

Tomasz Nowikiewicz¹, Ewa Śrutek², Wojciech Zegarski²

Aktualne problemy dotyczące postępowania diagnostycznego oraz leczenia operacyjnego chorych na raka piersi – przegląd wybranych zagadnień klinicznych

Current problems in diagnostic management and surgical treatment of breast cancer patients – a review of selected clinical issues

Современные диагностические проблемы хирургического лечения рака молочной железы – обзор отдельных клинических вопросов

¹ Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Koordynator: dr n. med. Piotr Rhone

² Klinika Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski

Adres do korespondencji: Tomasz Nowikiewicz, Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

¹ Department of Clinical Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland. Head of the Department: Piotr Rhone, MD, PhD

² Surgical Oncology Clinic, Collegium Medicum Nicolaus Copernicus University Oncology Center, Bydgoszcz, Poland. Head of the Department: Professor Wojciech Zegarski, MD, PhD

Correspondence: Tomasz Nowikiewicz, Department of Clinical Breast Cancer and Reconstructive Surgery, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, e-mail: tomasz.nowikiewicz@gmail.com

Streszczenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet żyjących w Polsce i innych krajach rozwiniętych; dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku około- i pomenopauzalnym. W polskiej populacji dynamicznie rośnie liczba nowych przypadków raka piersi: w 2010 roku stwierdzono ponad 30% więcej zachorowań niż 10 lat wcześniej. Według prognoz epidemiologicznych należy spodziewać się utrzymania tej tendencji w naszym kraju. Podstawowy warunek mogący pozwolić na uzyskanie trwałego wyleczenia to zastosowanie leczenia operacyjnego. Odsetek jego wykorzystania w Polsce wyraźnie wzrósł w ostatnich kilkunastu latach – z 77% w roku 2004 do 90% w roku 2010. Najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na odległe wyniki leczenia pacjentów z nowotworami złośliwymi jest stopień zaawansowania klinicznego choroby. Wczesne wykrycie raka piersi, optymalnie w stadium bezobjawowym, może w decydujący sposób wpłynąć zarówno na wybór dostępnych metod leczenia, jak i na jego wynik. W pracy omówiono najistotniejsze aktualne problemy diagnostyki przedoperacyjnej i leczenia operacyjnego chorych na raka piersi. Analizie poddano zagadnienia związane z programem wczesnego wykrywania choroby. W części poświęconej leczeniu chirurgicznemu przedstawiono nowe trendy związane z procedurami leczenia oszczędzającego. Podkreślono konieczność wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej wniosków z badania Z0011 i technik chirurgii onkoplastycznej.

Słowa kluczowe: rak piersi, diagnostyka i leczenie, biopsja węzła wartowniczego, metody obrazowania układu chłonnego, leczenie operacyjne

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women in Poland and other developed countries. It refers especially to those in peri- and postmenopausal age. Poland is characterized by a dynamic increase in the number of new cases of breast cancer. Namely, in 2010, the number of new diagnosed cases was more than 30% higher than 10 years before. As suggested by epidemiological forecasts for Poland, the trend is expected to be maintained. Surgical treatment is the main prerequisite for a permanent and positive outcome of breast cancer treatment. The percentage of surgeries performed in Poland has increased significantly in recent years from 77% in 2004 to 90% in 2010. The most important prognostic factor affecting long-term treatment outcomes in cancer patients is the clinical grading of the disease. Early detection of breast cancer, preferably at the asymptomatic stage, may significantly determine both the selection of available treatment options and the final

treatment outcome. The objective of this study was to discuss current problems related to preoperative diagnostics and surgical treatment of breast cancer patients. Issues concerning mammography screening program were subjected to analysis. The part concerning surgical treatment features new trends regarding procedures of conservative treatment of breast cancer. It is also important to emphasize the necessity of the use of conclusions from the Z0011 trial and personalized oncoplastic surgery techniques in everyday clinical practice.

Key words: breast cancer, diagnosis and treatment, sentinel lymph node biopsy, lymphatic system imaging methods, surgical treatment

Содержание

Рак молочной железы – это наиболее распространенная форма рака у женщин, живущих в Польше и других развитых стран; это касается прежде всего пациентов в возрасте пери- и постменопаузы. Среди польского населения быстро растет число новых случаев рака молочной железы: в 2010 году обнаружено более чем на 30% больше случаев заболевания, чем 10 лет назад. По эпидемиологическим прогнозам следует ожидать продолжения этой тенденции в Польше. Главным условием достижения длительного эффекта является использование хирургического лечения. Процент его использования в Польше значительно увеличился в последние годы – с 77% в 2004 году до 90% в 2010 году. Важнейшим фактором, влияющим на длительность результатов лечения пациентов с раком является клиническая стадия заболевания. Раннее обнаружение рака молочной железы, оптимально на бессимптомной стадии, может кардинально повлиять как на выбор лечения, так и на его результаты. В статье анализируются важнейшие текущие проблемы предоперационной диагностики и хирургического лечения рака молочной железы. Проанализированы проблемы, связанные с ранней диагностикой заболевания. В разделе о хирургическом лечении представлены новые тенденции, связанные с процедурами консервативного лечения. Подчеркивается необходимость использования в повседневной клинической практике результатов исследования Z0011 и техник онкопластической хирургии.

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика и лечение, биопсия сторожевого лимфоузла, методы визуализации лимфатической системы, хирургическое лечение

WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet żyjących w Polsce i innych krajach rozwiniętych⁽¹⁾. W roku 2010 odnotowano w naszym kraju 15 981 nowych zachorowań (z czego 15 784 dotyczyły kobiet, u których zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi kształtuje się na poziomie około 50 nowych przypadków rocznie na 100 000 osób). Stanowiło to 22,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory u kobiet, a jednocześnie było w tej grupie przyczyną 12,8% zgonów z przyczyn onkologicznych (umieralność chorych z wymienionej przyczyny wynosi nieco ponad 14/100 000). Wartość wskaźnika przeżyć 5-letnich (77,4) była jedną z niższych w Europie⁽¹⁾.

W polskiej populacji dynamicznie rośnie liczba nowych przypadków raka piersi. W 2010 roku stwierdzono ponad 30% więcej zachorowań niż 10 lat wcześniej⁽²⁾. Według prognoz epidemiologicznych dotyczących naszego kraju należy spodziewać się utrzymania tej tendencji, do około 19 500–20 500 przypadków w roku 2019⁽³⁾.

Podstawowym warunkiem mogącym pozwolić na uzyskanie trwałego wyleczenia jest w raku piersi zastosowanie leczenia operacyjnego. Odsetek jego wykorzystania w Polsce wyraźnie wzrósł w ostatnich kilkunastu latach – z 77% w roku 2004 do 90% w roku 2010⁽⁴⁾.

Z danych przedstawionych przez krajowego konsultanta w dziedzinie chirurgii onkologicznej wynika, iż – w przeciwieństwie do pacjentów z nowotworami przewodu

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignancy in women in Poland as well as in other developed countries⁽¹⁾. In 2010, a total of 15,981 new cases were diagnosed in our country (including 15,784 in women, corresponding to a breast cancer morbidity rate of about 50/100,000 new cases per year). The number accounted for 22.4% of the overall incidence of cancer in women, the disease being the cause of 12.8% of oncological deaths (the mortality rate of slightly above 14/100,000). The 5-year overall survival rate was 77.4% and was one of the lowest in Europe⁽¹⁾.

Poland is characterized by a dynamic increase in the number of new cases of breast cancer. In 2010, the number of new cases was more than 30% higher than 10 years before⁽²⁾. As suggested by epidemiological forecasts for Poland, the trend is expected to be maintained, with the number of new cases to reach about 19,500–20,500 by 2019⁽³⁾.

Surgical treatment is the main prerequisite for permanent curative outcome of breast cancer therapy. The percentage of surgeries performed in Poland has increased significantly in recent years from 77% in 2004 to 90% in 2010⁽⁴⁾.

As suggested by the data presented by the National Consultant in oncologic surgery, in contrast to gastrointestinal cancers, a vast majority of patients with breast malignancies were submitted to surgical treatment (consisting in elective resection procedures) performed in oncologic surgery departments in 2010 (40% vs. 90%). However,

pokarmowego – zdecydowana większość chorych na nowotwory złośliwe piersi (40% vs 90%) przeżyła w 2010 roku leczenie operacyjne (w postaci planowych zabiegów resekcyjnych) na oddziałach chirurgii onkologicznej. Jednak, jak podkreśla autor, „szanse na wyleczenie polskich chorych onkologicznych różnią się w zależności od ich miejsca zamieszkania, od ośrodka, w którym chory jest leczony, i od specjalizacji lekarza”⁽⁵⁾. Istotność wpływu doświadczenia chirurga na odległe wyniki leczenia przeciwnowotworowego potwierdzają również obserwacje pochodzące z innych opracowań⁽⁶⁾.

PROBLEMY ZWIĄZANE Z DIAGNOSTYKĄ PRZEDOPERACYJNĄ CHORYCH

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest u pacjentów z nowotworami złośliwymi stopień zaawansowania klinicznego choroby⁽⁷⁾ – a zatem wczesne wykrycie raka piersi, optymalnie w stadium bezobjawowym, może w decydujący sposób wpłynąć zarówno na wybór dostępnych metod leczenia, jak i na jego wynik.

Rozpoznanie choroby nowotworowej znacząco ułatwiają populacyjne programy profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów, w tym program mammografii przesiewowej. Nierozwiązany pozostaje jednak w naszym kraju problem niskiej frekwencji kobiet z przedziału wiekowego, do którego program jest adresowany. Mimo zauważalnej akcji informacyjnej nieco ponad 40-procentowy udział Polek we wspomnianych badaniach znacznie odbiega od komplementarnych wskaźników skandynawskich (prawie 90-procentowe uczestnictwo w szwedzkim programie Two-County Study)⁽⁸⁾.

Głównym celem skriningu mammograficznego jest obniżenie umieralności chorych na raka piersi. Jak wykazały analizy przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych⁽⁹⁾ i Australii⁽¹⁰⁾, wdrożenie badań przesiewowych w populacji kobiet po 50. roku życia zaowocowało zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu omawianej choroby o 30–32%. Znacznie późniejsze rozpoczęcie programu wczesnego wykrywania raka piersi w naszym kraju nie pozwoliło jak dotąd na wykazanie podobnej tendencji wśród chorych leczonych w Polsce.

Kolejną korzyścią uzyskaną dzięki wdrożeniu programów profilaktycznych jest możliwość zastosowania u większego odsetka pacjentek (wzrost istotny statystycznie, wykazany także w danych krajowych) procedur leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy (*breast conserving treatment*, BCT) i węzły chłonne dołu pachowego (biopsja węzła wartowniczego – *sentinel lymph node biopsy*, SLNB)^(9–11). Leczenie operacyjne chorych na raka piersi w początkowych stadiach zaawansowania może więc być postępowaniem mniej okaleczającym i wiązać się z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań.

Po odpowiednio długim okresie wykorzystywania mammografii przesiewowej w Stanach Zjednoczonych możliwe stało się stwierdzenie braku dalszego spadku całkowitej liczby

as underscored by the author, “chances for curative outcomes in Polish cancer patients vary depending on their place of residence, treatment center as well as the specialization of the attending physician”⁽⁵⁾. The significance of the effect of the surgeon’s expertise on the long-term outcomes of anticancer treatment is also confirmed by observations from other studies⁽⁶⁾.

PROBLEMS RELATED TO PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF PATIENTS

The most important prognostic factor affecting long-term treatment outcomes in cancer patients is the clinical grading of the disease⁽⁷⁾. Early detection of breast cancer, preferably at the asymptomatic stage, may significantly affect both the selection of available treatment options and the final treatment outcome.

Cancer diagnostics is largely facilitated by population-based cancer prevention and early detection programs including the mammographic screening program. However, low attendance of women from the target age group remains to be solved in Poland. Despite appreciable information campaigns, the attendance of Polish women, slightly exceeding 40%, is much lower than respective Scandinavian indices (nearly 90% attendance in the Two-County Study program in Sweden)⁽⁸⁾.

The main objective of mammographic screening is to reduce the breast cancer mortality. As shown by the results of analyses carried out in the US⁽⁹⁾ and Australia⁽¹⁰⁾, the introduction of screening studies allowed to reduce the risk of breast cancer-related deaths in the population of females above the age of 50 by 30–32%. As the program for the early detection of breast cancer was introduced in Poland much later, no similar trend could be observed to date in Polish patients.

Another benefit of prevention programs is the possibility to use breast conserving treatment (BCT) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) procedures in a much higher percentage of patients (the increase was statistically significant, also according to Polish data)^(9–11). Thus, the surgical treatment of early-stage breast cancer patients may be less mutilating or associated with smaller risk of treatment-emergent complications.

However, as the duration of the mammographic screening period increased in the US, no further reduction in the overall number of advanced stage cases could be observed. This correlation was reported by Esserman *et al.*⁽¹²⁾ The authors analyzed the clinical effects of the early breast cancer detection program at their own center. Apart from the predicted increase in the percentage of early-stage lesions, stabilization of the total number of patients with an advanced stage disease was observed after a longer period of mammographic screening. Due to a widespread availability of screening and a simultaneous improvement in the quality of the acquired radiological images (digital mammography), a higher number of subclinical lesions could be detected.

wykrywanych zaawansowanych postaci choroby, co opisali Esserman i wsp.⁽¹²⁾ Autorzy przeanalizowali efekty kliniczne zastosowania programu wczesnego wykrywania raka piersi we własnym ośrodku. Oprócz przewidywanego wzrostu odsetka zmian wczesnych po dłuższym czasie stosowania skriningu zaobserwowano stabilizację całkowitej liczby chorych w zaawansowanym stadium raka. Upowszechnienie badań przesiewowych i jednoczesna poprawa jakości uzyskiwanych obrazów radiologicznych (mammografia cyfrowa) pozwoliły na wykrycie większej liczby zmian subklinicznych. Badanie wskazało także na ograniczenia programu: część kobiet poddaje się łatwo dostępnej mammografii dopiero po wystąpieniu objawów choroby.

Problem nadwykrywalności guzów nowotworowych piersi o niskim ryzyku niepowodzenia leczenia, zwłaszcza przypadków DCIS o niskim stopniu złośliwości, opisali Welch i Back⁽¹³⁾. Zdaniem autorów pewna grupa pacjentek – pomimo zdiagnozowanych zmian złośliwych – niekoniecznie wymaga leczenia operacyjnego. Nie jest możliwe podjęcie decyzji terapeutycznej jedynie na podstawie wyniku mammografii; trzeba przeprowadzić dodatkowe badania genetyczne i molekularne. Nie da się zatem wykluczyć konieczności wprowadzenia w przyszłości zmian zasad (objęcie przesiewem przede wszystkim kobiet z grup zwiększonego ryzyka) i sposobu (użycie uzupełniających testów diagnostycznych) prowadzenia skriningu raka piersi⁽¹³⁾.

Jak wynika z danych dotyczących ośrodka, w którym pracują autorzy niniejszego opracowania, dzięki wprowadzeniu skriningu mammograficznego wśród chorych poddanych leczeniu operacyjnemu stwierdzono istotny statystycznie wzrost ogólnego odsetka przypadków w I stopniu zaawansowania klinicznego (z 30,8% w roku 2006 do 44,2% w latach 2011–2012). Jednocześnie zauważono znaczący spadek liczby pacjentek w wyższym stadium zaawansowania nowotworu (w stopniu II – 53,4% vs 45,7%, w III – 14,0% vs 9,7%)⁽¹¹⁾. Wykazane różnice były jeszcze większe, gdy porównano dane dotyczące chorych, u których raka piersi wykryto w programie badań przesiewowych, oraz grupę diagnozowaną poza skriningiem.

Dzięki zastosowaniu programu mammografii skriningowej u większej liczby chorych na raka piersi (w ponad 60% przypadków) możliwe jest wykorzystanie procedur chirurgicznych leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy⁽¹⁴⁾. Jednakże zdaniem części autorów opisany wyżej problem nadwykrywalności zmian nowotworowych związany z wprowadzeniem badań przesiewowych może paradoksalnie stać się przyczyną wzrostu odsetka amputacji piersi⁽¹⁵⁾. Główne przyczyny konieczności wykonania mastektomii to wzrost wykrywalności guzów o typie raka wewnątrzprzewodowego *in situ* oraz – bezpośrednio z tym związane – zwiększenie odsetka zmian przekraczających 4 cm i guzów wieloogniskowych^(9–11,15).

Z powodu znacznych różnic dotyczących momentu rozpoczęcia populacyjnych programów wczesnego wykrywania nowotworów (w tym raka piersi) nie wszystkie z omówionych zagadnień opisują aktualną sytuację

However, some limitations of the screening program were also identified, as some women would undergo this easily available examination only when the disease became symptomatic.

The problem of overdetected breast tumors characterized by a low risk of treatment failure, particularly low-malignancy DCIS, was also described by Welch and Back⁽¹³⁾. According to the authors, some patients might not require surgical treatment despite malignant lesions being detected. However, relevant therapeutic decisions should not be made on the basis of mammographic examinations alone (additional genetic and molecular tests are required). Therefore, one may not rule out the future need for changes in both the principles (screening to be performed primarily in high-risk women) and the methodology (complementary diagnostic tests) of breast cancer screening⁽¹³⁾.

As suggested by the data from the authors' center, the introduction of mammographic screening led to a statistically significant increase in the overall percentage of clinical grade I cancers in patients undergoing surgery (from 30.8% in 2006 to 44.2% in 2011–2012). At the same time, a significant reduction in the number of patients with higher-grade tumors was observed (grade II: 53.4% vs. 45.7%, grade III: 14.0% vs. 9.7%)⁽¹¹⁾. The observed differences were even larger when comparing data from patients in whom breast cancer was detected as part of the screening program and the group diagnosed outside screening.

As a result of the mammographic screening program, breast conserving procedures can be used in a higher percentage of patients (more than 60% of cases)⁽¹⁴⁾. However, according to some authors, the problem of lesions overdetected associated with the launch of screening procedures as discussed above might paradoxically contribute to an increased percentage of mastectomies⁽¹⁵⁾. The main reason for mastectomy procedures is the increased rate of detection of ductal carcinoma *in situ* and the resulting increase in the percentage of lesions larger than 4 cm and multifocal tumors^(9–11,15).

Due to significant differences in the times of introduction of the population-based programs for early detection of cancers (including breast cancer), not all of the presented aspects correspond to current situation in Poland. However, continuation of screening will make the aforementioned problems also pertinent to patients diagnosed and treated in Poland.

SELECTED PROBLEMS RELATED TO SURGICAL TREATMENT OF CANCER PATIENTS

In contrast to a part of problems associated with possibilities of early detection of breast cancer, issues associated with treatment are more universal in nature.

Currently, the most analyzed question is the clinical significance of the results of the randomized ACOSOG Z0011 study⁽¹⁶⁾. As demonstrated, some breast cancer

w Polsce. Konieczność kontynuowania badań przesiewowych spowoduje jednak, że zasygnalizowane problemy zaczną dotyczyć także pacjentów diagnozowanych i leczonych w naszym kraju.

WYBRANE PROBLEMY DOTYCZĄCE LECZENIA OPERACYJNEGO CHORYCH NA RAKA PIERSI

W przeciwieństwie do części problemów związanych z możliwością wczesnego zdiagnozowania raka piersi zagadnienia z zakresu leczenia tego nowotworu mają charakter dość uniwersalny.

Najczęściej obecnie analizowaną kwestią jest znaczenie kliniczne wyników randomizowanego badania ACOSOG Z0011⁽¹⁶⁾. Jak wykazano, u części chorych na raka piersi z makroprzerzutem w węzle wartowniczym (pacjentki bez podejrzanych klinicznie węzłów chłonnych w przedoperacyjnym badaniu palpacyjnym dołu pachowego – z cechą cN0, poddane leczeniu oszczędzającemu pierś, z guzem o wielkości nieprzekraczającej 5 cm – cT1–2 oraz ze zmianami przerzutowymi w maksymalnie dwóch węzłach wartowniczych) istnieje możliwość bezpiecznego zastosowania leczenia oszczędzającego, również w zakresie węzłów chłonnych dołu pachowego. Sugerowana przez autorów badania opcja terapeutyczna uzyskała akceptację międzynarodowego grona ekspertów konferencji w St. Gallen w 2011 roku⁽¹⁷⁾. Nie została jednak dotychczas uznana za postępowanie standardowe w leczeniu raka piersi. Trwa dyskusja o możliwości praktycznego wykorzystania wniosków ze wspomnianego badania.

Nierozwiązanym problemem pozostaje zasadność śródoperacyjnej weryfikacji węzłów chłonnych usuniętych podczas procedury biopsji węzła wartowniczego. W świetle wyników badania ACOSOG Z0011 rutynowe stosowanie doraźnej oceny patologicznej węzła wartowniczego u chorych leczonych operacyjnie z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi można ograniczyć do przypadków poddanych mastektomii (grupa pacjentek wyłączonych z tego badania). Natomiast u pozostałych chorych (po leczeniu oszczędzającym pierś) – w związku z brakiem konieczności wykonania uzupełniającej limfadenektomii pachowej – wydaje się, iż wykorzystanie badania śródoperacyjnego przestaje być zasadne. Odroczenie decyzji o ewentualnej radykalizacji leczenia operacyjnego do momentu uzyskania ostatecznego wyniku oceny histopatologicznej węzła wartowniczego może ułatwić wybór dalszej terapii. Należy jednak poddać szczegółowej analizie zarówno wysokość odsetka powtórnych zabiegów operacyjnych (uzupełniająca limfadenektomia dołu pachowego u chorej, która nie wyraża zgody na dalsze postępowanie zachowawcze, z przerzutem w węzle wartowniczym – bez jego weryfikacji śródoperacyjnej), jak i odległe wyniki leczenia.

Jednoznaczne określenie zasad kwalifikacji pacjentek do leczenia oszczędzającego układ limfatyczny dołu

pacjentów z macrometastazami do węzła sentynelnego (pacjenci bez klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych w przedoperacyjnym badaniu palpacyjnym dołu pachowego – grade cN0 subjected to breast conserving treatment, patients with tumors less than 5 cm in size – grade cT1–2, and patients with metastatic lesions in not more than two sentinel nodes) may safely undergo treatment involving conservation of axillary lymph nodes as well. The therapeutic option suggested by the authors was accepted by an international panel of experts at the St. Gallen conference in 2011⁽¹⁷⁾. However, it has not been established as a standard procedure in breast cancer management. The possibilities of practical implications of conclusions of the study are subject of an ongoing dispute.

The plausibility of intraoperative verification of lymph nodes resected in the sentinel lymph node biopsy procedure remains unsolved. In view of the results from the ACOSOG Z0011 study, routine acute pathological assessment of the sentinel node in patients undergoing surgical treatment for locally advanced breast cancer may be limited to cases subjected to mastectomy (group of patients excluded from that study). In the remaining patients (having undergone breast conserving surgery), intraoperative examination appears to be no longer plausible due to the complementary axillary lymphadenectomy not being required. Postponing the decision regarding the potential radicalization of surgical treatment until the receipt of the final result of the histopathological sentinel node assessment may make the choice of further treatment easier. However, both the percentage of repeated surgeries (complementary axillary lymphadenectomy in patients with sentinel node metastases not agreeing to further conservative treatment) and the long-term treatment outcomes should be subject to detailed analysis.

Unambiguous determination of principles for qualification of patients for the treatment conserving the lymph axillary node system ipsilateral to the primary lesion facilitates correct therapeutic decisions. Thus, it may increase the number of patients requiring sentinel lymph node biopsy by cases hitherto subjected to elective axillary lymphadenectomy. This pertains to patients with isolated, ambiguous or suspicious lymph nodes diagnosed in preoperative ultrasound scans without being verified by fine needle aspiration biopsy. A negative result of the biopsy of that lymph node makes the patient eligible for a sentinel node resection procedure. However, one should keep in mind the requirement of cytological assessment of each of the visualized pathological lymph nodes (the principle of cN0 grade cancer patients being eligible for the sentinel node procedure must be maintained).

The extension of sentinel node biopsy indications to patients with non-advanced breast cancer will increase the overall number of patients undergoing this type of treatment. The recommended method for identification of the lymph node of interest is the combined use of a radioisotope (technetium ^{99m}Tc) and a dye – methylene blue

pachowego po stronie zmiany pierwotnej ułatwia podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych. Może zatem zwiększyć liczbę chorych wymagających wykonania procedury biopsji węzła wartowniczego o część przypadków poddawanych do tej pory elektywnej limfadenektomii pachowej. Dotyczy to pacjentek z pojedynczymi, niejednoznaczny- mi lub podejrzanymi węzłami chłonnymi stwierdzonymi w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym, bez weryfikacji na drodze biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Uzyskanie negatywnego wyniku biopsji wspomnianego węzła chłonnego umożliwia obecnie zakwalifikowanie chorych do wycięcia węzła wartowniczego. Trzeba jednak pamiętać o konieczności oceny cytologicznej każdego z uwidocznionych zmienionych węzłów chłonnych (zachowanie zasady kwalifikacji do wycięcia węzła wartowniczego chorych z cechą cN0).

Rozszerzenie wskazań do biopsji węzła wartowniczego u pacjentek z niezaawansowanym rakiem piersi zwiększy ogólną liczbę chorych leczonych w ten sposób. Zalecaną metodą identyfikacji węzła chłonnego jest łączne użycie roztworu radioizotopu (technet ^{99m}Tc) i barwnika – błękitu metylenowego (metoda skojarzona, izotopowo-barwnikowa)⁽¹⁸⁾. W tym celu niezbędna jest współpraca między ośrodkiem chirurgii onkologicznej a zakładem medycyny nuklearnej (konieczność wykonania przedoperacyjnej limfoscyntygrafii, wskazującej położenie węzła wartowniczego). W przypadku mniejszych placówek medycznych zajmujących się leczeniem raka piersi wiąże się to niekiedy z szeregiem trudności, przede wszystkim o charakterze organizacyjnym.

Przynajmniej częściowym rozwiązaniem zasygnalizowanych problemów może się okazać wykorzystanie alternatywnych technik wizualizacji i detekcji węzłów wartowniczych⁽¹⁹⁾. Obiecującą metodą obrazowania regionalnego układu chłonnego u chorych na niezaawansowanego raka piersi, niewymagających wykonania elektywnej limfadenektomii pachowej, jest wykorzystanie znacznika z superparamagnetycznym tlenkiem żelaza (*superparamagnetic iron oxide*, SPIO) – Sienna+ i podręcznego magnetometru (SentiMag). Substancja znakująca to nietoksyczny, stosowany od wielu lat składnik środka kontrastowego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego⁽²⁰⁾. Po podskórnej iniekcji cząsteczki znacznika, wykorzystując spływ układem naczyń chłonnych, gromadzą się w węzłach chłonnych dołu pachowego. Powstałe depozyty substancji można zidentyfikować za pomocą urządzenia SentiMag. Brązowoczarne zabarwienie markera dodatkowo ułatwia wizualizację poszukiwanych węzłów chłonnych. Jak wykazały badania kliniczne, nieradioaktywna metoda identyfikacji węzłów wartowniczych opracowana przez firmę Endomagetics umożliwia ich uwidocznienie u porównywalnego z metodą klasyczną odsetka chorych⁽²¹⁾.

Inny znacznik z powodzeniem wykorzystywany podczas procedury biopsji węzła wartowniczego to zieleń indocyaninowa (związek chemiczny wykazujący właściwości fluorescencyjne, wzbudzane przez światło podczerwone).

(combined isotope-dye method)⁽¹⁸⁾. This, however, requires collaboration between the oncologic surgery center and a nuclear medicine facility (the requirement for preoperative lymphoscintigraphy to identify the sentinel node location). In case of smaller medical centers providing breast cancer treatment this may be associated with a number of difficulties, mainly organizational in nature.

A partial solution to the aforementioned problems may consist in the use of alternative techniques for detection and visualization of sentinel nodes⁽¹⁹⁾. A promising method for the imaging of the regional lymphatic system in patients with non-advanced breast cancer not requiring elective axillary lymphadenectomy consists in the use of superparamagnetic iron oxide (SPIO) tracer Sienna+ and a hand-held magnetometer (SentiMag). The tracer is a non-toxic component of the contrast agent which has been in use in magnetic resonance imaging for many years⁽²⁰⁾. Following subcutaneous injection, the tracer molecules make use of the lymphatic flow to accumulate in the axillary lymph nodes. The deposits may be identified using the SentiMag device. The brown-black coloration of the tracer additionally facilitates visualization of the lymph nodes of interest during the procedure. As evidenced by clinical studies, the non-radioactive method for identification of sentinel nodes developed by Endomagetics allows for identification of sentinel nodes while providing visualization of these nodes in a percentage of patients similar to that obtained using the conventional method⁽²¹⁾.

Another marker successfully used in sentinel node biopsy procedures is indocyanine green (a chemical substance exerting fluorescent properties when excited by infrared radiation). The surgical procedure requires a lamp emitting a single wavelength (excitation of fluorescent marker) and a camera facilitating detection of radiation emitted by indocyanine green molecules. The use of this marker also allows to avoid the use of a radioactive isotope while demonstrating high clinical value in patients subjected to sentinel lymph node biopsy. This was confirmed by the findings of Murawa *et al.* as well as other authors⁽²²⁾. However, the method requires its efficiency being confirmed in larger study groups.

No uniform indications have been established to date with regard to some aspects of treatment of ductal breast carcinoma patients. According to the recommendations of the experts from the Polish Oncology Union, Van Nuys prognostic index (VNPI) score should be taken into consideration upon qualification of cases of this type of cancer. The authors recommend sentinel node lymphadenectomy in case of VNPI values of more than 10 (group of patients requiring simple mastectomy as well). However, as demonstrated in the studies conducted by Yi *et al.*, there also other indications for verification of axillary lymph node status other than breast mastectomy⁽²³⁾. They include the tumor size (above 5 cm) and the lesion being diagnosed on the basis of tissue material collected during the thick needle node biopsy (significant likelihood of conversion

Do zabiegu niezbędne jest użycie lampy emitującej światło jednej długości (wzbudzenie fluorescencji znacznika) i kamery umożliwiającej detekcję promieniowania emitowanego przez cząsteczki zieleni indocyjaninowej. Zastosowanie tego znacznika także pozwala uniknąć konieczności użycia izotopu promieniotwórczego, a jednocześnie wykazuje wysoką wartość kliniczną. Potwierdziły to obserwacje Murawy i wsp. oraz innych autorów⁽²²⁾. Metoda wymaga jednak potwierdzenia skuteczności w większych niż do tej pory grupach badawczych.

Nadal nie określono jednolitych wskazań dotyczących niektórych aspektów leczenia chorych z rakiem wewnątrzprzewodowym piersi. Zgodnie z zaleceniami ekspertów Polskiej Unii Onkologii podczas kwalifikacji przypadków nowotworu tego typu do procedury biopsji węzła wartowniczego należy uwzględnić punktację obliczoną za pomocą indeksu prognostycznego Van Nuysa (*Van Nuys prognostic index*, VNPI). Autorzy rekomendują wycięcie węzła wartowniczego w przypadku wartości VNPI przekraczającej 10 pkt (grupa chorych wymagających jednocześnie mastektomii prostej). Jak jednak wykazały badania przeprowadzone przez Yi i wsp., istnieją też inne wskazania do zweryfikowania stanu węzłów chłonnych dołu pachowego⁽²³⁾. Należą do nich wielkość guza powyżej 5 cm oraz zdiagnozowanie zmiany na podstawie badania materiału tkankowego pobranego podczas biopsji gruboigłowej (znaczące prawdopodobieństwo konwersji wyniku do postaci inwazyjnej po ocenie histopatologicznej preparatu pooperacyjnego). Podobne wnioski formułują również Kumar i Sacchini – na podstawie szczegółowej analizy przyczyn obecności mikroinwazji niewykrytej w rutynowym badaniu histopatologicznym usuniętych raków wewnątrzprzewodowych piersi⁽²⁴⁾.

Jak wskazują badania Morrow i wsp., około 20–30% chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy wymaga radykalizacji leczenia miejscowego z powodu niewystarczającego marginesu wycięcia zmiany pierwotnej (a najczęściej – jego braku)⁽²⁵⁾. Jednocześnie w około 30% przypadków wykonany zabieg prowadzi do trwałego zniekształcenia piersi, będącego wskazaniem do korekcy chirurgicznej⁽²⁶⁾.

Konieczność przeprowadzenia powtórnego zabiegu operacyjnego zwiększa zarówno ogólne koszty leczenia choroby, jak i odsetek związanych z nim powikłań. Nieradykalne wycięcie guza to najczęściej wynik chęci uzyskania zadowalającego wyniku estetycznego (uniknięcia zniekształcenia piersi). Przestrzeganie obu wspomnianych zasad – radykalności onkologicznej wycięcia guza i odpowiedniego efektu kosmetycznego – staje się możliwe dzięki wykorzystaniu podczas zabiegu technik onkoplastycznych. Ich użycie jest szczególnie ważne w przypadku konieczności usunięcia ponad 20% objętości gruczołu piersiowego⁽²⁶⁾. Wśród innych czynników ryzyka pooperacyjnego zniekształcenia piersi wymienia się lokalizację zmiany pierwotnej (w obrębie kwadrantów dolnych lub przyśrodkowych bądź w okolicy zabrodawkowej), wykonanie

to invasive stage after histopathological assessment of a postoperative specimen). Similar conclusions were also formulated by Kumar and Sacchini on the basis of detailed analysis of the causes for microinvasions not detected during a routine histopathological examination of resected ductal breast tumors⁽²⁴⁾.

As demonstrated by Morrow *et al.*, ca. 20–30% of patients subjected to breast conserving treatment require radicalization of local treatment due to insufficient primary lesion resection margin (most commonly, the absence of this margin)⁽²⁵⁾. At the same time, in about 30% of cases the procedure leads to permanent breast reformation being an indication for corrective surgery⁽²⁶⁾.

The requirement for repeated surgery leads to an increase in not only the overall disease treatment costs, but also the in the percentage of related complications. Non-radical tumor resection is usually due to the desire for a satisfactory aesthetic outcome of the surgery (avoidance of breast deformation). Appropriate oncologic techniques facilitate the adherence to both these principles (oncologic resection radicality and appropriate cosmetic effect). They are particularly important when more than 20% of the mammary gland is to be removed⁽²⁶⁾. Other risk factors of postoperative breast deformation include the location of the tumor (within the lower or medial quadrants or within in the retromammary region), simultaneous axillary lymphadenectomy from the tumor resection wound access and lack of adequate mobilization of the residual nodular tissue⁽²⁷⁾.

In line with current therapeutic guidelines, preoperative chemotherapy is indicated also in patients with primarily operable breast tumors (neoadjuvant therapy)^(17,28). This pertains mainly to cases when the necessity for this form of systemic treatment is expected before the surgical procedure. Neoadjuvant chemotherapy may also be considered in patients initially not qualified for breast conserving treatment.

In case of the absence of contraindications for sentinel lymph node procedures most authors believe that the procedure should be performed after completion of initial systemic treatment⁽²⁹⁾. This is mainly due to the absence of reasons for chemotherapy being delayed as well as to the possibility of only one surgical procedure to be performed in a patient (simultaneous procedure including the treatment of the primary lesion and verification of the regional lymphatic system status). In addition, earlier systemic treatment allows to reduce the percentage of patients requiring elective axillary lymphadenectomy. In about 30–50% of patients, neoadjuvant therapy leads to complete remission of lesions detected in axillary nodes in the baseline. In 50% of patients undergoing sentinel lymph node biopsy following the systemic treatment and diagnosed with sentinel node metastases, the sentinel node is the only metastatic lymph node⁽²⁹⁾.

Unambiguous determination of the principles for the management of patients diagnosed with micrometastases (lesions larger than 0.2 mm and not larger than 2 mm) as well

jednoczasowej limfadenektomii dołu pachowego z dostępu przez ranę po wycięciu guza oraz brak odpowiedniego zmobilizowania pozostawionej tkanki gruczołu⁽²⁷⁾.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi chemioterapia przedoperacyjna jest wskazana także u chorych z pierwotnie operacyjnymi zmianami nowotworowymi piersi (terapia neoadiuwantowa)^(17,28). Dotyczy to zwłaszcza przypadków przewidywanej – jeszcze przed wykonaniem zabiegu – konieczności zastosowania tej formy leczenia systemowego. Chemioterapię neoadiuwantową można ponadto rozważyć u chorych ze wstępnym brakiem kwalifikacji do leczenia oszczędzającego piersi.

W razie braku przeciwwskazań do wykonania procedury biopsji węzła wartowniczego zdaniem większości autorów zabieg należy przeprowadzić po zakończeniu wstępnego leczenia systemowego⁽²⁹⁾. Wynika to przede wszystkim z braku opóźnienia w zastosowaniu chemioterapii i możliwości wykonania tylko jednego zabiegu operacyjnego (jednoczasowa procedura leczenia zmiany pierwotnej i weryfikacji stanu regionalnego układu chłonnego). Wcześniejsze wdrożenie leczenia systemowego pozwala też zmniejszyć odsetek chorych wymagających wykonania elekttywnej limfadenektomii pachowej. U około 30–50% pacjentów terapia neoadiuwantowa powoduje całkowitą remisję zmian stwierdzanych wyjściowo w węzłach chłonnych dołu pachowego. U 50% chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego po leczeniu systemowym z obecnością zmian przerzutowych w tym węźle jest on jedynym zmienionym przerzutowo węzłem chłonnym⁽²⁹⁾.

Jednoznaczne określenie zasad leczenia chorych ze zdiagnozowanymi w węźle wartowniczym zmianami o charakterze mikroprzerzutów (zmiany większe niż 0,2 mm i nieprzekraczające 2 mm) oraz izolowanych komórek guza (*isolated tumor cells*, ITC – do 0,2 mm) umożliwia dalsze postępowanie zachowawcze w tej grupie pacjentów^(17,30). Jednak w pewnych nietypowych sytuacjach klinicznych pomimo stwierdzenia wymienionych zmian przerzutowych mogą się pojawić kontrowersje dotyczące zakresu niezbędnego leczenia. Do takich problemów należy zdiagnozowanie mikroprzerzutów w węźle wartowniczym z wykazaniem naciekania torebki zajętego węzła lub z obecnością zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń limfatycznych. Wydaje się, iż optymalnym rozwiązaniem każdego z takich problemów klinicznych jest jego indywidualna analiza wraz z oceną pozostałych czynników rokowniczych i predykcyjnych.

Upowszechnienie w naszym kraju badań genetycznych, obejmujących zwłaszcza grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi, pozwoliło na określenie wielkości populacji nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Jak wynika ze statystyk dotyczących chorych na raka piersi, stwierdza się ją w Polsce w 5,7% przypadków rozpoznanej choroby⁽³¹⁾. W populacji ogólnej – w zależności od analizowanej grupy etnicznej – częstość występowania mutacji waha się od 1/40 do 1/800 badanych osób⁽³²⁾. Brak zdiagnozowania nosicielstwa mutacji wyklucza

as isolated tumor cells (ITC, up to 0.2 mm in size) within the sentinel node warrants continued conservative treatment in this patient group^(17,30). However, in case of certain atypical clinical situations, controversies regarding the scope of the necessary treatment may arise despite the detection of the aforementioned metastatic lesions. Such problems include micrometastases within the sentinel node accompanied by infiltration of the capsule of the affected node or the presence of metastatic cell thrombi within the lumen of lymphatic vessels. It appears that individual analysis with the assessment of the remaining prognostic and predictive factors is an optimum solution to each of these problems. With genetic tests being increasingly available in Poland, particularly tests performed in hereditary breast cancer risk groups, facilitated determination of the size of population of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. Statistical data on breast cancer patients, gene mutations are observed in 5.7% of diagnosed cases in Poland⁽³¹⁾. In the overall population, the incidence of mutations ranges from 1/40 to 1/800 of patients, depending on ethnic group⁽³²⁾. Negative mutation carrier status rules out the possibility of primary prophylaxis (consideration of prophylactic mastectomy provided as part of public health insurance in most Western European countries). The availability of this treatment in the list of surgical procedures reimbursed from the National Health Fund would be a welcome change.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo/References

1. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory piersi w Polsce i Europie – populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory* 2013; 63: 111–118.
2. Leśniczak B, Krasomski G, Oszukowski P *et al.*: Incidence of and mortality from breast cancer among women in Poland in the years 2001–2010. *Prz Menopauzalny* 2014; 13: 344–347.
3. Wojtyś P, Godlewski D, Antczak A: Predictions of cancer incidence in Poland in 2019. *Cent Eur J Med* 2013; 8: 185–191.
4. Kozierkiewicz A, Śliwczyński A, Jassem J *et al.*: Praktyka leczenia raka piersi w Polsce. *Nowotwory* 2012; 62: 250–262.
5. Herman K: Stan chirurgii onkologicznej w Polsce w 2010 roku. *Nowotwory* 2011; 61: 315–325.
6. Kingsmore D, Hole D, Gillis C: Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* 2004; 90: 1920–1925.
7. Donegan WL: Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 28–51.
8. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G *et al.*: Breast screening, prognostic factors and survival – results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991; 64: 1133–1138.
9. Jackson VP: Screening mammography: controversies and headlines. *Radiology* 2002; 225: 323–326.
10. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ *et al.*: Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg* 2001; 71: 398–402.

możliwość wykorzystania profilaktyki pierwotnej zachorowania (rozważenie profilaktycznej amputacji piersi, stosowanej w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w większości krajów Europy Zachodniej). Pożądaną zmianą jest dostępność takiej formy leczenia w ramach procedur chirurgicznych refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Konflikt interesów

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

11. Nowikiewicz T, Zegarski W, Piątkowska M *et al.*: Evaluation of the effects of mammography screening program on cancer progression and implemented treatment in patients with breast cancer. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 204–209.
12. Esserman L, Shieh Y, Thompson I: Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009; 302: 1685–1692.
13. Welch HG, Back WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 605–613.
14. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA *et al.*: American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141–169.
15. Dixon JM: Breast screening has increased the number of mastectomies. *Breast Cancer Res* 2009; 11 Suppl 3: S19.
16. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.*: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
17. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS *et al.*: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1747.
18. Nowikiewicz T, Biedka M, Krajewski E *et al.*: Analysis of selected problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 296–306.
19. Thill M, Baumann K: New technologies in breast cancer surgery. *Breast Care (Basel)* 2012; 7: 370–376.
20. Gunasekera UA, Pankhurst QA, Douek M: Imaging applications of nanotechnology in cancer. *Target Oncol* 2009; 4: 169–181.
21. Thill M, Kurylcio A, Welter R *et al.*: The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014; 23: 175–179.
22. Murawa D, Hirsche C, Dresel D *et al.*: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009; 96: 1289–1294.
23. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM *et al.*: Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 81–87.
24. Kumar S, Sacchini V: The surgical management of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2010; 16 Suppl 1: 49–52.
25. 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.
26. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A *et al.*: Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 471–481.
27. Kuerer HM: *Kuerer's Breast Surgical Oncology*. McGraw-Hill, New York 2010.
28. Huober J, von Minckwitz G: Neoadjuvant therapy – what have we achieved in the last 20 years? *Breast Care (Basel)* 2011; 6: 419–426.
29. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T *et al.*: Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618.
30. Nowikiewicz T, Śrutek E, Jankowski M *et al.*: Management and results of treatment of breast cancer patients in case of sentinel lymph node micrometastases. *Neoplasma* 2014; 61: 299–304.
31. Lubiński J, Górski B, Huzarski T *et al.*: *BRCA1*-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 71–76.
32. Brozek I, Cybulska C, Ratajska M *et al.*: Prevalence of the most frequent *BRCA1* mutations in Polish population. *J Appl Genet* 2011; 52: 325–330.