

Chirurgia raka gruczołu piersiowego wspomagana technikami dielektrycznymi

Marek Rząca¹, Kazimierz Orzechowski², Alicja Wolny², Magdalena Sitarska¹

Wstęp. Podczas zabiegów oszczędzających wykonywanych z powodu raka gruczołu piersiowego podstawą osiągnięcia sukcesu terapeutycznego jest usunięcie wszystkich zmian nowotworowych. Czystość marginesów cięcia jest zwykle oceniana pooperacyjnie. Jeśli w marginesach znajdują się tkanki nowotworowe, skutkuje to koniecznością kolejnego zabiegu. Przedstawiamy prostą i tanią metodę, możliwą do zastosowania w trakcie zabiegu operacyjnego — dielektryczną sondę nowotworową (DCP). Metoda ta ułatwia chirurgowi podjęcie szybkiej decyzji o poszerzeniu wycięcia.

Metoda. Działanie sondy polega na badaniu właściwości elektrycznych (przenikalności i przewodnictwa) odróżniających tkanki zdrowe od tkanek nowotworowych piersi. Badana tkanka i przyrząd są oddzielone od siebie folią polietylenową. Badanie wykonuje operator w trakcie zabiegu.

Wyniki. Wykazano, że metoda umożliwia poprawną identyfikację tkanek nowotworowych. Przebadano 189 próbek pobranych od 70 pacjentów. Uzyskano dla śródoperacyjnej ręcznej sondy czułość i specyficzność odpowiednio 87% i 99%.

Wnioski. Proponowana metoda wykazuje wysoką czułość, jest całkowicie bezpieczna dla pacjenta i może być stosowana śródoperacyjnie. Narzędzie to jest dla chirurga pomocą w rozróżnianiu zdrowych i nowotworowych tkanek piersi. Powszechne użycie metody powinno zmniejszyć ilość reoperacji w zabiegach oszczędzających prowadzonych z powodu raka piersi.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 2: 140–147

Słowa kluczowe: rak piersi, zabiegi oszczędzające, ocena marginesów cięcia, sonda dielektryczna, reoperacja

Wstęp

W wysoko rozwiniętych i zurbanizowanych krajach rak gruczołu piersiowego jest najczęstszym nowotworem u kobiet w wieku 45–70 lat i najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka [1]. Leczenie polega na zastosowaniu wielu komplementarnych metod, jednak chirurgia pozostaje nadal metodą z wyboru. Całkowite wycięcie nowotworu w zdrowych marginesach jest istotą leczenia chirurgicznego. Można to osiągnąć, usuwając cały gruczoł sutkowy (mastektomia). Amputacja jest obecnie zarezerwowana dla przypadków zaawansowanych miejscowo. Od początku lat 80. XX w.

szeroko stosuje się zabiegi oszczędzające gruczoł. Operacja taka polega na usunięciu guza wraz z marginesem zdrowej tkanki. Sukces zabiegu zależy od tego, czy uda się doszczętnie usunąć nowotwór i uzyskać wolne od niego marginesy cięcia. Pozostawienie w polu operacyjnym tkanek nowotworowych istotnie zwiększa ryzyko nawrotu choroby. Obecność tkanki nowotworowej w marginesach cięcia stwierdza się w 20–46% wszystkich operacji oszczędzających [2–4]. Szczególne trudności sprawia wewnątrzprzewodowa postać nowotworu [5]. Brak czystych marginesów skutkuje koniecznością wykonania dodatkowych resekcji podczas

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

²Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski

Artykuł w wersji pierwotnej:

Rząca M, Orzechowski K, Wolny A, Sitarska M. Dielectric-technique-assisted breast cancer surgery. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 108–114.

Należy cytować wersję pierwotną.

kolejnych operacji aż do amputacji gruczołu włącznie. Z tego powodu podczas zabiegów oszczędzających konieczna jest ocena czystości marginesów chirurgicznych. Rutynowo oceny tej dokonuje histopatolog na podstawie badań próbek uzyskanych z powierzchni usuniętej tkanki [6]. Badanie to można przeprowadzić śródoperacyjnie, jednak bardzo wydłuża to czas zabiegu. W większości przypadków badanie histopatologiczne przeprowadza się po zakończeniu operacji. Metoda ta charakteryzuje się niskim współczynnikiem wyników fałszywie ujemnych, jednak jej wadą jest konieczność przeprowadzenia kolejnego, zwykle bardziej radykalnego zabiegu w sytuacji wykrycia tkanek nowotworowych w obrębie marginesów chirurgicznych. Istnieją też inne techniki pozwalające na śródoperacyjną ocenę czystości marginesów chirurgicznych. Należą do nich: cytologia dociskowa [7], fluorescencja w bliskiej podczerwieni [8], wysokoczęstotliwościowe badania ultrasonograficzne [9].

Stosunkowo nową techniką oceny marginesów cięcia jest metoda wykorzystująca pomiary dielektryczne [2, 10, 11]. Metoda ta wykorzystuje różnice parametrów elektrycznych (przenikalności elektrycznej i przewodności elektrycznej) obserwowane dla zdrowych i dla nowotworowych tkanek piersi [12–14]. Normalny gruczoł piersiowy składa się głównie z tkanki tłuszczowej. Przenikalność elektryczna i przewodnictwo elektryczne tkanki tłuszczowej są najniższe ze wszystkich rodzajów tkanek, w tym tkanki nowotworowej [15, 16]. Jest to wykorzystywane dla odróżnienia tkanek zdrowych i nowotworowych. Duże różnice właściwości elektrycznych tkanek nowotworowych i tkanek zdrowych piersi zostały wykazane w badaniach laboratoryjnych prowadzonych *ex vivo* [17–19], w których próbka była wolna od krwi i osocza. W trakcie rzeczywistej operacji sytuacja jest odmienna. Pole chirurgiczne zazwyczaj zawiera krew i osocze, które w bardzo dużym stopniu wpływają na rezultat pomiaru, zacierając różnice między tkanką zdrową i nowotworową. Powoduje to, że metoda oceny czystości marginesów chirurgicznych oparta na porównaniu właściwości elektrycznych tkanek zdrowych i nowotworowych jest trudna do zastosowania w trakcie zabiegów oszczędzających [21, 22].

W przedstawionym raporcie pokazane zostaną rezultaty zastosowania sondy dielektrycznej wykorzystującej tzw. elektrody blokowane. W metodzie tej czujnik elektryczny nie jest w bezpośrednim kontakcie z badaną tkanką, ale jest od niej oddzielony cienką warstwą materiału izolacyjnego (folii polietylenowej) [18–20]. Wskazania sondy nie są fałszowane obecnością krwi i osocza, co umożliwia jej wykorzystanie śródoperacyjne. Folia umieszczona między sondą i badaną tkanką pozwala na zapewnienie sterylności pola operacyjnego przy wielokrotnym użyciu tego samego urządzenia.

Celem pracy jest sprawdzenie skuteczności metody dielektrycznej do odróżniania tkanek zdrowych od nowotworowych w przypadkach raka gruczołu piersiowego i możliwości jej wykorzystania do oceny czystości margine-

sów cięcia i odnajdywania dodatkowych zmian nowotworowych w polu operacyjnym. W szczególności badanie obejmuje wykorzystanie prototypowej ręcznej sondy o nazwie Dielectric Cancer Probe (DCP), opracowanej, zbudowanej i opatentowanej w Polsce.

Materiał i metoda

Pacjenci

Próbki tkanek gruczołu piersiowego uzyskiwano podczas operacji raka wykonywanych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu. Próbki, których dotyczy niniejszy raport, zostały pobrane od 70 kobiet leczonych operacyjnie od 1 stycznia 2013 do 30 września 2015 r. Przebadano 189 próbek. Próbki uzyskano w wyniku 32 zabiegów mastektomii i 34 zabiegów oszczędzających. U 4 chorych wykonano wycięcie miejscowe nowotworu łagodnego. Badaniu poddano 94 próbki zdrowej tkanki piersi i 95 próbek ocenionych histopatologicznie jako chore. Charakterystykę pacjentek przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka pacjentek

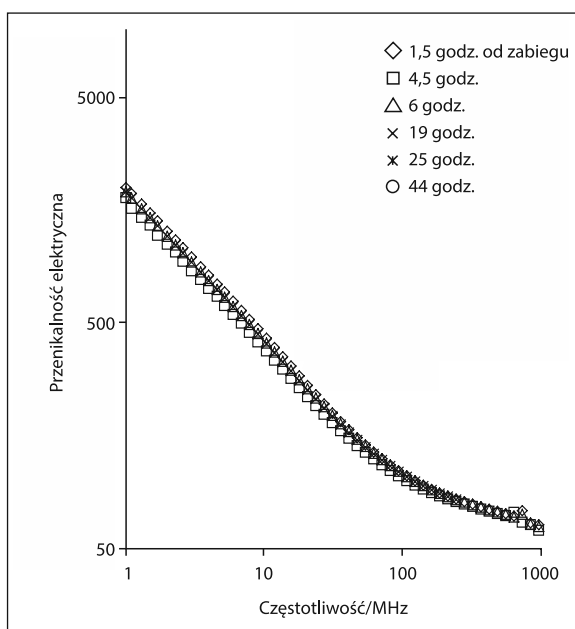
Liczba chorych	70
Wiek	
Najmłodsza	25 lat
Najstarsza	84 lata
Średnia wieku	60,7 roku
Diagnostyka przedoperacyjna	
Biopsja gruboigłowa	66
Bez biopsji	4
Typ histologiczny guza	
Rak przewodowy inwazyjny	46
Rak przewodowy inwazyjny z komponentem raka przedinwazyjnego	10
Rak zrazikowy inwazyjny	8
Rak wewnątrzprzewodowy	1
Rak inwazyjny metaplastyczny	1
Gruczolakowłókniak	4
Stopień złośliwości	
G1	8
G2	38
G3	20
Obecność naciekania naczyń	29
Obecność przerzutów w węzłach chłonnych	29
Przedoperacyjna chemioterapia	5
Rodzaj operacji	
Mastektomia	32
Operacja oszczędzająca	34
Wycięcie guza	4
Liczba zbadanych próbek	
Guz	95
Tkanka zdrowa	94

Badania próbek przy pomocy testowanej sondy dielektrycznej były wykonywane zarówno śródoperacyjnie, jak i po zabiegu. Próbką do badań pooperacyjnych był cienki skrawek pobrany z powierzchni przekroju guza nowotworowego. Był on przez chirurga pobierany w ten sposób, aby zawierał zarówno tkankę zdrową, jak i nowotworową piersi. Utrata tkanki przekazywanej do badań dielektrycznych nie miała wpływu na badania histopatologiczne. Próbkę przekazano do pooperacyjnych badań dielektrycznych nie były już badane histopatologicznie. Były one hermetycznie zamykane i przechowywane w temperaturze 5°C. Pomiar dielektryczny był wykonywany w ciągu 24 godzin od operacji. Wykonano test sprawdzający, czy czas, który upływał między pobraniem tkanki i pomiarami dielektrycznymi, wpływał znacząco na mierzone parametry tkanki. Wykazano, że przy właściwym przechowywaniu próbki zapobiegającym jej wysychaniu, czas nie ma wpływu na wynik pomiaru, a tym samym na możliwość odróżnienia tkanki zdrowej od nowotworowej (ryc. 1).

W przypadku testów śródoperacyjnych badano powierzchnię tkanki usuniętej w czasie zabiegu i oceniano jej czystość z punktu widzenia testowanej metody. Tkanka była następnie przekazywana do oceny histopatologicznej. Wszystkie pomiary wykonywano w temperaturze pokojowej (20–25°C). Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej.

Metoda

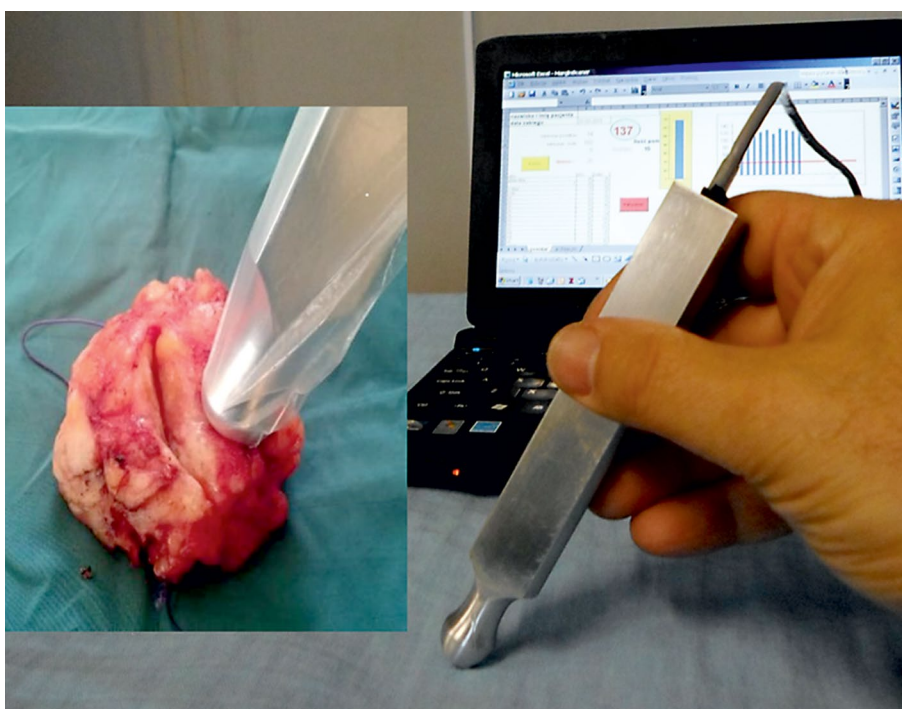
Rycina 2 przedstawia ręczną sondę dielektryczną stosowaną do śródoperacyjnej oceny czystości marginesów



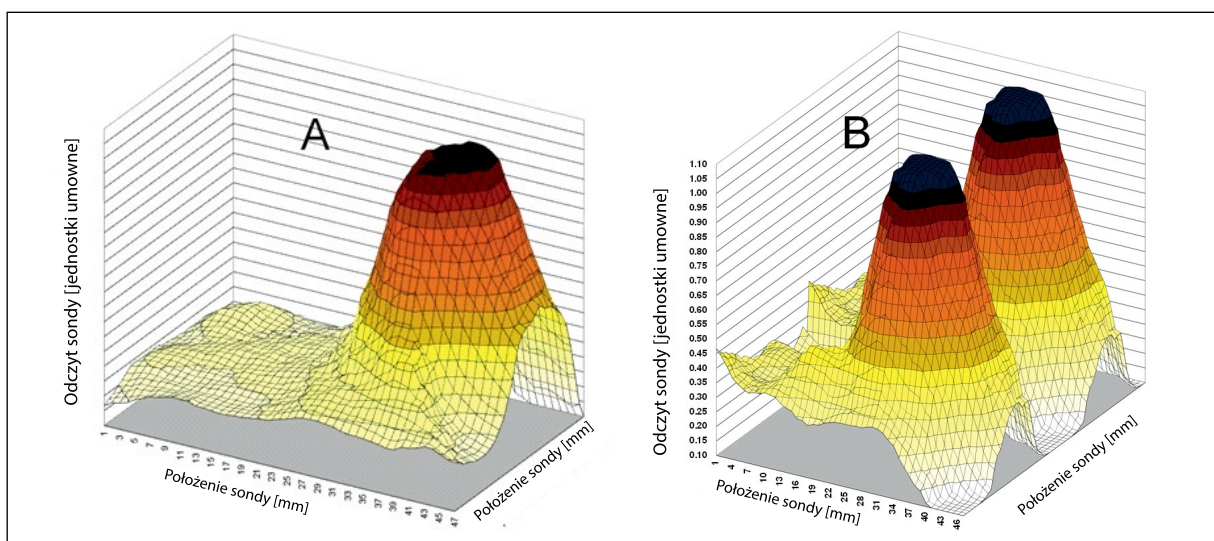
Rycina 1. Zależność pomiędzy czasem od pobrania próbki a wynikiem pomiaru. Krzywe pomiarowe pokrywają się [23]

chirurgicznych (DCP). Urządzenie może też być wykorzystywane do lokalizacji dodatkowych ognisk zmian nowotworowych w łożu pooperacyjnej.

Sondę można traktować jako kondensator warstwowy Maxwella-Wagnera. Odczyt urządzenia jest związany z parametrami elektrycznymi badanej tkanki: przenikalnością



Rycina 2. Prototyp ręcznej sondy dielektrycznej przeznaczonej do śródoperacyjnej oceny czystości marginesów chirurgicznych i do lokalizacji dodatkowych ognisk zmian nowotworowych w łożu pooperacyjnej

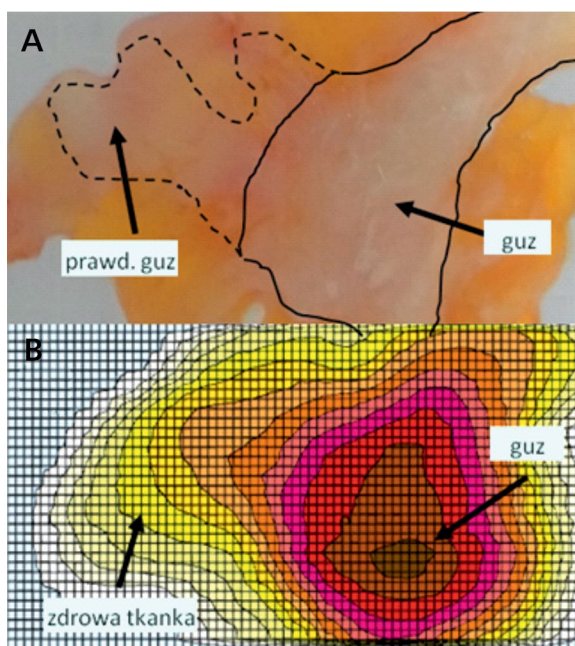


Rycina 3. Rycina przedstawia w formie mapy dielektrycznej wynik pomiaru próbki tkankowej zawierającej w centralnej części nowotwór. **A** — przed badaniem próbkę osuszono tamponem, usuwając krew i osocze; **B** — próbka badana po moczeniu w soli fizjologicznej. Nie obserwowano znaczącego wpływu płynu przewodzącego na wynik pomiaru, a zwłaszcza na zdolność różnicowania tkanki zdrowej i chorej

i przewodnictwem elektrycznym; jest zależny od zastosowanego układu detekcyjnego i geometrii czujnika sondy. W testowanym urządzeniu odczyty zmieniają się od 1 do 120 jednostek w zależności od rodzaju badanej tkanki. Tkanka tłuszczowa daje odczyty niskie, tkanka guza — wysokie. Narzędzie pracuje na częstotliwości 100 MHz. Tkanka poddawana jest wpływowi zmiennego pola elektrycznego o amplitudzie ułamków wolta. Prądy płynące przez tkankę są rzędu pikoamperów. Częstotliwość 100 MHz nie jest szkodliwa dla pacjenta (częstotliwość fal radiowych). Sonda ma kształt podłużny, a czujnik elektryczny jest umieszczony na jej końcu. Badanie polega na dociśnięciu czujnika do badanego fragmentu tkanki. Powierzchnia czujnika, odpowiadająca powierzchni tkanki badanej podczas jednego dociśnięcia sondy wynosi 25 mm². Sonda jest oddzielona od badanej tkanki za pomocą nieprzewodzącej folii (np. folii polietylenowej). Folia ta odgrywa podwójną rolę:

- blokuje zjawiska przyelektrodowe zakłócające pomiar w sytuacji obecności w polu operacyjnym cieczy przewodzących (krew, wysięk);
- zabezpiecza pacjenta przed kontaktem z niesterylizowanym urządzeniem, gdy jest ono wprowadzane do pola operacyjnego.

Brak istotnego wpływu cieczy przewodzących na wynik pomiaru jest udokumentowany na rycinach 3A i 3B. Otrzymano je jako rezultat badania wycinka zawierającego w centralnej części zmiany nowotworowe. Wysokie wartości odczytów wskazują na lokalizację zmian nowotworowych. Rycina 3A przedstawia rezultat badania tkanki wolnej od krwi, rycina 3B — tkanki zwilżonej przed pomiarem za pomocą roztworu soli fizjologicznej. Duże podobieństwo otrzymanych przebiegów po-



Rycina 4. A — Widok przekroju przez preparat pooperacyjny zawierający zmiany nowotworowe otoczone zdrową tkanką piersi, **B** — mapa dielektryczna uzyskana przy pomocy testowanej sondy DCP

twierdza możliwość używania sondy w obecności cieczy o dużym przewodnictwie.

Dane techniczne i szczegóły konstrukcyjne sondy DCP zostały przedstawione w opisie patentowym [17]. Omówienie fizycznych podstaw pomiarów, jak i testy prowadzone przy pomocy substancji wzorcowych i tkanek zwierzęcych zostały opisane w poprzednich pracach opublikowanych w czasopiśmie o profilu fizycznym [18–20].

Tabela II. Rezultaty przeprowadzonego testu Kruskala-Wallisa

	X	N	SD	MIN	MAX	25Q	M	75Q
Tkanka zdrowa	11,6	94	7,8	2,0	36,0	5,0	9,2	17,1
Guz	58,8	95	21,6	11,3	114,1	41,5	65,2	77,1

Testy prowadzone w warunkach laboratoryjnych pokazały [18, 19], że tkankę nowotworową można wykryć zarówno na powierzchni badanej próbki, jak i w przypadku, gdy zmiany nowotworowe są pokryte warstwą 1–2 mm zdrowej tkanki gruczołu piersiowego. Urządzenie jest tanie i wielokrotnego użycia. Doświadczenia nasze pokazały, że czas potrzebny do zbadania przy pomocy sondy dielektrycznej wszystkich powierzchni preparatu pooperacyjnego wynosi od 6 do 12 minut. Wyniki pomiarów są wizualizowane na ekranie monitora, a dodatkowo, w przypadku gdy wskazanie sondy sugeruje zmiany nowotworowe, generowany jest sygnał dźwiękowy. Testowana sonda nie jest jeszcze dostępna na rynku. W badaniach używano prototypów znajdujących się w Szpitalu, skonstruowanych przez inż. Stanisława Baję (Zakład Nowych Technologii, ul. Owczarska 42, Wrocław, www.znt.com.pl).

Wyniki

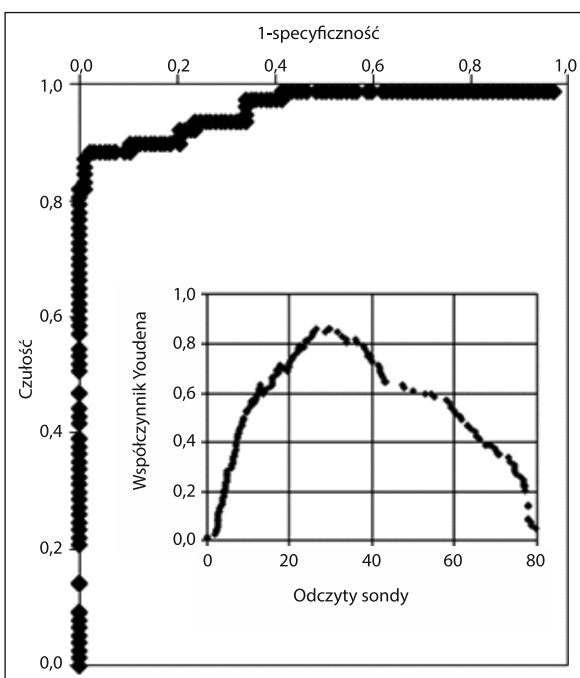
Rycina 4 przedstawia zdjęcie przekroju próbki tkankowej (A) i mapę dielektryczną (B) uzyskaną przy pomocy sondy DCP testowanej pod kątem jej przydatności do lokalizacji zmian nowotworowych. Na zdjęciu (A) obszar o różowej barwie odpowiada zmianie nowotworowej. Na mapie die-

lektrycznej (B) brązowe i czerwone kolory oznaczają wysoką przenikalność i przewodnictwo (nowotwór), podczas gdy żółte i niebieskie to niskie wartości mierzonych parametrów (zdrowa tkanka gruczołu piersiowego). Wizualne podobieństwo zdjęcia i mapy dielektrycznej jest bardzo duże. Zarówno w tej pracy, jak i w pracach poprzednich [19, 20] wykonano wiele testów potwierdzających poprawne odróżnienie tkanki zdrowej od tkanki nowotworowej piersi.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że dla częstotliwości 100 MHz sonda dielektryczna poprawnie odróżnia tkankę zdrową gruczołu piersiowego od tkanki nowotworowej. Wartości pomiarowe dla tkanki zdrowej zmieniały się w granicach od 2–36 (średnia 12), a dla tkanki guza — od 11 do 114 jednostek (średnia 58). Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testu nieparametrycznego Kruskala-Wallisa. Dla obu grup próbek (zdrowe i guz) wyliczono ilość próbek (n), wartości średnie (X), mediany (M), odchylenie standardowe (SD), zakres (min.–max.), dolny i górny kwartył (25Q–75Q). Uzyskano wysoką istotność statystyczną $p = 0,0000$. Rezultaty analizy przedstawia tabela II.

W celu oceny czułości i specyficzności testowanej metody, rezultaty badań dielektrycznych porównano z oceną histopatologiczną. Przebadano 189 próbek, wśród których 94 było ocenionych histologicznie jako zdrowe, a 95 jako chore. Krzywa ROC (*receiver operating characteristic*) przedstawiona została na rycinie 5.

Kształt krzywej ROC wskazuje na duży potencjał diagnostyczny testowanej metody. W celu wyznaczenia optymalnego punktu odcięcia zastosowano analizę indeksu Youdena. Indeks ten obliczany jest na podstawie czułości i specyficzności: $\text{indeks Youdena} = \text{czułość} + \text{specyficzność} - 1$. Optymalny punkt odcięcia (maksimum indeksu Youdena) otrzymano dla odczytu sondy równego 30 jednostek. Wartość ta jest ponad 2 razy większa od wartości średniej obserwowanej dla tkanki zdrowej sutka. Dla wyznaczonego parametru odcięcia, czułość i specyficzność różnicowania tkanki zdrowej i tkanki guza nowotworowego przy pomocy testowanej sondy DCP wynosi odpowiednio 0,87 i 0,99. Rezultat ten stawia testowane urządzenie wśród najlepszych technik śródoperacyjnej diagnostyki tkanek piersi prowadzonej w celu oceny czystości marginesów chirurgicznych. Zastosowana przez nas sonda pozwala precyzyjnie odróżnić tkankę zdrową od nowotworowej. W badanym materiale 4 próbki tkankowe były zakwalifikowane jako zmiana łagodna (gruczolakowłókniak). Sonda dobrze odróżnia łagodną



Rycina 5. Krzywa ROC korelująca czułość i specyficzność sondy DCP w wykrywaniu zmian nowotworowych piersi



Rycina 6. Wycięty sektor gruczołu piersiowego z guzem (A) i pobrany dodatkowy fragment z marginesu cięcia (B). Trudność dla histopatologa w ocenie marginesów stanowi brak ciągłości z głównym wycinkiem i rozfragmentowanie nadesłanego materiału

zmianę od tkanki zdrowego gruczołu piersiowego, ale nie ma różnic między nowotworem łagodnym i złośliwym. Ze względu na charakter badanych parametrów fizycznych tkanek nie należy się spodziewać, aby udało się odróżnić łagodne nowotwory od raka.

Dla oceny wartości diagnostycznej metody i poznania jej specyfiki ważne jest przeanalizowanie przypadków fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Tylko jeden przypadek został sklasyfikowany jako fałszywie dodatni. Oznacza to, że fragment tkanki wskazany przez histopatologa jako tkanka „zdrowa” został przez sondę zakwalifikowany jako „chora”. Próbkę tej tkanki otrzymano po mastektomii. Był to inwazyjny rak przewodowy, o stopniu złośliwości G2. Obecne było naciekanie naczyń i pooperacyjnie stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych pachowych. Pośród badanych próbek wskazanych przez histopatologa jako nowotworowe w 10 przypadkach odczyty były fałszywie ujemne. Wśród nich 8 preparatów zaklasyfikowano jako rak przewodowy inwazyjny, a 2 jako rak inwazyjny zrazikowy. Stopień złośliwości w 8 przypadkach oceniono jako G2, a w dwóch — G3. W 6 przypadkach stwierdzono naciekanie naczyń. Siedem pacjentek poddano zabiegowi oszczędzającemu, trzy pacjentki zabiegowi mastektomii. Nie są widoczne korelacje pomiędzy wynikami fałszywie ujemnymi/ /dodatnimi i parametrami histologicznymi takimi jak stopień złośliwości, angioinwazja, typ histologiczny. Podejrzewamy,

że przyczyną błędnej oceny otrzymanej przy pomocy testowanej sondy DCP mógł być niedoskonały kontakt pomiędzy badaną próbką i sondą. Innym możliwym powodem błędu mogła być zbyt duża warstwa tłuszczu pokrywająca tkankę guza, przekraczająca grubość 3 mm.

Dyskusja

Znacząca liczba kobiet poddawanych leczeniu oszczędzającemu z powodu raka gruczołu piersiowego wymaga dodatkowych operacji, których celem jest zapewnienie czystych od nowotworu marginesów cięcia. Przyjmując, że rocznie w Polsce zapada na raka gruczołu piersiowego ok. 18 tys. kobiet, a z nich ok. 50% ma wykonane leczenie oszczędzające, to przy 25-procentowym odsetku reoperacji, z pewnym przybliżeniem można oszacować, że w Polsce liczba kobiet wymagających powtórnych operacji z powodu brudnych marginesów wynosi ok. 2250. Dotyczy to zwłaszcza zmian nowotworowych niepalpacyjnych, wielośrodkowych oraz raka przedinwazyjnego (DCIS). Jednocześnie, potwierdzenie lub wykluczenie obecności nowotworu w marginesie cięcia przy pomocy badania histopatologicznego nie jest jednoznacznie zdefiniowane. Okazuje się, że w przypadkach obecności nowotworu w marginesach cięcia jest on stwierdzany w dociętym preparacie tylko w ok. 63% przypadków [24]. W innych badaniach dotyczących tego problemu stwierdzono, że w 16% marginesów czystych,

większych niż 2 mm od granicy tuszu, znajdowane są ogniska nowotworowe. Może to świadczyć o braku ciągłości nacieków nowotworowych w gruczole piersiowym oraz trudności w ich oznaczeniu z powodu przemieszczania się tkanek lub ich pofragmentowania (ryc. 6) [25].

Badania histopatologiczne wykonywane w trakcie lub po zabiegu operacyjnym obarczone są błędami. Śródoperacyjne urządzenie pomiarowe w rękach wykonującego zabieg chirurga może przyczynić się do obniżenia odsetka wtórnych operacji, umożliwiając poszerzenie granic cięcia podczas tego samego zabiegu. Sonda nie zastępuje jednak badania histopatologicznego.

W literaturze dostępne są doniesienia na temat wykorzystania urządzenia do oceny czystości marginesów chirurgicznych, działającego na podobnej zasadzie jak opisywana w tej pracy sonda DCP. Urządzenie o nazwie MarginProbe[®] oferowane jest przez Dune Medical Devices, Caesarea, Izrael. Przedstawimy tutaj nieco bogatszy przegląd badań z jej użyciem w celu porównania z testowaną sondą DCP.

Karni wraz ze współpracownikami opublikowali w 2007 roku doniesienie o zastosowaniu MarginProbe[®] do śródoperacyjnej oceny marginesów cięcia [26]. W badaniu wykazali możliwość wykrywania brudnych marginesów z czułością 71% i specyficznością 68 % w zależności od definicji szerokości marginesu cięcia.

Podobny cykl badań przeprowadził Pappo i wsp. [30]. Ocena skuteczności sondy przeprowadzono dla 753 próbek tkankowych pobranych od 76 chorych. Czułość i specyficzność oceniono na 70%, z tym że czułość rosła wraz ze wzrostem wielkości badanego ogniska nowotworowego, osiągając 97% dla zmian wielkości ponad 6 mm. Nie miał przy tym znaczenia typ stwierdzonego nowotworu (rak inwazyjny czy *DCIS*). Warto zwrócić uwagę, że pod tym względem uzyskaliśmy podobne rezultaty. W 2011 i 2014 roku Thill i wsp. opublikowali doniesienia o randomizowanym badaniu z zastosowaniem śródoperacyjnej oceny marginesów z wykorzystaniem MarginProbe[®] w trakcie operacji oszczędzających z powodu raka wewnątrzprzewodowego. Wykazali, że zastosowanie sondy prowadzi do redukcji powtórnych operacji w grupie pacjentów operowanych z użyciem MarginProbe[®] o 17 %. W 21% przypadków wykorzystane urządzenie pozwoliło na jednoczesowe wykonanie mastektomii z uniknięciem reoperacji [10, 11]. W 2012 r. Riwieria i wsp. wykonali randomizowane wieloośrodkowe badanie zlecone przez FDA [27]. Wzięło w nim udział 596 kobiet z niepalpacyjnymi nowotworami gruczolu piersiowego. Użycie MarginProbe[®] skutkowało redukcją resekcji z 29,9% do 14,1%. Stwierdzono też redukcję objętości dodatkowo resekowanej tkanki gruczolu piersiowego. Podobne badanie przeprowadzili Schnabel i wsp. [2]. Zgodnie z doniesieniem w trakcie zabiegów prowadzonych przy wykorzystaniu MarginProbe[®] udało się usunąć aż 62% dodatknych marginesów w porównaniu z 22% w zabiegach prowadzonych bez użycia

sondy. Całkowita redukcja powtórnych operacji wyniosła 6%. W 2015 r Sebastian i wsp. przedstawili retrospektywne dane zebrane z 3 centrów i wykonywane przez 4 chirurgów. Badanie objęło 165 kobiet i wykazało 62-procentową redukcję powtórnych operacji w grupie operowanej z użyciem sondy [4].

Autorzy wymienionych prac zwracają uwagę na obecność rezultatów obarczonych wynikami fałszywie dodatnimi i fałszywie ujemnymi. Za główną przyczynę tych błędów uważana jest mała wielkość próbek, ale również obecność w polu operacyjnym krwi, osocza i innych płynów o dużym przewodnictwie elektrycznym, maskujących wynik pomiaru. W przypadku sondy DCP obecność płynów fizjologicznych nie ma wpływu na jej wskazania.

Jak dotąd, sonda Margin Probe[®] nie uzyskała rekomendacji międzynarodowych organizacji zajmujących się diagnostyką i leczeniem raka gruczolu piersiowego jako standardu postępowania w trakcie zabiegów oszczędzających [28, 29]. Ostrożna ocena wynikała z braku danych o wpływie urządzenia na częstość odległych wznów miejscowych. Nie wykluczono jednak takiej rekomendacji po uzupełnieniu tych obserwacji.

Podobnie jak w badaniach wykonanych przy pomocy sondy MarginProbe[®], tak i w naszych badaniach nie stwierdzono zależności odczytów od typu histologicznego nowotworu. Co istotne, różnice te nie istnieją także w przypadku raka wewnątrzprzewodowego, który jest rozpoznawany tak samo skutecznie jak raki inwazyjne.

Jak dotąd urządzenie Margin Probe[®] używane jest głównie w Izraelu oraz w Stanach Zjednoczonych. Nieliczne doniesienia pochodzą też z Niemiec. Koszt konsoli wynosi 24 995,- USD, a koszt jednorazowej sondy — 995,- USD. Koszty te są zdecydowanie wyższe od tych, jakie są przewidywane dla komercyjnej wersji polskiej sondy DCP. Sonda DCP jest ponadto wielokrotnego użytku, nadaje się też do badania pola operacyjnego, nie jest bowiem czuła na obecność krwi i osocza. Urządzenie to zawiera wyłącznie polską myśl techniczną.

Wnioski

W artykule opisano testy przeprowadzone dla sondy o nazwie Dielectric Cancer Probe (DCP), skonstruowanej i opatentowanej w Polsce. Narzędzie to jest przeznaczone do śródoperacyjnego odróżniania tkanek nowotworowych od tkanek zdrowych piersi, zwłaszcza zaś do oceny czystości marginesów cięcia oraz lokalizowania dodatkowych ognisk zmian nowotworowych w łożu pooperacyjnej. Fizyczne podstawy metody, jak i sposób stosowania są podobne do komercyjnego urządzenia o nazwie MarginProbe[®]. W stosunku do wspomnianego urządzenia testowana sonda DCP posiada szereg zalet: odczyty urządzenia nie są wrażliwe na obecność krwi i osocza w polu operacyjnym, urządzenie jest wielokrotnego użytku (bez konieczności wymiany kosztownych elementów podczas każdego badania), jest

całkowicie bezpieczne ze względu na możliwość zastosowania sterylnej rękawa. Urządzenie jest też stosunkowo tanie. Przeprowadzone testy sondy DCP pokazały, że jest ona skutecznym narzędziem do wykrywania zmian nowotworowych w marginesach chirurgicznych. Należy jednak zwrócić uwagę, że sonda nie odróżnia raka od nowotworów łagodnych. Z tego względu należy przyjąć, że precyzyjnie lokalizuje ona tkanki różniące się od zdrowego gruczołu piersiowego na powierzchni preparatu, ale także do głębokości 1–2 mm. Sondę DCP należy traktować jako „dodatkowe oko” pomagające chirurgowi zlokalizować tkanki różniące się od normalnej tkanki piersi i podjąć decyzję o dodatkowej resekcji podejrzanego fragmentu już w trakcie zabiegu.

Podziękowania

A.W. pragnie podziękować Wydziałowi Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego za wsparcie finansowe w ramach grantu 1505/M/WCH/15.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Marek Rząca

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
ul. Kamieńskiego 73a
51–124 Wrocław
e-mail: marekrzaca@poczta.fm

Otrzymano: 30 marca 2016 r.

Przyjęto do druku: 9 lutego 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Siegel R, Ma J, Zou Z i wsp. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9–29.
2. Schnabel F, Boolbol S, Gittleman M i wsp. A randomized prospective study of lumpectomy margin assessment with use of MarginProbe in patients with nonpalpable breast malignancies. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1589–1595.
3. Landercasper J, Attai D, Atisha D i wsp. Toolbox to reduce lumpectomy reoperations and improve cosmetic outcome in breast cancer patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3174–3183.
4. Sebastian M, Akbari S, Anglin B i wsp. A. The impact of use of intraoperative margin assessment device on re-excision rates. *Springerplus* 2015; 4: 198.
5. Dunne C, Burke JP, Morrow M i wsp. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1615–1620.
6. Dener C, Inan A, Sen M i wsp. Intraoperative frozen section for margin assessment in breast conserving surgery. *Scand J Surg* 2009; 98: 34–40.
7. Klimberg VS, Harms S, Korourian S. Assessing margin status. *Surg Oncol* 1999; 8: 77–84.
8. Sevic-Muraca EM. Translation of near-infrared fluorescence imaging technologies: emerging clinical applications. *Annu Rev Med* 2012; 63: 217–231.
9. Doyle TE, Factor R, Ellefson C i wsp. High-frequency ultrasound for intraoperative margin assessments in breast conservation surgery: a feasibility study. *BMC Cancer* 2011; 11: 444.
10. Thill M, Röder K, Diedrich K i wsp. Intraoperative assessment of surgical margins during breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ by use of radiofrequency spectroscopy. *Breast* 2011; 20: 579–80.
11. Thill M. MarginProbe®: intraoperative margin assessment during breast conserving surgery by using radiofrequency spectroscopy. *Expert Rev Med Devices* 2013; 10: 301–315.
12. Lazebnik M, McCartney L, Popovic D i wsp. A large-scale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal breast tissue obtained from reduction surgeries. *Phys Med Biol* 2007; 52: 2637–2656.
13. O'Rourke AP, Lazebnik M, Bertram JM i wsp. Dielectric properties of human normal, malignant and cirrhotic liver tissue: *in vivo* and *ex vivo* measurements from 0.5 to 20 GHz using a precision open-ended coaxial probe. *Phys Med Biol* 2007; 52: 4707–4719.
14. Lukaszewicz K, Wtorek J, Bujnowski A i wsp. Monitoring of breast tissue thermo-ablation by means of impedance measurements. *J Phys* 2010 (*Conf Ser.* 224012136).
15. Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol* 1996; 41: 2251–2269.
16. Foster K, Schwan HP. Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. *Crit Rev Biomed Eng* 1989; 17: 25–104.
17. Orzechowski K, Rząca M, Baj S. *Probe for localization of cancer tissue, Polish patent No 217421.*
18. Orzechowski K, Rudowski M, Rząca M. Test of the method of differentiation between healthy and anomalous breast tissues using the open-ended dielectric probe covered by a dielectric film. *Physiol Meas* 2008; 29: S321–330.
19. Rudowski M, Orzechowski K, Rząca M. Modified open-ended dielectric probe in distinction between cancer and healthy breast tissues. *J Non-Cryst Solids* 2010; 356: 730–732.
20. Wolny A, Orzechowski K, Rudowski M. Measurements of electric properties using an open-ended probe blocked by a non-conducting foil. *Results in Physics* 2016; 6: 288–292.
21. Grant EH, Sheppard RJ, South SP. *Dielectric behavior of biological molecules in solution.* Oxford; London: Oxford University Press, 1978.
22. Ishai PB, Talary MS, Caduff A i wsp. Electrode polarization in dielectric measurements: a review. *Meas Sci Technol* 2013; 24: 102001.
23. Rząca M. *Wykorzystanie kliniczne spektroskopii mikrofalowej do rozpoznawania zmian nowotworowych gruczołu piersiowego.* Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2009.
24. Scopa CD, Aroukatos P, Tsamandas AC i wsp. Evaluation of margin status in lumpectomy specimens and residual breast carcinoma. *Breast J* 2006; 12: 150–153.
25. Skripanowa S, Layfield LJ. Initial margin status for invasive ductal carcinoma of the breast and subsequent identification of carcinoma in reexcision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 109–114.
26. Karni T, Pappo I, Sandbank J i wsp. A device for real-time, intraoperative margin assessment in breast-conservation surgery. *Am J Surg* 2007; 194: 467–473.
27. Rivera RJ, Holmes DR, Taft L. Analysis of the impact of intraoperative margin assessment with adjunctive use of margin probe versus standard of care on tissue volume removed. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 868623. doi:10.1155/2012/868623.
28. Health Policy Advisory Committee on Technology. *Margin Probe to assess surgical margin during lumpectomy for breast cancer. February 3013.* https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0024/427182/wp141.pdf.
29. *Intraoperative assessment of surgical margins during breast-conserving surgery with radiofrequency spectroscopy or optical coherence tomography.* https://medicalpolicy.simplyhealthcareplans.com/medical-policies/policies/mp_pw_c171884.htm.
30. Pappo I, Spector R, Schindel A i wsp. Diagnostic performance of a novel device for real-time margin assessment in lumpectomy specimens. *J Surg Res* 2010; 160: 277–281.