej pracy jest przedstawienie radioizotopowej metody lokalizacyjnej, która umożliwia właściwe postępowanie chirurgiczne w przypadku niepalpacyjnych guzów nowotworowych piersi.

1.2 Rys historyczny leczenia raka piersi

Rak piersi jest jednym z najstarszych typów nowotworu, którego pierwszy opis został odnaleziony w Egipcie około 1600 p.n.e. W „Edwin Smith Surgical Papyrus” jest przedstawione osiem przypadków guza piersi leczonych przy pomocy rozżarzonego noża. Hipokrates z Kos (460-377 p.n.e.) był pierwszym, który opisał różnicę pomiędzy łagodnym a złośliwym guzem i dla tego ostatniego wprowadził nazwę „rak” (karkinoma), opierając się na jego wyglądzie przypominającym kraba. W czasach rzymskich Celsus (25 p.n.e-50 n.e.) doniósł o powiększeniu węzłów chłonnych towarzyszących rakowi piersi, zalecał chirurgiczne wycięcie małych twardych guzów oraz jako pierwszy wprowadził klasyfikację nowotworu (rak bez owrzodzenia, rak z owrzodzeniem, „thymium”- zaawansowany egzofityczny krwawiący guz, który wyglądem przypominał kwiat tymianku), a także przedstawił szerzenie się nowotworu na cały organizm (choroba przerzutowa). Galen z Pergamonu (130-200 n.e.) rozwinął hipokratesowską teorię humoralną rozwoju choroby, na podstawie której guz nowotworowy powstaje wskutek nadmiernej wydzieliny czarnej żółci, zalecał leczenie chirurgiczne zaawansowanych guzów z użyciem skalpela oraz uzyskanie hemostazy poprzez przyżeganie krwawiących tkanek, przygotowywał leki m.in. z muszli skorupiaków, cynku, oliwy mające hamować rozwój nowotworu, a także podkreślał wpływ niewłaściwej diety oraz niezdrowego klimatu na powstanie raka [65]. Okres średniowiecza nie przyniósł znaczących zmian w podejściu do choroby. Z tego okresu przeszła do historii męczeńska śmierć chrześcijanki w Katanii na Sycylii (późniejszej św. Agaty, patronki chorych na raka piersi), którą na rozkaz rzymskiego imperatora torturowano m. in. poprzez amputację piersi. W epoce renesansu ponownie zainteresowano się problemem raka piersi. Holender Andreas Vesalius (1514-1564) skorygował błędy dotyczące anatomii piersi oraz wprowadził podwiązanie naczyń zamiast kauteryzacji w czasie operacji. To właśnie w tym czasie odrzucono galenowską „teorię żółci” przedstawiając rozwój raka piersi od guza pierwotnego poprzez przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, aż do kończącego proces uogólnienia choroby [58].

W osiemnastym wieku rozwijały się różne sposoby operacji piersi. Istotnym osiągnięciem była teoria Henri-Francois LeDran (1685-1770) mówiąca o miejscowym powstaniu raka w gruczole piersiowym i następowym szerzeniu się choroby drogami chłonnyymi, wyjaśniając m.in. przerzutowanie do płuc. Zapoczątkowała ona przeprowadzanie szerokich „en bloc” operacji od momentu rozpoznania raka piersi. LeDran zaproponował wycięcie guza piersi łącznie z pachowymi węzłami chłonnyymi, jednocześnie podkreślając fakt gorszego rokowania przy przerzutach do pachy.

Nową erę w chirurgii rozpoczęło w XIX wieku wprowadzenie znieczulenia w 1846 roku (Horace Wells, 1815-1848), antyseptyki w 1867 roku (Joseph Lister, 1827-1912) oraz patologii mikroskopowej (Rudolf Virchow, 1821-1902). Wykrycie promieni rentgenowskich w 1895 roku przez Conrada Roentgena (1845-1923) było podstawą dla późniejszej radioterapii oraz mammografii, a odkrycie radu w 1898 przez Piotra i Marię Curie pozwoliło na stworzenie dodatkowej opcji śródmiąższowego terapeutycznego napromieniania, którą wykorzystał Sir Geoffrey Langdon Keynes (1887-1982) wprowadzając igły radowe do guza piersi. W tym okresie amerykański chirurg Wiliam Steward Halsted (1852-1922) przeprowadził, a następnie opublikował w 1894 roku metodę tzw. radykalnej mastektomii (amputacja gruczołu piersiowego wraz z mięśniami piersiowymi oraz węzłami chłonnyymi dołu pachowego), która od tego momentu stała się standardem w chirurgicznym leczeniu raka piersi przez kolejnych 70 lat. Halsted uważał, opierając się na teorii Virchowa, że rak jest chorobą miejscową, a węzły chłonne są naturalną barierą w szerzeniu się choroby. Największy postęp i rewolucyjne wręcz zmiany w leczeniu raka piersi przyniósł wiek XX-ty. Odkrycie receptorów estrogenowych w tkance raka piersi w latach 60-tych rozpoczęło terapię hormonalną, odkrycie w 1943 roku iperytu azotowego hamującego rozwój nowotworów - chemioterapię. Na tle idei Halsteda powoli rozwijały się dwa poglądy, które zmodyfikowały dotychczasowy sposób leczenia i stworzyły nowe standardy postępowania w raku piersi. Pierwszy z nich - to przekonanie lekarzy i zwykłych ludzi, że wcześniej wykryty rak piersi jest uleczalny. Ten pogląd przyczynił się do znaczącego rozwoju metod i urządzeń mających zastosowanie we wczesnej detekcji choroby.

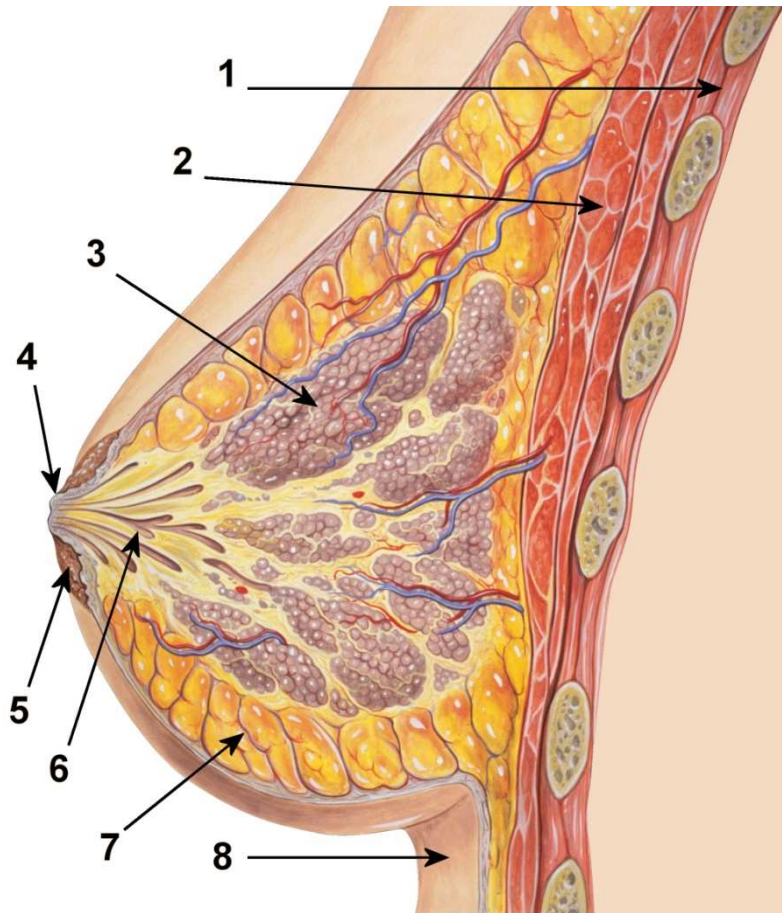
Drugi- to ograniczenie rozległości leczenia operacyjnego, co stało się możliwe dzięki coraz wnikliwшему poznaniu biologii raka piersi i wykrywaniem go w coraz wcześniejszych stadiach choroby [142]. Przedstawiona w 1948 roku przez Davida Pateya (1899-1977) zmodyfikowana mastektomia polegała na oszczędzeniu mięśnia piersiowego większego i przecięciu mięśnia piersiowego mniejszego celem lepszego dostępu do dołu pachowego. Natomiast Madden w latach 60-tych zaproponował metodę z zaoszczędzeniem obu mięśni piersiowych i ta technika amputacji piersi jest wykonywana do dziś. Lata 70-te XX wieku przyniosły dalsze zainteresowanie chirurgów leczeniem bardziej oszczędzającym i mniej okaleczającym pacjentki. Przełomowym były badania przeprowadzone przez Umberto Veronesi (Milan I) i Bernarda Fishera (NSABP-B06), które dowiodły jednakowej skuteczności leczenia raka piersi o średnicy do 2 cm metodą oszczędzającą z następową radioterapią w porównaniu do amputacji piersi. W 1990 roku National Cancer Institute uznał leczenie oszczędzające pierś jako preferowane we wczesnym raku piersi [35,59]. W 1977 r. Cabanas [12] opisał znaczenie prognostyczne badania histopatologicznego węzła wartowniczego. Wykonał on limfografię u chorego na raka prącia i opisał kolejne poziomy pojawiania się kontrastu w węzłach chłonnych. Morton i wsp. w 1992 roku opisali procedury mapowania naczyń limfatycznych i wykonywania biopsji węzła chłonnego u pacjentów z czerniakiem złośliwym [92]. Zastosowanie tej metody w leczeniu raka piersi przedstawił w 1994 roku Giuliano [44]. Duży wkład w badania nad rozwojem nowych metod leczenia raka gruczołu piersiowego i ich upowszechnienie w kraju mieli polscy lekarze. W latach 50-tych zapoczątkował je w warszawskim Instytucie Onkologii Tadeusz Koszarowski, a kontynuował Andrzej Kułakowski [58]. Jednym z propagatorów zastosowania węzła wartowniczego w leczeniu czerniaka i raka piersi oraz idei leczenia oszczędzającego pierś w Polsce jest profesor Paweł Murawa z Poznania. Ostatnie dziesięciolecie przyniosły dalszy postęp w poznaniu biologii raka piersi. Dzięki temu możliwe stało się wdrażanie i rozwój coraz nowszych i doskonalszych środków diagnostycznych i terapeutycznych. Rozwój radioterapii, nowe leki onkologiczne,

biopsja węzła wartowniczego- wszystko to doprowadziło do możliwości minimalnej interwencji chirurgicznej przy optymalnym efekcie terapeutycznym.

Należy podkreślić, że leczenie raka piersi jest w obecnych czasach leczeniem wielospecjalistycznym, które pozwala na jego indywidualizację i uzyskanie coraz to lepszych efektów terapeutycznych. Mimo osiągnięć w poprawie wyników leczenia, zachorowalność na ten nowotwór wciąż rośnie i nadal stanowi on olbrzymie wyzwanie dla lekarzy.

1.3 Anatomia gruczołu piersiowego

Piers kobieca zbudowana jest ze skóry, tkanki podskórnej i mięszu gruczołu piersiowego. Gruczoł piersiowy dojrzałej kobiety składa się z 15-20 płatów (*lobi glandulae mammariae*), będącymi właściwie złożonymi gruczołami pęcherzykowymi. Z każdego płata uchodzi przewód mleczny (*ductus lactiferus*), który przed swym ujściem na brodawce rozszerza się w zatokę mleczną (*sinus lactiferus*). Zatoki te, o przekroju rzędu 5-8 mm i długości średnio 12 mm, kończą się u podstawy brodawki zwężeniem. Dość często, bo u ok. 17,5% populacji polskiej, istnieje dodatkowy płat GP, położony częściowo w dole pachowym, klinicznie zwany ogonem Spence'a. U kobiet, które nie rodziły, przewody mleczne przedstawiają się jako lite, kolbowato zakończone cewy, jedynie miejscami posiadające światło. W czasie ciąży w gruczole dochodzi jednak do szeregu zmian – przewody mleczne rozrastają się, oddając boczne rozgałęzienia, uzyskujące światło. W okresie przekwitania następuje zanik tkanki gruczołowej. GP otoczony jest torebką z tkanki łącznej włóknistej, która wnika w mięsz gruczołu, dzieląc płat na płaciki (*lobuli glandulae mammariae*). Pasma tkanki łącznej biegną z jednej strony do skóry, z drugiej – do powięzi piersiowej. Te ostatnie przytrzymują GP przy klatce piersiowej i noszą nazwę więzadeł wieszadłowych (*ligamenta suspensoria mammae*)[156].



Rycina 1. Anatomia piersi. Przekrój gruczołu piersiowego w płaszczyźnie strzałkowej [156].

1. Ściana klatki piersiowej
2. Mięśnie piersiowe
3. Tkanka gruczołowa
4. Brodawka
5. Otoczka brodawki
6. Przewód mleczny
7. Tkanka tłuszczowa
8. Skóra

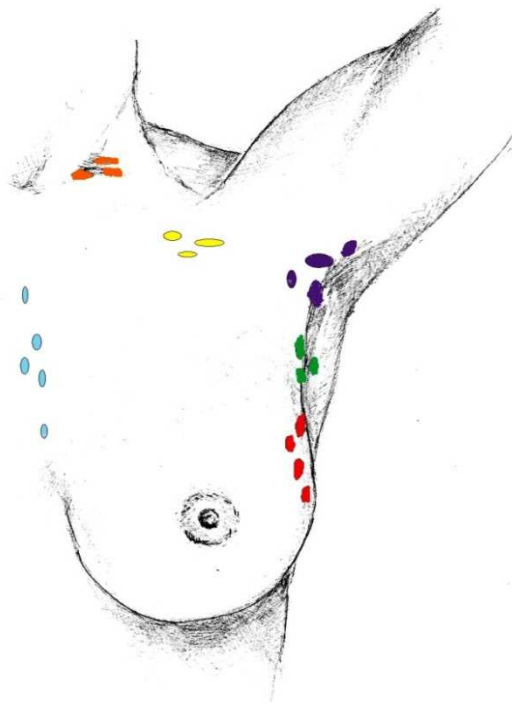
Układ naczyń krwionośnych tworzą gałęzie piersiowe tętnicy piersiowej bocznej i tętnicy piersiowej wewnętrznej oraz gałęzie przesywające, odchodzące od tętnic międzyżebrowych [66]. Naczynia chłonne piersi tworzą dwie sieci - powierzchowną i głęboką, skąd odbywa się spływ chłonki w trzech kierunkach:

- *droga pachowa* - z części centralno-bocznych chłonka kierowana jest do węzłów chłonnych, które znajdują się na dolnym brzegu mięśnia piersiowego większego, na trzecim żebrze, na wysokości pierwszego zęba mięśnia zębatego przedniego. Stąd chłonka kieruje się do węzłów chłonnych pachowych powierzchownych i głębokich. Te z kolei łączą się z pniem szyjnym lub przewodem piersiowym drogą węzłów pod- i nadobojczykowych.
- *droga międzymięśniowa* - z części górnej i przyśrodkowej naczynia chłonne biegają pomiędzy mięśniami piersiowymi do węzłów chłonnych pachowych (II piętro) i podobojczykowych (III piętro).
- *droga międzyżebrowa przednia* - z części przyśrodkowych do węzłów chłonnych przymostkowych, leżących wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej, a następnie dalej do węzłów nadobojczykowych. W kierunku przyśrodkowym spływ dokonuje się przez sieć naczyń międzyżebrowych i śródpiersiowych, stąd obecność przerzutów w śródpiersiu czy płucach
- *droga międzyżebrowa tylna* - część chłonki z bocznych kwadrantów przedostaje się do węzłów międzyżebrowych tylnych, zlokalizowanych tuż przy kręgosłupie, a stamtąd do węzłów chłonnych śródpiersia

Opisując umiejscowienie guzów w piersi dzieli się ją umownie na kwadranty (ćwiartki) odpowiednio: centralny, górno-zewnętrzny (boczny), górno-wewnętrzny (przyśrodkowy), dolno-zewnętrzny (boczny), dolno-wewnętrzny (przyśrodkowy) oraz ogon pachowy Spence'a.

Opisując węzły chłonne w jamie pachowej dzieli się je na piętra:

- I- Dolne - węzły położone bocznie od zewnętrznego brzegu mięśnia piersiowego mniejszego
- II- Środkowe - węzły znajdujące się za mięśniem piersiowym mniejszym oraz węzły międzypiersiowe (Rottera), położone pomiędzy mięśniami piersiowymi
- III- Górne - węzły położone przyśrodkowo od wewnętrznego brzegu mięśnia piersiowego mniejszego



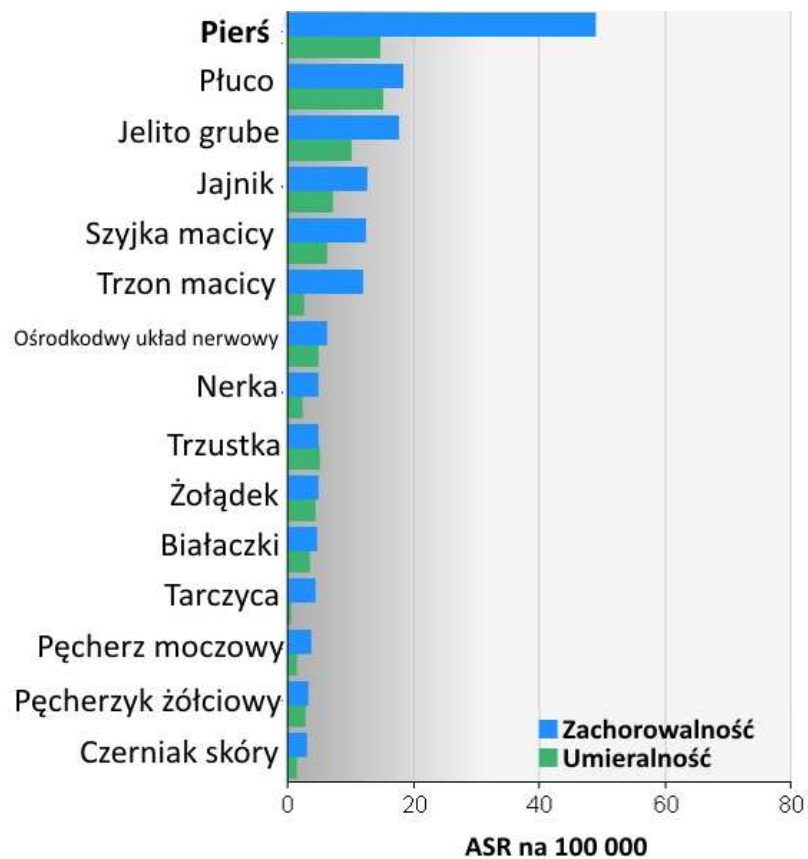
Rycina 2. Węzły chłonne okolicy piersiowej (rys. K. Dudzińska)

- I piętro węzłów chłonnych
- II piętro węzłów chłonnych
- III piętro węzłów chłonnych
- węzły podobojczykowe
- węzły nadobojczykowe
- węzły przymostkowe

1.4 Epidemiologia raka piersi

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie (23%) i jednocześnie drugą po raku płuca główną przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych [66]. Pozostaje on więc ważnym zagadnieniem zdrowia publicznego w skali globalnej [147]. Według American Cancer Society rak piersi wykrywany jest rocznie u 1,3 mln kobiet na świecie, spośród których 465 tysięcy umrze z powodu tej choroby. [154].

Według statystyk (GLOBOCAN 2000) w 2002 roku było 1 150 298 nowych przypadków zachorowań, 410 712 zgonów, a przeszło 4,4 mln kobiet żyje z tą chorobą na świecie [147].



Rycina 3. Epidemiologia nowotworów na świecie - źródło: GLOBOCAN [37].

W krajach uprzemysłowionych zarejestrowano więcej niż połowę wszystkich zachorowań na raka piersi : około 361 tys. w Europie (27,3% wszystkich nowotworów u kobiet) i 230 tys. w Ameryce Północnej (31,3%) . Dominują w tych statystykach Stany Zjednoczone (99,4/100000 kobiet), po części w związku z szeroko stosowanymi tam metodami profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi. W Europie dominują kraje zachodnie i północne (84,6/100000), we wschodnich -zachorowalność wynosi 42,6/100000.[36] W 2004 roku odnotowano 371 000 nowych zachorowań i 129 900 zgonów z tej przyczyny w całej Europie [147]. Najmniejszą liczbę zachorowań wykazuje się w krajach Afryki i Azji południowo-wschodniej (25/100000), mimo to śmiertelność z powodu tej choroby jest znacznie większa i porównywalna ze statystykami europejskimi [37]. Polska należy do krajów o średnim poziomie zachorowalności oraz średnim współczynniku umieralności na raka piersi. W naszym kraju jest to obecnie najczęstszy złośliwy nowotwór u kobiet . Według danych za rok 2006 zarejestrowano 13322 kobiet i prawie 100 mężczyzn z rozpoznaniem raka piersi. Z tego powodu zmarło ponad 5212 chorych. Nowotwory złośliwe piersi stanowią 21,5% zachorowań na nowotwory u kobiet i 13,1% zgonów nowotworowych. Szacuje się, że w Polsce żyje około 55 tys. kobiet z rakiem piersi [59,157]. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tym przypadku $14,8 \times 10^5$. W 2006 roku nowotwory piersi rozpoznano u 1266 Wielkopolanek, a liczba zgonów z tej przyczyny wyniosła 503 osoby [30]. Największą liczbę zachorowań notuje się u chorych pomiędzy 45 a 69 rokiem życia [59]. W populacji kobiet w średnim wieku zachorowalność z powodu raka piersi wynosi 28% przy 17% zgonów z tej przyczyny [30]. Współczynniki umieralności wzrastają liniowo z wiekiem począwszy od 35 do 80 roku życia. Z kolei trendy zachorowalności i umieralności z powodu raka piersi od lat 80-tych istotnie się zmieniły. Nastąpił gwałtowny wzrost zachorowalności przy malejącej tendencji umieralności u młodych kobiet oraz stabilizacji umieralności u kobiet w wieku średnim i starszym. Owo rozejście się trendów umieralności i zachorowalności świadczy o poprawie w zakresie wczesnego rozpoznawania i leczenia (szczególnie - kobiety młode i w średnim wieku). Wskaźnik 5-letnich przeżyć w polskiej populacji poprawił się wyraźnie w ostatnich

latach i wynosi 72% [157]. W Europie wynosi on średnio 79%, przy czym waha się on w poszczególnych krajach od 69% w Czechach do 86% w Szwecji. Niewątpliwie udział w badaniach przesiewowych zmniejsza ryzyko zgonu z powodu raka piersi, ale uzależnione jest to od masowego udziału w skryningu, a także od wieku rozpoczęcia badań mammograficznych [59,157].

1.5 Czynniki ryzyka raka piersi

Na rozwój raka piersi ma wpływ wiele nie do końca poznanych czynników. Nie wszystkie z nich oddziałują jednakowo silnie i mają to samo znaczenie [66]. Mimo to wyodrębnia się grupę czynników, które niewątpliwie zwiększają ryzyko wystąpienia raka piersi:

- **Płeć**- rak piersi występuje u obu płci, przy czym u mężczyzn 100 razy rzadziej
- **Wiek**- ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem, prawie 50% zachorowań występuje pomiędzy 50 a 70 rokiem życia [66].
- **Czynniki genetyczne**- istnieje wrodzona skłonność do rozwoju raka piersi. Ryzyko zachorowania wzrasta 2-krotnie w przypadku wystąpienia nowotworu piersi u najbliższej krewnej (matka, siostra) i 3-6 krotnie, jeżeli chorobę rozpoznano u dwóch najbliższych krewnych [59]. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi rośnie wraz z liczbą krewnych chorych, gdy krewnie zachorowały przed menopauzą oraz gdy krewna zachorowała na raka jajnika. Około 5% raków piersi ma charakter dziedziczny, głównie jako efekt mutacji w genie BRCA1 (ryzyko zachorowania na raka piersi sięga 80%, a prawdopodobieństwo zachorowania na raka drugiej piersi i/lub na raka jajnika- 60%) , a także BRCA2 oraz TP53 i PTEN [59,68].
- **Czynniki środowiskowe**- rak piersi jest jednym z najczęstszych nowotworów w Ameryce Północnej i krajach Europy Zachodniej, rzadziej

występuje w Europie Wschodniej, a najrzadziej - w Chinach i Japonii. Uważa się, że częściej na tę chorobę zapadają kobiety białe, samotne, żyjące w zimnym klimacie, pochodzące z wyższych klas społecznych, mieszkające w mieście, które nie rodziły i nie karmiły piersią [66].

- **Czynniki hormonalne**- nieprawidłowy poziom estrogenów wpływa na powstawanie raka piersi. Podwyższone ryzyko występuje u kobiet, które pierwszą miesiączkę miały przed 12 rokiem życia, przeżyły menopauzę po 55 roku życia, nie rodziły oraz, które pierwszy poród miały po 30 roku życia [68]. Antykoncepcja hormonalna powoduje niewielki wzrost względnego ryzyka choroby (około 1,25 raza w porównaniu z jej niestosowaniem), natomiast hormonalna terapia zastępcza może zwiększać ryzyko prawie dwukrotnie [59].
- **Choroby piersi**- u kobiet, u których wykryto atypową hiperplazję nabłonkową stwierdza się około 4-5 krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, inne palpacyjnie wyczuwalne łagodne zmiany gruczołu piersiowego mogą zwiększać prawdopodobieństwo choroby 1,5-3-krotnie. Natomiast przebyty rak piersi powoduje ponad 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi [59].
- **Promieniowanie jonizujące**- narażenie na promieniowanie jonizujące, również w wyniku częstych badań diagnostycznych (zdjęcie klatki piersiowej, mammografia), nieznacznie zwiększa ryzyko zachorowania [68].
- **Styl życia**- uważa się, że otyłość i nadmierne spożycie tłuszczów oraz alkoholu mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi [58,59,68].

Należy jednak pamiętać, że nawet kobiety bez żadnego czynnika ryzyka nie powinny uważać się za "bezpieczne". W około 50-75% wykrytych raków piersi nie występują żadne z wyjątkiem wieku znane czynniki ryzyka [66].

1.6 Badania przesiewowe w raku piersi

Badania przesiewowe, zwane też skryningiem, mają bardzo istotne znaczenie dla zmniejszenia umieralności z powodu raka piersi. Polegają one na badaniu mammograficznym kobiet bez objawów choroby. Studia przeprowadzone w Szwecji i USA dowiodły, że jest to najlepsza metoda wykrywania wczesnych przypadków nowotworu, co pozwala natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie lecznicze i dzięki temu zmniejszyć liczbę zgonów z powodu raka piersi o przeszło 30% wśród kobiet w wieku pomiędzy 50 a 65-tym rokiem życia. W Polsce badania przesiewowe wykonywane są u kobiet w wieku 50-69 lat. Ośrodki wykonujące badanie zwykle są wyraźnie oznaczone, a większość kobiet otrzymuje do domu pisemne zaproszenie do udziału w badaniu.

Przesiewowe badania mammograficzne pozwalają na wykrycie guzków lub innych nieprawidłowości piersi na etapie tzw. subklinicznym tj., kiedy nie są one wyczuwalne przez kobietę lub lekarza, co bardzo istotnie zwiększa szansę wyleczenia. Diagnostyka tych zmian powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których istnieje ścisła współpraca radiologa, chirurga i patologa. Rutynowe badanie mammograficzne wykonuje się w 2 podstawowych projekcjach – skośnej i kraniokaudalnej. W ocenie opisowej wykorzystuje się skalę BI-RADS.

Dla oceny charakteru wykrytej zmiany stosuje się różne metody badania tj. palpacyjne, ultrasonografię oraz dodatkowe zdjęcia mammograficzne. Badania obrazowe umożliwiają określenie stopnia prawdopodobieństwa raka dla diagnozowanej zmiany i wybranie odpowiedniego algorytmu postępowania diagnostycznego. W programie skryningowym ponad 90% kobiet ma prawidłowy wynik badania mammograficznego [71].

Istotnym negatywnym efektem badań przesiewowych jest zaobserwowane zjawisko, że ujemny wynik mammografii (tzn. nie potwierdzający obecności choroby) u wielu kobiet wytwarza fałszywe poczucie bezpieczeństwa oraz niechęć i zaniedbania w systematycznym samobadaniu piersi. Postępowanie takie jest błędne, gdyż w około 20-

25% przypadków mammografia nie wykrywa rozwijającego się nowotworu (są to tzw. wyniki fałszywie ujemne).

Według raportu z 2010 roku zgłaszalność do przesiewowego badania mammograficznego w Polsce wynosi około 45%. Mimo, że ilość ta jest nadal niezadowalająca w porównaniu do krajów Europy Zachodniej, to dzięki programowi profilaktycznemu w ostatnich latach znacząco wzrosła liczba pacjentek z rozpoznany wczesnym, niepalacyjnym rakiem piersi. Daje to szansę na większą wyleczalność i zmniejszenie śmiertelności z powodu tej choroby przy zastosowaniu mniej agresywnego leczenia. W krajach, w których zgłaszalność do badań przesiewowych jest wysoka, notuje się znakomitą większość leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego, co zdecydowanie wpływa na poprawę jakości życia pacjentek po operacji raka piersi.

1.7 Diagnostyka w raku piersi

Wstępna diagnostyka raka piersi powinna bezwzględnie obejmować: pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, z badaniem palpacyjnym piersi, mammografię, uzupełnioną w zależności od indywidualnych wskazań badaniem ultrasonograficznym, badaniem mikroskopowe oraz badania dodatkowe (zakres badań dodatkowych zależy od stopnia klinicznego zaawansowania miejscowego i kwalifikacji do leczenia o założeniu radykalnym lub paliatywnym).

1.7.1 Badanie kliniczne

Badanie podmiotowe, czyli wywiad zebrany od pacjentki powinien zawierać pytania o:

- zmiany lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia)
- przebyte choroby piersi

- pierwszą i ostatnią miesiączkę (daty)
- ciąży i porody (daty) oraz dane na temat karmienia piersią
- stosowanie preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja)
- inne choroby (współistniejące lub przebyte) oraz dane na temat ich leczenia
- występowanie nowotworów złośliwych w rodzinie
- obecne dolegliwości

W badaniu przedmiotowym należy ocenić stan wydolności pacjentki według skali WHO lub Karnofskiego, dokonać pomiaru masy ciała i wzrostu oraz przeprowadzić badanie palpacyjne obu piersi i okolicznych węzłów chłonnych w pozycji stojącej i leżącej z uwzględnieniem: wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, umiejscowienia guza i stosunek do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość), pomiaru guza (wskazane dwa wymiary) oraz oceny węzłów chłonnych pachowych i nadobojczykowych. Dodatkowo należy ocenić inne narządy, w szczególności narządy rodne (badanie ginekologiczne) [71].

1.7.2 Badania obrazowe piersi

Mammografia (MMR)

Jest podstawową metodą obrazowania piersi stosowaną zarówno w badaniach przesiewowych jak i w przypadku wystąpienia objawów choroby. Pozwala ona na rozpoznanie już bardzo małych zmian podejrzanych o złośliwość oraz wczesnych postaci raka w stadium tzw. subklinicznym, niewyczuwalnych w czasie badania palpacyjnego (już od 3 mm średnicy). Swoistość MMR określa się na 95%, a czułość na 75-85%. Obecnie coraz powszechniejsze staje się użycie mammografii cyfrowej, która dzięki m.in. wysokiej rozdzielczości obrazu oraz lepszemu kontrastowi pozwala na dokładniejszą analizę i interpretację badań. Do innych korzyści zalicza się też fakt, iż pacjentka otrzymuje mniejszą dawkę promieniowania rentgenowskiego w czasie

ekspozycji.[53] W celu standaryzacji opisów mammograficznych została stworzona przez American College of Radiology skala BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) [17]. Definiuje ona terminologię jaką należy posługiwać się w opisach badania, strukturę opisu oraz kategorie końcowej oceny z wnioskami określającymi dalszy sposób postępowania.

Tabela 1. Skala BI-RADS [17,155].

Ocena	Opis	Uwagi
0	ocena końcowa niekompletna	wymaga dodatkowych badań obrazowych, ryzyko złośliwości w tym stopniu jest niepewne i trudne do oceny
1	norma	oznacza obraz całkowicie prawidłowy, ryzyko złośliwości 0%, nie wymaga dalszej diagnostyki
2	zmiana łagodna	oznacza obecność zmian z pewnością łagodnych, ryzyko złośliwości 0%, nie wymaga dalszej diagnostyki
3	zmiana prawdopodobnie łagodna	ryzyko złośliwości <2%, wskazana kontrola za 6 miesięcy, możliwe badania dodatkowe USG
4	zmiana podejrzana	ryzyko złośliwości od 2% do 95%, konieczna weryfikacja zmiany, grupę podzielono na 3 podgrupy: <ul style="list-style-type: none"> • 4a: zmiana podejrzana, ale o małym stopniu prawdopodobieństwa złośliwości • 4b: zmiana podejrzana, o pośrednim stopniu prawdopodobieństwa złośliwości • 4c: zmiana podejrzana, o wysokim stopniu prawdopodobieństwa złośliwości, jednak bez klasycznych cech złośliwości
5	zmiana o wysokim prawdopodobieństwie złośliwości	ryzyko złośliwości >95%, konieczna weryfikacja zmiany i dalsze leczenie
6	rak potwierdzony	zmiana wcześniej zweryfikowana jako złośliwa

Mammografia pozwala także na bardziej inwazyjną działalność diagnostyczną. Umożliwia przedoperacyjną lokalizację niepalpacyjnych raków piersi czy też zmian podejrzanych o złośliwość poprzez implantację metalowych igieł do zmiany lub iniekcji radioznacznika. Pod kontrolą mammografii cyfrowej wykonuje się biopsję gruboigłową sterowaną próżnią tzw. mammotomiczną [31,54].

Ultrasonografia (USG)

Ultrasonografia piersi jest obecnie stosowana jako uzupełnienie mammografii, w celu dalszej charakterystyki podejrzanych zmian oraz jako ich obrazowanie w czasie biopsji cienkoigłowej, gruboigłowej oraz mammotomicznej. Pozwala na odróżnienie zmian torbielowatych od litych oraz umożliwia ocenę unaczynienia guza. USG odgrywa także istotną rolę w diagnostyce u kobiet młodszych z grupy ryzyka, u których piersi mają dominującą komponentę gruczołową (tzw. piersi o „dużej gęstości”). Technika ta jest jednak mało efektywna w obrazowaniu mikrozwapnień. Pomimo, że pacjentka nie jest narażona na promieniowanie rentgenowskie, badanie to jednak cechuje się mniejszą czułością i specyficznością niż MMR oraz jest subiektywne tzn. zależne od wykonującego je radiologa. Należy wspomnieć, że współczesna ultrasonografia zabiegowa umożliwia wykonywanie w czasie rzeczywistym pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego wielu rodzajów zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych w obrębie piersi takich jak:

- biopsja cienkoigłowa, biopsja gruboigłowa, biopsja mammotomiczna
- przedoperacyjne oznaczanie położenia niepalpacyjnych zmian np. umieszczanie kotwiczek lub znacznika radioaktywnego
- śródoperacyjne oznaczanie niewyczuwalnych guzów [31,54].

Rezonans magnetyczny (NMR)

Nie stosuje się tej metody standardowo, ale w szczególnych okolicznościach. Wskazaniem do jego wykonania jest : podejrzana zmiana w MMR widoczna jedynie w jednej projekcji, podejrzenie wielośrodkowości czy wielogniskowości raka piersi u pacjentek, u których nie udaje się tego ocenić w konwencjonalnych metodach (rak niewidoczny w MMR czy USG), stany po implantacji protez piersi, rozległe bliznowacenia w gruczole piersiowym, przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych pachowych z nieznanego źródła, a także kontrola kobiet z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi. Do ograniczeń tej metody należy m.in. jej wysoki koszt, konieczność podania dożylnego środka kontrastowego, czasochłonność oraz lęk przed badaniem osób z klaustrofobią. Mimo wyższej czułości (90-99%), cechuje się mniejszą specyficznością w detekcji zmian nowotworowych w piersi, co nierzadko prowadzi do nadinterpretacji wyniku [54].

Inne metody obrazowania piersi

Oprócz wspomnianych wyżej metod w pewnych szczególnych sytuacjach można wykorzystać inne badania obrazowe:

- **PET-scan** jest wykonywany np. w przypadku przerzutów nowotworowych do pachowych węzłów chłonnych z nieznanego źródła czy też w celu oceny zaawansowania choroby, jednakże cechuje się niską czułością.
- **Termografia** będąc badaniem nie wykorzystującym szkodliwego promieniowania, jest jednak znacznie mniej czuła i specyficzna od mammografii.
- **Spektroskopia transiluminacyjna** czy też laserowa są obecnie badaniami bardziej doświadczalnymi niż mającymi zastosowanie w praktyce [54].

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby badania obrazowe piersi uzupełnia się zazwyczaj o zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz scyntyografię kości, a w przypadkach wątpliwych także o tomografię komputerową tych okolic.

1.7.3 Badanie mikroskopowe

Mikroskopowe badanie materiału pobranego z guza piersi lub ze zmiany podejrzaney ma szczególne znaczenie. W przypadku wyczuwalnych zmian zalecane jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), w razie potrzeby pod kontrolą badań obrazowych. W przypadku zmian subklinicznych (niewyczuwalnych) należy przed operacją wykonać zabieg lokalizacyjny. W przypadku braku materiału do badania, lub jeśli materiał nie nadaje się do oceny, należy badanie powtórzyć. Jeśli badanie cytologiczne nie pozwala na ustalenie rozpoznania lub istnieje sprzeczność w ocenie cytologicznej, klinicznej lub mammograficznej, wskazane jest wykonanie biopsji gruboigłowej lub otwartej (usunięcie guza i histopatologiczne badanie doraźne- tzw. badanie śródoperacyjne). Cięża bez względu na jej zaawansowanie nie stanowi przeciwwskazania do wykonania biopsji lub badania doraźnego; należy jedynie poinformować patologa o ciąży i czasie jej trwania. Ustalenie rozpoznania raka piersi opiera się na zgodnej ocenie w oparciu o: badanie kliniczne, diagnostykę obrazową (mammografia i/lub badanie ultrasonograficzne) oraz biopsję cienkoigłową (badanie cytologiczne) lub gruboigłową (badanie histopatologiczne). Weryfikacja mikroskopowa stanowi najważniejszą metodę ustalania rozpoznania raka piersi. Bez potwierdzenia mikroskopowego nie powinno wdrażać się leczenia przeciwnowotworowego [109].

1.7.4 Rodzaje biopsji piersi

Biopsja cienkoigłowa (BAC, PCI, fine needle biopsy)

Pozwala ona na ocenę cytologiczną guza piersi. Wskazaniami do BAC są: potwierdzenie mikroskopowe raka GP rozpoznanego badaniem klinicznym i obrazowym, ponadto ewakuacja płynu z torbieli, podejrzenie zmiany niezłośliwej w badaniach obrazowych, wznowa miejscowa raka, ewentualna diagnostyka guzów o zaawansowaniu miejscowym i regionalnym, pozyskanie materiału do oznaczenia stanu receptorów (ER, PgR) w raku piersi [17]. Jej czułość ocenia się na 70-90%, natomiast swoistość na 90-100%. Jest to badanie szybkie, o małej inwazyjności i niskich kosztach. W przypadku guzów niepalpacyjnych nakłucie zmiany wykonuje się pod kontrolą USG. Niestety, nawet w około połowie przypadków biopsji cienkoigłowej uzyskuje się wyniki niediagnostyczne, a w około 30%- fałszywie ujemne. Ponadto, nie udaje się w tej metodzie rozpoznać raka in situ. Mikroskopowa ocena biopsji cienkoigłowej piersi wymaga zakwalifikowania obrazu do odpowiedniej kategorii patologicznej (C1-C5) [17].

Tabela 2. Klasyfikacja zmian gruczołu piersiowego w biopsji cienkoigłowej

Ocena	Opis
C1	niediagnostyczna
C2	zmiana łagodna
C3	zmiana atypowa, prawdopodobnie łagodna
C4	zmiana podejrzana o złośliwość
C5	zmiana złośliwa (rak)

Biopsja gruboigłowa (BG, core biopsy)

Pozwala ocenić w większości przypadków typ histologiczny i stopień zróżnicowania raka, heterogenność histopatologiczną zmiany – jeżeli pobrano materiał z różnych miejsc – oraz czynniki prognostyczne i predykcyjne za pomocą dodatkowych badań immunohistochemicznych lub molekularnych. Wyróżnia się dwa rodzaje biopsji gruboigłowej piersi:

- biopsja gruboigłowa wykonywana pod kontrolą ultrasonografii, mammografii lub rezonansu magnetycznego
- biopsja gruboigłowa wspomagana rotacyjnym systemem próżniowym (tzw. mammotomiczna)

Biopsja gruboigłowa polega na pobraniu z gruczołu piersiowego (najczęściej przy użyciu igły kalibru 14 GA) 3–6 cienkich wycinków tkankowych o długości 1,5–2 cm. Możliwość leczenia neoadiuwantowego raka piersi, prowadzenie badań klinicznych wymagających diagnozy histopatologicznej oraz konieczność zróżnicowania raka *in situ* i inwazyjnego raka piersi sprawiło, że dominująca rola przypada obecnie właśnie temu rodzajowi biopsji. Jest to badanie nieco bardziej traumatyczne niż biopsja cienkoigłowa, za to cechuje się nawet 100% czułością. Należy podkreślić, że w przypadku raka inwazyjnego poddanego terapii neoadiuwantowej i całkowitej odpowiedzi guza na leczenie materiał z BG pozostaje jedynym dostępnym materiałem diagnostycznym, dlatego też wymaga on szczególnej troski. Mikroskopowa ocena biopsji gruboigłowej piersi kwalifikuje obraz do odpowiedniej kategorii patologicznej (B1–B5), natomiast ustalenie definitywnego rozpoznania histopatologicznego nie jest wymagane, chociaż w większości przypadków jest ono możliwe [17].

Tabela 3. Klasyfikacja zmian w biopsji gruboigłowej

Ocena	Opis	Uwagi
B1	tkanka prawidłowa	W tej kategorii mieszczą się zarówno obrazy dojrzałej tkanki tłuszczowej lub podścieliska, jak i prawidłowych przewodów i zrazików. W przypadku klinicznego podejrzenia zmiany o charakterze niezłośliwym (hamartoma, lipoma) zakwalifikowanie obrazu mikroskopowego mikrowycinków do kategorii B1 jest uznawane za wiarygodne. Przeciwnie, w przypadku klinicznego podejrzenia zmiany złośliwej, zakwalifikowanie utkania zmiany widocznego w badanych mikrowycinkach do kategorii B1 wskazuje, że materiał tkankowy został pobrany z niewłaściwego miejsca. Małe zmiany mammograficzne o niewielkich zaburzeniach architektury mogą również histologicznie prezentować się jako kategoria B1. Obraz zanikowych zrazików z mikrozwapnieniami również zalicza się do kategorii B1.
B2	zmiany niezłośliwe	Do tej kategorii zalicza się gruczolakowłókniaka, zmiany włóknisto-torbielowate, gruczolistość włókniejącą (sclerosing adenosis), rozstrzeń przewodów (ductectasia), ropień i martwicę tkanki tłuszczowej. Korelacja z cechami klinicznymi i radiologicznymi pozwala rozstrzygnąć, czy materiał zakwalifikowany jako kategoria B2 jest adekwatny z badaną zmianą.
B3	zmiany o niepewnym potencjale złośliwości	Kategoria ta obejmuje zmiany, które chociaż mają łagodną histologię, mogą wykazywać heterogenność lub zwiększone ryzyko związane ze złośliwością: atypowe wewnątrzprzewodowe rozrosty nabłonka, nowotworzenie zrazikowe, guz liściasty, zmiany brodawkowate czy blizna gwiaździsta.

B4	zmiany podejrzane	<p>Do tej kategorii zalicza się obrazy podejrzane o raka, które jednak ze względu na ograniczoną liczbę komórek nowotworowych lub jakość techniczną wałeczka tkankowego nie mogą być definitywnie zdiagnozowane. Bardzo drobne ognisko raka inwazyjnego niepozwalające na immunohistochemiczne oznaczenie receptorów również spełnia kryteria niniejszej kategorii. Rozrost wewnątrzprzewodowy o dużej atypii zajmujący część przewodu lub apokrynowej morfologii powinien być również sklasyfikowany jako kategoria B4.</p>
B5	zmiany złośliwe	<p>Do tej kategorii zalicza się przypadki o definitywnej diagnozie raka <i>in situ</i> lub inwazyjnego. Należy dążyć do wykluczenia obecności raka inwazyjnego przy obecności DCIS. Przy rozpoznaniu raka wewnątrzprzewodowego należy podać stopień atypii jądrowej (nuclear grade), typ architektoniczny, obecność martwicy oraz obecność mikrozwapnień. Rozpoznanie raka inwazyjnego, o ile ilość diagnostycznego utkania na to pozwala, powinno zawierać stopień zróżnicowania, typ histologiczny i indeks mitotyczny. Rzadka pierwotna zmiana piersi, jaką jest chłoniak, w większości przypadków z komórek B, powinna być również zaliczana do kategorii B5. Przerzuty raków do piersi (kategoria B5) od pierwotnych raków gruczołu piersiowego można zróżnicować na podstawie dokładnych danych klinicznych i odpowiedniego panelu przeciwciał. Pierwotne mięsaki sutka są rzadkie i mieszczą się w kategorii B5. Często wywodzą się one z guzów liściastych, a najczęstsze typy histologiczne to tłuszczakomięsak (liposarcoma) i włókniakomięsak (fibrosarcoma). W materiale z biopsji nabłonkowy komponent może nie być widoczny. [17]</p>

Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią (tzw. mammotomiczna)

Jest procedurą minimalnie inwazyjną, w której z jednego wkłucia pod kontrolą ultrasonografu, mammografii stereotaktycznej cyfrowej lub rezonansu magnetycznego przy użyciu igły kalibru 14–7 GA oraz dzięki systemowi rotacyjnemu wspomaganemu próżnią można pobrać wystarczającą ilość materiału do badania histopatologicznego (10–30 wałeczków tkankowych). System próżniowy jest szczególnie ważny w pozyskiwaniu tkanki do badania histopatologicznego z trudno dostępnych miejsc gruczołu piersiowego. Umożliwia on również natychmiastową ewakuację krwiaka z miejsca biopsji. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią jest drugą metodą diagnostyczną, kiedy konwencjonalna biopsja gruboigłowa była nieadekwatna (kategoria B1) lub uzyskany materiał budził podejrzenie zmiany złośliwej (kategoria B4) [17]. Znajduje ona także zastosowanie jako metoda terapeutyczna (wycięcie zmian w całości) w przypadku niepalpacyjnych łagodnych guzów piersi uwidoczniionych w badaniu USG. Z uwagi na to, że w biopsji mammotomicznej uzyskuje się więcej materiału, jego ocena mikroskopowa może być jeszcze dokładniejsza. Po zabiegu w piersi pozostawia się znacznik tkankowy, lokalizujący miejsce, w którym wykonana była biopsja. Jest to niezwykle istotne w przypadku mikroskopowego rozpoznania nowotworu złośliwego. Jeśli pacjentka zostaje zakwalifikowana do leczenia oszczędzającego, marker pozwala na dokładną przed- i śródoperacyjną lokalizację patologicznej zmiany w piersi.

Biopsja stereotaktyczna

Odpowiednio dobrana wielkość otworu w blacie stołu diagnostyczne, "pływający" blat stołu oraz ruch ramienia C z lampą RTG, kamerą CCD i przystawką biopsyjną, umożliwia dostęp do badanego obszaru pod kątem 360 stopni bez konieczności zmiany ułożenia pacjentki.

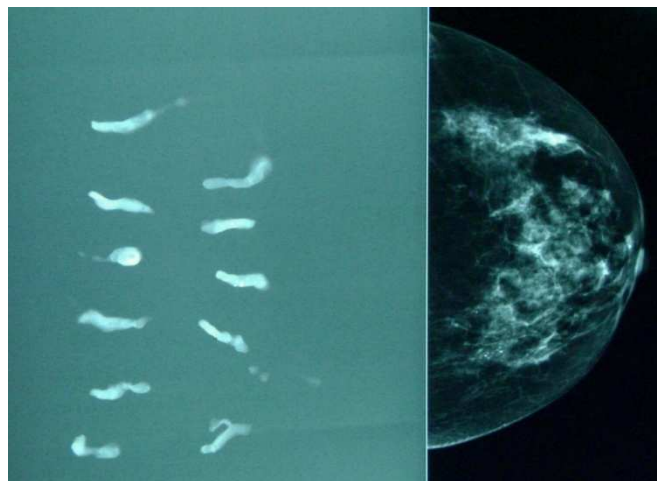


Rycina 4. Biopsja stereotaktyczna

Naprowadzanie igły odbywa się poprzez podanie współrzędnych polowych docelowego punktu biopsyjnego. Oznacza to, że system odczytuje odległość docelowego punktu biopsyjnego od środka układu współrzędnych oraz kąt pomiędzy płaszczyzną XY i prostą przecinającą ten punkt oraz początek układu współrzędnych. Umożliwia to wykonywanie biopsji praktycznie dowolnego punktu piersi, nawet z obszaru położonego w pobliżu klatki piersiowej i węzłów chłonnych.

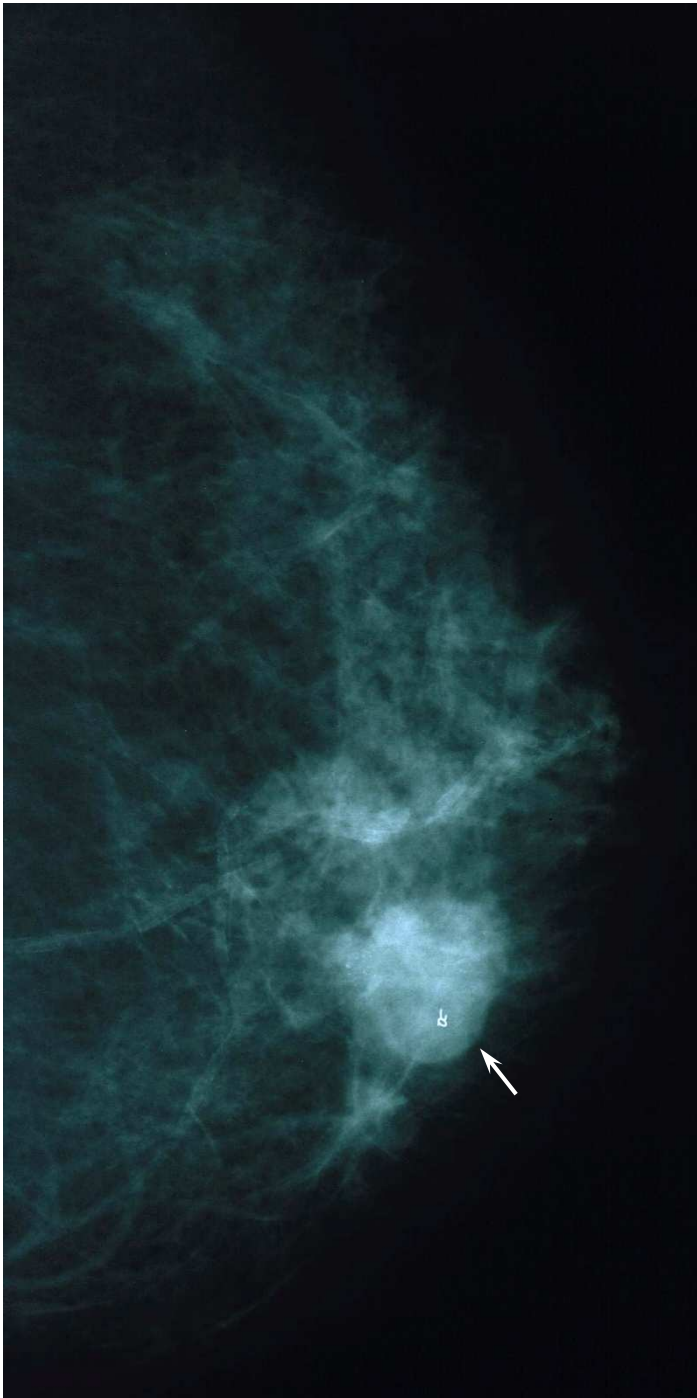


Rycina 5. Wycinki z gruczołu piersiowego po biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią.

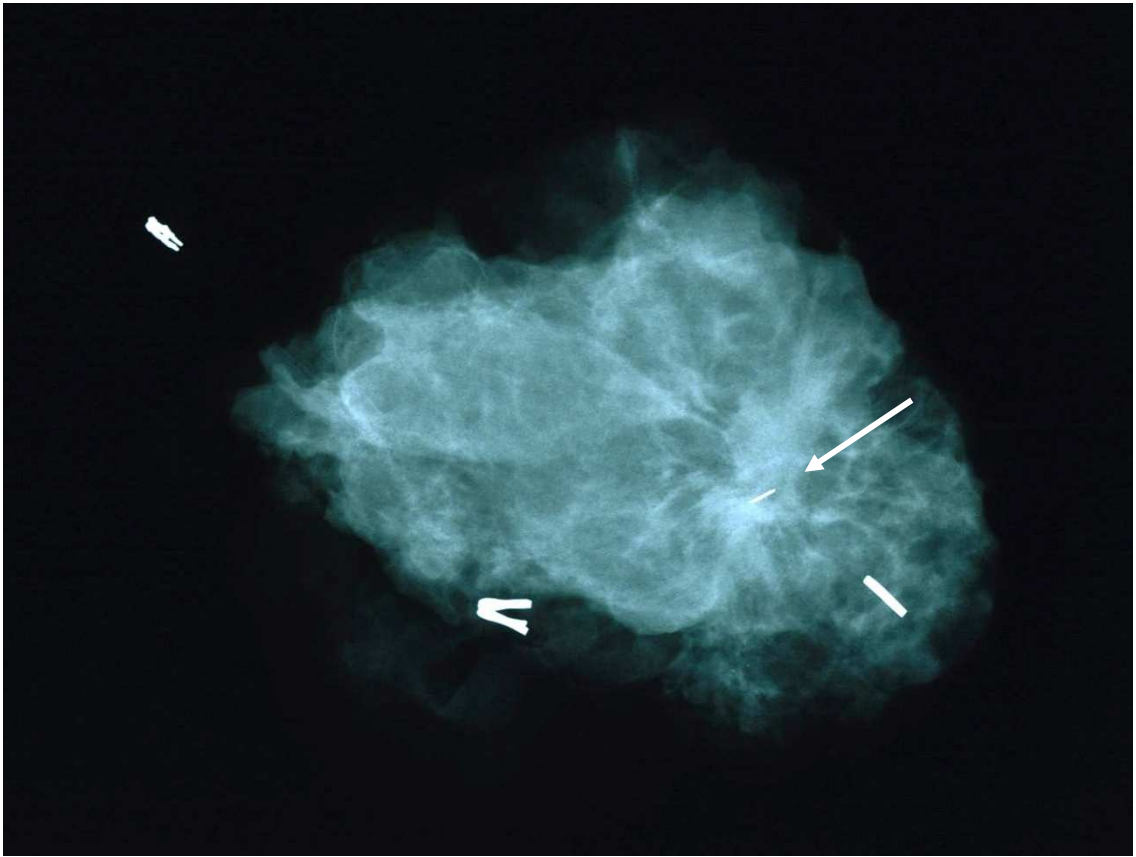


Rycina 6. Radiogram wycinków z mikrozwapnieniami wraz z mammogramem diagnozowanej piersi.

Pobrane wycinki także ocenia się według powyżej opisanych kryteriów patologicznych (B1-B5).



Rycina 7. Mammogram gruczołu piersiowego ze znacznikiem tkankowym pozostawionym w miejscu biopsji mammotomicznej piersi



Rycina 8. Radiogram śródoperacyjny wyciętego kwadrantu piersi. Znacznik tkankowy w środku preparatu.

Biopsja pod kontrolą usg

W tej metodzie lokalizacja zmiany w piersi jest przeprowadzana za pomocą głowicy ultrasonograficznej. Nakłucie zmiany odbywa się ręcznie, a sam proces pobierania wycinków jest identyczny jak w metodzie stereotaktycznej. Lekarz wykonujący zabieg, bezpośrednio na ekranie monitora usg obserwuje cały proces pobierania zmiany.



Rycina 9. Biopsja pod kontrolą USG.

Powikłania, które zdarzają się bardzo rzadko, to: krwiaki i łagodne bóle w miejscu wkłucia, które z reguły nie wymagają leczenia, obfite krwawienia wymagające interwencji chirurgicznej, zaburzenia gojenia, infekcje, nadmierne gojenie (tzw. keloid) w miejscu wkłucia, zaburzenia ze strony układu krążenia (omdlenie), reakcje alergiczne jak też zaburzenia układu sercowo-naczyniowego spowodowane anestetykiem lokalnym, wyjątkowo- przebicie do jamy opłucnej z następującą odmą [60].

Biopsja chirurgiczna (otwarta)

Polega na operacyjnym wycięciu fragmentu lub całego guza do badania histopatologicznego. Najczęściej wykonuje się ją w przypadku niejasnej oceny cytologicznej w biopsji cienkoigłowej. Jeśli guz w piersi jest niepalpacyjny należy go przed zabiegiem dokładnie zlokalizować i zaznaczyć w sposób, który pozwoli na jego precyzyjne wycięcie i ustalenie rozpoznania. Wycięty materiał przesyła się do badania śródoperacyjnego. Coraz rzadziej stosowana w diagnostyce z uwagi na coraz precyzyjniejszą ocenę mikroskopową zmian podejrzanych wyżej wymienionymi sposobami biopsji [17].

1.8 Patomorfologia raka piersi

Ocena mikroskopowa jest podstawowym, najbardziej wiarygodnym rozpoznaniem nowotworu umożliwiającym określenie jego typu. W przypadku raka piersi rozpoznanie takie powinno wyodrębnić wczesne postacie raka tak zwany rak przedinwazyjny od w pełni rozwiniętego nowotworu określanego mianem raka naciekającego. Pod względem biologii rak piersi nie jest jednolitym schorzeniem i powinien być dokładnie sklasyfikowany na podstawie obrazu mikroskopowego. Oceniając wygląd komórek nowotworowych możemy wyodrębnić nowotwory o większym bądź mniejszym stopniu złośliwości. Poza rozpoznaniem raka jednym z podstawowych elementów niezbędnych do podjęcia prawidłowego leczenia jest określenie stopnia jego zaawansowania. Stopień zaawansowania określamy oceniając wielkość guza i stan węzłów chłonnych - stwierdzamy czy nowotwór "przeniósł się" do okolicznych węzłów chłonnych, które stanowią rodzaj bariery ochronnej przed nowotworem i rozrostem nowotworu w innych miejscach niż w piersi. Istnieje ścisły związek pomiędzy wielkością rozpoznanego raka, stopniem jego zaawansowania procesu nowotworowego a skutecznością leczenia. Wnioskowanie o możliwości wyleczenia jak też o konieczności zastosowania właściwej terapii zależą od tak zwanych czynników prognostycznych i

predykcyjnych. Do czynników prognostycznych - pozwalających przewidzieć przebieg choroby - w przypadku raka piersi należą:

- wielkość pierwotnego guza,
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych,
- obecność ognisk nowotworowych w innych miejscach ciała

Znaczenie ma również typ histologiczny nowotworu i jego stopień złośliwości morfologicznej, które oceniane są w czasie badania mikroskopowego. Istotne znaczenie dla wyboru metody leczenia, a pośrednio również rokowania mają czynniki predykcyjne. Czynniki te wskazują na potencjalną odpowiedź na planowane leczenie, głównie chemio- i hormonoterapię. W przypadku raka piersi istnieją dwa podstawowe czynniki predykcyjne:

- stan receptorów estrogenowych i progesteronowych
- stan receptora HER2

Receptory można określić jako wysoce wyspecjalizowane „czujniki” komórki, które reagują na specyficzne bodźce zewnątrzkomórkowe. Ocena receptorów estrogenowych i progesteronowych jest niezbędna dla podjęcia decyzji dotyczącej zastosowania hormonoterapii w raku piersi. Receptor HER2 jest "czujnikiem" na powierzchni komórki, którego pobudzenie w warunkach prawidłowych prowadzi między innymi do podziału komórki. W pewnym procencie raków piersi komórki nowotworowe posiadają znacznie zwiększoną ilość tego receptora, co może być przyczyną nadmiernego namnażania się komórek. Określenie statusu receptora HER2 pozwala na wyodrębnienie tych raków piersi, w których skuteczne jest podanie specjalnego leku - trastuzumabu, który blokując ten receptor hamuje wzrost nowotworu [102].

W badaniach klinicznych ocenia się także inne czynniki, o różnej wartości rokowniczej: protoonkogeny, onkogeny, geny supresorowe oraz ich produkty: EGFR, c-erbB-2, c-myc, p53, MDR-1, BRCA-1, BRCA-2, markery aktywności proliferacyjnej guza: indeks

mitotyczny (MI), indeks znakowanej tymidyny (TLI), frakcja komórek w fazie S (SPF), PCNA, Ki-67; ploidia DNA, markery angiogenezy; markery wysokiego ryzyka przerzutowania: katepsyna-D, nm-23, aktywator plazminogenu (UPA) [58].

Ocena patomorfologicznych czynników prognostycznych i predykcyjnych pozwala na zindywidualizowanie leczenia raka piersi. Raport z przeprowadzonego badania patomorfologicznego raka piersi powinien zawierać następujące informacje:

- Histologiczny typ nowotworu wg WHO
- Stopień histologicznej złośliwości
- Stopień zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji pTNM
- Doszczętność zabiegu
- Obecność nowotworowych komórek w naczyniach okołoguzowych
- Stan steroidowych receptorów: estrogenowego (ang. estrogen receptor ER) i progesteronowego (ang. progesteron receptor PgR)
- Stan HER2 [102].

1.8.1 Klasyfikacje raka piersi

W piersi występują oprócz nowotworów pochodzenia nabłonkowego- raków, także inne nowotwory złośliwe takie jak nowotwory pochodzenia mezenchymalnego i chłonnaiki (ziarnicze i niezziarnicze) oraz włókniako-mięsak.

Najczęściej stosowany jest następujący podział na **typ histologiczny** raka piersi:

Raki nienaciekające, przedinwazyjne (in situ)

Nowotwory stanowiące około 15% wszystkich raków piersi. Są to bardzo wczesne stadia raka, gdy zmiany nowotworowe ograniczają się do nabłonka, nie

naciekają podścieliska, nie stykają się z naczyniami chłonnymi i naczyniami krwionośnymi, nie powodują przerzutów. Raka przedinwazyjnego można stwierdzić jedynie wówczas, gdy usunięta zostanie cała zmiana i zbadana mikroskopowo, czy rzeczywiście nie było inwazji podścieliska. Wśród tej grupy raków wyróżniamy:

- **rak wewnątrzprzewodowy** (*carcinoma intraductale in situ* – CDIS, DCIS) wywodzi się z nabłonka przewodów mlecznych
- **rak wewnątrzrzazikowy** (*carcinoma lobulare in situ* – CLIS, LCIS) wywodzi się z nabłonka zrazików.

Raki naciekające

Nowotwory stanowiące około 85% wszystkich raków piersi. Naciekają one podścielisko oraz dają przerzuty naczyniami chłonnymi i krwionośnymi. Wśród tej grupy raków wyróżniamy:

- **rak przewodowy NOS** (*carcinoma ductale*)
- **rak zrazikowy** (*carcinoma lobulare*)
- **rak cewkowy** (*carcinoma tubulare*)
- **rak rdzeniasty** (*carcinoma medullare*)
- **rak śluzotwórczy** (*carcinoma colloides*)
- **rak brodawkowy** (*carcinoma papillare*)

NOS - rak o niespecyficznym utkaniu (ang. „not otherwise specified”). Tym terminem określa się raka przewodowego naciekającego, w celu odróżnienia go od specjalnych podtypów morfologicznych (około 10% inwazyjnych raków przewodowych) o nieco lepszym rokowaniu.

Klasyfikacja raka piersi według stopnia złośliwości histologicznej (Grading, G)

Obecnie opiera się na klasyfikacji wg Blooma i Richardsona w modyfikacji Elstona i Ellisa i Nottingham Grading System. W klasyfikacji tej uwzględnia się w obrazie histologicznym: zdolność tworzenia cewek, polimorfizm komórkowy i liczbę mitoz. Każdy z tych elementów oceniany jest w skali trójstopniowej (od 1 do 3) i suma punktów stanowi podstawę określenia stopnia złośliwości histologicznej (z ang. grading: G1-3). Powszechnie przyjęte jest, jako standard, określanie stopnia złośliwości w raku przewodowym naciekającym (NOS), ale coraz częściej stosuje się ten system stopniowania w innych typach histologicznych raka piersi (np. w raku zrazikowym) [102].

Tabela 4. Ocena stopnia złośliwości tzw. *grading* (G) [59].

Czynnik		Punktacja
Tworzenie cewek:	>75%	1
	10-75%	2
	<10%	3
Polimorfizm jąder	Jądra małe i jednorodne	1
	Średniego stopnia różnice kształtu i wielkości	2
	Wyraźny pleomorfizm jądrowy	3
Liczba mitoz	Ocena ilości mitoz na obrzeżu guza przypadająca na 10 pól widzenia	1 - 3
Stopień histologicznej złośliwości		Suma
G1	rak wysoko zróżnicowany	3-5 pkt
G2	rak średnio zróżnicowany	6-7 pkt
G3	rak nisko zróżnicowany	8-9 pkt

**Klasyfikacja raka piersi wg stopnia patomorfologicznego zaawansowania
TNM z 2010 roku [2]**

Guz pierwotny (cecha T)

- Tx** nie można ocenić guza pierwotnego
- T0** nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
- Tis** rak przedinwazyjny (in situ):
 - rak przewodowy (DCIS),
 - rak zrazikowy (LCIS),
 - choroba Pageta bez guza w gruczole piersiowej
- T1** największy wymiar guza ≤ 20 mm
 - T1mi** największy wymiar guza ≤ 1 mm
 - T1a** największy wymiar guza >1 mm i ≤ 5 mm
 - T1b** największy wymiar guza >5 mm i ≤ 10 mm
 - T1c** największy wymiar guza >10 mm i ≤ 20 mm
- T2** największy wymiar guza >20 mm i ≤ 50 mm
- T3** największy wymiar guza > 50 mm
- T4** guz każdej wielkości naciekający przez ciągłość ścianę klatki piersiowej i/lub skórę (owrzodzenie lub guzki satelitarne skóry)
 - T4a** naciekanie ściany klatki piersiowej
 - T4b** owrzodzenie i/lub guzki satelitarne skóry po tej samej stronie i/lub obrzęk skóry (w tym objaw skórki pomarańczowej) niespełniający kryteriów raka zapalnego
 - T4c** T4a i T4b jednocześnie
 - T4d** rak zapalny

Regionalne węzły chłonne (cecha N)

Ocena kliniczna:

- Nx** nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
- N0** nie stwierdza się przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych
- N1** przerzuty w ruchomych węzłach (węźle) chłonnych
I-II piętra pachy po stronie guza
- N2** przerzuty w klinicznie nieruchomych lub tworzących
pakiet węzłach chłonnych I-II piętra pachy po stronie guza
lub stwierdzone klinicznie przerzuty w węzłach
piersiowych wewnętrznych po tej samej stronie,
przy braku klinicznie podejrzanych węzłów pachowych
- N2a** przerzuty w klinicznie nieruchomych
lub tworzących pakiety węzłach chłonnych
I-II piętra pachy po stronie guza
- N2b** stwierdzone klinicznie przerzuty w węzłach
piersiowych wewnętrznych po stronie guza
przy braku klinicznie podejrzanych węzłów
pachowych
- N3** przerzuty w węzłach (węźle) podobojczykowych po
po stronie guza (III piętro pachy) z zajęciem lub bez zajęcia
węzłów pięter I i II; stwierdzone klinicznie przerzuty
w węzłach (węźle) piersiowych wewnętrznych po stronie
guza przy jednoznacznie klinicznie zmienionych węzłach
piętra I i II pachy; przerzuty w węzłach (węźle)
nadobojczykowych po stronie guza z zajęciem lub bez
zajęcia węzłów chłonnych pachy lub piersiowych
wewnętrznych
- N3a** przerzuty w węzłach (węźle) podobojczykowych

- po stronie guza (III piętro pachy)
- N3b** przerzuty w węzłach (węzłe) piersiowych wewnątrznych po stronie guza oraz w węzłach (węzłe) piętra I i II pachy
- N3c** przerzuty w węzłach (węzłe) nadobojczykowych po stronie guza

Ocena patologiczna (pN):

- pNX** nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych w badaniu (np. patologicznym (np. ze względu na wcześniejszą limfadenektomię)
- pN0** w badaniu histologicznym nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych
- pN0(i-)** nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w badaniu histologicznym oraz w badaniach immunohistochemicznych
- pN0(i+)** komórki nowotworowe zajmujące w regionalnym(ych) węzle (węzłach) chłonnych obszar nie większy niż 0,2mm stwierdzone w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną lub w badaniach immunohistochemicznych (w tym także izolowane komórki nowotworowe (ITC)
- pN0(mol-)** nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych w badaniu histologicznym oraz metodą RT-PCR
- pN0(mol+)** stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych metodą RT-PCR, ale brak przerzutów w badaniu histologicznym i immunohistochemicznym
- pN1** mikroprzerzuty lub przerzuty 1-3 węzłach chłonnych pachowych i/lub przerzuty w węzłach piersiowych wewnątrznych stwierdzone za pomocą biopsji węzła wartowniczego, ale nie stwierdzone klinicznie
- pN1mi** mikroprzerzuty (ognisko nowotworu większe niż 0,2 mm

- i/lub więcej niż 200 komórek, jednak żadna z wymienionych zmian nie jest większa niż 2 mm)
- pN1a** przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachowych przy czym wielkość co najmniej jednego przerzutu jest większa niż 2 mm
- pN1b** przerzuty (mikro lub makro) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych stwierdzone za pomocą biopsji węzła wartowniczego, ale niestwierdzone klinicznie
- pN1c** przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachowych i przerzuty (mikro lub makro) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych stwierdzone za pomocą biopsji węzła wartowniczego, ale niestwierdzone klinicznie
- pN2** przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych pachowych lub stwierdzone klinicznie w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy braku przerzutów w węzłach chłonnych pachowych
- pN2a** przerzuty w 4-9 węzłów chłonnych pachowych, przy czym wielkość przynajmniej jednego ogniska jest większa niż 2 mm
- pN2b** przerzuty stwierdzone klinicznie w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy braku przerzutów w węzłach chłonnych pachowych
- pN3** przerzuty w co najmniej 10 węzłach chłonnych pachy lub przerzuty w węzłach podobojczykowych (III piętro pachy) lub stwierdzone klinicznie przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, o ile równocześnie stwierdza się przerzuty w co najmniej jednym węźle I lub II piętra pachy lub przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych pachy oraz mikro- lub makroprzerzuty w węzłach piersiowych

wewnętrznych, stwierdzone za pomocą biopsji węzła wartowniczego, ale niestwierdzone klinicznie lub przerzuty w węzłach nadobojczykowych po stronie guza

pN3a przerzuty w co najmniej 10 węzłach chłonnych pachy (przynajmniej jedno ognisko nowotworu większe niż 2 mm) lub przerzuty w węzłach podobojczykowych (III piętro pachy)

pN3b stwierdzone klinicznie węzły chłonne piersiowe wewnętrzne po stronie guza o ile równocześnie stwierdza się przerzuty w co najmniej jednym węzle pachowym; przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych pachy oraz mikro- lub makroprzerzuty w węzłach piersiowych wewnętrznych stwierdzone za pomocą biopsji węzła wartowniczego, ale niestwierdzone klinicznie

pN3c przerzuty w węzłach nadobojczykowych po stronie guza

Przerzuty odległe (cecha M)

M0 nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniu klinicznym ani w badaniach obrazowych

cM0(i+) nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniu klinicznym ani w badaniach obrazowych, ale w badaniu molekularnym lub mikroskopowym stwierdza się pojedyncze komórki nowotworowe we krwi, szpiku kostnym lub innych tkankach poza regionalnymi węzłami chłonnymi. Zmiany nie mogą być większe niż 0,2 mm, a chorzy nie mogą mieć żadnych objawów rozsiewu nowotworowego

M1 obecne przerzuty odległe stwierdzane w badaniu klinicznym lub badaniach obrazowych i/lub potwierdzone histologicznie o wielkości przekraczającej 0,2 mm

W raporcie pooperacyjnym histopatologicznym preparatu dodatkowo umieszcza się literę „p” (ocena patologiczna) np. pT, pN. Cecha N opiera się w tym przypadku na badaniu wyciętego układu chłonnego pachy. W sytuacji , gdy ocenia się cechę N jedynie w oparciu o wyniki biopsji węzła wartowniczego bez następowej limfadenektomii pachowej, używa się uzupełnienia „sn”, np. pN0(sn) [2].

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka piersi wg TNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	dowolne T	N3	M0
IV	dowolne T	dowolne N	M1

Prognostyczny index van Nuys

W kwalifikacji chorych z wykrytym DCIS do leczenia oszczędzającego lub amputacji piersi przydatny jest indeks rokowniczy van Nuys. W jego określaniu uwzględnia się: średnicę zmiany, szerokość marginesu zdrowych tkanek wokół wyciętej zmiany, stopień histopatologicznej złośliwości oraz wiek chorej. Każdy z tych elementów określany jest w skali od 1 do 3. Suma punktów uzyskanych z oceny tych składników decyduje o podziale przypadków na trzy grupy prognostyczne i pociąga za sobą wynikające z tego decyzje dotyczące postępowania klinicznego.

Tabela 6. Skala Van Nuys

Punkty	1	2	3
Średnica zmiany	<15 mm	16-40 mm	>40 mm
Margines	>10 mm	1-10 mm	<1 mm
Stopień złośliwości	inny niż wysoki bez martwicy	inny niż wysoki z martwicą	wysoki z/bez martwicy
wiek	> 60 lat	40-60 lat	< 40 lat

Do leczenia oszczędzającego piersi kwalifikują się chore z sumą punktów ≤ 9 [59,71].

1.8.2 Ocena histopatologiczna węzłów chłonnych

Stan pachowych węzłów chłonnych w raku piersi uważa się za najsilniejszy czynnik rokowniczy. Pojęcie przerzutu w węźle chłonnym odpowiada ognisku utkania raka, które przekracza 2 mm w największym wymiarze. Mikroprzerzutem określa się ognisko o wymiarach od 0,2 do 2 mm. Izolowane komórki nowotworowe (z ang. isolated tumor cells ITC) oznaczają skupiska komórek nowotworowych o wymiarach poniżej 0,2 mm [150].

Tabela 7. Klasyfikacja węzła chłonnego z przerzutem nowotworowym

Nazwa	Wielkość
ITC	poniżej 0,2 mm
Mikroprzerzut	0,2-2 mm
Przerzut	powyżej 2 mm

1.9 Leczenie raka piersi

Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami leczenie chorych na raka piersi powinno odbywać się w specjalistycznych ośrodkach (ang. breast units). Pozwala to na ścisłą współpracę wielu specjalistów (m.in. chirurga, onkologa, radioterapeuty, radiologa, patologa, rehabilitanta, psychologa, przeszkolonej pielęgniarki), którzy odpowiadają za właściwy proces diagnostyczno-terapeutyczny i indywidualizację leczenia [71]. Głównymi celami w leczeniu raka piersi są: wyleczenie, kontrola miejscowa choroby, satysfakcjonujący efekt kosmetyczny po leczeniu oraz rehabilitacja. Każdy z tych celów musi być wzięty pod uwagę, aby opracować optymalny plan terapii.

Pod względem terapeutycznym uzasadniony jest w praktyce klinicznej następujący podział:

przedinwazyjny rak piersi (chore w stopniu 0)

Każdy z typów raka przedinwazyjnego stanowi odrębny problem diagnostyczno-terapeutyczny. W DCIS zaleca się stosowanie ustalonego mikroskopowo stopnia złośliwości histologicznej (trzy stopnie złośliwości: niski, pośredni i wysoki). Informacja taka powinna być zawarta w raporcie patomorfologicznym, ponieważ decyduje ona o dalszym postępowaniu po wycięciu zmiany. Z kolei LCIS nie jest w rzeczywistości rakiem przedinwazyjnym, ale stanowi wykładnik zwiększonego ryzyka wystąpienia raka w obu piersiach. Rozpoznanie raka zrazikowego in situ nie ma wpływu na decyzje terapeutyczne i nie podlega leczeniu operacyjnemu [59].

inwazyjny rak piersi o zaawansowaniu lokoregionalnym:

- operacyjny (chore w stopniu I, II i część chorych w stopniu IIIA)
- nieoperacyjny (część chorych w stopniu IIIA i wszystkie chore w stopniu IIIB)

uogólniony rak piersi (chore w stopniu IV)

Wybór metod leczenia miejscowego lub systemowego w odpowiednich stopniach zaawansowania opiera się na ocenie: typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, klinicznej i patologicznej charakterystyki guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych pachowych, nieobecności lub obecności przerzutów odległych, czasu od daty leczenia pierwotnego do daty wystąpienia nawrotu, rodzaju pierwotnie stosowanego leczenia i charakterystyki klinicznej nawrotu, ekspresji receptorów ER/PgR i receptora HER2, stanu menopauzalnego, wieku, chorób przebytych i współistniejących oraz ich leczenia [71].

Ogólna zasada postępowania terapeutycznego w raku piersi jest następująca:

- pierwotne stosowanie leczenia chirurgicznego ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią (RT) w przypadkach o wczesnym zaawansowaniu (z wyjątkiem LCIS)
- pierwotne stosowanie leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym i/lub RT w przypadkach zaawansowania miejscowego
- stosowanie leczenia systemowego (CHT i/lub HT) w przypadkach uogólnienia

Leczenie raka piersi składa się z trzech zasadniczych składowych:

- **leczenia chirurgiczne piersi** (leczenie oszczędzające pierś i radioterapia, mastektomia z ew. radioterapią, mastektomia z ew. rekonstrukcją piersi),
- **leczenia regionalnych węzłów chłonnych pachowych** (biopsja węzła wartowniczego i/lub limfadenektomia pachowa)
- **leczenia systemowego** (hormonoterapia, chemioterapia, nowe metody np. terapia celowana) [10].

1.9.1. Leczenie piersi

Leczenie oszczędzające pierś

(ang. *Breast Conserving Treatment BCT*)

Leczenie oszczędzające składa się z dwóch części: chirurgicznej (zabieg oszczędzający pierś wraz z zabiegiem diagnostyczno-lecznym dotyczącym węzłów chłonnych pachowych) oraz radioterapii piersi (RT) [71].

Do zabiegów oszczędzających pierś należą:

- **tumorektomia** - wycięcie guza piersi w granicach zdrowych tkanek. Efekt kosmetyczny po zabiegu jest tym lepszy im mniejszy był guz i im bardziej obwodowo był położony.
- **kwadrantektomia** - wycięcie en bloc segmentu piersi z guzem i 2 - 3 centymetrowym marginesem tkanek prawidłowych wraz z fragmentem skóry nad zmianą i fragmentem powięzi mięśniowej [122].



Rycina 10. Leczenie oszczędzające pierś.

Zabieg diagnostyczno- leczniczy dotyczący węzłów chłonnych pachowych to biopsja węzła wartowniczego i/lub limfadenektomia pachowa. Pooperacyjna radioterapia piersi jest koniecznym uzupełnieniem leczenia operacyjnego. Rozpoczyna się po wygojeniu rany (średnio po 4 tygodniach od operacji) i trwa 6-7 tygodni. Do leczenia oszczędzającego pierś kwalifikują się pacjentki wyrażające wolę zachowania piersi z wczesnym jednośrodkowym rakiem piersi w 0, I i II stopniu zaawansowania, jeśli wymiar guza nie przekracza 3 cm, a wycięcie kwadrantu piersi nie spowoduje znacznego defektu kosmetycznego. Przeciwwskazaniem do tego typu leczenia jest rak wielośrodkowy, przebyta wcześniej radioterapia piersi, rozległe mikrozwapnienia widoczne w mammografii, duży rozmiar guza w małej wielkości piersi uniemożliwiający doszczędność wycięcia z dobrym efektem estetycznym, kolagenozy [58,71]. Przy prawidłowym doborze chorych leczenie oszczędzające daje wyniki odległe porównywalne z uzyskiwanymi po mastektomii, co potwierdzają badania randomizowane (m. in. Milan I, NSABP-06) [39,144]. Istotnym czynnikiem różnicującym obie metody jest częstość wznów miejscowych. Przy właściwej kwalifikacji do leczenia z zaoszczędzeniem piersi ryzyko nawrotu miejscowego wynosi 5 % w ciągu 5 lat i 10% w ciągu 10 lat [10]. Dlatego też kluczowym w leczeniu oszczędzającym pierś jest wycięcie raka w granicach zdrowych tkanek czyli uzyskanie tzw. radykalności miejscowej, co istotnie zmniejsza ryzyko powstania wznowy w przyszłości. W przypadku palpacyjnych guzów piersi, wycięcie zmiany w granicach tkanek prawidłowych może być łatwo kontrolowane w czasie operacji. Zdecydowanie większy problem stanowi rak subkliniczny. W takiej sytuacji należy dążyć do przedoperacyjnej i śródoperacyjnej lokalizacji guza wykorzystując dostępne w tym celu metody (m.in. kotwiczki, USG śródoperacyjne, ROLL), aby dokładnie wyciąć zmianę z właściwym koniecznym marginesem tkanek zdrowych. Stwierdzenie komórek nowotworowych w linii cięcia w ostatecznym badaniu histopatologicznym wyciętego preparatu bezwzględnie wymaga reoperacji [61]. Izolowane wznowy w obrębie leczonego gruczołu piersiowego mogą być z powodzeniem poddane tzw. mastektomii ratującej, (tzw. *salvage mastectomy*), po której odsetek przeżyć 5-letnich wynosi ponad 50-85%. W leczeniu oszczędzającym poza usunięciem guza w granicach tkanek zdrowych niezwykle istotny jest efekt kosmetyczny po operacji. Najważniejszym czynnikiem

mającym na to wpływ jest rozległość wycięcia. Rodzaj zabiegu, odpowiednie zaplanowanie cięć operacyjnych, usunięcie minimalnie koniecznej objętości tkanek oraz zastosowanie technik onkolplastycznych – wszystko to pozwala na uzyskanie dobrych rezultatów kosmetycznych. Należy podkreślić, że najistotniejsza w leczeniu oszczędzającym pierś jest jednak motywacja pacjentki co do zachowania GP. To ułatwia podjęcie decyzji przez chorą odnośnie sposobu leczenia miejscowego.

Mastektomia

Amputację piersi wykonuje się u pacjentek z rakiem GP, których nie można zakwalifikować do leczenia oszczędzającego. Wskazaniem do mastektomii we wczesnym raku piersi jest decyzja chorej (pacjentka przedkłada ten typ operacji nad leczenie oszczędzające z radioterapią), obecność relatywnie dużego guza w małej piersi, wielośrodkowość guza, wznowa raka w piersi uprzednio poddanej leczeniu oszczędzającemu z radioterapią, I i II trymestr ciąży z uwagi na przeciwwskazanie do napromieniania pooperacyjnego. Mimo, że jest to operacja okaleczająca oraz mająca zdecydowanie negatywny wpływ na psychikę oraz wygląd pacjentki, pozwala ona na większą kontrolę miejscową choroby i zmniejsza niepokój dotyczący wznowy [10].



Rycina 11. Mastektomia prawostronna

Wyróżnia się następujące rodzaje amputacji piersi:

- Amputacja prosta (in. *mastektomia simplex*)- usunięcie całej piersi bez wycięcia węzłów chłonnych pachowych. W pewnych sytuacjach może być poszerzona o biopsję węzła wartowniczego.
- Amputacja radykalna- usunięcie całej piersi z wycięciem węzłów chłonnych pachowych. Występuje ona w wielu odmianach: jako mastektomia podskórna (in. *skin/nipple sparing*) lub mastektomia w modyfikacji Maddena, Pateya czy Halsteda.

Większości pacjentek po mastektomii można zaoferować rekonstrukcję piersi. Może być ona przeprowadzona jednocześnie (natychmiast po amputacji) albo też jako zabieg odroczonej [10].

Do chirurgicznego leczenia odtwórczego używa się: ekspandera lub endoprotezy, tkanek własnych tj. najczęściej: wolny płąt skórno-tłuszczowy na tętnicy nadbrzuszej dolnej (ang. *deep inferior epigastric artery perforator* DIEAP), płat wyspowy z mięśnia prostego brzucha (ang. *transverse rectus abdominis myocutaneus* TRAM) czy też płat z mięśnia najszerzego grzbietu (*lattissimus dorsi* LD) oraz techniki łączonej czyli tkanek własnych oraz endoprotezy. Wskazaniem do rekonstrukcji piersi jest przede wszystkim silna motywacja psychiczna pacjentek oraz brak cech nawrotu miejscowego lub uogólnienia choroby. W przypadku stwierdzenia wznowy miejscowej należy wyciąć zmianę i usunąć endoprotezę [71].

1.9.2 Leczenie węzłów chłonnych pachowych

Stan węzłów chłonnych pozostaje najważniejszym czynnikiem prognostycznym w raku piersi. Występowanie przerzutów do węzłów chłonnych pachowych jest ściśle powiązane z rozmiarem guza nowotworowego, i tak przykładowo dla raka o średnicy ≤ 1 cm zajęcie węzłów pachowych wystąpi u 15-25% chorych. Zgodnie z uwarunkowaniami anatomicznymi spływ chłonki z gruczołu piersiowego w 95 % odbywa się do węzłów chłonnych pachowych. Zajęcie przez przerzuty węzłów wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej stanowi taki sam czynnik prognostyczny jak zajęcie węzłów pachowych, ale jednocześnie stwierdzenie przerzutów w obu tych okolicach

stanowi o złym rokowaniu [122]. Aktualnie w zależności od stopnia zaawansowania raka piersi wykonuje się biopsję węzła wartowniczego i/lub limfadenektomię pachową.

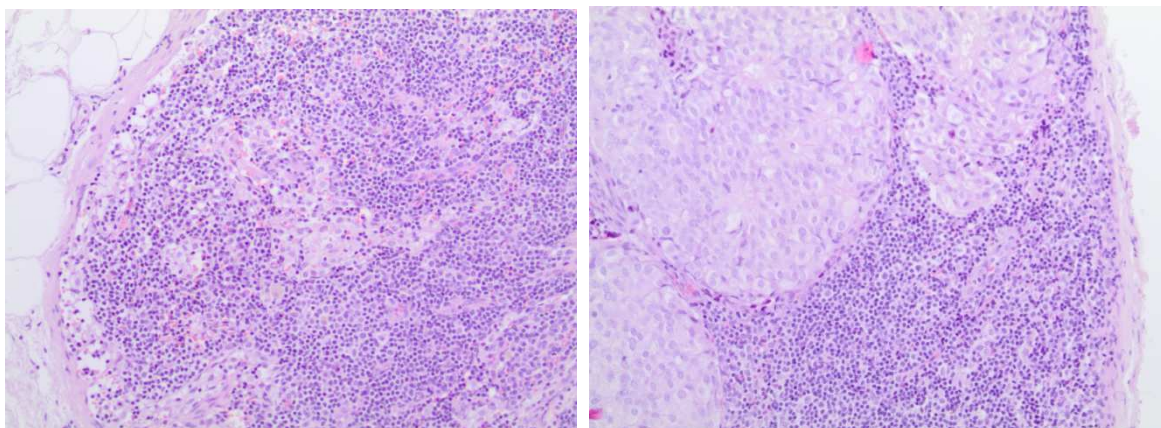
Biopsja węzła wartowniczego

Węzeł wartowniczy (ang. *SLN sentinel lymph node*) jest to pierwszy węzeł chłonny na drodze sływu chłonki z obszaru guza nowotworowego i jednocześnie pierwszym miejscem gromadzenia się przerzutowych komórek rakowych [ryc.21]. Jeśli w węźle wartowniczym nie ma przerzutów, nie powinno ich być również w innych węzłach, co umożliwia odstąpienie od limfadenektomii regionalnej. Jeżeli przerzuty są obecne w węźle wartowniczym, to mogą, choć nie muszą występować w pozostałych węzłach chłonnych i ten stan jest wskazaniem do limfadenektomii [68]. Biopsja węzła wartowniczego (ang. *SNB sentinel node biopsy*) została zaakceptowana w ostatnich latach jako standardowa metoda we wczesnym raku piersi bez klinicznych objawów przerzutów do węzłów chłonnych pachowych (T1,T2 N0). Liczne randomizowane badania potwierdziły jej wartość i skuteczność w ocenie stanu węzłów chłonnych pachowych [146]. Najczęściej stosowaną i najskuteczniejszą metodą lokalizacyjną węzła wartowniczego jest zastosowanie przedoperacyjnej limfoscyntygrafii. Pozwala ona na określenie kierunku sływu chłonki oraz liczby węzłów wartownicznych. Badanie z użyciem radionuklidu ^{99m}Tc na nośniku albuminowym wykonuje się zwykle w dniu poprzedzającym operację. W zależności od ośrodka stosującego tę metodę istnieje wiele modyfikacji dotyczących m.in. aktywności, ilości, miejsca podaży radioznacznika, zastosowania dodatkowego barwnika, które zależą od doświadczenia i wypracowanych schematów postępowania. Po iniekcji radiofarmaceutyku do piersi migruje on drogą naczyń chłonnych i gromadzi się w węźle wartowniczym. W czasie operacji przy pomocy ręcznej sondy scyntylicyjnej odnajduje się go w miejscu o największej radioaktywności, najczęściej w dole pachowym. Liczne opublikowane na ten temat badania odnotowują 98-100% zidentyfikowanych węzłów wartownicznych dzięki tej metodzie [25,44,64,69,103,143].



Rycina 12. Limfoscyntygrafia –uwidocznione trzy węzły wartownicze.

Jeden lub kilka węzłów wykazujących promieniowanie wycina się do badania histopatologicznego w celu wykrycia ewentualnego przerzutu [68].



a - bez przerzutu

b - makroprzerzut

Rycina 13. Obraz histopatologiczny węzła wartowniczego (barwienie H+E, pow. 100x)

W wielu ośrodkach węzeł wartowniczy jest badany śródoperacyjnie co, przy stwierdzonym przerzucie, umożliwia przeprowadzenie limfadenektomii pachowej w czasie tej samej operacji. Należy jednak pamiętać, iż pomimo szerokiej akceptacji we wczesnym raku piersi, biopsja węzła wartowniczego jest obarczona wynikami fałszywie ujemnymi w około 7% pacjentek z przerzutami do węzłów pachowych [64,85]. Istnieje także możliwość wystąpienia tzw. przerzutów „skaczących” (ang. *skip metastases*) w dole pachowym czyli sytuacji, w której komórki nowotworowe omijają węzeł wartowniczy gromadząc się w węzłach wyższego piętra. Stan taki występuje w około 2% do 6% przypadków, dlatego zaleca się również usuwanie palpacyjnych węzłów chłonnych znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie węzła wartownika [29,119,122]. Biopsja węzła wartowniczego, jako procedura małoinwazyjna stała się obecnie metodą z wyboru dla oceny stanu węzłów chłonnych we wczesnym raku piersi. Umożliwia ona uniknięcie zbędnej okaleczającej limfadenektomii pachowej z jej możliwymi konsekwencjami, przez co ma korzystny wpływ na jakość życia [81,119].

Limfadenektomia pachowa

Standardem postępowania u chorych na raka piersi z podejrzeniem przerzutów do pachowych węzłów chłonnych jest ich usunięcie w zakresie I i II piętra. Wskazaniem do wycięcia węzłów III piętra są kliniczne cechy występowania przerzutów w węzłach I i/lub II piętra pachy [71]. W celu wiarygodnej oceny mikroskopowej konieczne jest zbadanie przynajmniej 10 węzłów chłonnych pachowych. Ilość zajętych nowotworowo węzłów chłonnych jest ważnym czynnikiem prognostycznym i wpływa na dalsze postępowanie terapeutyczne. Limfadenektomia pachowa jest obarczona powikłaniami po zabiegu, które mogą wystąpić u 10-20% pacjentek. Wśród najczęstszych z nich wymienia się: przedłużone gojenie rany czy też jej zakażenie związane z utrzymującym się chłonkotokiem, uszkodzenie nerwów ruchowych dołu pachowego objawiające się przewlekłym bólem, zaburzenia czucia skóry ramienia, obrzęk kończyny górnej. Wszystkie te problemy wpływają niekorzystnie na jakość życia pacjentek [122]. Z drugiej strony, jedynie wycięcie wszystkich węzłów pachowych przy występujących

przerzutach pozwala na miejscową kontrolę choroby i zredukowanie ryzyka wznowy. Kluczowa jest więc właściwa kwalifikacja chorych do odpowiedniego typu operacji.

1.9.3 Leczenie uzupełniające

Radioterapia

Jest uznanym sposobem leczenia miejscowego raka piersi, zazwyczaj w skojarzeniu z chirurgią, chemioterapią czy hormonoterapią. Znajduje ona zastosowanie we wszystkich stopniach zaawansowania i na prawie wszystkich etapach leczenia raka piersi, począwszy od postaci przedinwazyjnych, aż do paliatywnego napromieniania odległych przerzutów [71].

Wskazania do radioterapii są następujące:

- leczenie oszczędzające pierś – radioterapia po leczeniu oszczędzającym pierś redukuje ryzyko wznowy miejscowej (m.in. badanie Milan III). Veronesi w tym badaniu wykazał, że nawrót choroby po leczeniu oszczędzającym bez następnej radioterapii wystąpił u 8,8% pacjentek, a tylko u 0,3% których poddanych napromienianiu [121,145]. Zwykle w tej grupie chorych stosuje się napromienianie piersi dawką 50 Gy w schematach, z uwzględnieniem dodatkowej dawki na łożę po wyciętym guzie (tzw. boost) [71,122].
- amputacja piersi - w przypadku obecności pierwotnego guza powyżej 5 cm (T3), naciekania skóry lub mięśnia piersiowego, obecności ognisk nowotworowych w linii cięcia napromienia się obszar pooperacyjny ściany klatki piersiowej tzw. blizny. Przy zajętych węzłach chłonnych (obecność przerzutów w 4 i więcej węzłach chłonnych pachowych, naciekanie torebki węzła chłonnego lub tkanki tłuszczowej okołowęzłowej) obszar napromieniań obejmuje dodatkowo przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej tzw. obwód.
- wznowa miejscowa - napromienianie po wcześniejszym wycięciu zmiany

- leczenie paliatywne - celem zahamowania procesu nowotworowego, zmniejszenia dolegliwości i poprawy komfortu życia
- miejscowo zaawansowany rak piersi - po indukcyjnym leczeniu systemowym i chirurgicznym napromienia się bliznę i obwód [66,68].

Wraz z postępem technicznym zwiększyła się skuteczność radioterapii i jednocześnie bezpieczeństwo jej stosowania chociaż nadal istnieje możliwość wystąpienia powikłań w postaci odczynów popromiennych [59]. W ostatnich latach rozpoczęto nową procedurę radioterapii śródoperacyjnej (m.in. fotonowa, elektronowa), najczęściej stosowaną w postaci „boost” 9-12 Gy na łożę po wyciętym guzie i kontynuacją zewnętrznego napromieniania na całą pierś, ale także w postaci napromieniania śródoperacyjnego całą dawką promieniowania 21 Gy wyłącznie łoży po usuniętym guzie. Obecnie, mimo obiecujących wyników wstępnych jest to jednak postępowanie doświadczalne, stosowane jedynie w badaniach klinicznych [145].



Rycina 14. Radioterapia śródoperacyjna elektronowa w raku piersi (IOERT)

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe powinno być rozważane u wszystkich pacjentek po leczeniu chirurgicznym raka piersi. Jego celem jest zniszczenie nowotworowych mikroprzerzutów, które potencjalnie mogą być obecne już w chwili rozpoznania choroby. Leczenie systemowe może poprzedzać (tzw. leczenie neoadjuwantowe, indukcyjne) lub uzupełniać (tzw. leczenie adjuwantowe) zabieg operacyjny. Składowymi tego leczenia jest: chemioterapia, hormonoterapia oraz terapia celowana (np. przeciwciało monoklonalne anty-HER2). U chorych z wczesnym rakiem piersi (stoperień I i II) częściej stosuje się leczenie pooperacyjne, które ustala się na podstawie pełnej oceny histopatologicznej usuniętego ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych pachowych. Terapię neoadjuwantową przeprowadza się u chorych z miejscowym zaawansowaniem choroby, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie radykalnej operacji lub w przypadkach większych guzów piersi, w których nie można wykonać niezwłocznego oszczędzającego zabiegu [59,68]. Leczenie systemowe jest stosowane wg określonych wskazań (czynniki rokownicze i predykcyjne) u większości chorych na inwazyjnego raka piersi, z wyjątkiem wybranych chorych w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu (guz o średnicy poniżej 1 cm i wolne od przerzutów pachowe węzły chłonne). W rakach przedinwazyjnych leczenie to nie jest konieczne, jednak może być rozważane zastosowanie tamoksyfenu w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w przypadku DCIS. Wraz z coraz większą ilością i wartością poznawanych czynników rokowniczych i predykcyjnych obecnie rośnie nacisk na indywidualizację leczenia, nadal opartego jednak na ustalonych i okresowo aktualizowanych międzynarodowych i krajowych zaleceniach [59]. Według najnowszych wytycznych (St. Gallen 2009) podstawowym kryterium wyboru metody systemowego leczenia jest przewidywalna wrażliwość nowotworu, a dopiero następnym – przewidywalne ryzyko nawrotu. Zgodnie z tą zasadą w wyborze systemowego leczenia należy kolejno rozważyć uzasadnienie dla zastosowania hormonoterapii, leczenia anty-HER2 i chemioterapii.

Wskazania do odpowiedniego leczenia systemowego pooperacyjnego to:

- hormonoterapia - u niemal wszystkich chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (ER i PgR)
- terapia celowana - u wszystkich chorych z cechą HER2, z wyjątkiem wczesnego stopnia zaawansowania nowotworu.
- chemioterapia - u chorych bez ekspresji receptorów hormonalnych (ER i PgR), u chorych z cechą HER2 oraz u chorych obarczonych innymi czynnikami zwiększonego ryzyka nawrotu [59].

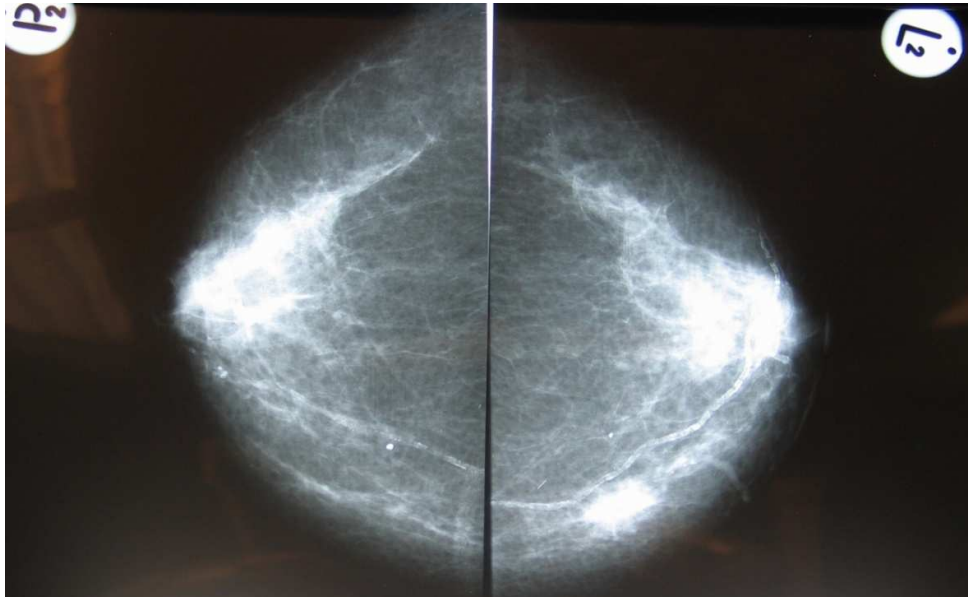
Ponieważ leczenie systemowe wiąże się z dużą ilością działań niepożądanych oraz powikłań, zasadą jest właściwy dobór pacjentów do odpowiednich schematów terapeutycznych mając na względzie przede wszystkim korzyści dla chorego.

1.10 Klasyfikacja i zasady diagnostyczno-terapeutyczne w niepalpacyjnych zmianach podejrzanych piersi.

Coraz większa dostępność do badań obrazowych piersi oraz programy skryningowe spowodowały w ostatnich dziesięciu latach istotny wzrost rozpoznań bardzo wczesnych tzw. subklinicznych raków piersi oraz zmian wysoce podejrzanych o złośliwość. Ponad 30 % wykrytych w ten sposób guzów jest klinicznie niepalpacyjna. Wykrycie, diagnozowanie oraz leczenie takich zmian stanowi obecnie duże wyzwanie dla chirurga. Rozpoznanie choroby w tak wczesnym stadium zmniejsza śmiertelność o 20 % [35] oraz umożliwia zastosowanie mniej inwazyjnych metod terapeutycznych m.in. leczenia oszczędzającego pierś, biopsję węzła wartowniczego. Wszystko to istotnie wpływa na poprawę jakości życia pacjentek z rakiem piersi [4,138]. Do najczęstszych zmian wykrywanych w badaniu mammograficznym podejrzanych o złośliwość należą:

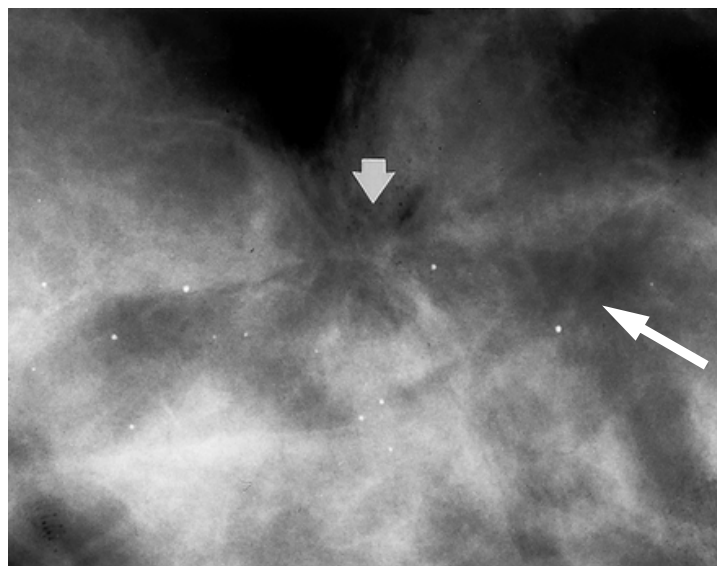
- Guzek spikularny- zmiana najbardziej typowa dla raka piersi. Widoczny w postaci okrągłego lub owalnego guzka o wysokiej gęstości, od którego promieniście odchodzą wypustki. Najczęściej obraz ten odpowiada inwazyjnemu rakowi przewodowemu, rzadziej rakowi

zrazikowemu lub rakowi cewkowemu. W różnicowaniu poza rakiem należy rozważyć bliznę promienistą (ang. *radial scar*), bliznę pooperacyjną, martwicę tłuszczową, rzadziej ropień czy krwiak.



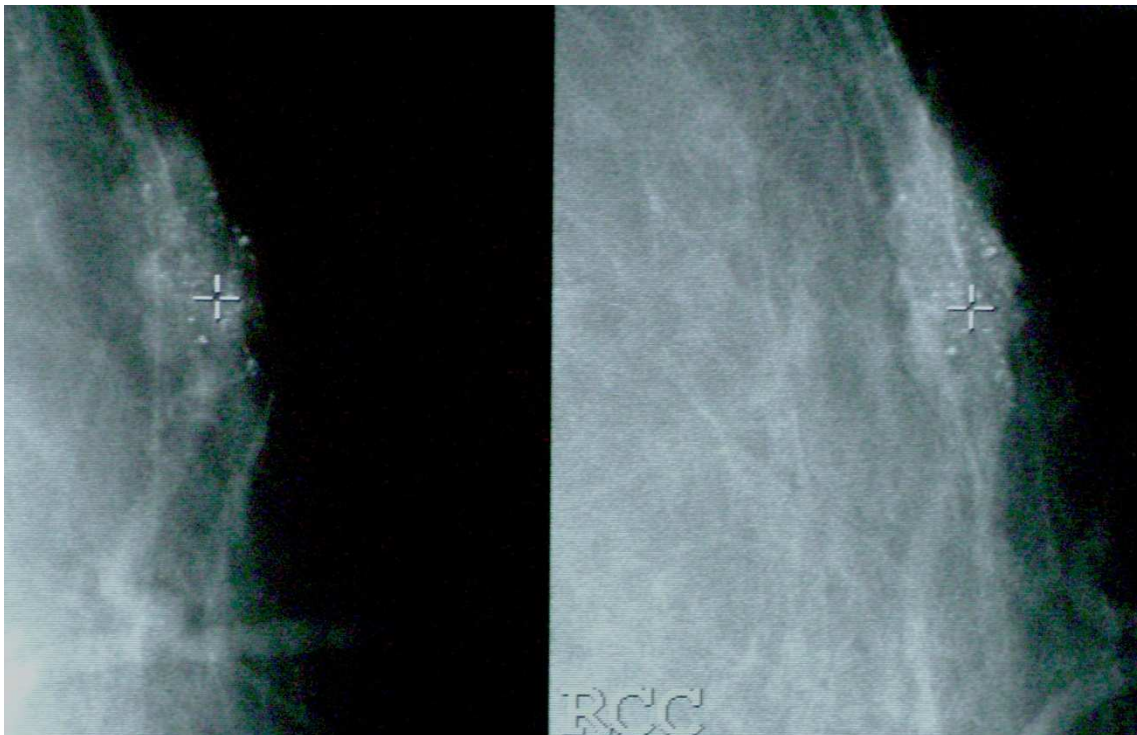
Rycina 15. Mammogram - guz spikularny piersi lewej

- Zaburzenie architektury- może być jedynym objawem lub bardzo wczesnym objawem raka, nierzadko raka In situ czy cewkowego. Przy ocenie należy wykluczyć bliznę pooperacyjną czy uraz w tej okolicy.



Rycina 16. Mammogram – zaburzenie architektury

- Mikrozwapnienia- stanowią jeden z ważnych objawów umożliwiających wykrycie małych niepalpacyjnych raków piersi, najczęściej nieinwazyjnych. Wśród zmian złośliwych mikrozwapnienia najczęściej (w 80% przypadków) występują w rakach wewnątrzprzewodowych (DCIS). Inne typy raka zawierające mikrozwapnienia to inwazyjny rak przewodowy (48% przypadków), rak Pageta (47% przypadków), inwazyjny rak zrazikowy (32% przypadków), rak śluzowy (19% przypadków) i rak rdzeniasty (18% przypadków). Analiza mikrozwapnień wymaga rozważenia wielu cech. Są to: wielkość, kształt, gęstość, a także ich liczba i rozprzestrzenienie. Obecnie stosowany powszechnie system BI-RADS wyróżnia trzy typy mikrozwapnień: łagodne (BI-RADS 3), niejednoznaczne (BI-RADS 4) i złośliwe (BI-RADS 5).



Rycina 17. Mammogram- mikrozwapnienia piersi

Klasyfikacja Le Gal wyróżnia pięć typów mikrozwapnień o różnym prawdopodobieństwie złośliwości.

Tabela 8. Klasyfikacja Le Gal

Typ	Opis
Typ 1	mikrozwapnienia okrągłe, obrączkowate z przejaśnieniem w środku. Są one zawsze łagodne. Odpowiadają kategorii BI-RADS 1
Typ 2	mikrozwapnienia okrągłe, regularne, ale bez przejaśnienia w środku. Są najczęściej łagodne (80%) czasem mogą występować w wewnątrzprzewodowym raku sitowatym. Odpowiadają kategorii BI-RADS 3
Typ 3	mikrozwapnienia punkcikowate, bardzo drobne, na granicy widzialności, tak że trudno określić ich kształt. W około 40% przypadków są złośliwe. Odpowiadają kategorii BI-RADS 3.
Typ 4	mikrozwapnienia nieregularne, ziarniste, w około 60% złośliwe. Odpowiadają kategorii BI-RADS 4.
Typ 5	mikrozwapnienia robaczkowate, rozgałęziające się, w 90% złośliwe. Odpowiadają kategorii BI-RADS 5.

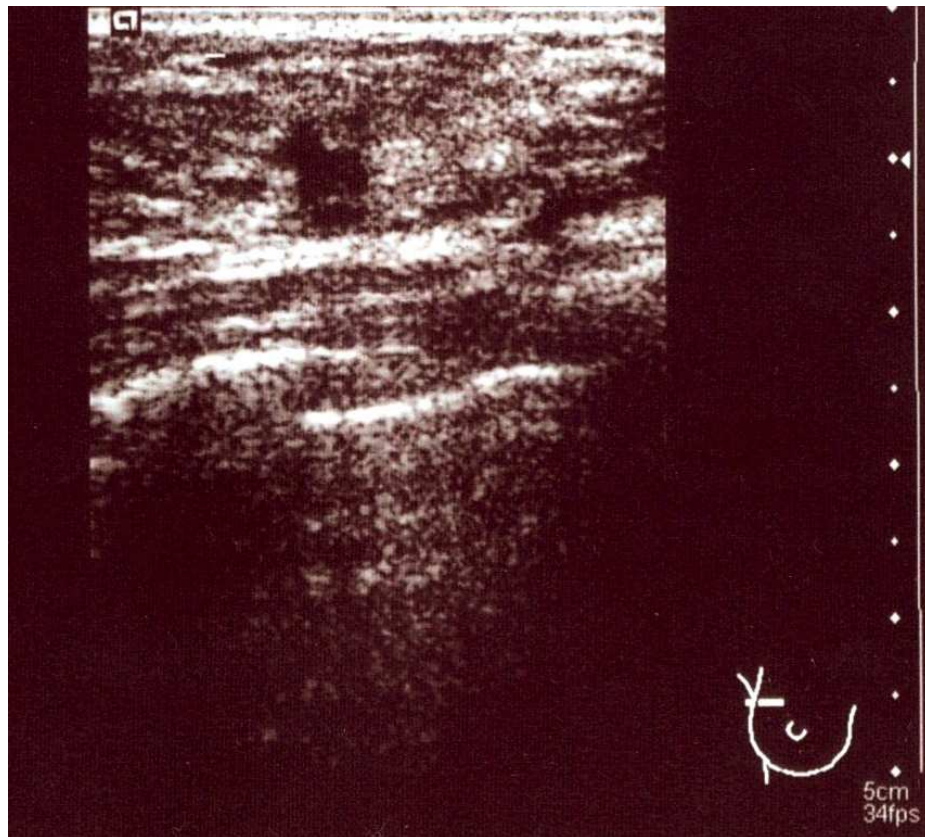
Prawdopodobieństwo złośliwości zmiany wzrasta z liczbą widocznych mikrozwapnień. Liczebność mikrozwapnień można podzielić na trzy grupy:

- mniej niż 10 – rak w 26% przypadków
- od 10 do 30 -rak w 42% przypadków
- więcej niż 30- rak w 58% przypadków

Również rozmieszczenie mikrozwapnień w miększu piersi sugeruje charakter zmiany: symetrycznie równomierne – przemawia za łagodnym charakterem, skupisko w kształcie trójkąta- jest zawsze podejrzane o raka [31]. Większość z wyżej wymienionych

zmian jest niewyczuwalna w badaniu klinicznym. Jeśli istnieje podejrzenie o złośliwość, powinny zostać poddane dalszej diagnostyce. Najczęściej wykonuje się uzupełniające badanie USG lub w przypadkach wątpliwych NMR.

W badaniu ultrasonograficznym obraz raka jest bardzo zróżnicowany. Typowy obraz to: guz nieregularnego kształtu, źle odgraniczony od otoczenia, zmiana hypoechoenna, cień akustyczny za tylną ścianą (w 60% przypadków), wymiar prostokątny do skóry jest dłuższy niż równoległy („wyższy niż szerszy”- w 50% przypadków), brak podatności guza przy ucisku głowicy, zmiany w tkance otaczającej (np. pogrubienie i skrócenie więzadeł Coopera, zniekształcenie osi przebiegu przewodu, wciągnięcie brodawki) [31].



Rycina 18. USG piersi- guz hypoechoenny o nieregularnym zarysie

Nie ma istotnych różnic w obrazie ultrasonograficznym dwóch najczęściej spotykanych postaci raka- przewodowego i zrazikowego. Zdarza się, że rak zrazikowy jest „niemy” radiologicznie , a w obrazie USG widoczny jest guz o cechach złośliwości [31].

Bezwzględnie konieczne jest rozpoznanie histopatologiczne, które można uzyskać bądź to w biopsji cienkoigłowej (wyniki wg klasyfikacji C), gruboigłowej (tru-cut) albo biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (mammotomicznej) (wyniki wg klasyfikacji B). Ta ostatnia jest szczególnie przydatna w diagnostyce mikrozwapnień, które nie zawsze mogą być uwidocznione w badaniu ultrasonograficznym. Jeśli jednak podejrzane zmiany w piersi są widoczne zarówno w MMR i USG, preferowana jest biopsja pod kontrolą ultrasonografii. Kiedy powyższe badania potwierdzą raka (C5/B5) lub zmianę wysoce podejrzaną o złośliwość (C4/B4), to kwalifikują się one najczęściej do leczenia operacyjnego.

1.11. Postępowanie w zmianach niepalpacyjnych piersi.

Cele diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku niepalpacyjnego raka piersi są następujące:

- precyzyjna przedoperacyjna lokalizacja zmiany
- całkowite wycięcie zmiany
- właściwe wycięcie zmiany (marginesy wolne od nacieku nowotworowego, zmiana w centrum preparatu)
- dokładna ocena pooperacyjna (badanie histopatologiczne)

Właściwe leczenie guzów niepalpacyjnych piersi jest zależne od ścisłej współpracy zespołowej: chirurga, radiologa, histopatologa, radioterapeuty, lekarza medycyny nuklearnej oraz personelu sali operacyjnej. Kluczowym jest usunięcie guza z odpowiednim marginesem tkanek zdrowych w czasie jednej procedury chirurgicznej. Jest to istotne, ponieważ pacjenci u których nowotwór został usunięty w całości z „czystymi” marginesami w czasie pierwszego zabiegu mają mniejsze ryzyko wznowy w porównaniu z chorymi wymagającymi reoperacji z powodu nieradykalności

pierwotnego wycięcia [85, 89]. Dlatego niezbędne w przypadku zmian niepalpacyjnych jest wykorzystanie dostępnych metod lokalizacyjnych, które są najistotniejszym elementem dla właściwego postępowania chirurgicznego.

1.12. Metody lokalizacyjne niepalpacyjnych zmian podejrzanych piersi

Do najczęściej stosowanych metod lokalizacyjnych, które pozwalają na dokładne wycięcie niepalpacyjnych guzów piersi bez konieczności szerokiego wycinania tkanek zdrowych należą przedstawione poniżej:

Lokalizacja za pomocą markera na skórze

Po lokalizacji niepalpacyjnej zmiany najczęściej pod kontrolą USG, rzadziej mammografii stereotaktycznej, zaznacza się permanentnym markerem okolicę na skórze piersi, w której znajduje się guz. Ta prosta metoda stosowana jest głównie w przypadku podskórnie położonych zmian. Jest jednak mało dokładna, jeśli guz położony jest głęboko w gruczole piersiowym [35].



Rycina 19. Zaznaczenie markerem na skórze miejsca położenia guza piersi

Lokalizacja za pomocą barwnika

Metoda ta po raz pierwszy została opisana przez Egana. Po wprowadzeniu igły iniekcyjnej do niepalpacyjnej zmiany piersi pod kontrolą stereotaktycznej mammografii lub USG wstrzykiwany jest roztwór błękitu: metylenowego, toluidynowego, czy też Evansa, ale także zieleni indocyjanidowej [23,33,35]. Technika może być również skojarzona z lokalizacją igłową [153].

Wadą tej metody jest rozprzestrzenianie się barwnika do sąsiednich tkanek, co utrudnia dokładną lokalizację i precyzyjne wycięcie oznaczonego w ten sposób guza piersi [92] oraz może pozostawiać tatuaż na skórze [35].

Lokalizacja za pomocą znacznika węglowego

Do niepalpacyjnej zmiany, najczęściej pod kontrolą stereotaksji, zostaje wstrzyknięta zawiesina wodna pyłu węgla, którą dalej (nadal) podaje się przez wycofywaną igłę znacząc w ten sposób „drogę” od guza do skóry, gdzie znacznik pozostaje w postaci drobnego tatuażu. Wycięcie guza następuje wzdłuż pozostawionego przez węgiel śladu. Zaletą tej metody jest fakt, że zawiesina węgla nie dyfunduje do sąsiedniej tkanki i pozostaje znakując zmianę przez dłuższy okres czasu. Metoda może być także skojarzona z lokalizacją igłową zmiany [72,93]. Opisywane są jednak przypadki powstawania poiniekcyjnych ziarniniaków w piersi [107] oraz podkreślana niewystarczająca dokładność metody [93,127].

Lokalizacja za pomocą śródoperacyjnej ultrasonografii

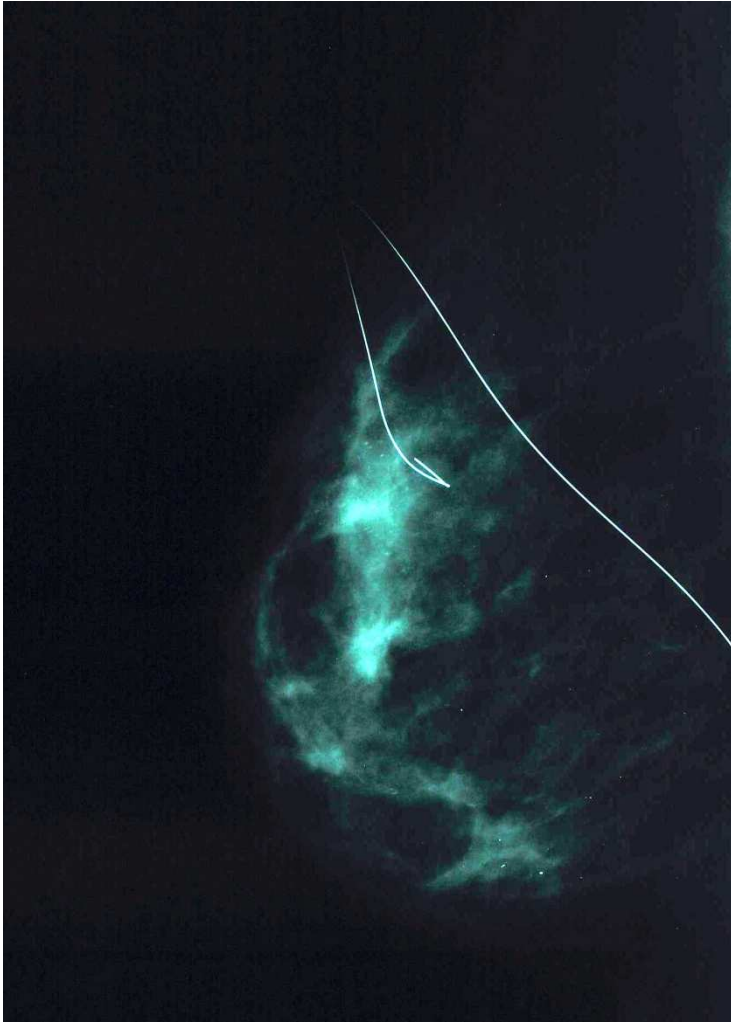
W przypadku niepalpacyjnych zmian widocznych w USG, po przedoperacyjnym zaznaczeniu okolicy wycięcia markerem na skórze, sonda jest używana w trakcie operacji dla potwierdzenia położenia guza w gruczole i kontrolowanego w ten sposób jego wycięcia [5,48,99,113,126]. Metoda ta ograniczona jest do wybranej grupy pacjentów u których niepalpacyjne zmiany są widoczne w badaniu

ultrasonograficznym. Do tej grupy należą także pacjenci poddani biopsji mammotomicznej z pozostawieniem znacznika [32] i/lub widocznym krwiakiem lub blizną po takim zabiegu [132]. W tych jednak przypadkach wymagana jest obecność radiologa w sali operacyjnej lub odpowiednie przeszkolenie zespołu operacyjnego w zakresie badania ultrasonograficznego piersi, a także odpowiednie wyposażenie sali operacyjnej [126].

Lokalizacja za pomocą igieł (metoda „kotwiczek”)

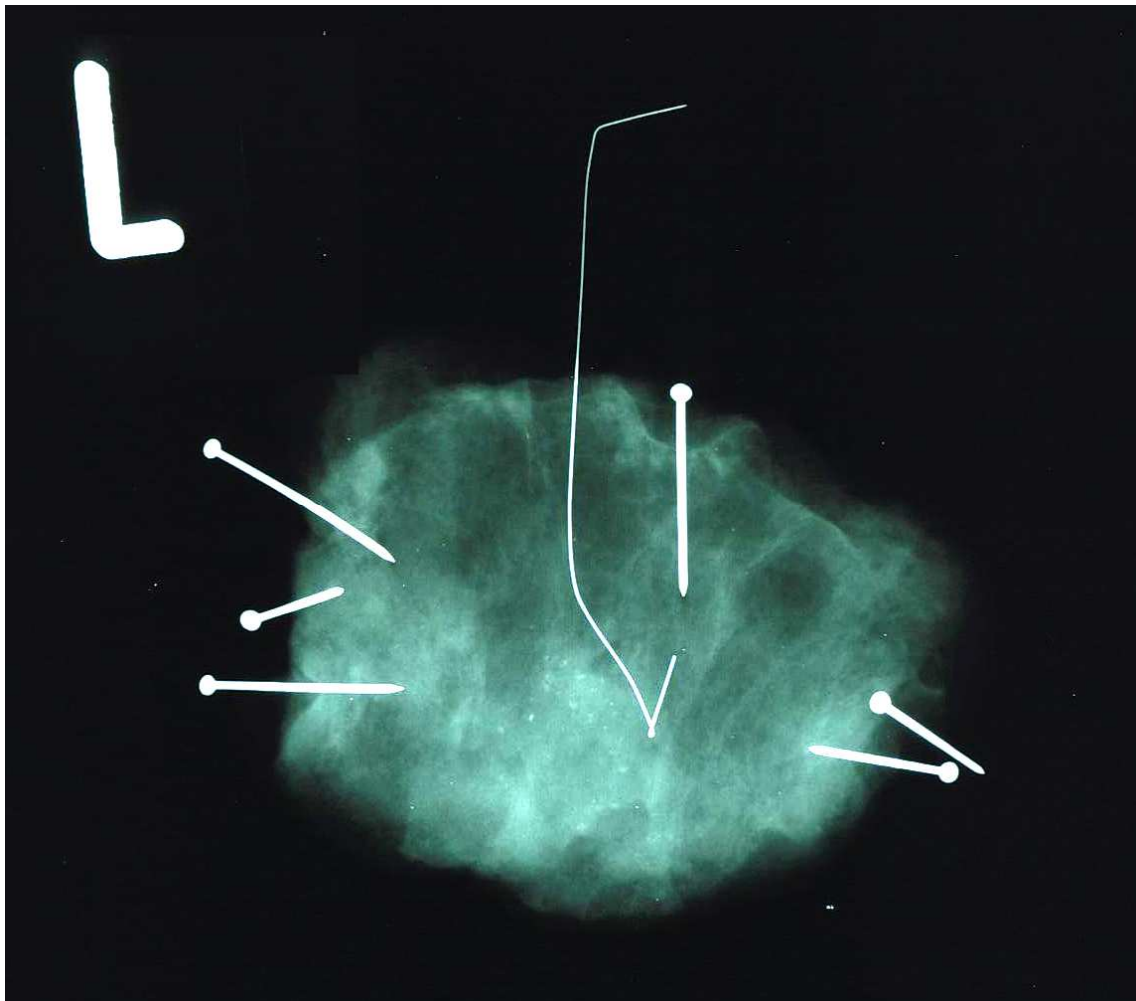
Jest to najpowszechniej stosowana w obecnym czasie metoda lokalizacyjna niepalpacyjnych zmian w piersi. Została ona po raz pierwszy opisana przez Dodd'a w 1966 roku (ang. *needle localization*). Dziesięć lat później Frank przedstawił użycie igły, przez którą do zmiany w piersi wprowadzany i pozostawiony tam był specjalny drut. Od tego czasu powyższa metoda przechodziła rozmaite modyfikacje dotyczące m.in sposobu wprowadzenia drutu, jego długości czy kształtu [35,51,67]. Stworzono kilkanaście rodzajów drutów różniących się głównie końcówką w postaci kotwiczki, która wpływa na ewentualne przemieszczenie się założonej igły. Do najczęściej stosowanych należą igły Kopans'a, De Luca i Homera [84].

Metoda głowa polega na wprowadzeniu do zmiany albo w jej bezpośrednie pobliże zwykle 1-2 drutów prostych lub zakrzywionych, których proste końcówki wystają ponad powierzchnią skóry. Zabieg ten odbywa się pod kontrolą stereotaktycznej mammografii (najczęściej), ultrasonografii lub rezonansu magnetycznego, bez lub w znieczuleniu miejscowym [73].



Rycina 20. Lokalizacja niepalpacyjnej zmiany piersi za pomocą kotwiczki

W czasie operacji podążając za kierunkiem wprowadzonego do piersi drutu zmiana jest lokalizowana i wycinana, a następnie, celem kontroli, jest wykonywany radiogram preparatu [50,51,67,74,128]. Mimo, że metoda ta pozwala z prawie 100% dokładnością wyciąć niepalpacyjne zmiany GP, to jednak u 55-83% pacjentów konieczna jest reoperacja z powodu zajętych nowotworem marginesów [1,8,16,35,76,98].



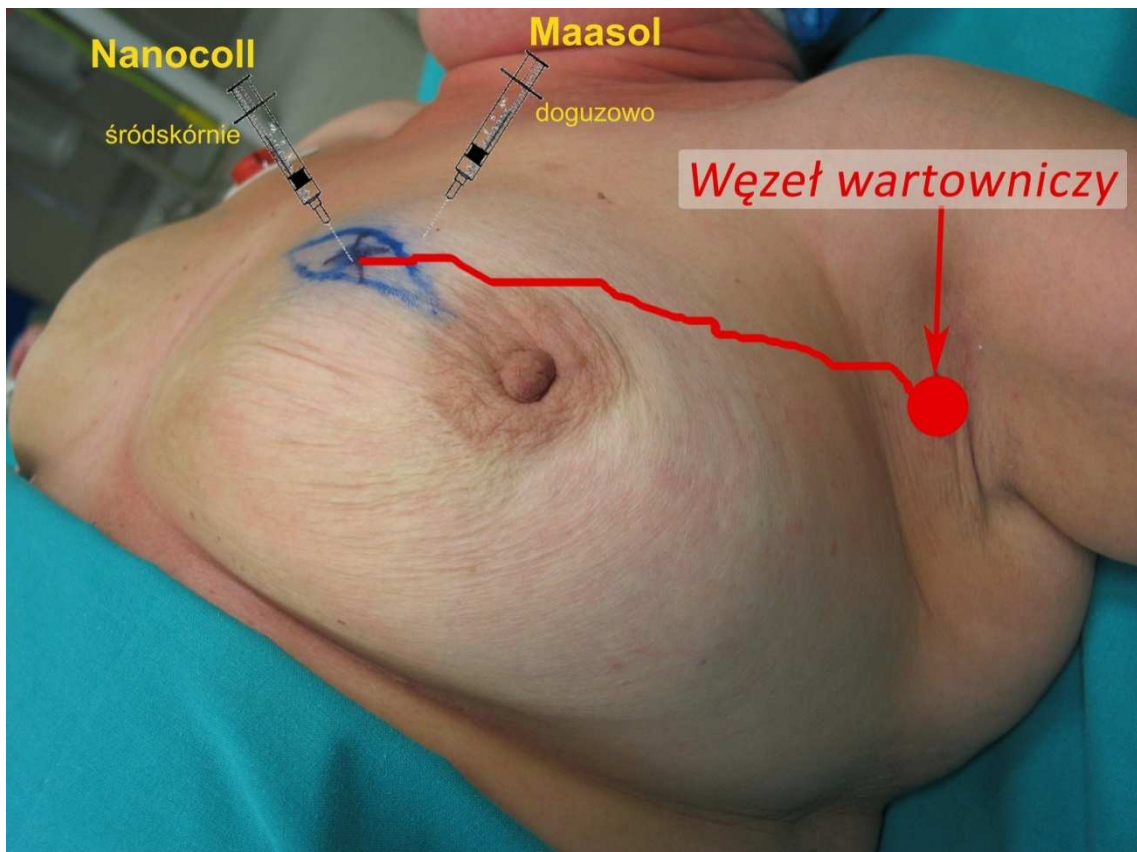
Rycina 21. Radiogram śródoperacyjny- wycięty preparat piersi po lokalizacji igłowej

Ponadto, technika igłowa jest obarczona dodatkowymi wadami. Między innymi istnieje możliwość przemieszczenia igły szczególnie w piersi o budowie tłuszczowej, powstanie krwiaka w piersi lub odmy opłucnowej, sama procedura zakładania igły jest nieprzyjemna i bolesna dla pacjentki, cięcie chirurgiczne jest wymuszone miejscem wnikięcia drutu do piersi i związane jest z wycięciem większej ilości zdrowego mięszu zanim dotrze się do podejrzonej zmiany, co pogarsza efekt kosmetyczny zabiegu [24,49, 51,52,84,91,97,120]. Aby zwiększyć dokładność tej metody lokalizacyjnej łączy się ją niekiedy z śródoperacyjną ultrasonografią [65] lub też z metodą barwnikową czy węglową [93,153].

1.13 Metoda radioizotopowa

Technika ROLL (radioguided occult lesion localization) została stworzona w 1996 roku w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie i od tego czasu jest tam rutynowo stosowana.

W oryginalnej metodzie do przedoperacyjnej lokalizacji niewyczuwalnej podejrzanej zmiany w piersi oraz węzła wartowniczego używa się dwóch rodzajów radiofarmaceutyków znakowanych radioizotopem (^{99m}Tc Tcnet). Przedoperacyjnie pod kontrolą USG lub MMR wstrzykuje się doguzowo pierwszy znacznik (ROLL), który pozostaje w miejscu iniekcji i wskazuje miejsce niepalpacyjnej zmiany w piersi. Jeśli jednocześnie u tej samej pacjentki lokalizujemy i wykonujemy biopsję węzła wartowniczego to kombinacja obu tych metod nosi nazwę SNOLL (*Sentinel Node and Occult Lesion Localization*). Wówczas drugi radioznacznik wstrzykiwany jest śródskórnie w miejscu nad niewyczuwalnym guzem piersi dla zlokalizowania węzła wartowniczego. Po upływie co najmniej 20 minut wykonuje się limfoscyntyografię, która uwidacznia miejsce podania obu znaczników do piersi oraz węzła wartowniczego w dole pachowym. W czasie operacji miejscowe wycięcie niewyczuwalnej zmiany odbywa się pod kontrolą ręcznej sondy scyntylicyjnej. W przypadku, kiedy wycinany guz piersi jest rakiem, wykonuje się biopsję węzła wartowniczego, także przy pomocy sondy scyntylicyjnej [6,27,63,80,159].



Rycina 22. Metoda SNOLL

Obecnie metoda SNOLL znajduje zastosowanie z niewielkimi modyfikacjami w wielu ośrodkach europejskich zajmujących się leczeniem raka piersi. Coraz więcej przeprowadzanych badań porównawczych wskazuje na przewagę tej metody nad dotychczas stosowanymi [36,80,88,115,140].

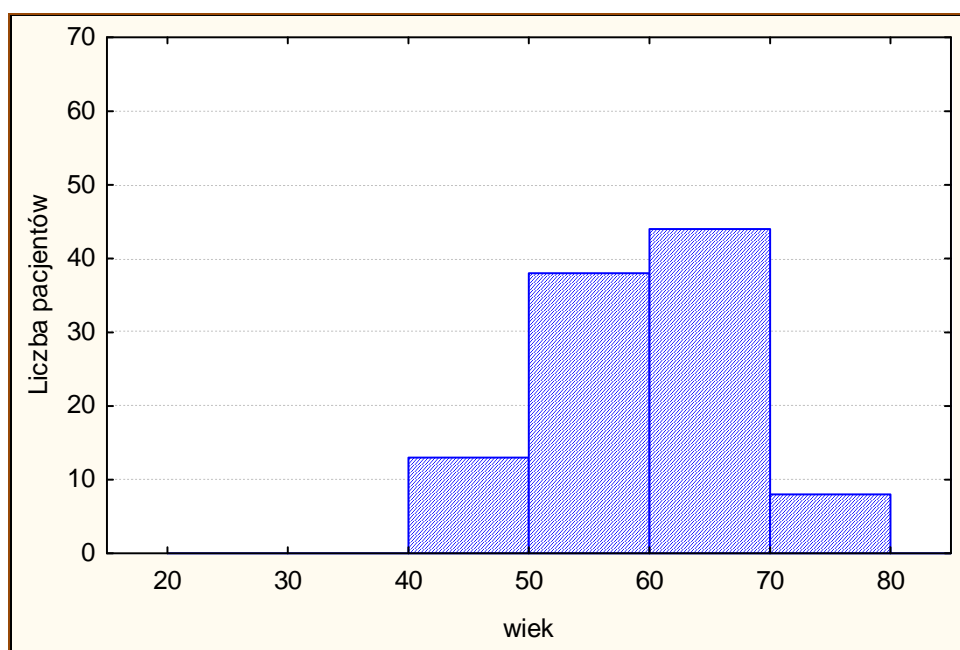
CEL PRACY

Celem przedstawianej pracy była:

1. Ocena radykalności wycięcia niewyczuwalnej zmiany piersi po lokalizacji metodą radioizotopową (Radioguided Occult Lesion Localization ROLL).
2. Ocena skuteczności i przydatności badania śródoperacyjnego węzła wartowniczego.
3. Ocena wartości radioizotopowej metody lokalizacji niepalpacyjnej podejrzanej zmiany piersi z jednoczasową biopsją węzła wartowniczego (Sentinel Node and Occult Lesion Localization SNOLL).

3.MATERIAŁ I METODA

W okresie od maja 2008 do maja 2010 roku 103 pacjentek hospitalizowanych w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu i zakwalifikowanych do leczenia oszczędzającego piersi poddano procedurze SNOLL. Średnia wieku pacjentek wyniosła 56 (przedział od 41 do 78 lat).



Rycina 23. Histogram wieku pacjentów.

Formalna zgoda na procedurę SNOLL i leczenie została podpisana przez każdą chorą przed planowaną operacją.

U wszystkich pacjentek rozpoznano przedoperacyjnie wczesnego raka piersi albo zmianę wysoce podejrzaną o złośliwość, która nie była wyczuwalna w czasie badania przedmiotowego. Dodatkowo u tych chorych nie stwierdzono zmienionych patologicznie węzłów chłonnych pachowych.

W wykonanych badaniach obrazowych (mammografia i/lub ultrasonografia) zmiany w piersi określono w skali BI-RADS jako 4 lub 5. Najczęstszą nieprawidłowością w badaniu

mammograficznym było skupisko mikrozwapnień, zmiana spikularna i zaburzenie architektoniki mięszu, natomiast w badaniu ultrasonograficznym - zmiana hypoechogenna.

Tabela 9. Obraz mammograficzny zmian w piersi

Obraz MMR	Liczba	Procent
Mikrozwapnienie	17	16,50%
stan po BM	14	13,59%
Guz	52	50,48%
Niewidoczny	20	19,42%
Suma	103	100%

Średnica niewyczuwalnych zmian była mniejsza lub równa 2 cm i oceniona jako T1 według klasyfikacji TNM.

Najczęstszym umiejscowieniem niepalpacyjnych guzów GP był kwadrant górno-zewnętrzny (tabela 10).

Tabela 10. Lokalizacja niepalpacyjnych zmian piersi

Lokalizacja kwadrantu	Liczba	Procent
centralny	7	6,80%
górno-zewnętrzny	57	55,34%
górno-wewnętrzny	17	16,50%
dolno-zewnętrzny	7	6,80%
dolno-wewnętrzny	15	14,56%
Suma	103	100%

U 54 pacjentek uzyskano potwierdzenie raka za pomocą badań biopsyjnych przed operacją. Biopsja cienkoigłowa u 27 badanych dała wynik C5, biopsja gruboigłowa i/lub biopsja mammotomiczna u 27-wynik B5. U pacjentek poddanych biopsji mammotomicznej stereotaktycznej w łoży po biopsji pozostawiano marker, który był widoczny w obrazie ultrasonograficznym przez 4-6 tygodni (tabela 11).

Tabela 11. Wyniki biopsji zmian niepalpacyjnych piersi

Rodzaj biopsji	Liczba
Biopsja cienkoigłowa	
C3	12
C4	37
C5	27
Biopsja grubo igłowa/mammotomiczna	
Ca in situ	8
Ca invasivum	19
Suma	103

U 49 chorych nie było możliwe postawienie rozpoznania na podstawie badania obrazowego i histopatologicznego. W tych przypadkach wykonano lokalizację zmian z badaniem śródoperacyjnym metodą skrawków mrożonych. U chorych z potwierdzonym histopatologicznie rakiem wykonano biopsję węzła wartowniczego, który także został oceniony w badaniu śródoperacyjnym. Pacjentki zostały poddane procedurze lokalizacyjnej, w której znaczniki radioizotopowe wstrzykiwano do piersi wyłącznie pod kontrolą USG. W technice SNOLL użyto dwóch rodzajów nośników znakowanych radioizotopem Technetu (^{99m}Tc):

1. makroagregaty ludzkiej albuminy (MAA), o wielkości cząsteczki 10-150um; (preparat *Maasol*, GE Healthcare, UK)
2. Nanokoloid ludzkiej albuminy (NC), o wielkości cząsteczki 10-80 nm: (preparat *Nanocoll*, GE Healthcare, UK)



Rycina 24. Nośniki albuminowe dla radioizotopu Technetu

Radiofarmaceutyki przygotowują w Pracowni Izotopowej Zakładu Medycyny Nuklearnej zgodnie z informacjami i zaleceniami producenta, w pojedynczych dawkach odpowiednio:

- ^{99m}Tc -MAA - aktywność 15-20 MBq w objętości 0,2 ml soli fizjologicznej
- ^{99m}Tc -NC - aktywność 37 MBq w objętości 0,5-0,7 ml soli fizjologicznej (objętość preparatu uzależniano od wielkości piersi).

Radioizotop metastabilnego technetu ^{99m}Tc uzyskiwano z generatorów molibdenianowo-technetowych (GE Healthcare oraz Polatom) zgodnie z zasadami elucji generatora wymaganymi przez producenta. Eluat technetu ^{99m}Tc stosowano do syntezy radioznaczników w okresie 1-3 godziny po elucji.

3. 1. Procedura przedoperacyjna

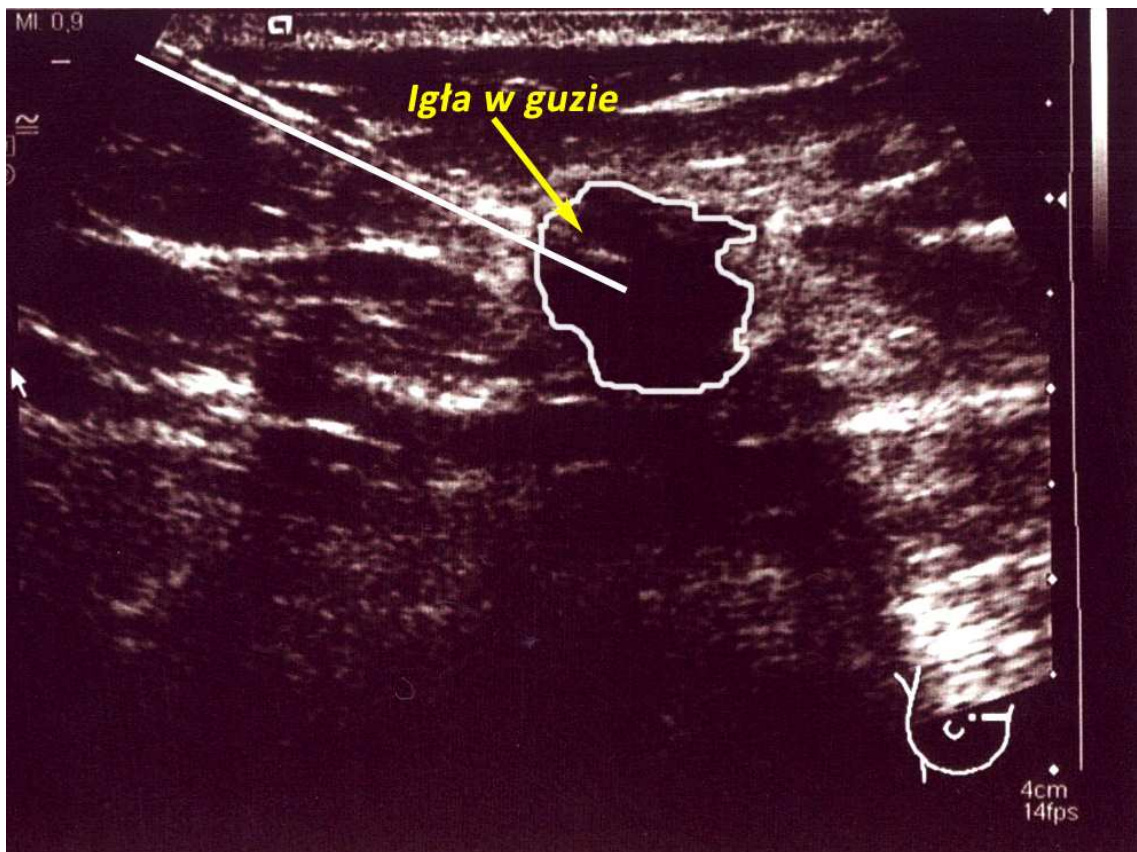
Podanie znaczników radioizotopowych następowało w przeddzień planowanej operacji. Przygotowane preparaty radioizotopowe, o aktywności kalibrowanej na godzinę podania dostarczone były w pojemnikach osłonnych do pomieszczenia USG.

Procedura ROLL:

Przy współpracy z radiologiem lokalizowano w USG niepalpacyjnego guza piersi lub pozostawiony marker po biopsji mammotomicznej. W czasie badania użyto sondy liniowej 7,5-10 MHz. Pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego wprowadzano igłę do niepalpacyjnej zmiany (rycina 25 i 26), a następnie wstrzykiwano doguzowo 0,2 ml preparatu ^{99m}Tc -MAA (rycina 27).

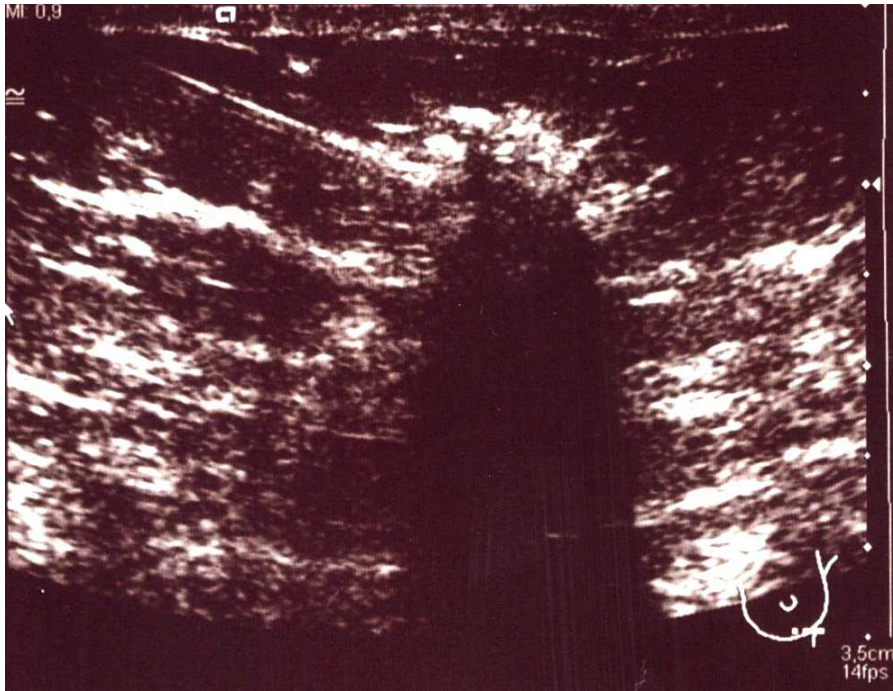


Rycina 25. Iniekcja radioznacznika do guza piersi pod kontrolą USG



Rycina 26. USG - igła w niepalpacyjnym guzie piersi przed wstrzyknięciem radioznacznika.

Moment iniekcji radioznacznika widoczny jako zmiana echogeniczności guza w obrazie USG dokumentowano zdjęciem (rycina 27).



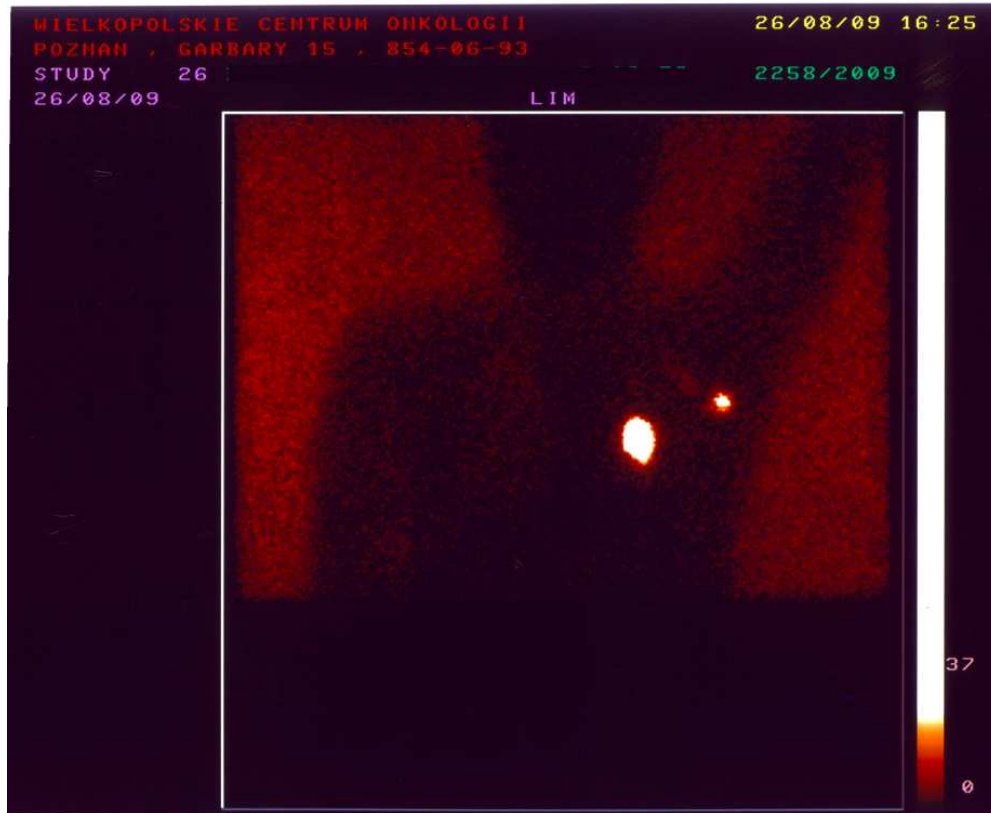
Rycina 27. USG - zmiana echogeniczności w chwili wstrzykiwania radioznacznika.

Następnie markerem zaznaczano okolicę na skórze piersi znajdującą się bezpośrednio nad guzem, aby dodatkowo pomóc w orientacji podczas procedury lokalizacji węzła wartowniczego oraz planowania cięcia w czasie operacji.

Procedura lokalizacji węzła wartownika:

W zaznaczone miejsce wstrzykiwano śródskórnio-podskórnio 0,5-0,7 ml $^{99m}\text{Tc-NC}$, który drogą naczyń chłonnych wędrował do węzła wartownika. Limfoscyntygrafia wykonywana była po 16-22 godzinach od podania radioznaczników zwykle następnego dnia rano, w dniu zabiegu. Badanie wykonywano przy użyciu dwugłowicowej gamma kamery Apex Helix SPH (GE) w projekcji AP z uniesioną kończyną górną w celu lepszego uwidocznienia okolicy pachy. Akwizycję przeprowadzono metodą przesuwu ciągłego z prędkością przesuwu stołu 15cm/min. Celem okonturowania zarysów pacjenta dla lepszej lokalizacji węzła wartownika, badania wykonano z użyciem płaskiego źródła kobaltowego Co-57 umieszczanego na przeciwległej głowicy gamma kamery.

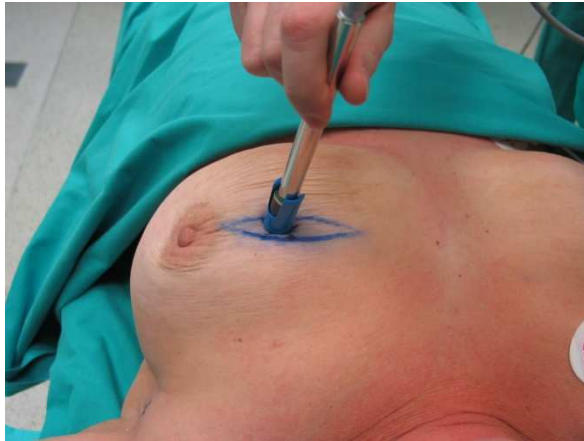
Scyntygram wykonany w projekcji AP uwidaczniał miejsce podania znaczników w piersi oraz węzeł(y) wartowniczy(e) w dole pachowym w postaci ognisk gorących (ang. *hot spot*).



Rycina 28. Limfoscyntygrafia piersi po podaniu radioznaczników uwidaczniająca miejsce ich podania (ognisko większe) oraz węzeł wartowniczy (ognisko mniejsze)

3. 2. Procedura śródoperacyjna

Cięcie na skórze piersi było wykonywane w miejscu zaznaczonym markerem i jednocześnie o największej radioaktywności mierzonej przy pomocy sondy scyntylicyjnej, dokładnie nad guzem, z uwzględnieniem kryteriów kosmetycznych przez operatora.



a)



b)

Rycina 29. Lokalizacja przy pomocy sondy scyntylicyjnej a) guza piersi b) węzła wartowniczego

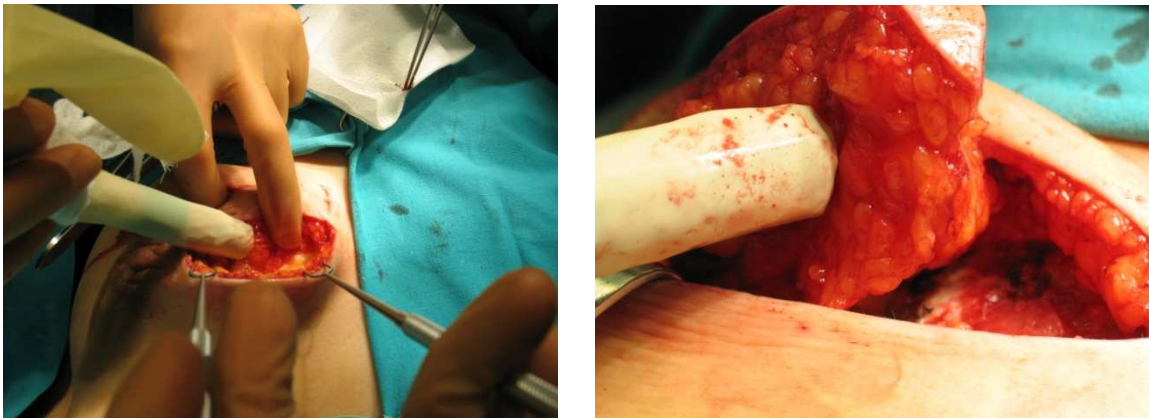
W czasie operacji używana była ręczna sonda scyntylicyjna (Neoprobe 2000, *Johnson&Johnson*), wykrywająca promieniowanie gamma i przetwarzająca je na sygnał liczbowy i dźwiękowy (rycina 30). W ten sposób z łatwością lokalizowano niepalpacyjną zmianę w piersi i węzeł(y) wartowniczy(e), w których zgromadzony był radioizotop Tc.



Rycina 30. Sonda scyntylicyjna (Neo2000, *Johnson&Johnson*)

W czasie kwadrantektomii wycinane było wrzeciono skóry nad guzem wraz z miejscem śródskórnej iniekcji radioznacznika oraz odpowiedni obszar piersi wykazujący radioaktywność. Sukcesywnie z postępem operacji, sonda scyntylicyjna była kilkakrotnie wprowadzana do rany i przykładana do wycinanego fragmentu piersi pod

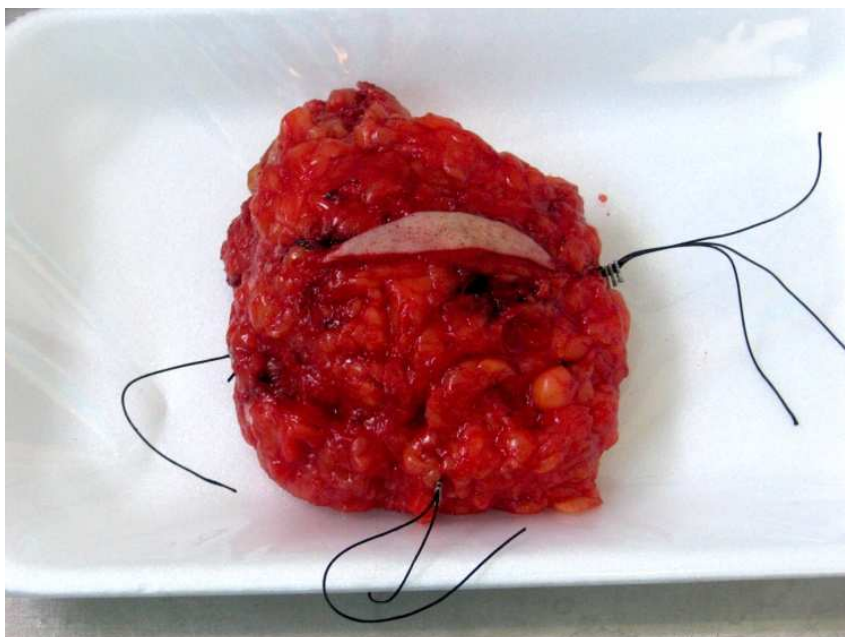
różnymi kątami, aby upewnić się o umiejscowieniu guza w preparacie i ukierunkowywać właściwą resekcję.



Rycina 31. Śródoperacyjna kontrola umiejscowienia guza przy pomocy sondy scyntylicyjnej

Zazwyczaj za granicę wycięcia przyjmowano marginesy preparatu, gdzie dochodziło do gwałtownego spadku radioaktywności rejestrowanego przez sondę scyntylicyjną (około 2 cm od guza). Po wykonanej kwadrantektomii łoża pooperacyjna była kontrolowana ręczną sondą scyntylicyjną w celu upewnienia się, że nie pozostawiono tkanki wykazującej radioaktywność. Jeśli wykazano resztkowy sygnał, poszerzano wycięcie o daną część gruczołu. Miejsce po wyciętym guzie zaznaczano umieszczając klips na powięzi mięśnia piersiowego.

Marginesy wyciętego fragmentu piersi odpowiednio oznaczano w sposób ustalony z Zakładem Patologii za pomocą nitki i ewentualnie klipsów metalowych (tzw. MOP: 1 nitka -1 klips na brzegu mostkowym (M), 2 nitki-2 klipsy na brzegu obojczykowym (O), 3 nitki-3 klipsy na brzegu pachowym (P), bez oznaczenia- brzeg dolny preparatu) (rycina 32).



Rycina 32. Oznakowanie preparatu operacyjnego nitkami i klipsami

W przypadku zmiany uwidocznionej przedoperacyjnie w obrazach mammograficznych wykonywano radiogram śródoperacyjny preparatu celem potwierdzenia jej obecności w wyciętym materiale.



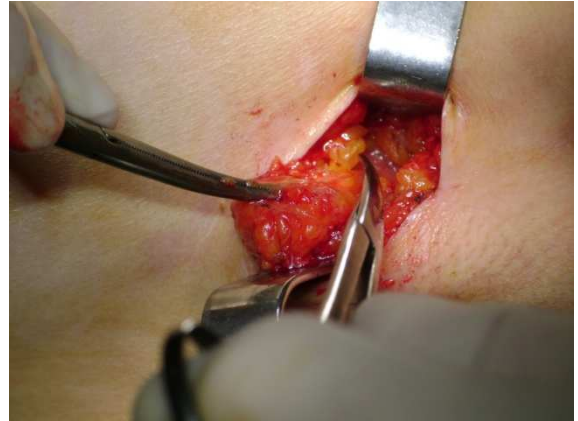
Rycina 33. Radiogram śródoperacyjny wyciętego preparatu piersi.

Jeśli rozpoznanie choroby nie było ustalone przed operacją, oznakowany preparat przekazywano do badania histopatologicznego śródoperacyjnego, gdzie weryfikowano diagnozę oraz oceniano marginesy wolne od nowotworu. W przypadku uzyskania informacji o niepewnym albo zbyt małym marginesie wykonywano natychmiastową radykalizację odpowiedniego obszaru piersi. Za wystarczający uznawany był margines co najmniej 5 mm oraz każdy wolny od strony mięśnia piersiowego i/lub skóry.



Rycina 34. Makroskopowe badanie histopatologiczne guza

U pacjentek z potwierdzonym rakiem piersi w badaniu przedoperacyjnym bądź śródoperacyjnym w czasie tej samej operacji wykonywano biopsję węzła(ów) wartowniczego(ych) (rycina 35). Używając do ich lokalizacji ręcznej sondy scyntylicyjnej w znakomitej większości przypadków odnajdowano je w dole pachowym.



Rycina 35. Biopsja węzła wartowiczego

Po biopsji węzła(ów) wartowiczego(ych) przesyłano go (je) do śródoperacyjnej oceny histopatologicznej. Jeśli w badaniu doraźnym potwierdzono przerzuty do SNL, u tych pacjentek wykonywano jednoczasową limfadenektomię pachową.

Wszystkie rany pooperacyjne piersi zostały zeszyte z wykorzystaniem technik onkoplastycznych celem uzyskania zadowalającego efektu kosmetycznego.

3.3 Statystyczna prezentacja danych

Specyfika danych nie pozwalała na wprowadzenie porównawczej analizy statystycznej ponieważ analizowano tylko jedną grupę pacjentów.

Oceny metody SNOLL – wyznaczenie czułości, swoistości jak i dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Graphpad InStat 3.06. W celu zbadania zależności analizowanych cech w skali nominalnej zastosowano test niezależności chi-kwadrat przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 8.0 firmy StatSoft. Do prezentacji danych zebranych w tabelach wykorzystano pakiet Microsoft Office - Excel.

4.WYNIKI

Metodę SNOLL zastosowano u 103 pacjentek z niepalpacyjną podejrzaną zmianą w piersi zakwalifikowanych do leczenia oszczędzającego. Średnia wieku badanych wyniosła 59 lat. U wszystkich chorych przedoperacyjnie rozpoznano raka GP albo zmianę wysoce podejrzaną o złośliwość.

Lokalizację niepalpacyjnych zmian poprzez doguzową podaż radioznacznika w metodzie ROLL wykonano z powodzeniem u wszystkich 103 (100%) badanych. Niewyczuwalne guzy GP dzięki powyższemu wycięto u wszystkich chorych, co daje skuteczność ROLL równą 100%. Spośród 49 pacjentek z nieustaloną przedoperacyjnie diagnozą u 11 chorych w czasie badania śródoperacyjnego rozpoznano zmiany łagodne, a u 38 – raka. Powyższe wyniki potwierdzono badaniem parafinowym histopatologicznym. Ostatecznie u 92 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego.

W tabeli 12 przedstawiono wyniki badania histopatologicznego wyciętych guzów piersi.

Tabela 12. Rozpoznanie histopatologiczne wyciętych zmian piersi

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba	Procent
Zmiany łagodne		
<i>Fibroadenoma</i>	3	27,27%
<i>Mastopathia fibrosocystica</i>	2	18,18%
<i>Adenosis</i>	3	27,27%
<i>Inne</i>	3	27,27%
Zmiany złośliwe		
<i>DCIS</i>	7	6,8%
<i>Ca ductale invasivum</i>	53	51,5%
<i>Ca ductale invasivum et in situ</i>	17	16,5%
<i>Ca lobulare invasivum</i>	4	3,8%
<i>Ca lobulare invasivum et in situ</i>	1	1,0%
<i>Ca tubulare</i>	8	7,8%
<i>Ca mucinosum</i>	2	1,9%
Suma	103	100%

Średnia wielkość wyciętego niepalpacyjnego guza piersi wyniosła 14 mm. W ostatecznym badaniu histopatologicznym najczęściej były to zmiany klasyfikowane jako T1b i T1c według TNM. Zdecydowana większość raków miała stopień złośliwości G1 i G2. Powyższe wyniki zestawiono w tabelach 13 i 14.

Tabela 13. Wielkość wyciętego raka piersi

Wielkość guza wg TNM	Liczba	Procent
1a	3	2,91%
1b	34	33,01%
1c	43	41,75%
2	4	3,88%
Is	6	5,83%
X	2	1,94%
Suma	92	100%

Tabela 14. Stopień złośliwości wyciętego raka piersi

Stopień złośliwości (G)	Liczba	Procent
1	40	38,83%
2	38	36,89%
3	10	9,71%
X	4	3,88%
Suma	92	100%

Średnia wielkość preparatu uzyskanego w czasie kwadrantektomii piersi wyniosła: 8,9 cm (od 5 do 16 cm) x 7,1 cm (od 2 do 12 cm) x 3,1 cm (od 1,5 do 6,4 cm). Radykalne wycięcie niepalpacyjnych zmian przeprowadzono u 90 badanych. Wystarczające marginesy wolne od nowotworu uzyskano u 79 z 92 pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi. 13 pacjentek z powodu nieradykalności wycięcia ocenionego w ostatecznym badaniu histopatologicznym zostało zakwalifikowanych do reoperacji. Skuteczność ROLL przedstawia tabela 15.

Tabela 15. Ocena skuteczności ROLL

	Liczba	Procent
Niepalcacyjne zmiany piersi zlokalizowane (limfoscyntygrafia i/lub sonda scyntylicyjna)	103	100%
Zmiany wycięte	103	100%
Radykalne leczenie chirurgiczne	90	87,38%
Nieradykalne leczenie chirurgiczne	13	12,62%

Komórki nowotworowe w linii cięcia preparatu (margines 0 mm) stwierdzono u 7 pacjentek. Minimalny margines 1 mm rozpoznano u dwóch, 2 mm- u jednej, 3 mm- u jednej, 4 mm- u trzech pacjentek. Pozostałe chore z rakiem piersi miały ocenione minimalne marginesy równe i większe od 5 mm.

Tabela 16. Wielkość średniego minimalnego marginesu wyciętego preparatu po lokalizacji ROLL

Margines	Liczba pacjentów	Procent
Pozytywny (0 mm)	7	7,61%
1-4 mm	7	7,61%
5-10 mm	26	28,26%
Powyżej 10 mm	52	56,52%
Suma	92	100%

Do powtórnej operacji z powodu pozytywnych lub zbyt małych marginesów (1-4 mm) zakwalifikowano 13 pacjentek. W 9 przypadkach poszerzono miejscowe wycięcie piersi, a u 4 chorych, u których ostateczne badanie histopatologiczne ujawniło raka wieloogniskowego, wykonano mastektomię. U większości pacjentek poddanych reoperacji guz złośliwy był sklasyfikowany jako pT1b, pT1c i pT2 według TNM.

Tabela 17. Wielkość raka piersi u pacjentek poddanych drugiej operacji

Wielkość guza wg TNM	Liczba pacjentów	Procent
is	0	0,00%
1a	1	7,69%
1b	6	46,15%
1c	3	23,08%
2	2	15,38%
X	1	7,69%
Suma	13	100,00%

Radioznacznik dla lokalizacji węzła wartowniczego podano śródskórnym nadguzowo u wszystkich 103 pacjentek według opracowanej procedury SNOLL. Do biopsji węzła chłonnego zakwalifikowano 92 chore z rozpoznaniem raka piersi, a u 11 pacjentek ze zmianami łagodnymi od niej odstąpiono. Węzeł wartowniczy zlokalizowano śródoperacyjnie u zdecydowanej (97,8%) większości badanych. W 2 (2,2%) przypadkach nie udało się go odnaleźć i u tych pacjentek wykonano limfadenektomię pachową. U jednej pacjentki limfoscyntygrafia przedoperacyjna ujawniła węzły wartownicze zarówno w dole pachowym jak i przymostkowo. W tej sytuacji wykonano jedynie biopsję węzła chłonnego pachowego. Średnio wycięto do badania śródoperacyjnego 1,7 węzła (minimum 1 węzeł - maksimum 6 węzłów, mediana 2, odchylenie standardowe 0,85).

Tabela 18. Liczba wyciętych węzłów wartowniczych do badania śródoperacyjnego

Ilość węzłów wartowniczych	Liczba pacjentów	Procent
1	45	43,69%
2	33	32,04%
3	13	12,62%
6	1	0,97%
0	11	10,68%
Suma	103	100,00%

Wszystkie węzły wartownicze poddano badaniu śródoperacyjnemu, które rozpoznało przerzuty u 12 pacjentek z rakiem piersi. U tych pacjentek wykonano limfadenektomię pachową w czasie tej samej operacji. Końcowe badanie histopatologiczne potwierdziło powyższe rozpoznanie. Ostatecznie po badaniu parafinowym wszystkich węzłów wartowniczych dodatkowo stwierdzono przerzuty u kolejnych 4 pacjentek. Zostały one zakwalifikowane do powtórnej operacji, w czasie której wykonano limfadenektomię pachową. Czułość metody oceny śródoperacyjnej węzła wartowniczego w powyższym badaniu wyniosła 75%, a specyficzność 100%. Dodatnią wartość predykcyjną oceniono na 100%, a ujemną wartość predykcyjną - na 95%. U żadnej chorej z DCIS w badanej grupie nie rozpoznano przerzutów do węzłów chłonnych. W sumie przerzuty do węzłów wartowniczych stwierdzono u 16 pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi.

Tabela 19. Przerzuty do węzła wartowniczego w zależności od typu histopatologicznego raka.

Rozpoznanie histopatologiczne	Węzeł wartowniczy bez przerzutu		Węzeł wartowniczy z przerzutem		Razem	
DCIS	7	8,05%	0	0,00%	7	6,80%
rak inwazyjny cewkowy	8	9,20%	0	0,00%	8	7,77%
rak inwazyjny przewodowy	42	48,28%	11	68,75%	53	51,46%
rak inwazyjny przewodowy i in situ	14	16,09%	3	18,75%	17	16,50%
rak inwazyjny śluzowy	2	2,30%	0	0,00%	2	1,94%
rak inwazyjny zrazikowy	2	2,30%	2	12,50%	4	3,88%
rak inwazyjny zrazikowy i in situ	1	1,15%	0	0,00%	1	0,97%
Suma	76	100,00%	16	100,00%	92	100,00%

W powyższym badaniu reoperacje były konieczne łącznie u 17 (18%) z 92 pacjentek. Przyczyną była albo nieradykalność wycięcia zmiany pierwotnej piersi albo wykrycie przerzutów w węźle wartowniczym w ostatecznym badaniu histopatologicznym.

Tabela 20. Reoperacje u pacjentek poddanych SNOLL w zależności od wielkości guza

Wielkość raka inwazyjnego (pT)	Liczba pacjentów	Liczba reoperacji dotyczących piersi	Liczba reoperacji dotyczących dołu pachowego	Całkowita liczba pacjentów wykonana operacją (%)	liczba z drugą
pT1a	3	1	0	1 (33%)	
pT1b	34	6	0	6 (18 %)	
pT1c	43	3	4	7 (16%)	
pT2	4	2	0	2 (50%)	
pTx	2	1	0	1 (50%)	

Odsetek powodzeń metody SNOLL w przedstawianym badaniu wyniósł 83,5%. Oznacza to, że u 75 (83,5%) chorych przeprowadzono radykalne leczenie niepalpacyjnego raka piersi w czasie jednej pierwotnej operacji.

5. DYSKUSJA

Ostatnie dziesięciolecia przyniosły nagły wzrost wykrytych wczesnych niepalpacyjnych guzów piersi. Stało się to możliwe dzięki wprowadzeniu coraz lepszej aparatury i techniki w dziedzinie obrazowania gruczołu piersiowego, ale przede wszystkim programom przesiewowym w kierunku raka piersi. Przyjmuje się, że obecnie niewyczuwalne tzw. subkliniczne raki piersi stanowią około 30 % wszystkich wykrytych zmian [80,120]. Wraz ze zmniejszeniem się rozmiarów rozpoznanych nowotworów gruczołu piersiowego zmniejsza się również ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Biopsja węzła wartowniczego stała się w takich przypadkach cenną alternatywą w stosunku do limfadenektomii pachowej i uznana jest obecnie za standard postępowania we wczesnym raku piersi [45,63,69,143]. Sytuacja, kiedy to coraz częściej rozpoznawany jest niepalpacyjny rak piersi oraz akceptacja procedury biopsji węzła wartowniczego, stanowi problem, przed którym postawiony jest dziś chirurg onkolog. Kluczową sprawą w leczeniu wczesnego raka gruczołu piersiowego jest jego precyzyjne wycięcie z właściwym marginesem tkanek zdrowych w celu przede wszystkim wyleczenia, ale także zmniejszenia ryzyka reoperacji czy wystąpienia wznowy u pacjentki. Poszukuje się więc wiarygodnych i łatwych w użyciu metod, pozwalających na precyzyjną lokalizację i resekcję niewyczuwalnych nowotworów gruczołu piersiowego czy też zmian wysoce podejrzanych o złośliwość z jednoczesną biopsją węzła wartownika [120].

Wprowadzona od niedawna technika SNOLL wydaje się być jak najbardziej odpowiednią do wykorzystania u pacjentów z wczesnym niepalpacyjnym rakiem piersi. Niniejsza praca przedstawia sposób jej wykonania oraz przydatność i skuteczność jej zastosowania u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia oszczędzającego pierś.

5.1 Niepalpacyjna zmiana w gruczole piersiowym

Obecnie najpowszechniejszą metodą lokalizacyjną niewyczuwalnych zmian piersi jest metoda igłowa (ang. *wire-guided localization WGL*) inaczej zwana metodą „kotwiczki”. Polega ona na tym, że specjalny drut wprowadza się do guza lub

podejrzanego obszaru w gruczole piersiowym dużą dokładnością pod kontrolą stereotaktycznej mammografii, ultrasonografii albo też rezonansu magnetycznego. Taka lokalizacja przedoperacyjna pozwala w znakomitej większości przypadków (nawet do 100%) na wycięcie niepalpacyjnej zmiany [50,51,67,74,128]. Technika ta jest jednak obciążona kilkoma istotnymi wadami i niedogodnościami. Podczas zastosowania kotwiczek, mimo wycięcia zmiany w całości, występuje istotnie duża ilość pozytywnych marginesów w preparacie w ostatecznym badaniu histopatologicznym. Odsetek pacjentów wymagających reoperacji z tego powodu wynosi od 18 do 59% [47,61,63,113]. Wyprowadzona nad skórę końcówka igły, która stanowi „przewodnik” dla operatora nierzadko znajduje się w miejscu oddalonym od zmiany i niekorzystnym dla wykonywanego cięcia chirurgicznego, także ze względów kosmetycznych [46]. Aby dotrzeć do zaznaczonej kotwicą zmiany wycina się także zdrowe tkanki leżące na jej przebiegu, niepotrzebnie poszerzając rozległość wycięcia i powodując jednocześnie większy uraz i defekt kosmetyczny [120]. Zdarzyć się może, że podczas operacji dojdzie do przecięcia cienkiego drutu [52], przez co po pierwsze traci się możliwość kontrolowanego wycięcia zmiany, a po drugie pozostawia się ten fragment jako „ciało obce” w gruczole piersiowym, gdyż najczęściej nie udaje się go odnaleźć [47]. Ponieważ końcówka prawidłowo założonej igły wystaje ponad skórę piersi pacjentki istnieje większe ryzyko przemieszczenia drutu czy też podczas kontrolnej mammografii po zabiegu lokalizacyjnym, czy to wskutek ruchów kończyną górną chorej, czy w czasie transportu na salę operacyjną. Wszystko to wymusza potrzebę wykonania tej procedury bezpośrednio przed biopsją wycinającą, co dodatkowo pociąga za sobą odpowiednie zsynchronizowanie pracy radiologa i planu operacyjnego chirurga, stanowiąc istotne wyzwanie logistyczne [47,63,120]. Wspomniana możliwość przemieszczenia się kotwiczki w gruczole piersiowym, szczególnie o budowie tłuszczowej, sprawia, że w takim przypadku nie udaje się wyciąć wcześniej zaznaczonej zmiany, bądź usuwa się ją nieradykalnie. To naraża pacjentkę na niepotrzebne poszerzenie wycięcia lub też na ponowną operację. Sama procedura wprowadzenia igły do piersi jest dla pacjentki nieprzyjemna i często bolesna, a także przysparzająca stres, gdyż przeprowadzana jest bezpośrednio przed operacją. W piersi gruczołowej jest pewna trudność z właściwym umiejscowieniem igły, a w przypadku jej

niewłaściwego założenia nie można skorygować położenia z uwagi na ryzyko krwawienia [80,131]. W rzadkich przypadkach może dojść do powstania odmy opłucnej [136] albo też zranienia personelu medycznego czy to w czasie zakładania igły, ukierunkowanego nią wycięcia czy też w czasie oceny histopatologicznej preparatu [97].

Radioizotopowa metoda lokalizacji niepalpacyjnych zmian w piersi czyli technika ROLL pozwala na uniknięcie większości z wymienionych powyżej problemów związanych z „kotwiczka”. ROLL po raz pierwszy wprowadzono jako alternatywę do używanej wówczas lokalizacji igłowej w Europejskim Instytucie Onkologii (wł. *Instituto Europeo di Oncologia, IEO*) w Mediolanie w 1996 roku [26]. Wkrótce potem połączono ją z metodą lokalizacji węzła wartowniczego tworząc procedurę zwaną SNOLL (*Sentinel Node and Occult Lesion Localization*), która jest obecnie rutynowo stosowana w IEO. Jak wcześniej opisano, zasadą metody jest wstrzyknięcie niewielkiej ilości radioizotopu do niepalpacyjnej zmiany w piersi. Owo „ognisko” radioaktywności stanowi znacznik niewyczuwalnego guza, który w czasie operacji odnajdywany jest przy pomocy sondy scyntylicyjnej, a następnie wycięty w całości [138]. Analiza doniesień literatury medycznej pozwala stwierdzić, że pomimo wielu zalet tej metody, nie jest ona jeszcze powszechnie wykorzystywana w światowych ośrodkach zajmujących się leczeniem raka piersi [63,120,138]. Nadal za standard uznawana jest lokalizacja igłowa, która ostatnio została porównana w kilku badaniach z najnowszą techniką ROLL [80,84,88,97,115,131,138,140]. Oceniona w nich została dokładność lokalizacji niepalpacyjnej zmiany piersi, czas procedury lokalizacyjnej, ilość radykalnych wycięć, liczbę zajętych nowotworowo marginesów preparatów i związaną z tym ilość reoperacji, średnią wielkość i wagę wyciętych preparatów, efekt kosmetyczny, tolerancję pacjentów poddanych obu procedurom, a także koszty obu metod. Thind i wsp. w swoim badaniu porównał dwie grupy chorych liczące po 70 osób każda, u których niepalpacyjne zmiany w piersi zlokalizowano odpowiednio radioizotopem i kotwiczka. U wszystkich pacjentek udało się zlokalizować zaznaczone w obu metodach zmiany. W grupie pacjentek z ROLL uzyskał radykalność wycięcia zmiany w 84%, a tylko 60 %- w metodzie igłowej. Czas samej procedury lokalizacyjnej był o prawie połowę krótszy w ROLL (średnio 6 min) w stosunku do założenia igły (średnio 15 min). Efekt

kosmetyczny po operacji oceniony został przez pacjentki z grupy ROLL jako bardzo dobry w 73% i dobry w 27%, natomiast z grupy WGL odpowiednio 54% i 46%, co podnosi wartość metody radioizotopowej i w tym aspekcie. Jeśli chodzi o koszty to w analizie Thind'a droższą procedurą wydaje się być ROLL (koszt sondy scyntylicyjnej, znacznika radioizotopowego), chociaż jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że dzięki lepszej centralizacji zmiany w preparacie w tej metodzie liczba reoperacji jest znamienne mniejsza, to w ostatecznej kalkulacji wartość obu technik wydaje się być co najmniej porównywalna [131].

W prezentowanym badaniu nie przeprowadzono porównania metody ROLL i WGL z kilku względów. Przede wszystkim dlatego, że kotwiczki nie były powszechnie stosowane w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Ponadto, opublikowane randomizowane badania porównawcze obu metod w większości przekonują o wyższości SNOLL, m.in. jako techniki precyzyjniejszej, szybszej, prostszej czy znacznie lepiej tolerowanej przez pacjentkę. Uznanie tej metody za standardową we wiodącym światowym ośrodku leczenia raka piersi jakim jest Europejski Instytut Onkologii w Mediolanie tym bardziej przekonuje do jej zaadoptowania. Jak podkreślił Ramesh i wsp [114] w sytuacji, gdy zalety jednej metody przewyższają inną nie wydaje się być etyczne dalsze przeprowadzanie badań randomizowanych czy analiz.

W przedstawionej przeze mnie metodzie ROLL radiokoloid był podawany do niewyczuwalnej zmiany w piersi zawsze pod kontrolą USG. Wydaje się to być najszybszym a zarazem dokładnym sposobem, ponieważ w czasie rzeczywistym można potwierdzić umiejscowienie igły w zmianie co przy współpracy radiologa przebiega bardzo sprawnie, a także podaż doguzową znacznika, która uwidacznia się jako zmiana echogeniczności na ekranie ultrasonografu. Założenie igły do zmiany w piersi, szczególnie pod kontrolą stereotaktycznej mammografii jest czasochłonne choćby z uwagi na właściwe ustawienie piersi pacjentki, konieczność wykonania kontrolnych zdjęć w trakcie czy też po tym zabiegu i ewentualnym zapobiegawczym unieruchomieniu kończyny górnej. Nadeem i wsp. w swoim badaniu porównawczym obu metod potwierdził krótszy o połowę czas przedoperacyjnej procedury lokalizacyjnej ROLL. Dodatkowo ocenił wielkość i objętość wyciętych preparatów po

lokalizacji igłowej i radioizotopowej, które nie różniły się zasadniczo między sobą. Aż u 43% pacjentek, u których zmiana w piersi została zlokalizowana przy pomocy igły minimalny margines preparatu oceniono na poniżej 1 mm, natomiast w grupie ROLL ten odsetek wyniósł 17%. Z tym związana jest też nieco większa objętość wyciętych zdrowych tkanek u chorych z założoną kotwicą i nieco gorszy efekt kosmetyczny po operacji [96]. Jansen i wsp. zwrócił uwagę, że w przypadku kiedy wraz z niepalpacyjną zmianą w piersi trzeba wykonać jednoczesną biopsję węzła wartowniczego, wcześniejsze wprowadzenie kotwiczki do piersi istotnie utrudnia jego uwidocznienie, co przy lokalizacji guza piersi przy pomocy radioizotopu nie ma znaczenia [57]. Inne badania porównawcze w ocenie radykalności wyciętego preparatu podkreślają większą dokładność techniki ROLL. Podają one od 11 do 30% reoperacji z powodu pozytywnych marginesów przy jednoczesnej 95-100% lokalizacji zmiany za pomocą radioznacznika [6,7,90, 118, 158].

W prezentowanym badaniu dzięki lokalizacji ROLL udało się zidentyfikować śródoperacyjnie 100% niewyczuwalnych guzów piersi, a wolny margines powyżej 1 milimetra uzyskano u 92% pacjentek z rakiem piersi. Martinez i wsp. uzyskał całkowite wycięcie guza z wolnymi marginesami u 89,4% pacjentek z grupy ROLL i 82,4% z grupy WGL [84]. Zgajnar i wsp. uzyskał wolne marginesy u 70% dzięki zastosowaniu ROLL i 46% -przy założonej igle [158]. W badaniu Ronka zajęte lub bardzo małe marginesy preparatu odnotowano u 10% pacjentek z ROLL, a u 70% wynosiły one co najmniej 10 mm. Dla porównania dzięki lokalizacji radioizotopowej Gray i wsp. uzyskał margines 1 mm u 75%, a Feggi i wsp. 3mm i większy u 95% operowanych [36, 47, 118]. Wszystkie przytoczone badania wskazują jednoznacznie na większą precyzyjność operacji u pacjentek, u których niewyczuwalne zmiany w piersi były lokalizowane techniką radioizotopową. Taka duża dokładność metody ROLL jest związana z możliwością kontroli granic guza w czasie biopsji wycinającej dzięki ręcznej sondzie scyntylicyjnej, która wykrywa nagły spadek radioaktywności poza zaznaczoną radioizotopem zmianą. Co więcej, łatwo jest sprawdzić czy w łoży po wyciętym guzie nie pozostała tkanka wykazująca radioaktywność, aby upewnić się, że guz został wycięty całkowicie. Taka śródoperacyjna kontrola marginesów jest znacznie trudniejsza w lokalizacji igłowej szczególnie w przypadkach gdy kotwiczka została umieszczona w pewnej nawet

niewielkiej odległości od zmiany, lub gdy uległa ona przemieszczeniu. Wielu autorów podkreśla fakt lepszej centralizacji zmiany w preparacie dzięki metodzie ROLL, co oprócz wspomnianej uzyskiwanej pooperacyjnie mniejszej ilości pozytywnych marginesów, pozwala na zaoszczędzenie niepotrzebnego wycinania tkanek zdrowych [56,77,80,97,131]. Ponadto, możliwość wielokrotnego używania sondy scyntylicyjnej w czasie tumorektomii poprzez przykładanie jej do tkanki pod różnymi kątami daje przestrzenną orientację w lokalizacji guza i dzięki temu zwiększa precyzyjność wycięcia. To ostatnie jest szczególnie istotne z punktu widzenia chirurga, gdyż znacznie ułatwia i skraca operację [120]. Kolejnym atutem ROLL jest fakt, że wycięcie niepalpacyjnego guza piersi lokalizowanego tą techniką może być z powodzeniem wykonane w znieczuleniu miejscowym natomiast po lokalizacji igłowej zabieg odbywa się z reguły w znieczuleniu ogólnym, co może dodatkowo przedłużać okres hospitalizacji [90]. Van Esser i wsp. analizując wielośrodkowe randomizowane badanie zwraca także uwagę na aspekt ekonomiczny obu metod. Jak dotąd, żadne publikowane dotychczas prace nie oceniły ich kosztów. Biorąc pod uwagę jedynie radykalność wycięcia zmiany w czasie pierwszego zabiegu i opierając się na aktualnej literaturze, zastosowanie metody ROLL w 15% zmniejsza ilość reoperacji, co już w ten sposób przekłada się na istotne zaoszczędzenie wydatków na leczenie [140]. Analizując wyniki własnego badania, można potwierdzić, że ROLL wykazuje dużą czułość metody dla lokalizacji i następnego radykalnego wycięcia niewyczuwalnych raków piersi.

Dyskusyjną kwestią dotyczącą metody SNOLL jest ilość używanych radioznaczników celem lokalizacji niewyczuwalnego guza oraz jednocześnie węzła wartowniczego. W metodzie SNOLL w Wielkopolskim Centrum Onkologii została wykorzystana oryginalna technika dwóch radioznaczników. Uzyskane wyniki pozwalają potwierdzić wysoką skuteczność i łatwość „podwójnej” metody, podkreślaną przez jej twórców z IEO w Mediolanie. Użycie dużej cząsteczki nośnika jakim jest Maasol znakowany ^{99m}Tc podanej bezpośrednio do zmiany w procedurze ROLL daje pewność, że pozostanie on w tym miejscu aż do zaniku radioaktywności a nie przemieści się do okolicznych tkanek, mogąc utrudniać tym samym lokalizację i granice „hot spot” w czasie operacji [27,81,120]. Natomiast podkreśla się, że skuteczność lokalizacji węzła wartowniczego jest proporcjonalnie większa jeśli zastosuje się

mniejszą cząsteczkę nośnika np. nanocolloidu [140]. Stąd też wydaje się logicznym wykorzystanie dwóch rodzajów radioznaczników. Jednakże wraz z adaptowaniem metody SNOLL przez poszczególne ośrodki onkologiczne, zaczęły one wprowadzać własne modyfikacje, których celem było uproszczenie procedury. W przedstawionym badaniu, stosując dwa znaczniki uzyskano 100% powodzeń w lokalizacji niepalpacyjnego guza piersi oraz 97% w lokalizacji węzła wartowniczego. Inni autorzy, którzy użyli dwóch znaczników przedstawili także bardzo dobre wyniki. Monti w swoim badaniu na dużej 959-osobowej grupie pacjentów uzyskała 99,6% skuteczność w wycięciu guza oraz 99,9% w identyfikacji i biopsji węzła wartowniczego, a De Cicco - odpowiednio 95% i 90%. [27,90].

W kilku opublikowanych pracach przedstawiono zastosowanie tylko jednego radioznacznika do identyfikacji zarówno niepalpacyjnego guza piersi jak i węzła wartowniczego. Feggi i wsp. użył w tym celu Nanocollu o cząsteczce <80 nm znakowanego ^{99m}Technelem w objętości 0,3-0,4 ml. W przeddzień operacji połowa dawki została wstrzyknięta doguzowo, a połowa powierzchownie, ale w bliskości guza. W grupie 73 pacjentów z przedoperacyjnie rozpoznany rakiem piersi poddanych badaniu u wszystkich zlokalizowano i wycięto niepalpacyjne guzy piersi. Lokalizację węzła wartowniczego uzyskano u 71 chorych albo w przedoperacyjnie wykonanej limfoscyntygrafii albo przy użyciu sondy scyntylicyjnej w czasie operacji. U 2 pacjentów radioznacznik najprawdopodobniej nie przedostał się z miejsca wstrzyknięcia do dróg chłonnych i nie udało się zidentyfikować węzła wartowniczego. Limfoscyntygrafia przedoperacyjna uwidoczniała w 52 przypadkach węzeł wartowniczy w dole pachowym, w 9- przymostkowo a w 8- zarówno w dole pachowym jak i przymostkowo. Wszystkie zlokalizowane węzły wartownicze (za wyjątkiem 4 przymostkowych) zostały wycięte do badania histopatologicznego. Autor podkreślił, że podczas użycia jednego radioznacznika nie występuje istotny problem w zlokalizowaniu zmiany w piersi, gdyż jedynie niewielka ilość Nanocollu migruje drogami chłonnymi do węzła chłonnego, a znakomita większość pozostaje w miejscu pierwotnego wstrzyknięcia (w stosunku około 1:100). W przeprowadzonym badaniu uzyskano 100% resekcyjności niepalpacyjnych zmian piersi oraz 97% skuteczności w lokalizacji węzłów wartowniczych [36]. Podobnie zadowalające rezultaty z użycia jednego radioznacznika

uzyskał Tanis i wsp, który w swoim badaniu wstrzykiwał radiokoloid w całości doguzowo. W wynikach podał identyfikację węzła wartowniczego u 97% chorych, natomiast całkowite wycięcie niepalpacyjnego guza piersi z zadowalającym marginesem tkanek zdrowych jedynie u 87% pacjentek. Zadziwiająco wysoki odsetek (43%) zlokalizowanych węzłów wartowniczych poza dołem pachowym w tym badaniu był wiązany przez autora ze śródmiąższowym podaniem znacznika, skąd naczynia chłonne penetrować mogą także do węzłów międzymięśniowych i dalej do węzłów wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej [129]. Użycie jednego radioznacznika, którego nośnikiem z kolei był dekstran (o cząsteczce 2-4 nm) przedstawił Barros i wsp. Osiągnął on podobne rezultaty, to jest 97,4% identyfikacji węzła wartowniczego oraz 100% resekcyjności zmian niepalpacyjnych [7]. Z kolei Besic i wsp. podaje lokalizację niepalpacyjnego guza piersi u 99%, uzyskanie „wolnych” marginesów u 82%, natomiast identyfikację węzła wartowniczego u 93% chorych pomimo dodatkowego zastosowania barwnika (*blue dye*) [9]. W pracy Lavoue i wsp. jeden znacznik radioizotopowy został podany w 2 iniekcjach każda po 0,2 ml odpowiednio nad guz oraz poniżej guza w jego bezpośredniej bliskości. Mimo to w porównaniu z badaniami innych autorów, wyniki nie były istotnie różne: wycięcie niepalpacyjnych zmian z wystarczającymi marginesami u 85% chorych, natomiast lokalizacja węzła wartowniczego u 90% chorych [75]. Do zalet metody jednego radioznacznika należy niewątpliwie poprawa komfortu pacjentki (tylko jedna iniekcja) oraz obniżenie kosztów metody (tylko jeden nośnik albuminowy). Atutem jest też fakt, że w przypadku pacjentek o nieustalonym rozpoznaniu przedoperacyjnym, jest on wystarczający w większości przypadków, aby dokonać biopsji węzła wartowniczego jeśli w czasie operacji zostanie rozpoznany rak. Wyniki podawane przez autorów badań, mimo iż jak dotychczas w niewielkiej liczbie, są również zadowalające, co może zachęcać do wprowadzenia takiej modyfikacji SNOLL w przyszłości [36,75,118,129].

Ze względów technicznych związanych z ograniczonym dostępem do stereotaktycznej mammografii, warunkiem zakwalifikowania pacjentek do metody SNOLL w niniejszym badaniu było uwidocznienie niepalpacyjnej zmiany piersi na obrazie ultrasonograficznym. Jednak nie wszystkie nieprawidłowości wykryte w mammografii mogą być uwidocznione w ultrasonografii np. mikrozwapnienia, które są

jednym z podstawowych, a czasem jedynym objawem w obrazie radiologicznym, nie są rozpoznawalne w trakcie USG w stopniu pozwalającym na wyciągnięcie wniosków diagnostycznych. Należy w tym miejscu odnotować fakt, że na wiarygodność badania wpływa także jakość aparatu, na którym jest ono wykonywane, ale przede wszystkim doświadczenie osoby badającej. U części pacjentek w analizowanej grupie mimo obrazu mammograficznego klasyfikowanego jako BI-RADS 4/5 nie uwidoczniono nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym (np. w przypadku małego skupiska mikrozwapnień). Pacjentki te zostały poddane diagnostycznej biopsji mammotomicznej stereotaktycznej, która pozwoliła na ustalenie rozpoznania raka. Aby umożliwić zastosowanie techniki ROLL w przypadku pacjentek, u których istniało podejrzenie raka w obrazach radiologicznych, w loży po wykonanej biopsji mammotomicznej pozostawiono specjalny znacznik tkankowy. Dzięki temu oznakowane w ten sposób miejsce po BM mogło być widoczne w obrazie USG przez okres 4 tygodni od zabiegu jako zmiana hypoechogenna. U pacjentek wymagających dalszego leczenia operacyjnego po rozpoznaniu histopatologicznym raka, radiokoloid wstrzykiwano pod kontrolą USG odszukując pozostawiony w piersi marker. W większości opublikowanych artykułów na temat ROLL wykorzystywane były dwa sposoby podaży znaczników do niepalpacyjnego guza piersi - pod kontrolą stereotaktycznej mammografii oraz pod kontrolą USG, w zależności od indywidualnych wskazań i wyników badań obrazowych [6,7,9,27,36,80,90,120]. Autorzy prac podkreślali jednak, że w przypadku zmian widocznych zarówno w obrazie mammograficznym jak i ultrasonograficznym preferowanym było wstrzyknięcie radioznacznika pod kontrolą USG. Ten wybór uzasadniony był większym komfortem, przede wszystkim dla pacjentki, krótszym czasem samej procedury [9], ale głównie większą precyzyjnością [90] (uwidocznienie igły w guzie w czasie rzeczywistym) i jednoczasową kontrolą dokładności podaży radiokoloidu (zmiana echogeniczności w miejscu zmiany w chwili wstrzykiwania roztworu). Dlatego też sposób przyjęty w przedstawionym badaniu wydaje się być optymalny. Należy w tym miejscu podkreślić, iż kluczowa dla właściwego wycięcia guza jest precyzyjna podaż radioznacznika do zmiany, co zależy w dużym stopniu od dobrej współpracy między odpowiednio przeszkolonym radiologiem i chirurgiem.

W przedstawionej metodzie SNOLL 48 % pacjentek kwalifikowanych do operacji nie miało ustalonej pewnej diagnozy przedoperacyjnej. Przyczyn należy upatrywać m. in. w tym, że w przypadku małych guzów uzyskanie rozpoznania cytologicznego czy histopatologicznego jest trudniejsze, na co ma także wpływ sama lokalizacja zmiany, budowa piersi itp. Przy wątpliwościach w badaniu patologicznym przedoperacyjnym i jednoczesnym podejrzeniu raka w badaniach obrazowych, pacjentki były kwalifikowane do śródoperacyjnego badania wyciętego guza. Z uwagi na znikomą szkodliwość procedury iniekcji radioizotopu, u wszystkich pacjentek wykonano procedurę SNOLL i limfoscyntyografię wychodząc z założenia, że jeśli badanie śródoperacyjne wyciętego guza potwierdzi raka, umożliwi ona wykonanie biopsji węzła wartowniczego w czasie tej samej operacji, co jest korzystniejsze dla pacjentki. W przypadku gdy diagnoza raka piersi była postawiona przedoperacyjnie, w pierwszej kolejności w czasie operacji wykonywano biopsję węzła. W czasie kiedy był on oceniany przez patologa, przeprowadzano kwadrantektomię piersi, skracając w ten sposób czas operacji. Jeśli nie udało się ustalić rozpoznania przed operacją, najpierw wycinano guz piersi do badania mikroskopowego śródoperacyjnego, a kiedy stwierdzono raka, w drugiej kolejności przeprowadzano biopsję węzła wartowniczego. Podobny schemat postępowania przedstawiła Monti w swoim badaniu z IEO [90]. Ponieważ wszystkie kwalifikowane do SNOLL pacjentki w przedstawionym badaniu miały co najmniej podejrzenie obecności zmiany złośliwej z założenia wykonano u nich kwadrantektomię. U 49 chorych z niepewną diagnozą przedoperacyjną, w badaniu śródoperacyjnym rozpoznano raka, natomiast u 11 zmiany łagodne, co potwierdzone zostało ostatecznym badaniem histopatologicznym.

W dużym badaniu przeprowadzonym przez Ferreiro i wsp. przedstawiono wyniki z 1490 wyciętych niepalpacyjnych guzów piersi, które poddano śródoperacyjnej ocenie metodą „skrawków mrożonych”. Dokładność rozpoznania wyniosła 97,7%, u 5,2% diagnoza różniła się od badania końcowego parafinowego. Nie odnotowano wyników fałszywie-pozytywnych, a otrzymano jedynie 0,5% fałszywie-negatywnych. Wszystko to pozwoliło na stwierdzenie, że badanie śródoperacyjne metodą „skrawków mrożonych” pozwala na postawienie dokładnej i wiarygodnej diagnozy [38]. W wielu ośrodkach dąży się jednak do tego, aby nie oceniać w badaniu śródoperacyjnym guzów o średnicy

poniżej 10 mm [26,36,75,120]. Pomimo małego odsetka wyników fałszywie negatywnych, podawana jest istotnie mniejsza dokładność metody skrawków mrożonych w ocenie małych zmian. Ponadto istnieje możliwość uszkodzenia badanego śródoperacyjnie preparatu, skutkująca czasami pozostawieniem niewystarczającej jego części do pełnej oceny histopatologicznej. Dlatego sugeruje się unikanie badania śródoperacyjnego „czystych” mikrozwapniej lub guzów o średnicy 5 mm i mniejszych [133]. Alternatywnie część patologów wykonuje „imprint” cytologiczny [9]. Obecnie jednak coraz częściej wykrywane w badaniach skryningowych zmiany w piersi są nierzadko kilkumilimetrowe. Badanie śródoperacyjne w przypadku niediagnostycznej biopsji przedoperacyjnej takich zmian jest potrzebne, gdyż unika się wówczas niepotrzebnego wycięcia węzła wartowniczego w przypadku stwierdzenia zmiany łagodnej albo wykonuje się obie procedury (wycięcie guza oraz biopsja wartownika) w czasie jednego zabiegu przy rozpoznaniu raka [36,90]. Mimo to, obecnie postuluje się, aby uzyskać rozpoznanie choroby przedoperacyjnie u jak największej liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego, z preferencją wykonywania biopsji gruboigłowej, różnicującej raka in situ od raka inwazyjnego [62].

Oczywistym jest, że głównym celem chirurgicznego miejscowego leczenia raka piersi jest jego wycięcie z marginesem tkanek zdrowych. Nie zrealizowanie tego celu poprzez brak radykalności zabiegu przejawiający się zajętych przez nowotwór marginesami wycięcia, jest najistotniejszym czynnikiem nawrotu miejscowego i niepowodzenia leczenia [42,53,78]. Analizując badania dotyczące radykalności wycięcia niepalpacyjnego raka piersi dzięki ROLL samodzielnie lub w kombinacji z biopsją węzła wartowniczego, uzyskane wyniki wnoszą od 69-95% [138]. Niewątpliwie, ma na to wpływ szereg czynników. Podkreślana jest między innymi tzw. krzywa uczenia, dokładne i monitorowane wstrzyknięcie radiokoloidu do właściwej zmiany przez radiologa czy chirurga, precyzyjne i kontrolowane wycięcie preparatu z uwzględnieniem równych granic nagłego spadku monitorowanej radioaktywności wokół guza (zwykle około 2 cm od guza), doświadczenie patologa w ocenie śródoperacyjnej oraz ostatecznym badaniu parafinowym wyciętego preparatu. Jak dotąd nie było jednego ustalenia określającego minimalny akceptowalny margines tkanek zdrowych w wyciętym preparacie, który byłby respektowany przez wszystkie

oddziały leczące raka piersi. Przyjęte wytyczne nadal różnią się w zależności od ośrodków (margines radykalny mieszczący się zwykle w przedziale od 1 mm do 10 mm). Według najnowszych zaleceń międzynarodowego panelu ekspertów dotyczącego miejscowego leczenia raka piersi z roku 2010, które oparto na prospektywnych randomizowanych badaniach, ustalona została definicja „negatywnych” marginesów. W przypadku raka inwazyjnego - brak komórek nowotworowych w zabarwionym tuszem marginesie preparatu, a w przypadku DCIS- margines 2 mm. Podkreślono jednocześnie, że uzyskanie mniejszych marginesów nie jest bezwzględnym warunkiem, aby przeprowadzić następną mastektomię [62]. W prezentowanej pracy przyjęto, że wystarczającym marginesem dla określenia radykalności wycięcia było 5mm. Dzięki ROLL u 85% badanych pacjentek uzyskano radykalne wycięcie raka. Wynik ten jest porównywalny z badaniami innych autorów [9,27,75,88,97,118,120,129]. Barros i wsp. podaje 100% skuteczność wycięcia niepalpacyjnego guza piersi potwierdzoną radiogramem. Jednocześnie objaśnia, że taki wynik uzyskał dzięki kontroli śródoperacyjnej, ponieważ w czasie pierwotnego wycięcia obecność guza w preparacie została potwierdzona u 89,5% chorych. Natychmiastowe poszerzenia wycięcia z potwierdzeniem usunięcia zmiany w docinanych preparatach skutkowało osiągnięciem wyniku 100%. U części chorych bez jednoznacznego rozpoznania przedoperacyjnego, jeśli guz miał średnicę co najmniej 5 mm, wykonano badanie śródoperacyjne. Rozpoznanie histopatologiczne uzyskano w 96,8% przypadków, przy braku wyników fałszywie dodatnich, oraz z 2,9% wyników fałszywie ujemnych. Dzięki temu u pacjentek ze stwierdzonym rakiem piersi wykonano biopsję węzła wartowniczego w czasie jednego zabiegu i znieczulenia [7]. Metoda radioizotopowa pozwala na uzyskanie ośrodkowości guza w wycinanym preparacie, przez co ryzyko pozostawienia zajętych nowotworem marginesów i wykonanie drugiej operacji jest minimalne [26,90]. Jednakże w większości prezentowanych prac dotyczących ROLL i SNOLL średnio 10-15% chorych zostaje poddanych ponownej operacji ze względu na „pozytywne” marginesy [75,118,140]. Pozytywne marginesy oznaczają obecność komórek guza w linii cięcia operacyjnego preparatu (na krawędzi wyciętej zmiany). Małe marginesy oznaczają obecność komórek nowotworowych pomiędzy krawędzią wyciętego preparatu a granicą guza [123]. Najczęściej małe marginesy opisuje się od 0 do 1-5

mm, zależnie od ośrodka [50,77,105,120,129], przy czym w DCIS są one nieco większe [120]. Część autorów prac dotyczących metody radioizotopowej nie podała szczegółowych danych dotyczących wielkości marginesów, przedstawiając jedynie odsetek wyciętych w całości niepalpacyjnych raków z „właściwymi marginesami” [26,27,80,140]. W naszym badaniu reoperacje z powodu zbyt małych lub zajętych marginesów wykonano u 13 (14%) chorych, przyjmując za graniczny margines 5 mm.

Niewątpliwie na radykalność wycięcia ma wpływ ocena marginesów wyciętego preparatu w czasie operacji. Jeśli niepalpacyjna zmiana widoczna była w obrazie mammograficznym, można potwierdzić jej wycięcie i wnioskować o makroskopowych marginesach na podstawie wykonanego radiogramu śródoperacyjnego. Jednakże wiarygodność takiego badania nie jest zbyt duża. W badaniu Lee i wsp., jedynie w przypadku 79 (63%) ze 125 wyciętych niewyczuwalnych guzów piersi radiogram preparatu pokazał ich całkowite usunięcie, natomiast w przeprowadzonym dodatkowo poszerzeniu wycięcia (docięcie marginesów, mastektomia) u 35 spośród tych chorych znaleziono pozostawione komórki nowotworowe. Odsetek wyników fałszywie ujemnych dla pozostawionego nowotworu wyniósł 44%. Czułość wykonania śródoperacyjnego radiogramu dla oceny radykalności wycięcia (negatywne marginesy) wyniosła 49%, specyficzność 77%, a dokładność badania oceniono na 62%. We wnioskach autorzy stwierdzili, że wykonywana jako jedyne badanie, nie jest to wiarygodna metoda potwierdzenia lub nie pozostawionego w piersi nowotworu po wycięciu niewyczuwalnego raka [76]. Na fakt niskiej czułości tej metody zwrócił uwagę także Graham i wsp, w podobnej pracy, w której u ponad 2/3 przypadków ocenianych śródoperacyjnie w mammografii marginesy wycięcia były zajęte. Przedstawił on dwie przyczyny takiego stanu. Po pierwsze, w pewnych przypadkach (np. rak in situ) nie ma możliwości aby badanie mammograficzne dokładnie określiło obszar zmieniony histopatologicznie przez nowotwór, tym bardziej nie uda się to wykonując radiogram śródoperacyjny. Po drugie, takie badanie pokazuje obraz guza w preparacie jedynie jako dwuwymiarowy, płaski, a więc niepełny, bez możliwości oceny niewidocznego marginesu. Jeśli zatem wycięta zmiana uwidoczniona w radiogramie śródoperacyjnym pokaże, że guz dochodzi do granicy preparatu, to w 95% margines jest zajęty przez nowotwór. Przy właściwym oznakowaniu preparatu można dokonać poszerzenia

wycięcia w wątpliwej okolicy. Dlatego istotna jest i w takich przypadkach dobra współpraca pomiędzy chirurgiem i radiologiem [46]. W pewnych sytuacjach klinicznych, np. kiedy wykonuje się biopsję diagnostyczną skupiska mikrozwapnień, potwierdzenie jego obecności w radiogramie śródoperacyjnym dla tych celów jest wystarczające. Natomiast w leczeniu chirurgicznym niepalpacyjnego raka piersi niezbędna jest wiarygodna informacja o radykalności wycięcia. Obok wykonanego w czasie zdjęcia mammograficznego wyciętego preparatu ważna jest także, a może przede wszystkim ocena śródoperacyjna histopatologiczna jego marginesów [75]. Interesujące badanie porównujące obie śródoperacyjne metody oceny marginesów przedstawił Weber i wsp. Histopatologiczne badanie marginesów na obecność guza metodą „skrawków mrożonych” cechowało się 83,8% dokładnością, 80% czułością oraz 87% specyficznością. Natomiast zarówno dokładność, jak i czułość i specyficzność wykonanego radiogramu preparatu wyniosła 60%, przekonując o większej roli badania patologicznego wyciętej zmiany [151]. Należy wspomnieć, że wykonanie zdjęcia mammograficznego preparatu w czasie operacji np. w przypadku obecności mikrozwapnień, ułatwia patologowi ocenę preparatu sprowadzając jego szczególną uwagę do danego obszaru wyciętej zmiany [116], a więc zwiększa w ten sposób dokładność oceny śródoperacyjnej.

Ocena śródoperacyjna histopatologiczna marginesów może być przeprowadzona w przedstawionej powyżej technice „skrawków mrożonych” albo w cytologicznym „imprincie”. Obie metody cechuje duża dokładność, mimo większego odsetka wyników fałszywie negatywnych podczas oceny cytologicznej. Metoda „skrawków mrożonych” ma jednak zasadniczą przewagę - można tutaj wymierzyć margines od linii cięcia do linii występowania komórek nowotworowych, czego nie uzyska się w ocenie cytologicznej. Drugą zaletą tej metody jest możliwość identyfikacji raka *in situ*. W publikowanych pracach, w których ocena marginesów następowała w końcowym badaniu parafinowym w porównaniu do oceny śródoperacyjnej odsetek ponownych reoperacji był istotnie większy po analizie pooperacyjnej [28]. Camp i wsp. przedstawili dane o częstości reoperacji po badaniu metodą „skrawków mrożonych” porównanego do metody parafinowej, które wyniosły odpowiednio 6,3% i 35,6%, różniące się znacząco [13]. Denner podaje, że dzięki zastosowaniu śródoperacyjnej

histopatologicznej oceny marginesów 16% badanych pacjentów została poddana ponownej operacji z powodu małych lub zajętych marginesów, mimo wycięcia chirurgicznego guza z 2 cm marginesem makroskopowym. Za graniczny uznano margines ≥ 2 mm. Wznowę miejscową odnotowano u 2,1% chorych w okresie 62 miesięcy obserwacji. We wnioskach potwierdzono, że śródoperacyjna ocena patologiczna marginesów pozwala na istotne zmniejszenie konieczności ponownej operacji pacjentów z powodu zajętych marginesów [28]. W wielu innych badaniach podkreśla się rolę metody skrawków mrożonych w ocenie czystości onkologicznej marginesów, której zastosowanie obniżyło ilość ponownych operacji o 20-40%, a przede wszystkim pozwoliło na uzyskanie natychmiastowej radykalności onkologicznej. Roczny odsetek wznowy miejscowej w takich przypadkach może wynieść wg Riedla jedynie 1,2% [116,121,151].

Jakie są zatem czynniki ryzyka występowania pozytywnych marginesów? Pytanie to było przedmiotem wielu debat i prac naukowych. Wśród przyczyn wymienia się: wielkość guza, młodszy wiek, przerzuty do węzłów chłonnych, obecność inwazji w naczyniach chłonnych, obecność EIC (*extensive intraductal component*), DCIS. Ciekawe spostrzeżenia na powyższy temat ujął w swojej pracy Besic. Według niego, większe prawdopodobieństwo uzyskania negatywnych marginesów wystąpi u pacjentek w wieku powyżej 50 roku życia, jeśli waga wyciętego preparatu wyniesie powyżej 50 gram, gdy guz w obrazie radiologicznym będzie miał średnicę równą lub mniejszą od 2 cm, a histopatologicznie rozpoznany rak inwazyjny będzie przewodowy [9]. Sarlos i wsp. podaje z kolei większy odsetek „zajętych” marginesów u pacjentek z rozpoznaniem DCIS (35%) w porównaniu do chorych z rakiem inwazyjnym (20%). Powyższy wynik mogą tłumaczyć przyjęte w badaniu kryteria: akceptowalny margines dla raka in situ 10 mm, a dla raka inwazyjnego 1 mm. We wnioskach autorzy deklarują wycinanie preparatu z większymi marginesami w przypadku DCIS [120]. W większości ośrodków mających doświadczenie w zastosowaniu techniki SNOLL uzyskano radykalne wycięcie u ponad 90% chorych, co znacznie zredukowało ilość późniejszych reoperacji [27,36,63,138]. Pomimo tego, wciąż nie jest jasne czy uzyskanie radykalności wycięcia zmniejszy odsetek wznowy miejscowej. W badaniu Ramesha wznowa po wycięciu inwazyjnego raka i zastosowaniu techniki ROLL w okresie 33 miesięcy obserwacji

wystąpiła u 1,98% chorych [114]. Wiadomo na pewno, że kategorycznie nie akceptowalne jest pozostawienie komórek nowotworowych w linii cięcia preparatu. Dlatego należy posiłkować się wszelkimi dostępnymi metodami oraz wprowadzać nowe, które pozwalają na uzyskanie całkowitej pewności o radykalności przeprowadzonego zabiegu [123]. Jedną z pomocnych w tym aspekcie jest niewątpliwie omawiana metoda SNOLL.

5. 2. Węzeł wartowniczy

Jakkolwiek doguzowa podaż radiokoloidu do niepalpacyjnego guza piersi w metodzie ROLL jest bezdyskusyjna, o tyle miejsce iniekcji dla identyfikacji węzła wartowniczego różni się w zależności od doświadczeń ośrodków stosujących tę metodę. Jak dotąd nie ustalono jednego optymalnego miejsca dla podażi radioznacznika, co potwierdza duża ilość raportów porównujących różne sposoby podejścia do tematu [15]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej z 2007 roku możliwa jest zarówno iniekcja podskórna nad guzem (zalecana w większości przypadków), jak i okołoguzowa (w głębiej położonych guzach) a także okołootoczkowa (głównie w przypadku guzów położonych obwodowo w ognie Spence'a). Natomiast podaż doguzowa celem identyfikacji SN nie jest polecana [11]. W przedstawionej metodzie SNOLL zastosowano zasadę pojedynczej iniekcji śródskórno-podskórnej nad guzem lub w nielicznych przypadkach DCIS – okołootoczkowej. Pozwoliło to uzyskać odsetek 97% identyfikacji węzła wartowniczego. Ten wybór miejsca iniekcji oparto na licznych badaniach, które wykazały największą skuteczność metody przy podażi podskórnej radiokoloidu. Nie używano dodatkowo barwnika niebieskiego opierając się na wieloletnim doświadczeniu oddziału w procedurze biopsji węzła wartowniczego oraz publikowanych artykułach i praktyce wiodących w tym temacie ośrodków onkologicznych m.in. Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie.

Interesujące badanie porównujące miejsca iniekcji dla identyfikacji węzła wartowniczego przedstawił De Cicco i wsp. 227 pacjentek poddanych procedurze SNOLL zostało przydzielonych do trzech grup, różniących się sposobem podażi

nanocolloidu. W grupie I podano MAA doguzowo i NC okołoguzowo, w grupie II -MAA doguzowo i NC podskórnio, natomiast w grupie III jedynie NC doguzowo. W wynikach dotyczących wszystkich pacjentek węzeł wartowniczy uwidoczniło u 205 z 227 chorych (90,3%). U 12/62 (19,4%) pacjentek z grupy I oraz 9/79 (11,4%) pacjentek z grupy III nie udało się zidentyfikować węzła wartowniczego, natomiast aż u 85/86 (98,8%) pacjentek z grupy II ($P < 0,001$) został on zlokalizowany [27]. Ten wynik podkreśla znacznie wyższą skuteczność metody, jeśli nanokoloid zostanie podany podskórnio. Opierając się na powyższym badaniu, Sarlos i wsp. przedstawili własne rezultaty wykonując jednocześnie ROLL oraz lokalizację węzła wartowniczego u 72 pacjentek. Po iniekcji podskórnej udało się zidentyfikować węzeł wartowniczy u 98,6% chorych, co potwierdza, że ta droga podania nanokoloidu jest najkorzystniejsza [120]. Najwyższą skuteczność w identyfikacji węzła wartowniczego przy drodze śródskórnej podaży radioznacznika potwierdza duże wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w 2001. Na grupie 2206 chorych z wczesnym rakiem piersi, porównano iniekcję okołoguzową, podskórną i śródskórną uzyskując procent identyfikacji węzła wartowniczego odpowiednio 89,9%, 95,3% i 98,0%. U większości pacjentek podano dodatkowo niebieski barwnik w okolicę guza. Odsetek wyników fałszywie negatywnych nie różnił się statystycznie pomiędzy różnymi technikami, w przypadku iniekcji śródskórnej był on najmniejszy i wyniósł 6,5%. Dodatkowymi zaletami tego sposobu iniekcji jest krótki czas przemieszczenia się radioznacznika z miejsca podania do dołu pachowego, co pozwala na biopsję węzła wartowniczego już po 30-60 minutach oraz obiektywnie krótszy okres „krzywej uczenia” chirurgów [87]. Kolejnym argumentem przemawiającym za drogą śródskórną jest praca Mutoramy i wsp., która wykazała lepsze rezultaty tego sposobu w stosunku do podaży podskórnej tj. 100% do 92,7%. W wykonanej imfoscintygrafii węzeł wartowniczy został częściej uwidoczniony po iniekcji śródskórnej (96,7%) niż podskórnej (jedynie 37%). Porównanie drogi okołootoczkowej do okołoguzowej wypadło na korzyść tej pierwszej [95]. Do podobnych wniosków doszedł Pelosi i wsp., który w swoim badaniu wykazał większą skuteczność drogi około otoczkowej przy czym zastosował dodatkowo niebieski barwnik [108]. Inne badanie na dużej 959-osobowej grupie pacjentów leczonych w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie i poddanych procedurze

SNOLL przedstawia imponujący wynik identyfikacji węzła wartowniczego aż w 99,9% przypadków, chociaż w metodyce nie jest sprecyzowane jedno miejsce iniekcji, ale opisana jest podaż NC podskórnie lub okołoguzowo. Podkreślić należy, że badaniu użyto jedynie radiokoloidu, bez zastosowania dodatkowo barwnika niebieskiego i pomimo tego osiągnięto tak wysoki odsetek powodzeń w identyfikacji wartownika [90]. Z kolei Besic i wsp. donoszą, że przy okołoguzowym podaniu radioznacznika odsetek pacjentek, u których zlokalizowano węzeł wartowniczy wyniósł 93%. Autor podkreślił, że na taki wynik mogła mieć wpływ obecność krwiaka po biopsji gruboigłowej lub mammotomicznej u 60% pacjentów z grupy ocenianej, który mógł zaburzyć prawidłowy spływ chłonki [9,110]. Rezultaty przedstawione przez autorów, którzy stosowali iniekcje doguzowe cechowały się niższą czułością detekcji węzła wartowniczego chociaż w przedstawionych przez nich wynikach limfoscyntygrafia ujawniła częstszą lokalizację wartowników poza dołem pachowym tj. w węzłach przymostkowych czy podobojczykowych [27,36,129]. Zgodnie z doniesieniami dotyczącymi limfoscyntygrafii węzłów wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej, aby je uwidocznić konieczne jest głębokie śródmiąższowe podanie radiokoloidu pod guz. Spływ chłonki do węzłów przymostkowych może pojawić się w 65% przypadków raków zlokalizowanych w kwadrantach wewnętrznych, a w ujawnionych przypadkach około 8% z nich jest zajętych przez przerzuty. Przy zastosowaniu iniekcji podskórnej, uwidocznienie węzłów wartowniczych poza dołem pachowym jest rzadkie i wynosi 1-2% [135]. Na ten fakt zwrócono również uwagę w już przytoczonym powyżej badaniu amerykańskim. Autorzy przyjęli pogląd, iż biopsja węzła wartowniczego służy ocenie zaawansowania węzłów chłonnych pachowych, ponieważ od tego głównie zależy podjęcie decyzji dotyczącej leczenia adjuwantowego. W związku z tym według nich nie ma potrzeby wykonywania biopsji węzłów wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej. Uzasadniają to faktem, iż tylko u bardzo nielicznych pacjentów występuje sytuacja, kiedy to węzły chłonne pachowe nie są zmienione przerzutowo przy pozytywnych węzłach chłonnych okolicy przymostkowej, ale liczba takich chorych, na których wpłynęłaby różnica w leczeniu czy wynikach odległych jest znikoma [87]. Pomimo ogromnej ilości prac odnoszących się do tematu ustalenie jednej optymalnej drogi

iniekcji celem identyfikacji węzła wartowniczego we wczesnym raku piersi jest nadal przedmiotem debat i dyskusji.

Interesujące spostrzeżenia odnośnie czynników wpływających na skuteczną lokalizację węzła wartowniczego przedstawił Leppanen i wsp. Według niego znaczącą rolę w powodzeniu metody odgrywa młodszy wiek pacjentek (poniżej 50 roku życia), niskie BMI oraz mała cząsteczka nośnika radioizotopu [79]. Rzeczywiście, w przedstawianym badaniu nie u wszystkich otyłych pacjentek limfoscyntygrafia uwidaczniała węzły wartownicze, a śródoperacyjnie sygnał wykrywany przez sondę scyntylicyjną był często znacznie niższy niż u pozostałych chorych.

Niewątpliwie na wizualizację węzłów wartowniczych w przedstawionej pracy mogła mieć wpływ możliwość wykonywania badania jedynie w pozycji przedniej, bez projekcji bocznej, a to ze względów sprzętowych. Mimo to, u wszystkich analizowanych pacjentek po podaży radioznaczników wykonywano limfoscyntyografię przedoperacyjną. Pozwoliła ona u większości chorych na uwidocznienie węzłów wartowniczych głównie w dole pachowym. U 2 pacjentek ujawnił się sygnał radioaktywności dodatkowo w okolicy przymostkowej. Uważa się, że dzięki limfoscyntygrafii można wnioskować przede wszystkim o ilości węzłów wartowniczych oraz ich lokalizacji, a to stanowi wartościową informację dla chirurga wykonującego operację [83]. Z powyższych względów w znakomitej większości ośrodków wykorzystujących metodę SNOLL wykonuje się rutynowo przedoperacyjną limfoscyntyografię. Jednak, jak zauważa Mc Masters i wsp. to badanie znajduje uzasadnienie głównie w przypadku czerniaka, ponieważ w tej chorobie trudno jest przewidzieć lokalizację węzła wartowniczego, na co mają wpływ różne możliwości anatomiczne splotu chłonki. Natomiast w przypadku raka piersi drenaż chłonny jest przewidywalny, a więc, według niego, nie ma bezwzględnej konieczności wykonywania tego badania. Nie jest więc do końca jasne czy wykonanie scyntygrafii przed operacją zwiększa dokładność metody. Dlatego też przeprowadzono badanie obejmujące 588 pacjentów, których podzielono na dwie grupy: I- z wykonaną przedoperacyjnie limfoscyntyografią po podaży radiokoloidu oraz II- bez wykonania badania po iniekcji radioznacznika. W I grupie zlokalizowano węzeł wartowniczy u 89,1% pacjentów z

odsetkiem wyników fałszywie negatywnych 8,7%, natomiast w II grupie wyniki te wyniosły odpowiednio : 92,1 % oraz 1,6%. Powyższe badanie wskazuje, iż przedoperacyjne wykonanie limfoscintygrafii nie miało wpływu na poprawę ani odsetka identyfikacji węzła wartowniczego ani na sam odsetek wyników fałszywie negatywnych. Przeciwnie ten ostatni był większy w grupie z przedoperacyjnym badaniem, chociaż bez statystycznego znaczenia. Zwolennicy wykonywania limfoscintygrafii podkreślają fakt, że jest ona wartościowa w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych poza dołem pachowym. Z drugiej jednak strony liczba pacjentów, u których występują tylko takie przerzuty jest znikoma, a czułość samego badania scyntygraficznego jest wciąż niezadowalająca. We wnioskach końcowych autorzy nie rekomendują rutynowego wykonywania limfoscintygrafii przedoperacyjnej we wczesnym raku piersi z uwagi na dodatkowy czas i koszty przy małej wartości badania [86,106].

Zaakceptowanie kwadrantektomii oraz biopsji węzła wartowniczego jako standardu postępowania we wczesnym raku piersi [100,104,146] oraz coraz większa dbałość o jakość życia chorych sprawiło, że obecnie dąży się do wyleczenia miejscowego w czasie jednego zabiegu chirurgicznego. Coraz więcej publikowanych prac podkreśla wartość śródoperacyjnego badania węzła wartowniczego, gdyż stwierdzenie przerzutów umożliwia wykonanie limfadenektomii w czasie tego samego znieczulenia, co skraca całkowity okres leczenia i pozwala na szybsze wdrożenie leczenia adjuwantowego.

W prezentowanym badaniu u 92 pacjentek z rozpoznaniem raku piersi wykonano biopsję węzła wartowniczego. U 2 spośród nich nie udało się go zidentyfikować i wykonano limfadenektomię pachową. Średnio u pacjentki wycięto 1,7 (mediana 2, zakres od 1 do 6) węzły wartownicze. Wykonanie badania mikroskopowego śródoperacyjnie pozwoliło ono rozpoznać przerzuty u 12 chorych, które od razu poddano jednoczasowej limfadenektomii. U kolejnych 4 pacjentek pozytywny węzeł wartowniczy stwierdzono pooperacyjnie po badaniu parafinowym. U tych chorych wykonano limfadenektomię pachową w czasie drugiej operacji. Powyższe wyniki nie odbiegają od rezultatów uzyskanych w innych ośrodkach. Monti i wsp.

oceniając grupę 959 pacjentek podają identyfikację węzła wartowniczego u 99,9% z nich, w tym u 96,9% w dole pachowym, a u 3,3% dodatkowo wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej. Tak dużą czułość uzyskano stosując jedynie znacznik radioizotopowy, bez barwnika niebieskiego (*blue dye*). W 19,8% przypadków w pobranym węźle wartowniczym stwierdzono śródoperacyjnie przerzuty i wykonano jednoczasową limfadenektomię [90]. W związku ze stosowaniem różnych modyfikacji metody SNOLL identyfikacja węzła wartowniczego przedstawiana publikowanych badaniach wyniosła 90-100% [6,7,9,27,36,84,106,120,141].

Wiele kontrowersji budzi wciąż u wielu autorów śródoperacyjne badanie węzła wartowniczego. Dzieje się tak głównie dlatego, że konwencjonalne metody używane do tego celu nie są równoważne z dokładnymi metodami stosowanymi podczas parafinowego badania ostatecznego, a zatem mogą dawać fałszywie negatywne wyniki dotyczące obecności przerzutów [70]. Obecnie badanie śródoperacyjne węzła chłonnego jest wykonywane najczęściej jako cytologiczny „touch imprint” (TI), ocena skrawków mrożonych „frozen section”(FS), albo kombinacja obu metod. Nie ma jak dotąd wytycznych, która z powyższych metod jest optymalna. Creager i wsp. przedstawił wyniki badań odnoszących się do stosowanych metod. W przypadku oceny metodą „skrawków mrożonych” dokładność wyniosła 83-98%, czułość 58-87% i specyficzność 99-100%. W metodzie cytologicznej wyniki wynosiły: dokładność 78-98%, czułość 29-94% i specyficzność 88-100%. Wreszcie połączenie obu metod skutkowało podobnymi jak przedstawione rezultatami. Problem stanowił wynik fałszywie dodatni w czasie operacji, którym są obarczone obydwie metody, dlatego w przypadku najmniejszych wątpliwości autorzy przyjęli, że kategoryzują je jako „negatywne”. Według autorów nadal istnieje zbyt mała czułość FS i TI jeśli chodzi o rozpoznanie mikroprzerzutów. Mimo, że nadal nie są jasne następstwa kliniczne w związku z ich występowaniem w węzłach chłonnych, to w przypadku ich stwierdzenia wykonuje się limfadenektomię pachową. Powstaje także pytanie jaka powinna być akceptowalna czułość i specyficzność przeprowadzonego badania śródoperacyjnego węzła wartowniczego? Jeśli badania kohortowe podają, że węzeł wartowniczy będzie zajęty przerzutem u 40% pacjentów w ostatecznym badaniu parafinowym, to jeśli nawet czułość badania śródoperacyjnego wyniesie jedynie około 50%, pozwoli ono na

oszczędzenie znaczącej liczbie pacjentów kolejnej operacji. Analizując jedynie badanie cytologiczne TI Creager uzyskał dokładność 84% i to pozwoliło mu sformułować wnioski, w których zalecał wykorzystanie właśnie tej metody. Uzasadniał je podobną do metody „skrawków mrożonych” czułością i specyficnością oraz krótszym czasem oceny, a także mniejszymi kosztami badania [21]. Porównanie FS oraz TI przedstawił także w swojej analizie Krishnamurthy i wsp. Uzyskane wyniki czułości obu metod czyli TI 45% oraz FS 75% w porównaniu z ostatecznym badaniem histopatologicznym mieszczą się w podawanych w literaturze przedziałach tj. dla TI 33-96% a dla FS 44-100%. Cytologiczny imprint pozwolił na rozpoznanie makroprzerzutów u 67%, natomiast mikroprzerzutów u jedynie 13% chorych. Natomiast dzięki metodzie „skrawków mrożonych” uzyskano 100% rozpoznań makroprzerzutów oraz 75% mikroprzerzutów [70]. Powyższe dane potwierdzają mniejszą czułość „imprintu” dla rozpoznania mikroprzerzutów oraz wyższy odsetek fałszywie negatywnych wyników w porównaniu do metody „skrawków mrożonych”, co jest podkreślane w literaturze [20,111,130]. Jednakże, mimo, iż metoda „skrawków mrożonych” cechuje się ogólnie wyższą czułością w wykrywaniu przerzutów do węzła wartowniczego, różnica w stosunku do metody cytologicznej nie jest statystycznie znacząca [70]. Większość badań porównawczych potwierdza powyższe stwierdzenie, jedynie praca Motomury i wsp. podaje, że badanie cytologiczne jest lepsze od badania „skrawków mrożonych” w detekcji przerzutów do węzła wartowniczego [94]. Z kolei Upender i wsp. także porównała obie śródoperacyjne metody i dodatkowo oceniła tzw. szybkie badanie immunohistochemiczne (ang. *rapid immunochemistry*), które może być przeprowadzone w czasie operacji. Rezultaty wskazały na wyższą czułość i dokładność metody „skrawków mrożonych”, natomiast wyniki śródoperacyjnej szybkiej immunohistochemii były równoważne z ostatecznym badaniem parafinowym [137].

Analizując dość dużą rozpiętość rezultatów można wnioskować, że dokładność wyników śródoperacyjnych zależy od standardów przyjętych w pracowniach histopatologicznych a także, a może przede wszystkim od doświadczenia i zaangażowania patologa, który przeprowadza badanie. Jak donosi Noguchi i wsp, w ostatnim czasie wzrosła wiarygodność wyników badań śródoperacyjnych cytologicznych i histopatologicznych [100]. Viale i wsp. oceniając „skrawki mrożone”

uzyskał dokładność 97%, czułość 93% a specyficzność 100%. Takie imponujące wyniki były możliwe do otrzymania dzięki bardzo dokładnemu badaniu 64 skrojonych skrawków z całego węzła wartowniczego, z których połowa była oceniana techniką tradycyjną (barwioną HE), a połowa poddana tzw. szybkiemu badaniu immunohistochemicznemu [150]. Większość makroprzerzutów w węzle wartowniczym może zostać wykryta w kilku przekrojach rozpoczynając od wnęki: około 77% w pierwszym przekroju, 84% w pierwszych trzech przekrojach i 93% w pierwszych pięciu przekrojach. Mikroprzerzuty są bardziej rozrzucone w węzle chłonnym i przez to wykrywa się je w pięciu przekrojach tylko u 53%, ale u 91% w pierwszych dziesięciu przekrojach, brakujące 9% można odnaleźć w kolejnych 11-20 przekrojach. Powyższe dane przekonują, że wraz z ilością ocenianych skrawków w czasie badania śródoperacyjnego rośnie jego czułość [82].

Dane literaturowe podają, że przerzuty do węzła wartowniczego potwierdzone w badaniu śródoperacyjnym powinny dotyczyć 20-30% pacjentów z guzem T1a-b, i około 35% pacjentów z guzem T1a-c. To pozwala na stwierdzenie, że 20-35% chorych poddanych takiemu badaniu może zostać poddanych natychmiastowej limfadenektomii pachowej, unikając w ten sposób kolejnej operacji [82,101]. Większość autorów prac przedstawiających metodę SNOLL wykorzystuje możliwość śródoperacyjnej oceny węzła wartowniczego dostępnymi metodami, uważając, że unika się w ten sposób u znaczącej liczby chorych powtórnych operacji [7,25,27,36,75,90,129].

Wydaje się, że obecnie problematyczna jest wykrywalność raczej mikroprzerzutów niż przerzutów do węzła chłonnego. W swoim badaniu Shiver i wsp. przedstawia czułość metody cytologicznej, która w przypadku mikroprzerzutów wyniosła 22% , a makroprzerzutów 87% ($p=0,0007$) [124]. Van der Vrande i wsp. w swojej pracy potwierdza, że badanie węzła wartowniczego metodą „skrawków mrożonych” jest mniej czułe w rozpoznaniu mikroprzerzutów (czułość 61,1%) niż makroprzerzutów (czułość 84%, $p<0,001$) [139]. Aktualnie toczą się prace badawcze dotyczące wpływu obecności mikroprzerzutów na przebieg choroby oraz sposobu postępowania terapeutycznego po ich stwierdzeniu. Przykładowo, w randomizowanym badaniu IBCSG 32-01 oceniane są dwie grupy chorych z wczesnym rakiem piersi (guz

≤ 3 cm oraz klinicznie niezmiennione węzły chłonne), u których w węźle wartowniczym stwierdzono mikroprzerzuty. Pacjenci z grupy pierwszej są poddani obserwacji, a pacjenci z grupy drugiej- limfadenektomii pachowej. Trwające nadal badanie ocenia przeżycie bez objawów choroby [121]. Aby wynik badania śródoperacyjnego był jak najbardziej porównywalny z badaniem ostatecznym do diagnostyki patologicznej wprowadzane są coraz to nowsze i precyzyjniejsze metody i testy molekularne np. Gene Search BLN (Veridex, LLC, Warren, NJ) czy 1-stopniowa amplifikacja kwasu nukleinowego (Sysmex, Japan). Nadal jednak ich dostępność jest ograniczona, głównie ze względów ekonomicznych, dlatego wciąż podstawowymi sposobami są TI i FS, ale przede wszystkim doświadczenie patologa [70].

5.3. Bezpieczeństwo metody SNOLL

W związku z wykorzystaniem radioizotopu w metodzie SNOLL powstaje pytanie o bezpieczeństwo tej techniki lokalizacyjnej. Twórcy metody i inni badacze podkreślają, że użycie radioizotopu ^{99m}Tc w procedurze ROLL i SNB jest bezpieczne zarówno dla pacjenta jak i personelu [22,134]. Ponieważ pacjentce zostają podane bardzo małe ilości radioznaczników ogniskowo gromadzących się w jednej okolicy, która następnie zostaje wycięta w czasie operacji, zaabsorbowana dawka promieniowania przez pierś i okoliczne tkanki jest znikoma i nie stanowiąca zagrożenia [63,80]. Stosowane maksymalne dawki Technetu w przedstawionym badaniu to w przypadku ROLL 15-20 MBq, a SNB 37 MBq. Oczywistym jest, że w ośrodkach, w których metoda radioizotopowa jest stosowana często i u dużej liczby chorych dąży się do używania jak najmniejszych skutecznych dawek, aby obniżyć ryzyko niekorzystnych działań do minimum. I tak na przykład w Europejskim Instytucie Onkologii używa się dawek 7-15 MBq, inni autorzy stosują wyższe aktywności 30-150MBq [9,118,129], natomiast bardzo małe dawki 1-3 MBq są wykorzystywane przez Audisio, głównie w związku z tym, że podaż izotopu i operacja odbywa się tego samego dnia [4]. Wszystkie wymienione dawki radioaktywności mieszczą się w zakresie dawek dopuszczalnych. Główną troską jest przede wszystkim ryzyko narażenia na promieniowanie personelu medycznego. Aby je zniwelować do minimum należy postępować zgodnie z wytycznymi, uwzględniając, że czas połowicznego rozpadu ^{99m}Tc wynosi 6

godzin. Przede wszystkim należy zastosować bardzo małe dawki radioizotopu podawanego pacjentowi oraz odroczyć zabieg o 2-3 okresy połowicznego rozpadu izotopu od wstrzyknięcia do operacji, tj. o 15-20 godzin. Poza tym nie są wymagane żadne inne dodatkowe procedury celem ochrony personelu.

W przedstawionym badaniu pacjentki miały podawane niskie dawki radioznaczników w godzinach popołudniowych dnia poprzedzającego zabieg, co według zaleceń wydaje się być optymalnym postępowaniem. Jak przedstawiają dane literaturowe, dawka kumulująca u personelu zaangażowanego w procedurę SNOLL (chirurdzy, pielęgniarki, patolodzy) w przypadku przeprowadzenia 100 operacji odpowiada około 1% (średnia zaabsorbowana dawka) albo 10% (średnia efektywna dawka) rocznego limitu dawki dla ogólnej populacji [82]. Co więcej, w Europejskim Instytucie Onkologii przeprowadzono badanie, które potwierdziło, że procedura może być bezpiecznie przeprowadzona także u kobiet ciężarnych, ponieważ ekspozycja płodu na dawkę promieniowania jest bardzo niska [41]. Wielu autorów przedstawiających procedurę SNOLL podkreśla, że nie niesie ona zagrożenia ani dla pacjentki ani dla personelu medycznego i nie ma konieczności wdrażania szczególnych środków ostrożności.

5.4. Efekt kosmetyczny po operacji oszczędzającej piersi

Jednym z podkreślanych przez autorów atutów SNOLL jest pośredni korzystny wpływ na jakość życia pacjentek. U większości chorych jest możliwe miejscowe chirurgiczne wyleczenie w czasie jednej operacji poprzez radykalne wycięcie części piersi, biopsję węzła wartowniczego i ewentualną limfadenektomię. To oszczędza pacjentkom stresu związanego z kolejną hospitalizacją i zabiegiem oraz przyspiesza wdrożenie leczenia adjuwantowego. Dzięki temu ogólny czas leczenia ulega skróceniu i następuje szybszy powrót do codziennego trybu życia. Istotną korzyścią poprzez precyzyjne zlokalizowanie guza dzięki ROLL jest wycinanie guza z najmniejszym koniecznym marginesem tkanek zdrowych wokół. Co więcej, możliwość monitorowania położenia guza w czasie operacji przy pomocy ręcznej sondy

scyntylicyjnej pozwala na wybór miejsca cięcia operacyjnego zgodnie z zasadami chirurgii plastycznej. Wszystko to wpływa na poprawę wyglądu operowanej piersi.

Jak wiadomo skuteczność leczenia oszczędzającego pierś jest oceniana głównie poprzez odsetek przeżyć, wznowy miejscowej, ale także efekt kosmetyczny i satysfakcję pacjenta. Największą wagę przykładają się nadal do rezultatów onkologicznych takiego leczenia, rzadziej szacowana jest jakość życia pacjentek po BCT. Ważnym czynnikiem satysfakcji pacjentki jest efekt kosmetyczny, który powiązany jest z psychicznym przystosowaniem się do życia po operacji. Dla wielu pacjentek ten typ leczenia jest atrakcyjny z uwagi na możliwość zachowania piersi oraz utrzymanie dotychczasowego wyglądu ciała [3]. Czasami zdarza się jednak, że efekt kosmetyczny po częściowym wycięciu piersi jest poniżej oczekiwań chorych. Na osiągnięte rezultaty negatywnie wpływa duża objętość resekowanej części piersi, mały rozmiar piersi, lokalizacja guza w kwadrancie centralnym (zabrodawkowo), radioterapia, reoperacja piersi, długa rana pooperacyjna. W swoim badaniu Cochrane i wsp. podkreślił, że wielkość wycinanej części piersi ma istotny wpływ na efekt kosmetyczny i poziom satysfakcji pacjentki po operacji [19]. Jednocześnie wdrażanie nowych technik onkoplastycznych istotnie poprawia końcowy efekt pooperacyjny [3].

Przedstawiona praca nie ocenia wyniku kosmetycznego, dlatego że u części pacjentek wykonano dodatkowo procedurę radioterapii śródoperacyjnej elektronowej w formie „boost”u 10 Gy, a więc porównanie efektów pooperacyjnych byłoby nierównoważne. Jednak część autorów prac opisujących metodę SNOLL odnosi się do tego tematu. Cięcie operacyjne dzięki ROLL może być wybrane przez chirurga uwzględniając efekt kosmetyczny niezależnie, ponieważ używając ręcznej sondy scyntylicyjnej jest możliwe odnalezienie zmiany w gruczole piersiowym jako zlokalizowany sygnał radioaktywności [7,80,131]. Dla porównania w metodzie kotwiczek miejsce cięcia jest wymuszone punktem wyjścia założonego drutu ponad skórę. Wyniki kosmetyczne po zastosowaniu techniki ROLL ocenił Audisio i wsp. Spośród 36 pacjentek 24 podały znakomity efekt pooperacyjny w porównaniu z nieleczoną piersią, a pozostałe 12 - efekt dobry [4]. Z kolei Thind i wsp. oceniając 70 pacjentek poddanych ROLL uzyskał rezultaty „znakomite” u 73% oraz „dobre” u 27% badanych osób [131]. W swoich badaniach Medina-Franco oraz Nadeem uzyskali

jednakowe wyniki określające efekt kosmetyczny jako znakomity u 76% i dobry u 24% leczonych chorych [88,97]. Wszyscy ci autorzy podkreślali, że na powyższe wyniki miała wpływ objętość wycinanego fragmentu piersi: im mniejsza, tym lepszy rezultat końcowy. ROLL precyzyjnie lokalizując zmianę pozwala na oszczędzenie niepotrzebnego i nadmiernego wycinania tkanek zdrowych zachowując jednocześnie radykalność onkologiczną, a więc poprawia efekt kosmetyczny po kwadrantektomii [4,80,138].

W przedstawionej pracy na różnych etapach przeprowadzanej procedury SNOLL uczestniczyło kilku lekarzy różnych specjalności, czego wymagała specyfika metody ale i plan terapeutyczny. Należy podkreślić fakt, że aby właściwie przeprowadzić leczenie oszczędzające u chorej z zastosowaniem techniki SNOLL niezbędna jest taka współpraca zespołu specjalistów na każdym etapie diagnostyczno-lecznym. Są to obok chirurga: lekarz medycyny nuklearnej, który odpowiada za przygotowanie radioznaczników o właściwej aktywności w odpowiednim czasie, radiolog, który odpowiada za podanie radioznaczników do właściwej zmiany i ocenia radiogram śródoperacyjny preparatu oraz patolog, który odpowiada za ocenę śródoperacyjną wyciętych preparatów. Jedynie dobra komunikacja i chęć współpracy pomiędzy nimi pozwala na prawidłowe przeprowadzenie metody SNOLL, a następnie wykorzystanie jej w czasie leczenia chirurgicznego [9,36,120].

Przedstawione wyniki niniejszego badania, które nie odbiegają od rezultatów innych zagranicznych ośrodków, potwierdzają, że praca zespołowa podczas zastosowania techniki SNOLL przyniosła korzystne i wymierne efekty. Jak wiadomo w obecnych czasach leczenie raka piersi polega wielospecjalistycznych decyzjach terapeutycznych, a wszelkie wprowadzane nowatorskie techniki mające na celu osiągnięcie coraz lepszych efektów jedynie potwierdzają powyższą stwierdzenie.

7. WNIOSKI

Dzięki iniekcji doguzowej radioznacznika w technice ROLL możliwe było wycięcie niewyczuwalnego guza piersi u 100 % chorych. Dokładna lokalizacja niepalpacyjnego raka piersi w czasie operacji umożliwiła jego wycięcie z minimalnym 5-milimetrym marginesem tkanek zdrowych u 86% pacjentek. Dzięki temu liczba pacjentek wymagających reoperacji spowodowanych nieradykalnością pierwotnego zabiegu była stosunkowo niewielka i wyniosła 14% . W większości tych przypadków przyczyną było rozpoznanie drugiego ogniska raka lub komponenty in situ.

Biopsję węzła wartowniczego po śródskórnej iniekcji radioizotopu w metodzie SNOLL wykonano z powodzeniem u 98 % chorych. Przerzuty nowotworowe do węzła wartowniczego zostały rozpoznane u 75% w czasie śródoperacyjnego badania histopatologicznego, co pozwoliło na następowe wykonanie limfadenektomii pachowej już w czasie tego samego zabiegu. Dzięki temu został istotnie skrócony czas od radykalnego leczenia operacyjnego do wdrożenia leczenia systemowego i tym samym cały okres terapii pacjentek. Uzyskana 75% czułość metody tym bardziej zachęca do jej stosowania w codziennej praktyce.

SNOLL jest wartościową procedurą diagnostyczną, która umożliwia właściwe leczenie wczesnego raka piersi metodą oszczędzającą. Pozwala ona na lokalizację i wycięcie niepalpacyjnej zmiany gruczołu piersiowego oraz biopsję węzła wartowniczego w czasie jednej operacji. Jest metodą łatwiejszą, dokładniejszą oraz bezpieczniejszą w porównaniu do innych metod lokalizacyjnych. Wykonanie SNOLL według opracowanego schematu umożliwiło radykalne chirurgiczne leczenie u większości pacjentów.

Zalety metody oraz uzyskane wyniki badania pozwalają na rekomendowanie SNOLL do praktycznego zastosowania we wczesnym niepalpacyjnym raku piersi.

STRESZCZENIE

Radioizotopowa metoda lokalizacji niepalpacyjnych podejrzanych zmian gruczołu piersiowego z jednoczasową biopsją węzła wartowniczego.

Wstęp: Wraz z upowszechnieniem badań skryningowych, których celem jest wykrycie wczesnego raka piersi oraz zgłaszaniu się do badań kobiet bez objawów choroby, częstość rozpoznania niepalpacyjnego raka piersi wzrasta. Taka sytuacja wymusza poszukiwania metod lokalizacyjnych, które pozwolą na właściwe leczenie oszczędzające pierś u tych chorych. Nowa metoda radioizotopowa zwana SNOLL umożliwia dokładną przedoperacyjną lokalizację podejrzanych niepalpacyjnych zmian gruczołu piersiowego i węzła wartowniczego w czasie jednej operacji. Celem przedstawianej pracy była ocena wartości radioizotopowej metody lokalizacji niepalpacyjnej podejrzanej zmiany piersi z jednoczasową biopsją węzła wartowniczego (*Sentinel Node and Occult Lesion Localization SNOLL*), ocena radykalności wycięcia niewyczuwalnej zmiany piersi po lokalizacji metodą radioizotopową (*Radioguided Occult Lesion Localization ROLL*), ocena skuteczności i przydatności badania śródoperacyjnego węzła wartowniczego.

Materiał i metoda: Od maja 2008 do lutego 2010 poddano procedurze SNOLL 103 pacjentek I Oddziału Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. U wszystkich pacjentek w badaniach obrazowych i biopsyjnych rozpoznano niepalpacyjne podejrzane zmiany w piersi i zakwalifikowano je do leczenia oszczędzającego. W przeddzień operacji pacjentkom wstrzykiwano dwa radioznaczniki: 15-20 MBq 99mTcMaasol[®] doguzowo pod kontrolą USG (dla lokalizacji guza) i 37 MBq 99mTc Nanocoll[®] śródskórnio/podskórnio nad guzem (dla lokalizacji węzła wartowniczego). W czasie operacji używając ręcznej sondy scyntylicyjnej odnaleziono i wycięto niepalpacyjny guz piersi oraz węzeł wartowniczy, które przesłano w większości do badania śródoperacyjnego.

Wyniki: Niewyczuwalne guzy piersi zostały zlokalizowane i wycięte u wszystkich 103 pacjentek. W ostatecznym badaniu histopatologicznym u 92 pacjentek rozpoznano raka piersi, a u 11- zmiany łagodne. Z powodu zajętych lub małych marginesów u 13

pacjentek wykonano ponowną operację. Węzeł wartowniczy zidentyfikowano i wycięto u 98% pacjentek z rakiem piersi. W 12 przypadkach przerzuty do węzła wartowniczego rozpoznano śródoperacyjnie i wykonano limfadenektomię pachową w czasie jednej operacji. U dodatkowo 4 chorych potwierdzono przerzuty do węzła wartowniczego w badaniu ostatecznym i przeprowadzono u tych pacjentek wycięcie węzłów chłonnych pachowych w czasie kolejnej operacji. Odsetek powodzeń metody SNOLL wyniósł 83,5%, co oznacza, że u tylu procent chorych właściwe chirurgiczne leczenie przeprowadzono w czasie jednej operacji.

Wnioski: SNOLL jest łatwą, szybką, bezpieczną i dokładną metodą, która pozwala na wycięcie niepalpacyjnego guza piersi z jednoczasową biopsją węzła wartowniczego w czasie jednej operacji. Może być rekomendowana do praktycznego zastosowania w leczeniu wczesnego niepalpacyjnego raka piersi.

Słowa kluczowe: niepalpacyjny rak piersi, SNOLL, radioznacznik

ABSTRACT

Radioguided localization of suspicious occult breast lesion with simultaneous sentinel node biopsy (SNOLL).

Backgrounds: In the last years the widespread use of mammographic screening programs resulted in an increasing number of women with nonpalpable suspicious breast lesions requiring further examination. The new method called sentinel node and occult lesion localization (SNOLL) enables the intraoperative detection of nonpalpable breast tumors and sentinel node biopsy in the one surgical procedure. The aim of the study was to estimate the efficacy and efficiency of the new technique.

Materials and methods: From May 2008 till February 2010, 103 patients with nonpalpable breast cancer or suspicious tumors were treated using SNOLL. On the day before surgery the patients received two injections with radiocolloids: 15-20 MBq ^{99m}TcMaasol[®] intratumorally under US guidance (to locate the tumor) and 37MBq ^{99m}Tc Nanocoll[®] intracutaneous/subcutaneous above the tumor (to locate the sentinel node). During surgery using the gamma detection probe, both the tumor and the sentinel node were excised and in most cases sent to intraoperative pathological examination.

Results: Nonpalpable breast tumors were localized and resected completely in all 103 patients. Final pathological examination diagnosed breast cancer in 92 patients and benign lesions in 11. After final histopathology 13 patients required reoperation in case of involved or close margins. Sentinel node(s) was identified in 98% of patients with carcinoma. Only 4 of patients had positive sentinel node in final examination. In 12 cases positive sentinel node was diagnosed intraoperatively so the patients underwent immediate axillary node dissection in one –step procedure. The success rate of SNOLL was 83,5% that means that only one surgical procedure was sufficient for surgical treatment of 83,5% patients with nonpalpable breast cancer.

Conclusions: SNOLL is a simple, fast, safe and precise method that allows to remove the occult breast cancer together with the sentinel node in a single surgical procedure. It can be recommended in an approach for early breast cancer as a part of breast conservative treatment.

Key words: nonpalpable breast cancer, SNOLL, radiocolloid

PIŚMIENICTWO

1. Acosta JA, Greenlee JA, Gubler KD, Goepfert CJ, Ragland JJ. Surgical margins after needle-localization breast biopsy. *Am J Surg* 1995; Vol.170, Iss.6:643-646.
2. AJCC Cancer Staging Handbook From the AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed., Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.), Springer New York Dordrecht Heidelberg London, 2010.
3. Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005 Oct; 31(8):817-23.
4. Audisio RA, Nadeem R, Harris O, Desmond S, Thind R, Chagla LS. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) is available in the UK for impalpable breast lesions *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 92–95.
5. Bennet IC, Greenslade J, Chiam H. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Nonpalpable Breast Lesions. *World J Surg.* 2005; 29: 369–374.
6. Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon CHT. Radioguided localization of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1561-1565.
7. Barros ACSD, Barros MAC, Andrade FE, Mori LJ, Costa PA, Sheng PY, Pelizon CHT. Combined Radioguided Nonpalpable Lesion Localization and Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4):1472-1477.
8. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Renner M, Frkovic-Grazio S, Snoj N, Lindtner J. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 2002; 12:2684–2689.

9. Besic N, Kramaric A, Podnar B, Perhavec A, Music M, Grazio-Frkovic S, Zgajnar J. Factors correlated to successful surgical treatment of 181 non-palpable invasive breast carcinoma. *The Breast* 2009;18: 294–298.
10. Brennan M, Wilcken N, French J, Ung O, Boyages J. Management of early breast cancer. The current approach. Breast series. Clinical practice. *Australian Family Physician* 2005; Vol. 34, No. 9.
11. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2154-2159.
12. Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–466.
13. Camp ER, McAuliffe PF, Gilroy JS, Morris CG, Lind DS, Mendenhall NP, Copeland III EM. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. *J Am Coll Surg* 2005; 201:855–861.
14. Canavese G, Catturich C, Vecchio D, Tomei D, Estienne M, Moresco L, et al. Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. *EJSO* 1995; 21:47-49.
15. Celliers L, Mann GB. Alternative Sites of Injection for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *ANZ J. Surg.* 2003;73: 600–604.
16. Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. *EJSO* 1997; 23: 128-133.
17. Chmielnik E, Łuczyńska E. Biopsja gruboigłowa- wytyczne diagnostyczne. *Pol J Pathol* 2009; 3 (supl.1): s13-s19.

18. Cipolla C, Cabibi D, Fricano S, Vieni S, Gentile I, Latteri MA. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in surgical management of breast carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2010 Aug; 395(6):685-91. Epub 2009 Dec 10.
19. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson ARM, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg* 2003; 90: 1505–1509.
20. Cox C, Centeno B, Dickson D, Clark J, et al. Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma, a 6 year study. *Cancer*. 2005;105:13-20.
21. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver S.A., Perrier ND et al. Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for metastatic Breast Carcinoma by Imprint Cytology. *Mod Pathol* 2002; 15(11): 1140-1147.
22. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E et.al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun*. 1999; 30:33-48.
23. Czarnecki DJ, Feider HK, Splittgerber GF. Toluidine Blue Dye as a Breast Localization Marker. *AJR* 1989;153:261-263.
24. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SA, March DE. Migration of Breast Biopsy Localization Wire. *AJR* 1988; 150:787-788.
25. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A et al.: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080–2084.
26. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A, Ferrari M, Prisco G et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med* 2002; 46:145-51.

27. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, Marrota G, Ciprian A, Frasson A et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *EJ Nucl Med Mol Imaging* 2004; Vol. 31, No.3:349-354.
28. Dener C, Inan A, Sen M, Demirci S. Intraoperative Frozen Section For Margin Assesment in Breast Conserving Surgery. *Scan J Surg* 2009; 98: 34–40.
29. Dixon JM, ed. Sentinel node biopsy. In: Galimberti V, Gennari R, Zerwes F, *Breast Cancer: Diagnosis and Management*. New York: Elsevier Science 2000.
30. Dyzmann-Sroka A, Harska A, Myslińska W, Olenderczyk W, Rymarczyk-Wciorko M i wsp. Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2006 roku. *Wielkopolskie Centrum Onkologii* 2008, biuletyn nr 5.
31. Dziukowa J, Wesołowska E. *Mammografia w diagnostyce raka sutka*. MediPage. Warszawa 2006.
32. Eby PR, Calhoun KE, Kurland BF, Demartini WB, Gutierrez RL, et al. Preoperative and intraoperative sonographic visibility of collagen-based breast biopsy marker clip. *Acad Radiol*. 2010 Mar; 17(3):340-7.
33. Egan JF, Sayler CB, Goodman MJ. A Technique for Localizing Occult Breast Lesions. *CA Cancer J Clin* 1976;26:32-37.
34. Ekmektzoglou KE, Xantos Th, German V, Zografos GC. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. *Eur J Obst Gyn Repr Biol* 2009; 145:3-8.
35. Ernst MF, Roukema JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *The Breast* 2002; 11: 13-22.

36. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, Prandini N, Bergossi L, Carcoforo P. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1589–1596.
37. Ferlay JF, Bray P, Pisoni P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC Cancer Base. IARC Press, Lyon 2004.
38. Ferreiro JA, Gisvold JJ, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1267-1271.
39. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241.
40. Frank H, Hall F, Steer M. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography. *N Engl J Med* 1976; 295:259-60.
41. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348-51.
42. Gentilini O, Intra M, Gandini S et al. Ipsilateral breast tumor reappearance In patients treated with conservative surgery after primary chemotherapy. The role of surgical margins on outcome. *J Surg Oncol* 2006; 94:375-9.
43. Gisvold J J, Martin J K. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1984; 143: 477-481.
44. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391–401.

45. Giuliano AE, Dale PS, Roderick R, Morton DL, Evans SU, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann. Surg.* 1995; 222:394-401.
46. Graham RA, Homer MJ, Sigler CJ, Safaii H, Schmid CH, Marchant DJ, Smith TJ. The Efficacy of Specimen Radiography in Evaluating Surgical Margins of Impalpable Breast Carcinoma. *AJR* 1994; 162:33-36.
47. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, Peltz E, Whitehead G, Cox CE. Randomized Prospective Evaluation of a Novel Technique for Biopsy or Lumpectomy of Nonpalpable Breast Lesions: Radioactive Seed Versus Wire Localization. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(9):711-715.
48. Harlow SP, Krag DN, Ames SE, et al. Intraoperative ultrasound localization to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoma. *J Am Coll Surgeons.* 1999; 189:241-246.
49. Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD. Localization and Needle Aspiration of Breast Lesions: Complications in 370 Cases. *AJR* 1991;157:711-714.
50. Hernanz F, Regano S, Vega A, Alvarez A. Needle-wire-guided breast tumor excision. *J Surg Onc* 2006; Vol.94, Iss.2:165-166.
51. Homer MJ. Localization of Nonpalpable Breast Lesions: Technical Aspects and Analysis of 80 Cases. *AJR* 1983; 140:807-811.
52. Homer MJ. Transsection of the localization hooked wire during breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141:929-30.
53. Houston TL, Simmons RM,. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* 2005; 189:229-35.
54. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7: Breast Cancer Screening. IARC Press Lyon 2002.

55. Ivaldi GB, Leonardi MC, Zerini D, Morra A, Galimberti V, Veronesi U et al. Preliminary Results of Electron Intraoperative Therapy Boost and Hypofractionated External Beam Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Premenopausal Women. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2008 ; pp. 1–9.
56. Jakub JW, Gray RJ, Degnim AC, Boughey JC, Gardner M, Cox CE. Current status of radioactive seed for localization of non palpable Breast lesions. *Am J Surg* 2010; 199: 522-528.
57. Jansen JE, Bekker J, de Haas MJ, van der Weel FA, Verberne GHM, Budel FM, Quekel GBA, de Klerk JMH. The influence of wire localization for non-palpable breast lesions on visualization of the sentinel node. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1296-1300.
58. Jassem J. Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer PWN, Warszawa 1998.
59. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica. Gdańsk 2009.
60. Kalinowski L, Bulińska H, Ciećwierz D, Cieślak R, Dominiak K i wsp. „ Encyklopedia badań medycznych” Wydawnictwo Medyczne MAKmed s.c. Gdańsk 1996.
61. Kaufman CS, Delbecq R, Jakobson L. Excising the Re-excision: stereotactic core-needle biopsy decreases need for re-excision of breast cancer. *World J Surg* 1998; 22:1023-7.
62. Kaufman M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR and the Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer. Consensus Recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*, March 1, 2010.
63. Kim J, Chung D, Spillane A. Combined Radioguided Occult Lesion and Sentinel Node Localization For Breast Cancer. *ANZ J Surg* 2004; 74:550-553.

64. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006, 106:4-16.
65. Kolpattil S, Crotch-Harvey M. Improved accuracy of wire-guided breast surgery with supplementary ultrasound. *EJR* 2006; 60: 414–417.
66. Kopacz A. *Zarys chirurgii onkologicznej*. Akademia Medyczna w Gdańsku. Gdańsk 2000.
67. Kopans DB, Swan CA. Preoperative Imaging-Guided Needle Placement and Localization of Clinically Occult Breast Lesions. *AJR* 1989; 152:1-9.
68. Kordek R. *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Wyd.III. Via Medica. Gdańsk 2007.
69. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335–339.
70. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G, Ames FC, et al. A Prospective Study Comparing Touch Imprint Cytology, Frozen Section Analysis, and Rapid Cytokeratin Immunostain for Intraoperative Evaluation of Axillary Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Cancer* April 1, 2009.
71. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Polska Unia Onkologii. Gdańsk 2007.
72. Kuyungran K, Boo-Kyung H, Kyung MJ, Yeon H Ch, Jung HS, Jung-Hyun Y, Suk-Jin N. The Value of Ultrasound-Guided Tattooing Localization of Nonpalpable Breast Lesions. *Korean J Radiol* 2007; 8:295-301.

73. Lampe D, Hefler L, Alberich T, Sittek H, Perlet C, Prat X, et al. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging – a multicenter study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 75: 175–179.
74. Lantsberg L, Kirshtein B, Koretz M, Strano S. Role of Wire-Guided Breast Biopsy for Diagnosis of Malignant Nonpalpable Mammographic Lesions. *World J Surg* 1999; 23: 1279–1281.
75. Lavoue V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, et al. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2556–61.
76. Lee CH, Carter D. Detecting Residual Tumor After Excisional Biopsy of Impalpable Breast Carcinoma: Efficacy of Comparing Preoperative Mammograms with Radiographs of the Biopsy Specimen. *AJR* 1995; 164:81-86.
77. Leidenius MHK. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in surgery of impalpable breast tumours. *Breast Cancer Online (www.bco.org)* 2005; 8(6).
78. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after Breast conservation therapy for lymph node –negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:1823-32.
79. Leppanen E, Leidenius M, Krogerus L, et al. The effect of patient and tumour characteristics on visualization of sentinel nodes after a single intratumoural injection of Tc 99m labelled human albumin colloid in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 28:821-826.
80. Luini A, Zurrada S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, Veronesi P, Viale G, Veronesi U. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86:522-525.

81. Luini A, Gatti G, Galimberti V, Zurrida S, Intra M, Veronesi U et al. Conservative treatment of breast cancer: its evolution. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 94: 195–198.
82. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, Buscombe J, Strauss HW, Paganelli G. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery. *J Nucl Med* 2001; 42:1198–1215.
83. Mariani G, Erba P, Villa G, Gipponi M, Manca G, Boni G, Buffoni F et al. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: The nuclear medicine perspective. *J Surg Oncol* 2004; Vol.85, Iss.3:112-122.
84. Martinez AM, Sola M, de Tudela AP, Julian JF, Fraile M, Vizcaya S, Fernandez J. Radioguided Localization of Nonpalpable Breast cancer Lesions: Randomized Comparison With Wire Localization in Patients Undergoing Conservative Surgery and Sentinel Node Biopsy. *AJR* 2009; 193:1001-1009.
85. Mascaro A, Farina M, Gigli R, Vitelli CE, Fortunato L. Recent advances in the surgical care of breast cancer patients. *World Journal of Surgical Oncology* 2010, 8:5.
86. McMasters K M, Wong SL, Tuttle T, Carlson D, Brown CM, Dirk Noyes, R, Glaser RL, Vennekotter D, et al. Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Does Not Improve the Ability to Identify Axillary Sentinel Lymph Nodes. *Ann Surg* 2000; Vol 321, Iss 5: 724-731.
87. McMasters KM, Wong SL, Martin II RCG, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Dermal Injection of Radioactive Colloid Is Superior to Peritumoral Injection for BreastCancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Results of a Multiinstitutional Study. *Ann Surg* 2001; Vol.233, No 5, 676-687.

88. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, Garcia-Alvarez M, Ulloa-Go JL, Romero-Trejo C, Lveda-Mendez SS. Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) Versus Wire-Guided Lumpectomy for Non-Palpable Breast Lesions: A Randomized Prospective Evaluation. *Surg Oncol* 2008;97:108–111.
89. Menes TS, Tartter PI, Bleiweiss I, Godbold JH, Seabrook A, Smith SR: The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:881-5.
90. Monti S, Galimberti V, Trifiro G, DeCicco C, Peradze N, Brenelli F, Paganelli G et al. Occult Breast Lesion Localization plus Sentinel Node Biopsy (SNOLL): Experience with 959 Patients at the European Institute of Oncology. *Ann Surg Onc* 2007; 14(10):2928-2931.
91. Moreno M, Wiltgen JE, Bodanese B, Schmitt RL, Gutfilen B, Barbosa da Fonseca LM. Radioguided breast surgery for occult lesion localization –correlation between two methods. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2008; 27:29.
92. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
93. Moss HA, Barter SJ, Nayagam M, Lawrence D, Pittam M. The Use of Carbon Suspension as an Adjunct to Wire Localization of Impalpable Breast Lesions. *Clin Radiology* 2002; 57:937-944.
94. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg*.2003; 87:597-601.
95. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Kataoka T, Nagumo S, Koyama H, Inaji H. Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer: Technical Aspects and Controversies. *Breast Cancer* 2007; 14:25-30.

96. Mullen DJ, Eisen RN, Newman RD, Perrone PM, Wilsey JC. The Use of Carbon Marking after Stereotactic Large-Core –Needle Breast Biopsy. *Radiology* 2001; 218:255-260.
97. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, Audisio RA. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *The Breast* 2005; 14: 283–289.
98. Ngai J H, Zelles G W, Rumore G J, Sawicki J E, Godfrey R S. Breast biopsy techniques and adequacy of margins. *Arch Surg* 1991; 126: 1343-1347.
99. Ngo C, Pollet AG, Laperrelle J, Ackerman G, Gomme S, Thibault et al. Intraoperative Ultrasound Localization of Nonpalpable Breast Cancers. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(9):2485–2489.
100. Noguchi M, Motomura K, Imoto S et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63:31-40.
101. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 21-34.
102. Olszewski W. Rozpoznanie i klasyfikacja Raka Piersi.[art.online, dostęp 22.02.2007] *MediWeb*. Dostępny w internecie: <http://mediweb.pl/diseases/wyswietl.php?id=1366>.
103. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, et al.: Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *The Quarter J Nucl Med* 1998; 42: 49–53.
104. Paganelli G, Veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Commun* 2002; Vol 23, Iss 7: 625-627.

105. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, Roe N, Rubi S, Lafuente S, et al. Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:230–5.
106. Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatamby R, Warren R, Bobrow L, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *EJSO* 2004; 30: 918–923.
107. Patrikeos A, Wylie EJ, Bourke A, Frost F. Imaging of Carbon Granulomas of the Breast Following Carbon Track Localization. *Clin Radiology* 1998; 53:845-848.
108. Pelosi E, Bello M, Giors M, Ala A, Giani R, et al. Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Early-Stage Breast Cancer: Comparison of Periareolar and Subdermal/Peritumoral Injection Techniques. *J Nucl Med* 2004; 45:220–225.
109. Pieńkowski T, Jaśkiewicz J, Wronkowski Z, Zwierko M, Załucki W. Rak piersi: Leczenie raka piersi. *Służba Zdrowia*. 30.03.2000.
110. Pritsivelis C, Garcia Mendonca CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A, Gutfilen B, Barbosa Da, Fonseca LM. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51:189–93.
111. Pugliese MS, Tickman R, Wang NP, et al. The utility of intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1024-1030.
112. Rahusen FD, van Amerongen AHMT, van Diest PJ, Borgstein PJ, Bleichrodt RP. Ultrasound-Guided Lumpectomy of Nonpalpable Breast Cancers: A Feasibility Study Looking at the Accuracy of Obtained Margins. *J Surg Oncol* 1999; 72:72–76.
113. Rahusen F, Bremers A, Fabry H et al. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire guided resection: a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:994-8.

114. Ramesh HSJ, Anguille S, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Audisio RA. Recurrence after ROLL lumpectomy for invasive breast cancer. *The Breast* 2008; 17: 637-639.
115. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004; 91: 1575–1577.
116. Riedl O, Fitzal F, Mader N, Dubsy P, Rudas M, Mittlboeck M, Gnant M, Jakesz R. Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *EJSO* 2009; 35: 264-270.
117. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *The Breast* 2003; 12:264–269.
118. Ronka R, Krogerus L, Leppanen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004; 187:491–496.
119. Salem A. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Comprehensive Literature Review. *J Surg* 2009; 66: 267-275.
120. Sarlos D, Frey LD, Haueisen H, Landmann G, Kots LA, Schaer G. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant breast lesions combined with sentinel node biopsy: A prospective clinical trial with 100 patients. *EJSO* 2009; 35: 403-408.
121. Sauter ER, Hoffman JP, Ottery FD, et al. Is frozen section analysis of reexcision lumpectomy margins worthwhile? Margin analysis in breast reexcisions. An evaluation of frozen section biopsy in 4434 cases. *Cancer* 1994; 73:2607–12.
122. Silva OE, Zurrida S, Veronesi U. *Breast Cancer. A Practical Guide*. Elsevier Saunders 2005.

123. Singletary ES. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 383–393.
124. Shiver SA, Creager AJ, Geisinger K, Perrier ND, Shen P, Levine EA. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes by imprint cytology for cancer of the breast. *Am J Surg* 2002 Nov; 184(5):424-427.
125. Smith LF, Henry-Tillman R, Harms S, Hronas T, Mancino AT, Westbrook K, et al. Hematoma-Directed Ultrasound-Guided Breast Biopsy. *Ann Surg* 2001; Vol. 233, No. 5, 669–675.
126. Snider Jr. HC, Morrison DG. Intraoperative Ultrasound Localization of Nonpalpable Breast Lesions. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(3):308–314.
127. Svane G. A stereotaxic technique for pre-operative marking of non-palpable breast lesions. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1983; 24:145-151.
128. Symmonds RE, Roberts JW. Management of Nonpalpable Breast Abnormalities. *Ann Surg* 1987, Vol. 205 No. 5, 520-524.
129. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJTh, Nieweg OE, Besnard APE, Kroon BBR. Single Intralesional Tracer Dose for Radio-Guided Excision of Clinically Occult Breast Cancer and Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(10):850–855.
130. Tew K, Irwig L, Matthews A, et al. Meta-analysis of sentinel lymph imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92:1068-1080.
131. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin Radiol* 2005; 60: 681–686.
132. Thompson M, Henry-Tillman R, Margulies A, Thostenson J, Bryant-Smith G, Fincher R, et al. Hematoma-Directed Ultrasound-Guided (HUG) Breast Lumpectomy. *Ann Surg Oncol* 2006; 14(1):148–156.

133. Tinnemans JG, Wobbes T, Holland R, et al. Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:523–529.
134. Tosi G, Cremonesi M, Ferrari M. Radiation protection of the workers in radioguided surgery of breast cancer. Medical Physics Department, European Institute of Oncology, Milan, Italy. 6th Workshop on "Occupational Exposure Optimisation in the Medical and Radiopharmaceutical Sectors" 2006.
135. Trifiro G, Travaini LL, De Cicco C, Paganelli G. Sentinel Node Detection and Radioguided Occult Lesion Localization in Breast Cancer. *Physica Medica* 2006; Vol. XXI, Suppl.1.
136. Tykka H, Castren-Person M, Sjoblom M, Roiha M. Pneumothorax caused by hook wire localization of an impalpable breast lesion detected by mammography. *The Breast* 1993; 2:52-53.
137. Upender S, Mohan H, Path FIC, Handa U, Attri AK. Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Carcinoma by Imprint Cytology, Frozen Section and Rapid Immunohistochemistry. *Diagnostic Cytopathology* 2009; Vol 37, No 12:871-875.
138. Van der Ploeg IMC, Hobbelink M, van den Bosch MAAJ, Mali WPTHM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. Radioguided occult lesion localisation' (ROLL) for non-palpable breast lesions: A review of the relevant literature. *EJSO* 34 (2008) 1-5.
139. van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, et al. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:276-280.
140. van Esser S, Hobbelink MGG, Peeters PHM, Buskens E, van der Ploeg IM, Mali WPTHM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. The efficacy of 'Radio guided Occult Lesion Localization' (ROLL) versus 'Wire-guided Localization' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: A randomized clinical trial – ROLL study. *BMC Surgery* 2008, 8:9.

141. van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Loo CE, Olmos RA, Oldenburg HS, et al. Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:627–32.
142. Veronesi U, Zurrada S. Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer. *The Oncologist* 1996; 1:340-346.
143. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–1867.
144. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347:1227–1232.
145. Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, et al. Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer: Technical Notes. *The Breast Journal* 2003; Vol. 9, Nr 2: 106-112.
146. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomised comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 546–553.
147. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727–41.
148. Veronesi U, Zurrada S. Breast conservation: Current results and future perspectives at the European Institute of Oncology. Mini Review. *Int J Cancer* 2007: 120, 1381–1386.
149. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full Dose Intraoperative Radiotherapy With Electrons (ELIOT) During Breast Conserving Surgery - Experience with 1246 Cases. *Ecancelmedicalscience* 2008; Vol 1, art Nr 65.

150. Viale G, Bosari S, Mazzarol G et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes In Breast carcinoma patients. *Cancer* 1999; 85:2433-8.
151. Weber S, Storm FK, Stitt J, Mahvi DM. The role of frozen section analysis of margins during breast conservation surgery. *Cancer J Sci Am* 1997;3:273–7.
152. Weber WP, Engelberger S, Viehl CT, Zanetti-Dallenbach R, Kuster S, Dirnhofer S, Wruk D, Oertli D, Marti WR. Accuracy of Frozen Section Analysis Versus Specimen Radiography During Breast-Conserving Surgery for Nonpalpable Lesions. *World J Surg* 2008; 32:2599–2606.
153. Weyant M, Carrocio A, Tartter PI, Hermann G, Levykh R, Robenzadeh A, Adawale A. Determinants of Success with Spot Localization Biopsy of the Breast. *J Am Coll Surg* 1995; 181:521-524.
154. [www.imaginis.com/breast health/statistics.asp](http://www.imaginis.com/breast%20health/statistics.asp) No 1. Ostatnie wejście na stronę: 03.09.2010.
155. <http://pl.wikipedia.org/wiki/BI-RADS>. Ostatnie wejście na stronę: 08.09.2010.
156. <http://pl.wikipedia.org>. Ostatnie wejście na stronę: 30.08.2010.
157. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii- Instytut, Warszawa 2008.
158. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Schweiger E, Besic N. Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma*. 2004; 51(5):385-9.
159. Zurrida S, Galimberti V, Monti S, Luini A. Radioguided localization of occult breast lesions. *The Breast* 1998;7:11-13.

WYKAZ RYCIN

Ryc. 1	Anatomia piersi.....	14
Ryc. 2	Węzły chłonne okolicy piersiowej.....	16
Ryc. 3	Epidemiologia nowotworów na świecie.....	17
Ryc. 4	Biopsja stereotaktyczna.....	33
Ryc. 5	Wycinki z gruczołu piersiowego po biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią.....	34
Ryc. 6	Radiogram śródoperacyjny wyciętego kwadrantu piersi.....	34
Ryc. 7	Mammogram ze znacznikiem tkankowym pozostawionym w miejscu biopsji mammotomicznej.....	35
Ryc. 8	Radiogram wycinków z mikrozwapnieniami wraz z mammografem diagnozowanej piersi.....	36
Ryc. 9	Biopsja pod kontrolą USG.....	37
Ryc. 10	Leczenie oszczędzające pierś.....	53
Ryc. 11	Mastektomia prawostronna.....	55
Ryc. 12	Limfoscintygrafia - uwidocznione trzy węzły wartownicze.....	58
Ryc. 13	Obraz histopatologiczny węzła wartowniczego (barwienie H+E 100x).....	58
Ryc. 14	Radioterapia śródoperacyjna elektronowa w raku piersi (IOERT).....	61
Ryc. 15	Mammogram - guz spikularny piersi lewej.....	64
Ryc. 16	Mammogram – zaburzenie architektury.....	64
Ryc. 17	Mammogram - mikrozwapnienia piersi.....	65
Ryc. 18	USG piersi - guz hypoechogeny o nieregularnym zarysie.....	67

Ryc. 19	Zaznaczenie markerem na skórze miejsca położenia guza piersi.....	69
Ryc. 20	Lokalizacja niepalpacyjnej zmiany piersi za pomocą kotwiczki.....	72
Ryc. 21	Radiogram śródoperacyjny- lokalizacja igłowa.....	73
Ryc. 22	Metoda SNOLL.....	75
Ryc. 23	Histogram wieku pacjentów.....	77
Ryc. 24	Nośniki albuminowe dla radioizotopu technetu.....	80
Ryc. 25	Iniekcja radioznacznika do guza piersi pod kontrolą USG.....	81
Ryc. 26	USG-igła w niepalpacyjnym guzie piersi przed wstrzyknięciem radioznacznika.....	82
Ryc. 27	USG- zmiana echogeniczności w chwili wstrzykiwania radioznacznika.....	83
Ryc. 28	Limfoscintygrafia po podaniu radioznaczników.....	84
Ryc. 29	Lokalizacja guza i węzła wartowniczego przy pomocy sondy scyntylicyjnej.....	85
Ryc. 30	Sonda scyntylicyjna (Neo2000, J&J).....	85
Ryc. 31	Śródoperacyjna kontrola umiejscowienia guza przy pomocy sondy scyntylicyjnej.....	86
Ryc. 32	Oznakowanie preparatu operacyjnego nitkami i klipsami.....	87
Ryc. 33	Radiogram śródoperacyjny wyciętego preparatu piersi.....	87
Ryc. 34	Makroskopowe badanie histopatologiczne guza.....	88
Ryc. 35	Biopsja węzła wartowniczego.....	89

WYKAZ TABEL

Tab. 1	Skala BI-RADS.....	24
Tab. 2	Klasyfikacja zmian gruczołu piersiowego w biopsji cienkoigłowej.....	28
Tab. 3	Klasyfikacja zmian w biopsji grubo igłowej.....	30
Tab. 4	Ocena stopnie złośliwości tzw. grading.....	42
Tab. 5	Stopnie zaawansowania raka piersi wg TMN.....	48
Tab. 6	Skala van Nuys.....	49
Tab. 7	Klasyfikacja węzła chłonnego z przerzutem nowotworowym.....	50
Tab. 8	Klasyfikacja Le Gal.....	66
Tab. 9	Obraz mammograficzny zmian w piersi.....	78
Tab. 10	Lokalizacja niepalpacyjnych zmian piersi.....	78
Tab. 11	Wyniki biopsji niepalpacyjnych zmian piersi.....	79
Tab. 12	Rozpoznanie histopatologiczne wyciętych zmian piersi.....	92
Tab. 13	Wielkość wyciętego raka piersi.....	93
Tab. 14	Stopień złośliwości wyciętego raka piersi.....	93
Tab. 15	Ocena skuteczności ROLL.....	94
Tab. 16	Wielkość średniego minimalnego marginesu wyciętego preparatu piersi po lokalizacji ROLL.....	95
Tab. 17	Wielkość raka piersi u pacjentek poddanych drugiej operacji.....	96
Tab. 18	Liczba wyciętych węzłów wartowniczych do badania śródoperacyjnego.....	97

Tab. 19	Przerzuty do węzła wartowniczego w zależności od typu histopatologicznego raka piersi.....	98
Tab. 20	Reoperacje u pacjentek poddanych SNOLL w zależności od wielkości guza.....	99