

Aktualne możliwości śródoperacyjnej oceny radykalności wycięcia guza pierwotnego u chorych na raka piersi poddanych leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy

Tomasz Nowikiewicz^{1, 2}, Wojciech Zegarski^{1, 2}

Zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia chorych na raka piersi zastosowanie leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy (BCT — *breast conserving treatment*) wymaga radykalnego usunięcia guza nowotworowego oraz przeprowadzenia pooperacyjnej radioterapii. Oznacza to konieczność uzyskania marginesów wycięcia zmiany pierwotnej bez obecności utkania nowotworowego w linii cięcia chirurgicznego. Pomimo prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki przedoperacyjnej oraz właściwego postępowania chirurgicznego, w około 20–30% przypadków zastosowania BCT wycięcie guza okazuje się nieradykalne. Konieczność przeprowadzenia kolejnego zabiegu powoduje wydłużenie całkowitego czasu leczenia oraz zwiększa jego koszty.

Badanie histopatologiczne marginesów wycięcia guza pierwotnego wykonywane w trybie doraźnym nie jest postępowaniem standardowym u chorych poddanych BCT. Mimo istnienia wyraźnych ograniczeń dotyczących tej metody jej zastosowanie może zmniejszyć ogólny odsetek reoperacji. W pracy omówiono inne, aktualnie dostępne możliwości śródoperacyjnej oceny radykalności wycięcia guza pierwotnego u chorych na raka piersi poddanych BCT.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 5: 371–377

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie oszczędzające pierś, marginesy, badanie śródoperacyjne, ocena makroskopowa, ocena mikroskopowa

Wstęp

Zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania terapeutycznego u chorych na raka piersi zastosowanie leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy (BCT — *breast conserving treatment*) wymaga radykalnego usunięcia guza nowotworowego oraz przeprowadzenia pooperacyjnej radioterapii. Oznacza to konieczność uzyskania „czystych” marginesów wycięcia zmiany pierwotnej — bez obecności utkania nowotworowego w linii cięcia chirurgicznego (*no*

ink on the tumor lub zamiennie: *no tumor on ink* — zgodnie z definicją National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project — NSABP, zaleceniami Society of Surgical Oncology — SSO oraz American Society for Radiation Oncology — ASTRO) [1–6].

Konsekwencją takiego sprecyzowania właściwego sposobu usunięcia guza jest utrata klinicznego i terapeutycznego znaczenia innych określeń opisujących zakres wycięcia zmiany pierwotnej (np. *close margin*, *focally positive margin*).

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

²Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Artykuł w wersji pierwotnej:

Nowikiewicz T, Zegarski W. Current possibilities of peri-operative evaluation of the radicality of primary tumour resection in breast cancer patients treated with BCT (*breast conserving treatment*). *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 285–291.

Należy cytować wersję pierwotną.

W pierwszym przypadku (*close margin*) odpowiadało ono uzyskaniu marginesu tkanek niezmiennych nowotworowo o szerokości mniejszej niż 2 mm. Zgodnie z wynikami badań Bolgera i wsp. wiązało się to ze znamienne statystycznie wyższym ryzykiem obecności dodatkowych ognisk nowotworu w obrębie łoża pooperacyjnej [7]. Z kolei określenie *focally positive margin* oznaczało obecność tuszu na powierzchni guza nowotworowego (bez względu na rodzaj utkania histologicznego) na obszarze nieprzekraczającym wielkości 4 mm. Umożliwiało to, zgodnie z Dutch Guideline for Breast Cancer Treatment, zakwalifikowanie chorej do uzupełniającej radioterapii (w ramach klasycznego BCT), bez konieczności radykalizacji wycięcia guza [8].

Pomimo prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki przedoperacyjnej oraz zachowania obowiązujących zasad postępowania chirurgicznego w około 20–30% przypadków zastosowania BCT wycięcie guza okazuje się nieradykalne [9]. Tym samym niezbędne jest wykonanie powtórnego zabiegu operacyjnego. W przypadku zmian o typie raka przewodowego piersi *in situ* (DCIS — *carcinoma intraductale*) wspomniany odsetek może być wyższy, wynosząc 31–46% [10–12], natomiast u chorych z postacią inwazyjną raka współistniejącą z DCIS — 11–46% [13–15].

Oprócz wydłużenia całkowitego czasu leczenia oraz zwiększenia jego kosztów przeprowadzenie kolejnego zabiegu u chorych poddanych BCT może być powodem wystąpienia wyższego odsetka powikłań związanych z prowadzonym leczeniem [16]. Może także przyczyniać się do nasilenia odczuwanego przez chorych dyskomfortu, w tym niższej oceny jakości życia. Ważnym problemem związanym z koniecznością reoperacji jest również ryzyko uzyskania gorszego końcowego efektu estetycznego leczenia [16].

Jedną z możliwości oceny radykalności usunięcia zmiany nowotworowej podczas BCT jest weryfikacja histopatologiczna marginesów wycięcia guza, dokonywana w trybie doraźnym. Najczęściej wykorzystywana w tym celu metoda to badanie mikroskopowe preparatów mrożonych, jednak w porównaniu z oceną histopatologiczną w trybie ostatecznym (na podstawie badania preparatów mikroskopowych wykonanych z bloków parafinowych) weryfikacja śródoperacyjna stanu marginesów chirurgicznych posiada pewne ograniczenia. Dotyczy to przede wszystkim niższej czułości badania (65–78%). Wydłuża ono ponadto ogólny czas trwania zabiegu operacyjnego [17–19].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami badanie śródoperacyjne marginesów wycięcia u chorych poddanych BCT nie jest postępowaniem standardowym. Dotyczy to zwłaszcza leczenia zmian o typie DCIS, w przypadku których należy unikać wykorzystania doraźnej oceny patologicznej preparatu [4].

Jak dotąd nie określono jednoznacznie akceptowalnego poziomu reoperacji u chorych po wykonanym wyjściowo zabiegu oszczędzającym gruczoł piersiowy. Zdaniem

części autorów ich odsetek może być uważany za wskaźnik jakości leczenia pacjentów chorych na raka piersi (*quality of care*) [14]. Z uwagi na wieloprzyczynowość tego zjawiska przeważa jednak opinia, iż konieczność poszerzenia marginesów wycięcia zmiany nowotworowej nie odzwierciedla w sposób bezpośredni skuteczności zabiegu pierwotnego [20–22].

Alternatywne metody oceny jakości marginesów operacyjnych u chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy

Dane ogólne

Doraźna weryfikacja radykalności zabiegu BCT może polegać na ocenie *in vivo* łoża po usunięciu guza nowotworowym lub na określeniu stanu marginesów preparatu operacyjnego. Z powodu nadal nierozwiązanych ograniczeń technicznych pierwsza z wymienionych możliwości jest zwykle ograniczona do prób podejmowanych w ramach badań klinicznych. Stąd zdecydowanie bardziej dostępnym i rozpowszechnionym jest drugi ze sposobów oceny jakości leczenia oszczędzającego pierś.

Oprócz śródoperacyjnej oceny patologicznej marginesów wycięcia zmiany pierwotnej, dokonywanej przy użyciu preparatów świeżo mrożonych, istnieją inne, alternatywne możliwości określenia radykalności zabiegu. Różnią się one między sobą rodzajem użytej metody diagnostycznej oraz częstością wykorzystania klinicznego. Należą do nich inne metody oceny patologicznej, metody radiologiczne (obrazowe), metody fluorescencyjne, metody optyczne oraz metody izotopowe. Wymienić wśród nich należy także dodatkowe czynności chirurgiczne podejmowane w trakcie zabiegu operacyjnego (procedura wycięcia dodatkowych marginesów, ocena makroskopowa preparatu).

Metody oceny patologicznej

Alternatywną metodą śródoperacyjnej oceny patologicznej stanu marginesów wycięcia guza pierwotnego jest cytologia odciskowa (*touch imprint cytology, touch prep*). Badanie to może być także przydatne podczas procedury biopsji węzła wartowniczego u chorych na niezaawansowanego raka piersi. Wykorzystano w nim charakterystyczną dla komórek nowotworowych skłonność do przywierania do czystych powierzchni szklanych. Zjawisko to nie jest obserwowane w przypadku komórek tłuszczowych [17].

W odróżnieniu od doraźnej weryfikacji histopatologicznej czas niezbędny do wykonania cytologii odciskowej jest wyraźnie krótszy [23]. Jednak możliwość wykorzystania obu rodzajów metod diagnostycznych wymaga od patologa posiadania dodatkowych umiejętności. Jak wynika z badań Esbony i wsp., w ośrodkach o odpowiednio dużym doświadczeniu w śródoperacyjnym stosowaniu badania cytologicznego, wykazuje ono wysoką czułość (80–100%) oraz swoistość (85–100%) [23].

Do badania radykalności usunięcia guza nowotworowego piersi służy także dokonywana przez patologa doraźna, makroskopowa ocena marginesów (MMA — *macroscopic margin assessment*). Polega ona na określeniu odległości zmiany od brzegów usuniętego „specimenu”, po uprzednim oznakowaniu jego powierzchni tuszem lub innym barwnikiem. W przypadku stwierdzenia obecności marginesu o szerokości poniżej 5 mm (pomiar dotyczy każdego z marginesów radialnych: górnego, dolnego, bocznego i przyśrodkowego) należy jednocześnie poszerzyć w odpowiednim kierunku zakres wycięcia guza [7, 24]. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań zastosowanie MMA u pacjentek chorych na raka piersi poddanych BCT zmniejsza odsetek zabiegów powtórnych w porównaniu z grupą chorych operowanych bez wykorzystania tej metody (26% vs 34%) [7].

Metody radiologiczne (obrazowe)

Znaczny odsetek wykorzystania metod obrazowych do oceny marginesów chirurgicznych to przede wszystkim wynik użycia badań radiologicznych w przedoperacyjnej diagnostyce zmian nowotworowych gruczołu piersiowego. Jest on również efektem ustaleń opiniotwórczych gremiów eksperckich. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej dotyczącymi leczenia chirurgicznego raka piersi „zalecane jest wykonanie śródoperacyjnego badania obrazowego (mammografia/ /usg) wyciętego preparatu w celu potwierdzenia radykalnego wycięcia właściwej zmiany. Śródoperacyjne badanie obrazowe wykonujemy taką samą metodą, którą posłużono się do przedoperacyjnej identyfikacji zmiany. W przypadku, gdy śródoperacyjne badanie obrazowe wykazuje, że zmiana nie została usunięta lub nie została usunięta radykalnie, konieczne jest wycięcie właściwej zmiany lub jej brakującej części w czasie tego samego zabiegu operacyjnego i powtórne śródoperacyjne badanie obrazowe” [4].

Wykonana podczas zabiegu kontrola mammograficzna marginesów usuniętego preparatu tkankowego stała się w większości ośrodków onkologicznych postępowaniem standardowym. Pozwala ona na uzyskanie przez chirurga w czasie rzeczywistym informacji o radykalności przeprowadzonego zabiegu bądź konieczności jednoczesnego poszerzenia jego zakresu [25–27]. Istnieje jednak znaczna rozbieżność opinii na temat wartości klinicznej oceny „specimenu” wykonywanej przy pomocy tej metody. Zdaniem Brittona i wsp. [26] oraz Edwards i wsp. [28] jest to najbardziej użyteczny, spośród badań radiologicznych, sposób weryfikacji marginesów wycięcia guza. Potwierdzają to dodatkowo zalecenia SSO-ASTRO, dotyczące chorych wymagających przedoperacyjnego oznaczenia rozległego obszaru mikrozwapnień przy użyciu kilku igieł lokalizacyjnych (*bracketing*). Jak wynika z ich treści, we wspomnianej grupie pacjentów niezbędne jest wykonanie po zabiegu

kontroli mammograficznej, wykluczającej obecność w piersi zmian rezydualnych [3, 29].

Z kolei według innych autorów korelacja pomiędzy obrazem mammograficznym preparatu oraz wynikiem raportu patologicznego jest w zbyt dużej części przypadków niezadowolająca [7, 25].

Kolejnym sposobem oceny obrazowej radykalności wycięcia guza pierwotnego podczas BCT jest śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne (USG). Dotyczy to zwłaszcza możliwości użycia aparatów USG wysokiej częstotliwości. Jak wynika z licznych badań klinicznych, umożliwia ono wiarygodną weryfikację stanu marginesów wycięcia zmian patologicznych, jak również ich trafne różnicowanie [30, 31]. Zgodnie z wynikami prac przeprowadzonych w latach 2013–2016 w National Cancer Institute w Bangkoku, polegających na ocenie USG preparatów operacyjnych oraz określeniu stanu marginesów chirurgicznych, badanie to charakteryzuje wysoka czułość metody. Po uwzględnieniu oceny radykalności wycięcia zmian w badaniu histopatologicznym w trybie ostatecznym, uzyskano potwierdzenie zgodności obu metod u 93,6% chorych z guzami pojedynczymi. W grupie pacjentek ze zmianami mnogimi odsetek prawidłowych ocen marginesów wycięcia w USG był niższy, lecz nadal pozostawał na zadowalającym poziomie (u 75% badanych chorych). Autorzy zwracają uwagę na bardzo wysoki poziom radykalności przeprowadzonych w ich ośrodku zabiegów oszczędzających gruczoł piersiowy. Ponad 95% tak leczonych chorych nie wymagało bowiem reoperacji, co było rezultatem także śródoperacyjnego wykorzystania badania USG do oceny marginesów wycięcia [30]. Z innych badań wynika jednak, iż bardziej przydatną do tego celu jest weryfikacja przy użyciu śródoperacyjnej mammografii [28].

Dzięki opracowaniu i wprowadzeniu miniaturyzacji urządzeń (w postaci aparatów mobilnych) pojawiła się możliwość zastosowania na bloku operacyjnym kolejnej metody obrazowej — badania rezonansu magnetycznego (MRI). Jak wykazano w badaniach Papy i wsp., wysoka czułość badania (71–100%), służącego dotychczas do wykrywania raka piersi (zwłaszcza w populacji o wysokim ryzyku zachorowania na tę chorobę), może być wykorzystana także do oceny radykalności zabiegu BCT. Zastosowany przez autorów system ClearSight™ pozwala na ocenę preparatów tkankowych *ex vivo* (po wycięciu guza). Krótki czas trwania pomiarów (1–2 sekundy) umożliwia weryfikację marginesów wycięcia guza dokonywaną w czasie rzeczywistym. W odróżnieniu od standardowych aparatów MRI w omawianym systemie nie występuje konieczność stosowania dodatkowych osłon. Szczególnego podkreślenia wymaga wysoka wartość tej metody w różnicowaniu tkanek prawidłowych oraz nacieku nowotworowego. Zgodnie z przedstawionymi wynikami czułość badania wyniosła 91%, swoistość — 93%, dokładność — 92% (z wartością AUC na poziomie 0,97). Opisane

pomiary wykonano w niewielkiej, 22-osobowej grupie chorych poddanych BCT. Wymaga to zatem ich kontynuacji [32].

Metodą o podobnie ograniczonej implementacji klinicznej jest optyczna elastografia koherencyjna (OCE — *optical coherence elastography*). Podczas śródoperacyjnego badania wyciętego preparatu dokonywany jest pomiar stopnia odkształcenia tkanek, spowodowanego przez ich mechaniczny ucisk. Cechą charakterystyczną zmian o charakterze złośliwym, wykorzystywaną w tej metodzie do ich różnicowania, jest ich heterogeniczność mechaniczna. Otrzymane dane są przedstawiane w formie graficznej (elastogram). Wymagają one także porównania z obrazami uzyskanymi po zastosowaniu standardowego barwienia tkanek (hematoksylinaeozyna) [33, 34].

Metody fluorescencyjne

W celu śródoperacyjnego wykorzystania tej grupy metod diagnostycznych niezbędne jest użycie fluoroforów (związki chemiczne wykazujące właściwości fluorescencyjne wzbudzone przez fale świetlne, na przykład przez światło podczerwone) oraz odpowiedniej aparatury [35–38]. Należy do niej źródło światła o określonej długości fali (LED — *light-emitting diode*), kamera ze sprzężeniem ładunkowym (CCD — *charge-coupled device*), będąca detektorem wygenerowanego promieniowania, oraz monitor umożliwiający śledzenie obrazu w trakcie trwania zabiegu. Oprócz znanych dotychczas zastosowań klinicznych (mapowanie układu limfatycznego w chirurgii onkologicznej, chirurgia plastyczna i rekonstrukcyjna, kardiokirurgia, transplantologia) [38], metoda okazała się także przydatna do oceny stanu marginesów wycięcia guza podczas BCT [35, 36]. Najczęściej stosowanym w tych celach znacznikiem jest zieleń indocyjaninowa, posiadająca zdolność fluorescencji w świetle podczerwonym o długości fali 800–840 nm. Jak wykazali Kennedy i wsp., podanie jej bezpośrednio do zmiany nowotworowej oraz do leżącej ponad nią tkanki podskórnej umożliwia wiarygodną ocenę marginesów chirurgicznych. Stwierdzona przez autorów czułość metody wyniosła około 70%, natomiast swoistość — 85% [36].

Opracowanie systemu OST GAINS (*optical see-through goggle augmented imaging and navigation system*) jest kontynuacją metody opartej na użyciu urządzeń LED-CCD. Postęp technologiczny umożliwił zastąpienie dotychczas wykorzystywanego systemu rejestrującego efekt fluorescencji zieleni indocyjaninowej (kamera, monitor) przez gogle zakładane przez chirurga. Największą zaletą nowego rozwiązania jest większa mobilność i niezależność operatora od asysty, przy zachowaniu dotychczasowej wartości klinicznej metody. Zgodnie z sugestią autorów badań przeprowadzonych z użyciem OST GAINS konieczne jest ich kontynuowanie z włączeniem większej grupy pacjentów [39].

Wykorzystanie metod fluorescencyjnych możliwe jest także dzięki częstemu występowaniu u chorych na raka piersi nadekspresji VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*).

Jest ona stwierdzana w znacznie wyższym odsetku przypadków choroby niż nadekspresja receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*; odpowiednio: u około 73% oraz 10–20% pacjentów). Daje to możliwość użycia jako znacznika kompleksu składającego się z odpowiedniego przeciwciała (bevacyzumab) oraz substancji fluorescencyjnej (IRDye800CW). Do pojawienia się fluorescencji IRDye800CW dochodzi w zakresie bliskiej podczerwieni o długości fali 770–800 nm. W badaniu przeprowadzonym przez Lamberts i wsp., będącym pierwszą próbą kliniczną wykorzystania na modelu ludzkim połączenia bevacyzumabu oraz IRDye800CW do omawianego w tej pracy celu, potwierdzono skuteczność nowej metody. Uzyskane wartości poziomu gromadzenia znacznika w obrębie guza, jego najbliższych marginesach oraz tkance niezmienionej nowotworowo, charakteryzowały znamienne statystycznie różnice (odpowiednio: $p < 0,05$ oraz $p < 0,0001$). Testy przeprowadzono w grupie 19 chorych na raka piersi, wykonując łącznie 20 ocen zakresu wycięcia zmian nowotworowych (wykorzystano w tym celu 11 preparatów tkankowych po tumorektomii oraz 9 po mastektomii). Zauważono jednak ograniczoną wydolność badania w zakresie możliwości zdiagnozowania w obrębie marginesów preparatu zmian o typie DCIS. Jak sugerują autorzy, w celu poprawy czułości oceny konieczne jest zastosowanie większej dawki bevacyzumabu. Nie jest to jeszcze aktualnie możliwe ze względu na ograniczenia dotyczące użycia tego przeciwciała do celów pozaterapeutycznych, ustalone przez FDA (Food and Drug Administration) [40].

Metody optyczne

Wspólną cechą wszystkich rodzajów badań diagnostycznych należących do metod optycznych jest konieczność przeprowadzenia interpretacji widm świetlnych (spektroskopia), obserwowanych w poddanych weryfikacji strukturach. W celu oceny stanu tkanek bezpośrednio otaczających usunięty guz można posłużyć się następującymi badaniami: spektroskopia rozproszonego odbicia, spektroskopia fluorescencyjna, optyczna spektroskopia koherencyjna (*optical coherence spectroscopy*), spektroskopia bioimpedancyjna, luminescencja Cerenkova, spektroskopia ramanowska (pomiar promieniowania rozproszenia Ramana — nieelastycznego rozpraszania fotonów — *Raman spectroscopy*). Niektóre spośród wymienionych metod to badania, w których oprócz spektroskopii wykorzystano także inne zjawiska fizyczne (spektroskopia fluorescencyjna, luminescencja Cerenkova).

Do wykonania spektroskopii rozproszonego odbicia światła (DRS — *diffuse reflectance spectroscopy*) niezbędne są pomiary w zakresie fal świetlnych o długości 400–1600 nm. Jak wynika z badań de Boer i wsp., metoda posiada wysoką wartość w zakresie różnicowania tkanek prawidłowych oraz nacieku nowotworowego. Stwierdzona przez autorów

czułość badania wyniosła 74–79%, swoistość — 78–93% (z wartością AUC na poziomie 0,94). Otrzymane wyniki były porównywalne dla pomiarów wykonanych w warunkach *in vivo*, jak i *ex vivo*, co jest dodatkową zaletą tego testu. Zwrócenia uwagi wymaga także brak konieczności dodatkowego użycia egzogennych substancji światłoczułych lub promieniotwórczych (jak w metodach fluorescencyjnych oraz izotopowych). Pewną niedogodnością dotyczącą badania jest znaczny wpływ na otrzymane wyniki statusu menopauzalnego chorych oraz rodzaju niezmiennych nowotworowo tkanek prawidłowych [41].

Kolejną z dostępnych klinicznie metod optycznych jest spektroskopia bioimpedancyjna. Badanie wykorzystuje zjawisko występowania zmienności dotyczących właściwości dielektrycznych różnych rodzajów tkanek. Praktyczne zastosowanie metody umożliwia użycie urządzenia ClearEdge. Badanie pozwala z wysoką czułością zdiagnozować w obrębie marginesów wycięcia także zmiany o charakterze DCIS. Jego wartość nie zależy od rodzaju budowy gruczołu piersiowego (podobne wyniki uzyskiwane dla tkanki gruczołowej oraz tłuszczowej). Według Dixona i wsp. do najważniejszych zalet tej metody należy krótki okres „krzywej uczenia” oraz możliwość szybkiego uzyskania wyniku końcowego (w ciągu około 5 minut, co jest równoznaczne z otrzymaniem obrazów w czasie rzeczywistym) [42]. Podkreślana jest także łatwość użycia urządzenia ClearEdge, na którą składają się małe rozmiary aparatu, bezprzewodowość systemu oraz dostępność obrazu kodowanego kolorem (otrzymywanego na wyświetlaczu LCD). Badanie umożliwia wykonanie pomiarów do głębokości 3 mm weryfikowanych tkanek, co w wystarczający sposób odpowiada oczekiwaniom diagnostycznym. Jak wykazano w przeprowadzonych badaniach klinicznych, użycie tej metody zmniejsza odsetek powtórnych zabiegów operacyjnych po BCT nawet o około 50%. Dodatkowo, jako jedna z nielicznych metod służących weryfikacji marginesów wycięcia guza pierwotnego, badanie to w unikalny sposób umożliwia także ocenę łoża po BCT. Do jej skanowania przeznaczona jest jednorazowa, jałowa końcówka głowicy roboczej urządzenia [42].

W ostatniej z omawianych w tej pracy metodzie optycznej wykorzystano promieniowanie Cerenkova. Jest ono rodzajem promieniowania elektromagnetycznego (w postaci fotonów), emitowanego przez dielektryczne medium, w obrębie którego poruszają się cząstki posiadające ładunek elektryczny (pozytrony lub elektrony), z prędkością większą niż prędkość światła w tym medium. Odkrycie tego promieniowania było powodem przyznania w 1958 roku nagrody Nobla z dziedziny fizyki (zespół laureatów: Pavel Cerenkov, Il'ja Mikhailovic, Frank i Igor Yevgenyevich Tamm).

Zgodnie z wynikami badań przedstawionych przez Grootendorsta i wsp., w metodach opartych na luminescencji Cerenkova istnieje możliwość użycia specyficznych dla danego rodzaju guza znaczników (wykorzystywanych

także w badaniach PET — *positron emission tomography* i SPECT — *single photon emission computed tomography*). Podwyższa to dodatkowo wartość metody [43]. Najczęściej używanym markerem jest glukoza znakowana izotopem fluoru (^{18}F -FDG). Możliwość wykorzystania tej metody na sali operacyjnej wynika z dostępności aparatów mobilnych do PET (miniaturyzacja aparatury), jednak w chwili obecnej ocena marginesów wycięcia guza nowotworowego piersi tą metodą posiada pewne ograniczenia. Zbyt długi jest nadal czas trwania badania. Występują także trudności w uzyskaniu obrazu o odpowiednio wysokiej rozdzielczości. W tym drugim przypadku jest to wynikiem artefaktów, będących skutkiem manipulacji obsługiwanych ręcznie urządzeniem oraz spowodowanych ruchami oddechowymi klatki piersiowej i perystaltyką przewodu pokarmowego [43].

Metody izotopowe

W odróżnieniu od wymienionych powyżej metod umożliwiających ocenę radykalności wycięcia guza pierwotnego, badania izotopowe wymagają użycia źródeł promieniowania jonizującego. Jest to podstawowy problem zgłaszany przez zwolenników innych sposobów weryfikacji stanu marginesów chirurgicznych.

Najczęściej stosowanym w tej grupie metod diagnostycznych markerem jest bevacizumab znakowany izotopem ^{111}In lub ^{89}Zr [40, 44]. Z uwagi jednak na wysokie wymagania dotyczące niezbędnej aparatury, jak również konieczność spełnienia wymogów ochrony radiologicznej, podejmowane w tym zakresie próby są raczej rzadkie oraz obejmują mało liczne grupy chorych.

Dodatkowe czynności chirurgiczne podczas zabiegu operacyjnego

W celu zminimalizowania ryzyka nieradykalnego usunięcia zmian nowotworowych podczas BCT możliwe jest także rutynowe, jednoczasowe wycięcie dodatkowych marginesów z łoża po guzie (CSM — *cavity shave margins*). Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi tej metody należy uzyskać co najmniej cztery preparaty (odpowiadające marginesowi górnemu, dolnemu, przyśrodkowemu i bocznemu), każdy o minimalnej szerokości 1 cm [45]. Według Kobbermann i wsp. wskazane jest usunięcie także marginesu od strony skóry (margines przedni) oraz od strony powięzi mięśnia piersiowego większego (margines tylny) [46]. Powyższe postępowanie jest szczególnie pomocne w przypadku leczenia nierozpoznanych w diagnostyce przedoperacyjnej wieloguzkowych zmian nowotworowych piersi [7, 46]. Jak wynika z badań przeprowadzonych przez Bolgera i wsp., dzięki wykorzystaniu CSM w grupie chorych poddanych BCT stwierdzono znacznie niższy odsetek koniecznych reoperacji (24% vs 34% — u chorych bez CSM) [7]. Potwierdzają to także inni autorzy [47, 48].

Powszechnie wykorzystywanym sposobem weryfikacji doszczętności zabiegu BCT jest makroskopowa ocena

Tabela I. Alternatywne możliwości śródoperacyjnej oceny stanu marginesów wycięcia guza pierwotnego u chorych na raka piersi poddanych BCT

Rodzaj metody oceny doraźnej marginesów chirurgicznych	Zalety badania	Ograniczenia metody
Metody oceny patologicznej (cytologia odciskowa, makroskopowa ocena marginesów)	– duża dostępność badania – niski koszt badania – wysoka czułość i swoistość metody	– konieczność oceny przez doświadczonego patologa
Metody radiologiczne: – klasyczne (MMG, USG)	– duża dostępność badania (standard oceny obrazowej preparatu operacyjnego) – niski koszt badania – procedury o niskim stopniu złożoności	– ograniczona czułość badania
– badanie za pomocą rezonansu magnetycznego, optyczna elastografia koherencyjna	– wysoka czułość i swoistość metody	– znacznie ograniczona dostępność badania – złożoność metody – wysoki koszt badania
Metody fluorescencyjne	– wysoka czułość i swoistość metody	– znacznie ograniczona dostępność badania – złożoność metody – wysoki koszt badania
Metody optyczne	– wysoka czułość i swoistość metody	– znacznie ograniczona dostępność badania – złożoność metody – wysoki koszt badania
Metody izotopowe	– wysoka czułość i swoistość metody	– ograniczona dostępność badania – złożoność metody – wysoki koszt badania

preparatu przez chirurga (*gross clinical evaluation of the lumpectomy specimen*). Służy ona zarówno badaniu stanu „specimenu” tkankowego, jak również ścian łoży pooperacyjnej, wskazując niejednokrotnie na konieczność doraźnego poszerzenia zakresu wycięcia guza pierwotnego. Wydaje się jednak, iż mimo niewątpliwych zalet (krótki czas trwania i prostota wykonania) ten rodzaj oceny jakości marginesów operacyjnych jest najmniej skuteczną spośród metod omówionych w tym opracowaniu [7].

Uwagi końcowe

Wykonanie śródoperacyjnej oceny marginesów wycięcia preparatu tkankowego po BCT jest jednoznacznie wymaganym sposobem postępowania [4]. Wybór metody diagnostycznej jest pochodną możliwości sprzętowych oraz organizacyjnych ośrodków onkologicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka piersi. Nie do zaakceptowania jest porzucenie w omawianym zakresie na ocenie własnej pobranych tkanek dokonywanej jedynie przez operatora.

Biorąc pod uwagę ograniczenia ekonomiczne dotyczące zasad funkcjonowania podmiotów ochrony zdrowia w naszym kraju, zdaniem autorów pracy zasadnym wydaje się wykorzystanie w pierwszej kolejności klasycznych metod radiologicznych (MMG, USG). Jako alternatywny sposób weryfikacji stopnia radykalności zabiegu oszczędzającego gruczoł piersiowy można uznać przeprowadzaną przez patologa makroskopową ocenę marginesów. Informacje kliniczne pozyskane dzięki dodatkowej ocenie preparatu mogą, przynajmniej w części przypadków, uchronić ope-

rowane chore przed koniecznością wykonania kolejnego zabiegu operacyjnego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Tomasz Nowikiewicz

Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka
ul. Romanowskiej 2
85–796 Bydgoszcz
e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

Otrzymano: 27 maja 2017 r.

Przyjęto do druku: 4 lipca 2017 r.

Piśmiennictwo

1. National Comprehensive Cancer Network (2016). National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 1.2016. Retrieved 28 March 2016 at: www.nccn.org.
2. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A i wsp. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546.
3. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ i wsp. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1502–1506.
4. Piekarski J, Jeziorski A. Leczenie oszczędzające piersi jako pierwotne leczenie bez zastosowania neoadiuwantowego leczenia systemowego. W: *Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi: konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*. Nowecki ZI, Jeziorski A (red.). Gdańsk: Via Medica, 2016: 17–19.
5. Jassem J, Krzakowski M (red.). Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. Krzakowski M, Warzocha K (red.). Gdańsk: Via Medica, 2013: 211–263.

6. Herman K, Marczyk E. Rak piersi — rekomendacje Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej. W: *Rak piersi: postępy diagnostyki i leczenia*. Zegarski W, Jastrzębski T, Nowikiewicz T (red.). Warszawa: Medipage, 2013: 1–6.
7. Bolger JC, Solon JG, Khan SA i wsp. A comparison of intra-operative margin management techniques in breast-conserving surgery: a standardised approach reduces the likelihood of residual disease without increasing operative time. *Breast Cancer* 2015; 22: 262–268.
8. NABON. Breast cancer. Dutch Guideline, 2012; <http://www.richtlijnen-database.nl>.
9. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer — bigger is not better. *N Engl J Med* 2012; 367: 79–82.
10. Dillon MF, Maguire AA, McDermott EW i wsp. Needle core biopsy characteristics identify patients at risk of compromised margins in breast conservation surgery. *Mod Pathol* 2008; 21: 39–45.
11. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL i wsp. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 235–243.
12. Dillon MF, McDermott EW, O'Doherty A i wsp. Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1618–1628.
13. Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M i wsp. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ* 2012; 345: e4505.
14. McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ i wsp. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA* 2012; 307: 467–475.
15. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I i wsp. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2542–2549.
16. van Deurzen CH. Predictors of surgical margin following breast-conserving surgery: A large population-based cohort study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (Suppl 5): 627–633.
17. O'Kelly Priddy CM, Forte VA, Lang JE. The importance of surgical margins in breast cancer. *J Surg Oncol* 2016; 113: 256–263.
18. 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.
19. Riedl O, Fitzal F, Mader N i wsp. Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 264–270.
20. Landercasper J, Whitacre E, Degnim AC i wsp. Reasons for re-excision after lumpectomy for breast cancer: insight from the American Society of Breast Surgeons Mastery(SM) database. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3185–3191.
21. Schwartz T, Degnim AC, Landercasper J. Should re-excision lumpectomy rates be a quality measure in breast-conserving surgery? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3180–3183.
22. Morrow M, Katz SJ. The challenge of developing quality measures for breast cancer surgery. *JAMA* 2012; 307: 509–510.
23. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3236–3245.
24. Fleming FJ, Hill AD, McDermott EW i wsp. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 233–237.
25. Bathla L, Harris A, Davey M i wsp. High resolution intra-operative two-dimensional specimen mammography and its impact on second operation for re-excision of positive margins at final pathology after breast conservation surgery. *Am J Surg* 2011; 202: 387–394.
26. Britton PD, Sonoda LI, Yamamoto AK i wsp. Breast surgical specimen radiographs: how reliable are they? *Eur J Radiol* 2011; 79: 245–249.
27. Majdak-Paredes EJ, Schaverien MV, Szychta P i wsp. Intra-operative digital specimen radiology reduces re-operation rates in therapeutic mammoplasty for breast cancer. *Breast* 2015; 24: 556–559.
28. Edwards SB, Leitman IM, Wengrofsky AJ i wsp. Identifying factors and techniques to decrease the positive margin rate in partial mastectomies: have we missed the mark? *Breast J* 2016; 22: 303–309.
29. Unzeitig A, Kobbermann A, Xie XJ i wsp. Influence of surgical technique on mastectomy and re-excision rates in breast-conserving therapy for cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 725121.
30. Thanasitthichai S, Chaiwerawattana A, Phadhana-Anake O. Impact of using intra-operative ultrasound guided breast-conserving surgery on positive margin and re-excision rates in breast cancer cases with current SSO/ASTRO guidelines. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 4463–4467.
31. Doyle TE, Factor RE, Ellefson CL i wsp. High-frequency ultrasound for intraoperative margin assessments in breast conservation surgery: a feasibility study. *BMC Cancer* 2011; 11: 444.
32. Papa M, Allweis T, Karni T i wsp. An intraoperative MRI system for margin assessment in breast conserving surgery: initial results from a novel technique. *J Surg Oncol* 2016; 114: 22–26.
33. Allen WM, Chin L, Wijesinghe P i wsp. Wide-field optical coherence micro-elastography for intraoperative assessment of human breast cancer margins. *Biomed Opt Express* 2016; 7: 4139–4153.
34. Chin L, Latham B, Saunders CM i wsp. Simplifying the assessment of human breast cancer by mapping a micro-scale heterogeneity index in optical coherence elastography. *J Biophotonics* 2017; 10: 690–700.
35. Aydogan F, Ozben V, Aytac E i wsp. Excision of nonpalpable breast cancer with indocyanine green fluorescence-guided occult lesion localization (IFOLL). *Breast Care (Basel)* 2012; 7: 48–51.
36. Kennedy S, Geradts J, Bydlon T i wsp. Optical breast cancer margin assessment: an observational study of the effects of tissue heterogeneity on optical contrast. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R91.
37. Murawa D, Hirche C, Dresel S i wsp. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009; 96: 1289–1294.
38. Nowikiewicz T, Kurylcio A, Polkowski W i wsp. Imaging methods of the local lymphatic system of the axilla in early breast cancer in patients qualified for the sentinel lymph node biopsy. *Prz Menopauz* 2016; 15: 52–55.
39. Mondal SB, Gao S, Zhu N i wsp. Optical see-through cancer vision goggles enable direct patient visualization and real-time fluorescence-guided oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1897–1903.
40. Lamberts LE, Koch M, de Jong JS i wsp. Tumor-specific uptake of fluorescent Bevacizumab-IRDye800CW microdosing in patients with primary breast cancer: A phase I feasibility study. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2730–2741.
41. de Boer LL, Hendriks BH, van Duijnhoven F i wsp. Using DRS during breast conserving surgery: identifying robust optical parameters and influence of inter-patient variation. *Biomed Opt Express* 2016; 7: 5188–5200.
42. Dixon JM, Renshaw L, Young O i wsp. Intra-operative assessment of excised breast tumour margins using ClearEdge imaging device. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1834–1840.
43. Grootendorst MR, Cariati M, Pinder SE i wsp. Intraoperative assessment of tumor resection margins in breast-conserving surgery using 18F-FDG Cerenkov luminescence imaging — a first-in-human feasibility study. *J Nucl Med* 2017; 58: 891–898.
44. Gaykema SB, Brouwers AH, Lub-de Hooge MN i wsp. 89Zr-bevacizumab PET imaging in primary breast cancer. *J Nucl Med* 2013; 54: 1014–1018.
45. Hewes JC, Imkamp A, Haji A i wsp. Importance of routine cavity sampling in breast conservation surgery. *Br J Surg* 2009; 96: 47–53.
46. Kobbermann A, Unzeitig A, Xie XJ i wsp. Impact of routine cavity shave margins on breast cancer re-excision rates. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1349–1355.
47. Hequet D, Bricou A, Koual M i wsp. Systematic cavity shaving: modifications of breast cancer management and long-term local recurrence, a multicentre study. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 899–905.
48. Yang H, Jia W, Chen K i wsp. Cavity margins and lumpectomy margins for pathological assessment: which is superior in breast-conserving surgery? *J Surg Res* 2012; 178: 751–757.