



Narodowy Instytut Onkologii

**im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy**

**Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Państwowy Instytut Badawczy
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej**

Lekarz Marcin Jakub Napierała

Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii

Rozprawa doktorska

Promotor rozprawy:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew I. Nowecki

Warszawa, 2024 rok

Serdecznie dziękuję:

**Panu Promotorowi
prof. dr hab. n. med. Zbigniewowi I. Noweckiemu**

za zaangażowanie, poświęcony czas, cenne uwagi.

Ponadto dziękuję:

Panu dr n. med. Wojciechowi Olszewskiemu
za opracowanie materiału patomorfologicznego i analizę preparatów, za godziny spędzone nad
mikroskopem,

Calemu Zespołowi Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
i Wszystkim, którzy byli zaangażowani w powstanie tej pracy
za pomoc w pobieraniu materiału do badania,

Pracownikom Centralnego Bloku Operacyjnego NIO-PIB w Warszawie
za pomoc i wyrozumiałość,

**Pani Statystyk
dr hab. Magdalenie Rosińskiej**
za opracowanie statystyczne uzyskanych danych,

**Pani Sekretarce
Ewie Rybskiej**
Specjalistce od zadań niemożliwych
za całą okazaną pomoc.

Serdecznie dziękuję Mojej Rodzinie:
Żonie Madzi i Kubie
za całkowite poświęcenie, wsparcie, pomoc na wszystkich etapach powstawania tej pracy,

Moim Drogim Rodzicom
za stworzenie warunków i nieustanne wsparcie.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
1. Wstęp.....	8
1.1 Rak piersi	8
1.1.1 Epidemiologia	8
1.1.2 Etiologia	8
1.1.3 Diagnostyka	9
1.1.4 Podtypy biologiczne raków piersi	12
1.1.5 Rak piersi uwarunkowany genetycznie	12
1.1.6 Leczenie raka piersi	13
1.1.6.1 Postępowanie chirurgiczne	13
1.1.6.2 Radioterapia	13
1.1.6.3 Leczenie systemowe	14
1.2 Gruczoł piersiowy – anatomia, fizjologia	16
1.3 Mastektomia.....	18
1.3.1 Definicja.....	18
1.3.2 Wskazania do wykonania mastektomii.....	18
1.3.3 Rodzaje mastektomii.....	20
1.3.3.1 Mastektomia prosta	20
1.3.3.2 Mastektomia radykalna	21
1.3.3.3 Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry	21
1.3.3.4 Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry oraz kompleksu otoczka-brodawka	22
1.4 Tkanka gruczołowa pozostająca po mastektomii (RBT)	24
1.4.1 Metody oceny obecności RBT	24
2 Cel pracy	26
3 Materiał i metody	27
3.1 Materiał.....	27
3.2 Metody	27
3.2.1 Pobieranie i oznakowywanie wycinków tkankowych	28
3.2.2 Opracowanie patomorfologiczne	30
3.2.3 Pozostałe dane kliniczne uwzględnione w analizie	37
3.2.4 Analiza statystyczna.....	37
4 Wyniki	39
4.1 Charakterystyka grupy badanej.....	40
4.2 Charakterystyka nowotworów piersi	46
4.3 Opis doświadczenia operatora	49
4.4 Pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w całej grupie badanej oraz po poszczególnych zabiegach mastektomii	51
4.5 Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w analizowanej grupie pacjentek	55

4.6	Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano MRM	57
4.7	Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano SM	58
4.8	Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano SSM	60
4.9	Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano NSM	61
5	Dyskusja	63
6	Wnioski	80
7	Streszczenie	81
8	Summary	84
9	Bibliografia	86
10	Spis tabel i rysunków	92
11	Załączniki.....	95

Wykaz skrótów

ADH	<i>Atypical ductal hyperplasia</i> (atypowa hiperplazja przewodowa)
BCS	<i>Breast conserving surgery</i> (zabieg chirurgiczny oszczędzający pierś)
BCT	<i>Breast conserving therapy</i> (leczenie oszczędzające [zabieg chirurgiczny z radioterapią])
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> (System raportowania i klasyfikacji obrazów radiologicznych piersi wg. <i>American College of Radiology</i>)
BRCA	BRCA Cancer gene, gen odpowiedzialny za naprawę uszkodzeń w nici DNA
BRCA 1/2	Gen BRCA 1 i gen BRCA 2
CB	<i>Core biopsy</i> (biopsja gruboigłowa)
CESM	<i>Contrast-enhanced spectral mammography</i> (Mammografia spektralna)
DBT	<i>Digital breast tomosynthesis</i> (cyfrowa tomosynteza piersi)
DCIS	<i>Ductal carcinoma in situ</i> (Rak przewodowy przedinwazyjny)
ER	Receptor estrogenowy
FEA	<i>Flat epithelial atypia</i> (Płaska atypia nabłonkowa)
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i> (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
KNPCHR	Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
KOB	Kompleks otoczka-brodawka
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MDT	<i>Multidisciplinary team</i> (Konsylium wielospecjalistyczne)
MMG	Mammografia
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i> (rezonans magnetyczny)
MRM	<i>Modified radical mastectomy</i> (mastektomia radykalna)
NIO-PIB	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowy Instytut Badawczy
NSM	<i>Nipple skin sparing mastectomy</i> (mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka)
LRR	<i>Loco-regional recurrence</i> (nawrót loko-regionalny)
PgR	Receptor progesteronowy
RBT/RGBT	<i>Residual breast tissue/residual glandular breast tissue</i> (tkanka gruczołowa pozostająca <i>in vivo</i> po mastektomii)

RRM	<i>Risk-reducing mastectomy</i> (mastektomia zmniejszająca ryzyko zachorowania na raka u nosicielek mutacji genetycznych)
SM	<i>Simple mastectomy</i> (mastektomia prosta)
SSM	<i>Skin sparing mastectomy</i> (mastektomia oszczędzająca skórę)
TAD	<i>Targeted axillary dissection</i> (selektywne wycięcie węzłów chłonnych pachy)
TDLU	<i>Terminal duct lobular unit</i> (jednostka przewodowo-zrazikowa)
USG	Ultrasonografia
VABB	<i>Vacuum Assisted Breast Biopsy</i> (biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Światowa Organizacja Zdrowia)

1. Wstęp

1.1 Rak piersi

1.1.1 Epidemiologia

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w krajach rozwiniętych. Zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi w roku 2020 roku w Polsce wyniosła 84/100 000 (1). W roku 2020 rak piersi stanowił 23,8% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Na drugim miejscu był rak płuca (9,9%), a na trzecim rak trzonu macicy (7,4%) (1). W roku 2020 odnotowano u kobiet 17647 nowych zachorowań na raka piersi, 7346 zachorowań na raka płuca oraz 5290 zachorowań na raka trzonu macicy. Liczba zgonów wyniosła 6956 dla raka piersi, 8002 dla raka płuca oraz 1811 dla trzonu macicy (1).

1.1.2 Etiologia

Rak piersi uważany jest za nowotwór, który wykazuje korelację z czynnością hormonalną kobiety. Rak piersi u mężczyzn jest oddzielną grupą nowotworów, w przypadku których główną rolę odgrywa obciążenie genetyczne chorego, jakkolwiek wpływ hormonów egzogennych również został udowodniony w przypadku raka piersi u mężczyzn (stosowanie estrogenów w leczeniu raka prostaty, zaburzenie czynności jąder lub brak jąder) (2,3).

Zachorowanie na raka piersi wzrasta wraz z wydłużeniem okresu aktywności hormonalnej jajników. Zachorowaniu sprzyja wczesna pierwsza miesiączka (przed 12. rokiem życia) i późna menopauza (po 54. roku życia). Czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania jest pierwsza i każda kolejna ciąża. Im wcześniej kobieta urodzi pierwsze dziecko (przed 20. rokiem życia), tym to ryzyko jest mniejsze (ryzyko wyraźnie rośnie, jeśli pierwszy poród nastąpi po 35. roku życia). Wykazano korzystny wpływ liczby ciąż na ryzyko zachorowania na raka piersi (im więcej ciąż, tym mniejsze ryzyko) (2).

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej (zarówno dwuskładnikowej zawierającej estrogen i progestagen oraz zawierającej jedynie progestagen, niezależnie od drogi podania), jak i hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi (4). Związek z zachorowaniem jest silniejszy w przypadku HTZ i wyraźnie rośnie wraz z długością jej stosowania (wzrost ryzyka o około 2,7% na każdy rok stosowania HTZ) (2,5). Istotnym czynnikiem ryzyka raka piersi jest obciążenie genetyczne, zwłaszcza nosicielstwo mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (BRCA1/2). Czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi jest również ekspozycja klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące. Zaobserwowano niewielki wzrost ryzyka w przypadku wykonywania badań

mammografii (MMG), zwłaszcza u młodych kobiet (20-40 lat) (2,6,7). Przebycie radioterapii w obrębie klatki piersiowej zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi kilkukrotnie (2). Czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi są również palenie papierosów i otyłość (8,9).

1.1.3 Diagnostyka

Diagnostykę raka piersi przeprowadza się w ramach badań profilaktycznych lub w przypadku podejrzenia choroby.

U kobiet, u których nie występują objawy nowotworu piersi, wykonywane są badania przesiewowe (skriningowe). W Polsce były nimi objęte kobiety w wieku 50-69 lat, a od 1 listopada 2023 r. zakres wieku kwalifikującego do badań przesiewowych rozszerzono na 45-74 lata. W ramach badań skriningowych wykonywane jest badanie mammograficzne. MMG wykonuje się w powyższym przedziale wiekowym co 2 lata. Badanie składa się z dwóch etapów – podstawowego, wykonywanego u wszystkich kobiet oraz pogłębionego, u wybranych pacjentek, u których stwierdzono zmiany podejrzanego w badaniu podstawowym.

Drugą grupę badanych chorych stanowią pacjentki, u których stwierdzono zmianę lub zmiany ogniskowe w piersi w badaniach obrazowych lub u których występują objawy kliniczne chorób piersi, które wymagają dalszej diagnostyki. Diagnostyka raka piersi składa się z trzech podstawowych elementów:

- badania przedmiotowego i podmiotowego;
- badań obrazowych;
- oceny patomorfologicznej podejrzanego ogniska.

W ramach badania podmiotowego zbierany jest wywiad dotyczący istotnych informacji na temat obecnego problemu zdrowotnego, przebytego w przeszłości leczenia (zwłaszcza w zakresie gruczołów piersiowych), występowania chorób nowotworowych w rodzinie, przebytych ciąż i czasu karmienia piersią, przyjmowania terapii hormonalnej, wieku wystąpienia pierwszej, jak i ostatniej miesiączki.

Badanie przedmiotowe obejmuje standardowe badanie pacjenta, ze szczególnym zwróceniem uwagi na dokładne badanie obu gruczołów piersiowych oraz regionalnych węzłów chłonnych.

Standardem diagnostyki obrazowej zmiany ogniskowej w piersi jest badanie MMG oraz ultrasonografia (USG) piersi wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi. Badania te zawsze powinny być wykonywane razem w takim wskazaniu.

Mammografia (MMG)

MMG wykonywana jest w dwóch projekcjach – skośnej oraz kranio-kaudalnej. MMG jest jedynym badaniem pozwalającym na prawidłową ocenę mikrozwapnień. Rak może

mieć wygląd guzka spikularnego, zaburzenia architektury gruczołu, guzka owalnego lub okrągłego o różnym wysyceniu. Objawem raka mogą być mikrozwapnienia, zwłaszcza o wielkości ok. 0,5 mm, o polimorficznym kształcie, występujące licznie w skupiskach (ryzyko raka istotnie rośnie, gdy stwierdza się >30 mikrozwapnień w skupisku (3)). Wynik badania MMG podaje się wraz z określeniem stopnia w klasyfikacji BI-RADS (10) (Załącznik nr 1).

Cyfrowa tomosynteza piersi (DBT)

DBT to rodzaj MMG, w której ocenie poddaje się płaszczyzny piersi (wykonuje się wiele zdjęć pod różnymi kątami), dzięki czemu eliminuje się efekt nakładania różnych zmian na siebie. DBT pozwala na wykrycie większej liczby zmian niż standardowa MMG. Dawka promieniowania jest zbliżona lub nieznacznie większa w porównaniu do standardowej MMG (11).

Mammografia spektralna (CESM)

CESM jest odmianą MMG wykonywaną po dożylnym podaniu jodowego środka kontrastowego (podobnego do wykorzystywanego w tomografii komputerowej, w dawce 1,5 ml/kg, Omnipaque 350, GE Healthcare). Dawka promieniowania w badaniu CESM jest większa o 20-80% od konwencjonalnej MMG (12). W przypadku przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego (MRI) piersi, CESM uważa się za badanie alternatywne. Charakteryzuje się ono wysoką czułością (94-95%) i swoistością (81% u kobiet z objawami i 74% u kobiet bez objawów).

USG piersi

USG stanowi, obok MMG, podstawowe badanie w raku piersi. Badanie obejmuje każdorazowo ocenę obu gruczołów piersiowych oraz dołów pachowych. U kobiet po 40. roku życia powinno być wykonywane po MMG. USG piersi wykonane po wcześniejszym badaniu MMG pozwala zwiększyć wykrywalność zmian do 50%.

Rezonans magnetyczny piersi (MRI)

MRI piersi to jedna z głównych metod diagnostycznych obok MMG i USG. Badanie wykonuje się z wykorzystaniem gadolinowych środków kontrastowych (kwas gadopentetowy). Pozwala ono jednocześnie ocenić cechy morfologiczne i dynamiczne zmiany, co ułatwia różnicowanie zmiany łagodnej od złośliwej. MRI ułatwia diagnostykę zmian o niejednoznacznym obrazie w MMG i USG, służy do oceny wieloogniskowości i wielośrodkowości raka piersi.

Badanie histopatologiczne

Standardowym postępowaniem diagnostycznym jest wykonanie biopsji gruboigłowej podejrzanej zmiany lub zmian w piersi. Biopsja cienkoigłowa powinna być zarezerwowana jedynie do weryfikacji węzła chłonnego, u chorych z rozpoznaniem raka piersi lub jego

podejrzeniem. Materiał histopatologiczny uzyskać można m.in. przy pomocy standardowej biopsji gruboigłowej (CB) lub biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (VABB). W przypadku zmian widocznych jedynie w skopii radiologicznej (m.in. mikrozwapnienia) wykonujemy VABB pod kontrolą MMG. Podobnie, w przypadku zmian uwidocznionych jedynie w badaniu MRI, biopsja powinna być wykonywana w ośrodku wykonującym biopsję pod kontrolą MRI. W pozostałych przypadkach biopsja jest wykonywana pod kontrolą USG.

Wynik patomorfologiczny będący podstawą rozpoznania raka piersi powinien składać się z następujących elementów:

- typ histopatologiczny raka wg aktualnej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (Załącznik nr 2);
- stopień dojrzałości histologicznej (grading), zgodnie z klasyfikacją Blooma-Richardsona (13) (Załącznik nr 3);
- ocena ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR), receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) (metodami immunohistochemicznymi lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ, FISH) oraz ocena indeksu proliferacyjnego Ki67.

Przy interpretacji wyniku uzyskanego z biopsji podejrzanego ogniska należy wziąć pod uwagę wynik badania obrazowego oraz klinicznego. Uzyskany wynik powinien korelować z wyżej wymienionymi elementami diagnostycznymi. W przeciwnym razie mówimy o braku korelacji patomorfologiczno-kliniczno-radiologicznej i rośnie ryzyko błędu rozpoznania, w tym wyniku fałszywie ujemnego.

Końcowy wynik histopatologiczny materiału pooperacyjnego powinien zawierać dane zestawione poniżej (na podstawie Standardów Polskiego Towarzystwa Patologów (14)):

- A

Dane personalne pacjenta

Dane lekarza kierującego materiał do badania

Data zlecenia badania i data wysłania wyniku do lekarza kierującego

- B

Rodzaj materiału (część gruczołu, cały gruczoł itp.)

- C

Rodzaj zabiegu chirurgicznego, z którego uzyskano materiał do badania (tumorektomia, mastektomia, itp.)

- D

Badanie makroskopowe (wielkość guza, liczba ognisk, marginesy, inne)

- E

Badanie mikroskopowe:

Dane, jak opisane powyżej przy wyniku z biopsji podejrzanej zmiany, tj. typ histologiczny, stopień dojrzałości histologicznej

Największy wymiar komponentu naciekającego

Komponent *ductal carcinoma in situ* (DCIS)

Ocena marginesów chirurgicznych (największy i jego lokalizacja)

Radykalność zabiegu

Ocena węzłów chłonnych

Stopień zaawansowania pTNM

Ekspresja receptorów ER, PgR, HER2, wskaźnik Ki67

Podtypy biologiczne raka naciekającego

- F

Dane identyfikujące patologa odpowiedzialnego za wynik

1.1.4 Podtypy biologiczne raków piersi

Na podstawie ekspresji receptorów ER, PgR, HER2 oraz wysokości wskaźnika Ki67, zgodnie z zaleceniami St Gallen z 2017 r., kwalifikuje się guzy do kilku podtypów biologicznych (15).

Wyróżnia się następujące podtypy biologiczne raka piersi: (i) luminalny A, (ii) luminalny B, (iii) luminalny B HER2(+), (iv) nieluminalny HER2(+), (v) potrójnie ujemny. Typ luminalny A rokuje najlepiej, a typ potrójnie ujemny najgorzej. Raki luminalne A i B występują najczęściej (70% rozpoznań), raki HER2(+) bez aktywności receptorów hormonalnych, tzw. nieluminalne, występują najrzadziej (6% rozpoznań). Stopień złośliwości raka rośnie wraz ze spadkiem aktywności receptorowej ER i PgR i wzrostem wskaźnika Ki67. Ponadto negatywnym czynnikiem prognostycznym jest obecność dodatnich receptorów HER2 (raki HER2(+)). Podtypy biologiczne raka piersi i częstość ich występowania opisano w Załączniku nr 4 (16).

1.1.5 Rak piersi uwarunkowany genetycznie

U około 5-10% pacjentów z rozpoznaniem raka piersi stwierdza się zmiany genetyczne, które mogą odpowiadać za zachorowanie. Wyróżnić można mutacje o najwyższej, wysokiej i pośredniej predyspozycji do zachorowania na raka piersi.

Do grupy mutacji o najwyższym ryzyku (10-krotnie wyższe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą mutacje w genach BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo

tych mutacji u chorych na raka piersi wynosi 3-5% chorych. Ryzyko zachorowania w tej grupie pacjentek w ciągu całego życia mieści się w przedziale 56-84%. Do grupy mutacji związanych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi (4-10x wyższym niż w populacji ogólnej) należą mutacje w genach supresorowych TP53 (zespół Li-Fraumeni) oraz PTEN (zespół Cowdena). Wysokie ryzyko zachorowania może występować również w przypadku licznych zachorowań wśród najbliższych krewnych, nawet pomimo niestwierdzenia mutacji w genach najczęściej odpowiedzialnych za rozwój raka piersi. Do grupy mutacji związanych z umiarkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi (ryzyko większe 2-3 krotnie) należą mutacje w genach: ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2.

Pacjentkom z mutacją predysponującą do rozwoju raka piersi i jajnika, bez rozpoznanego raka piersi, zaleca się między innymi wykonanie profilaktycznych zabiegów zmniejszających ryzyko (czyli zabiegu mastektomii i/lub adnektomii). U chorej z mutacją BRCA1/2 wykonanie mastektomii redukującej ryzyko zachorowania zmniejsza to ryzyko o 90-95%. Obustronne usunięcie jajników i jajowodów u nosicielek mutacji w genach BRCA1/2 zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika o 80%. W przypadku nosicielek mutacji BRCA2 dodatkowo zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o 50% (17–19).

1.1.6 Leczenie raka piersi

Leczenie raka piersi jest leczeniem skojarzonym, w którym stosuje się postępowanie chirurgiczne, terapię systemową (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie) oraz radioterapię.

1.1.6.1 Postępowanie chirurgiczne

Na leczenie chirurgiczne składa się usunięcie radykalne nowotworu: mastektomia lub radykalne wycięcie miejscowe guza: tumorektomia. Ponadto należy wykonać operację w obrębie regionalnych węzłów chłonnych pachy: pobranie węzłów chłonnych wartowniczych lub limfadenektomię.

O kwalifikacji chorych do poszczególnych typów zabiegów (w różnej konfiguracji) decydują stopień zaawansowania klinicznego choroby (TNM), możliwość wykonania zabiegu radykalnego onkologicznie z jednoczesnym zachowaniem dobrego efektu kosmetycznego oraz preferencje pacjentki.

1.1.6.2 Radioterapia

Radioterapia stanowi element leczenia miejscowo-regionalnego po zabiegu

chirurgicznym. Radioterapia może obejmować obszar gruczołu piersiowego lub blizny po jego usunięciu lub/i obszar regionalnych węzłów chłonnych. Stosuje się ją rutynowo w każdym przypadku operacji oszczędzających piersi (BCS), w przypadku raka inwazyjnego i w przypadku wskazań po radykalnej operacji raka przedinwazyjnego. Radioterapię stosuje się również po mastektomii, jeśli istnieją wskazania kliniczne.

Radioterapię stosuje się po zakończeniu leczenia chirurgicznego i po wygojeniu rany, zwykle w ciągu 3 miesięcy od operacji, optymalnie do 8 tygodni od operacji. Można ją stosować równocześnie z hormonoterapią lub leczeniem anty-HER2. Nie stosuje się jej jednocześnie z chemioterapią. W przypadku zastosowania pooperacyjnej chemioterapii, napromienianie okolicy operowanej powinno się odbyć w ciągu 7 miesięcy od operacji (20).

1.1.6.3 Leczenie systemowe

U chorych na raka piersi do leczenia systemowego zalicza się hormonoterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię.

Wskazania do leczenia systemowego:

- Pierwotny zabieg operacyjny nie może być wykonany z uwagi na zaawansowanie miejscowe (guz nieoperacyjny lub brak możliwości uzyskania radykalności operacji; m.in. rak zapalny piersi).
- Planowane jest leczenie oszczędzające, jednak guz jest zbyt duży do uzyskania dobrego efektu estetycznego lub radykalności operacji. Spodziewana jest możliwość przeprowadzenia leczenia oszczędzającego po leczeniu przedoperacyjnym lub spodziewane jest uzyskanie całkowitej regresji w przypadku zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych (cN1/pN1).
- Rak pierwotnie resekcyjny, jednak o gorszym rokowaniu – raki HER2(+), TNBC. Takie postępowanie dotyczy raków T1c lub większych. Celem jest eliminacja mikroprzerzutów, zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych i zmniejszenie ryzyka wznowy (21).
- Leczenie systemowe stosujemy również w przypadku nieuzyskania całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) na zastosowane leczenie przedoperacyjne.
- Leczenie paliatywne u osób, u których wyleczenie choroby z uwagi na stopień zaawansowania nie jest możliwe; ma ono za zadanie poprawić jakość życia i wydłużyć życie chorych.

Hormonoterapia

Hormonoterapia stosowana jest tylko, gdy w komórkach raka występują czynniki predykcyjne, takie jak dodatni receptor ER lub PgR.

Zadaniem hormonoterapii jest zahamowanie lub spowolnienie wzrostu raka, poprzez zablokowanie receptorów estrogenowych wewnątrz komórek raka (tamoksyfen) oraz blokowanie biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach zawierających kompleks enzymatyczny aromatazy odpowiedzialnej za przekształcanie androgenów nadnerczowych do estradiolu (inhibitory aromatazy). W przypadku chorych na raka inwazyjnego hormonoterapię stosuje się rutynowo jako leczenie pooperacyjne (przez 5-10 lat po operacji). Ponadto w grupie pacjentek ze wskazaniami do leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego), ale bez wskazań do chemioterapii (pacjentki pomenopauzalne, z rozpoznaniem raka luminalnego HER2(-)) hormonoterapię stosuje się przez około 6 miesięcy przed operacją (22). Do leków stosowanych w ramach hormonoterapii należą: modulator receptora estrogenowego (tamoksyfen), inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, egzemestan), antagonist receptoru estrogenowego (fulwestrant).

Chemioterapia

Chemioterapia raka piersi obejmuje leczenie cytostatykiem z grupy antracyklin w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz z cytostatykiem z grupy taksanów. Leczenie to stosuje się w przypadku raków bez ekspresji receptora HER2. Leczenie zwykle trwa 5-6 miesięcy.

Leczenie ukierunkowane molekularnie (terapia celowana)

Na leczenie ukierunkowane molekularnie składa się m.in. leczenie anty-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatynib) oraz stosowanie inhibitorów cyklu komórkowego CDK4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib).

Leczenie anty-HER stosowane jest tylko w przypadku występowania czynników predykcyjnych tj. nadekspresji receptora HER2 (oznaczona immunohistochemicznie; wynik na 3+) lub w przypadku amplifikacji genu HER2 w badaniu FISH (dla wyniku HER2 na 2+). Stosujemy je w przypadku raków przynajmniej T1c lub większych i zawsze w skojarzeniu z chemioterapią.

Inhibitory cyklu komórkowego CDK4/6 stosuje się w połączeniu z hormonoterapią w przypadku raka uogólnionego (z aktywnym receptorem ER i bez aktywności receptora HER2).

Inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb) stosuje się w przypadku raka piersi HER2(-), u nosicielek mutacji BRCA w leczeniu raka uogólnionego (23) oraz w przypadku

raka wczesnego, jako leczenie adjuwantowe, przy braku uzyskania całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej na zastosowane leczenie przedoperacyjne (24).

Immunoterapia

W ramach immunoterapii stosuje się inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab) u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, zarówno jako leczenie neoadjuwantowe w połączeniu z chemioterapią, jak i leczenie adjuwantowe po leczeniu operacyjnym.

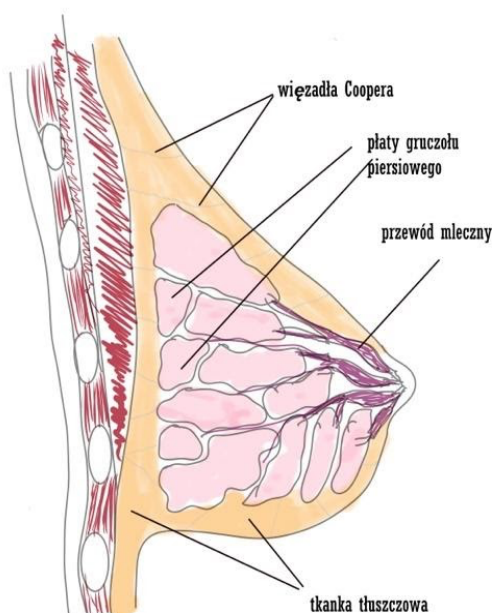
Leczenie systemowe może być zastosowane przedoperacyjnie (leczenie neoadjuwantowe) lub pooperacyjnie (leczenie adjuwantowe). Leczenie systemowe uzupełniające powinno się rozpocząć w ciągu kilku tygodni od zabiegu operacyjnego (opóźnienie zmniejsza jego skuteczność). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie odległych nawrotów, śmiertelności czy ryzyka zgonu z innych przyczyn porównując zastosowanie leczenia systemowego przedoperacyjnie i pooperacyjnie (25). Jeśli planowana jest jednak chemioterapia, powinno zostać rozważone jej podanie przedoperacyjnie. W przypadku raków pierwotnie operacyjnych, ale bardziej agresywnych (HER2+ i TNBC) zastosowanie leczenia przedoperacyjnego z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej ma ważne znaczenie prognostyczne i przekłada się na wydłużenie czasu wolnego od choroby i prawdopodobnie ma wpływ na całkowite przeżycie (26,27). Leczenie przedoperacyjne umożliwia także ograniczenie zakresu postępowania chirurgicznego, w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne.

Do nowych leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) raka piersi należą również tak zwane koniugaty, w których połączone są dwa składniki czynne, z których jeden jest przeciwciałem monoklonalnym. Są to między innymi: trastuzumab derukstekan, T-DM1 (trastuzumab z inhibitorem tubuliny), sacytuzumab gowitekan (28).

1.2 Gruczoł piersiowy – anatomia, fizjologia

Gruczoł sutkowy jest największym gruczołem skórnym, którego wydzieliną jest mleko. Sutek składa się z ciała sutka i otaczającego je ciała tłuszczowego. Ciało gruczołowe jest mało zmienne pod względem masy, natomiast różna może być grubość warstwy tłuszczowej. Zdolność wydzielnicza piersi nie koreluje wprost z jej wielkością (29). Gruczoł piersiowy składa się z 15-20 stożkowatych płatów, które są promieniście ułożone wokół brodawki. Oddzielone są one od siebie tkanką łączną i podzielone na płaciki. Każdy płat jest

oddzielnym gruczołem pęcherzykowym z przewodem wyprowadzającym zwanym przewodem mlecznym. Przed brodawką każdy przewód poszerza się na odcinku około 1 cm tworząc zatoki mleczne, stanowiące swoisty rezerwuuar wydzielanego mleka. Każdy przewód mleczny ma osobne ujście na szczycie brodawki (29). Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie budowę gruczołu piersiowego (rys. 1).



Rysunek 1. Budowa gruczołu piersiowego (wykonał M. Napierała)

Gruczoł piersiowy jest pokryty powięzią podskórną, która oddziela gruczoł od tkanki podskórnej. Powieź podskórna składa się z warstwy powierzchniowej i głębokiej, a gruczoł piersiowy znajduje się pomiędzy nimi. Elementem mocującym gruczoł piersiowy są więzadła Coopera łączące powieź powierzchnią pokrywającą gruczoł piersiowy ze skórą (30).

Według Haagensena tkanka gruczołowa piersi rozciąga się wzdłuż więzadeł Coopera do skóry, a zakotwiczona jest w mięśniu piersiowym większym (31). Autor ten zwracał uwagę, że granica głowowa i kaudalna gruczołu jest zwykle nieprawidłowo identyfikowana i w większości przypadków tkanka gruczołowa może rozciągać się, jako cienkie pasmo, poza granice uznane za anatomiczne ograniczenie gruczołu piersiowego. Przyśrodkowo tkanka gruczołowa może przekraczać linię pośrodkową, bocznie może sięgać aż do szczytu pachy. Ponadto Nickell i Skelton wykazywali, że tkanka gruczołowa i tłuszcz przenikają się wzajemnie i z wyjątkiem tkanki podskórnej leżącej bezpośrednio na gruczole piersiowym, nie da się rozdzielić tych dwóch warstw (32). Podstawową jednostką czynnościową gruczołu piersiowego stanowi jednostka przewodowo-zrazikowa (*terminal duct lobular unit*, TDLU).

Gruczoł piersiowy unaczyniony jest przez trzy główne źródła, którymi są: tętnica pachowa, tętnica piersiowa wewnętrzna, tętnice międzyżebrowe. Przyśrodkowo gruczoł unaczyniony jest przez tętnicze gałęzie międzyżebrowe zasilane przez tętnicę piersiową wewnętrzną, bocznie przez gałęzie tętnicy piersiowej bocznej odchodzącej od tętnicy pachowej oraz bocznie i od dołu przez gałęzie tętnic międzyżebrowych tylnych zasilanych przez aortę piersiową (30). Naczynia te tworzą splot tętniczy biegnący na granicy gruczołu i tkanki podskórnej oraz w tkance podskórnej tuż pod skórą. Naczynia żyłne towarzyszą tętnicom. W czasie mastektomii podskórnej istotne jest zachowanie splotów naczyniowych, aby zapewnić wystarczające ukrwienie pozostałych struktur tkankowych (skóry i kompleksu brodawka-otoczek, KOB). Szczególnie podatny na uszkodzenie i niedokrwienie jest KOB. Skóra w tym miejscu jest bardzo cienka i delikatna, a splot naczyniowy znajduje się tuż pod skórą (33). Unerwienie KOB zapewnia głównie 4. nerw międzyżebrowy, w mniejszym stopniu również nerwy 3. i 5. Uszkodzenie tych nerwów w trakcie mastektomii podskórnej odpowiada za utratę wrażliwości tej okolicy (30).

1.3 Mastektomia

1.3.1 Definicja

Mastektomia jest postępowaniem chirurgicznym polegającym na usunięciu gruczołu piersiowego. Termin „mastektomia” pochodzi od greckiego słowa *mastos*, oznaczającego „pierś kobiety” i łacińskiego słowa *ectomia*, czyli „wycięcie” (34).

1.3.2 Wskazania do wykonania mastektomii

Wskazaniem do wykonania mastektomii może być choroba nowotworowa rozwijająca się w obrębie gruczołu piersiowego – mówimy wówczas o zabiegu terapeutycznym („mastektomia terapeutyczna”). W przypadku braku nowotworu w obrębie gruczołu piersiowego, ale przy jednoczesnym występowaniu podwyższonego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, jest to postępowanie chirurgiczne zmniejszające ryzyko zachorowania na raka piersi (RRM, *risk reducing mastectomy*), potocznie nazywaną „mastektomią profilaktyczną”.

Wskazaniami do mastektomii terapeutycznej są (3,35):

- wielkość guza, która wyklucza zabieg oszczędzający (stopień zaawansowania I, IIa, IIb u chorych niekwalifikujących się do operacji oszczędzającej pierś lub każdy większy guz) lub wieloogniskowość/wieloośrodkowość raka, kiedy

radykałne wycięcie wszystkich ognisk i zapewnienie dobrego efektu estetycznego nie jest możliwe;

- spodziewany zły efekt estetyczny zabiegu oszczędzającego, na przykład z uwagi na stosunek wielkości guza do piersi lub przebyte wcześniej zabiegi w obrębie gruczołu piersiowego;
- przeciwwskazania do uzupełniającej radioterapii (nawet w przypadku możliwości wykonania zabiegu oszczędzającego);
- inne przeciwwskazania do wykonania zabiegu oszczędzającego;
- rozpoznanie „raka zapalnego” piersi;
- rak piersi zaawansowany miejscowo, w którym po systemowym leczeniu przedoperacyjnym nie uzyskano spodziewanej odpowiedzi klinicznej, pozwalającej na wykonanie operacji oszczędzającej;
- wybór mastektomii jest samodzielną decyzją pacjentki.

Wskazania do RRM ("mastektomii profilaktycznej"):

- mutacje genetyczne odpowiadające za wysokie (mutacje w genie supresorowym TP53, PTEN) i bardzo wysokie ryzyko (mutacja w genie BRCA1/BRCA2) zachorowania na raka piersi (temat opisano w punkcie 1.1.5);
- obciążony wywiad rodzinny (jak niżej).

Program Ministerstwa Zdrowia z 2019 r. dotyczący świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego – mastektomia zmniejszająca ryzyko zachorowania na raka piersi

Mastektomia zmniejszająca możliwość zachorowania na raka piersi („profilaktyczna”) jest obecnie refundowana w Polsce z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia u chorych z wysokim lub z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u których wykluczono nowotwór złośliwy piersi i jednocześnie spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych warunków [7]:

- potwierdzona obecność mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2;
- obciążający wywiad rodzinny: dwa zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rokiem życia lub trzy zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probandką);
- obciążający wywiad rodzinny: rozpoznanie u krewnych I stopnia metachronicznego lub synchronicznego zachorowania na nowotwór złośliwy piersi;

- potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową.

1.3.3 Rodzaje mastektomii

W zależności od istniejących wskazań terapeutycznych wynikających z zaawansowania klinicznego nowotworu, zabieg mastektomii polegać może na usunięciu całego gruczołu wraz z pokrywającą skórą (mastektomia prosta, SM), poszerzeniu zabiegu o usunięcie zawartości dołu pachowego, którą usuwa się wraz z gruczołem w jednym bloku (mastektomia radykalna, MRM) lub na wypreparowaniu samego gruczołu z pozostawieniem skóry pokrywającej gruczoł z zachowaniem KOB (NSM) lub bez zachowania KOB (SSM).

W sytuacji, kiedy stopień zaawansowania klinicznego nowotworu dopuszcza wykonanie każdego z wyżej wymienionych zabiegów (zgodnie z obowiązującymi wskazaniami terapeutycznymi), przy decyzji o wyborze zabiegu uwzględnia się preferencje pacjentki.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, za granice resekcji w zabiegu mastektomii uznaje się: wysokość, na której 2. żebro łączy się z mostkiem od góry, wysokość fałdu podpiersiowego od dołu, linia przymostkowa stanowi granicę przyśrodkową resekcji, a brzeg mięśnia najszerzego grzbietu, odpowiadający linii pachowej środkowej, stanowi granicę boczną. Od dołu granicę stanowi powierzchnia mięśnia piersiowego większego, z którego zawsze usuwa się powięź w czasie mastektomii (3,36).

1.3.3.1 Mastektomia prosta

Mastektomia prosta (SM) jest zabiegiem, w ramach którego usuwa się zarówno gruczoł piersiowy, jak i pokrywającą go skórę (rys. 2). Jest to najprostszy technicznie typ mastektomii. Zabieg ten jest wykonywany, kiedy guz przekracza granice gruczołu i nacieka skórę, a jednocześnie nie jest zajęty mięsień piersiowy większy. Wskazaniem może być zarówno rak *in situ*, jak i rak inwazyjny u chorych, które nie zostały zakwalifikowane do leczenia oszczędzającego. SM wykonujemy również jako element leczenia paliatywnego.



Rysunek 2. Pacjentka po mastektomii prostej (SM)

1.3.3.2 Mastektomia radykalna

W przypadku, kiedy z miejscowo zaawansowanym nowotworem gruczołu piersiowego współwystępują przerzuty do węzłów pachowych po tej samej stronie, wykonujemy mastektomię radykalną (MRM). Zabieg polega na usunięciu, w jednym bloku, całego gruczołu piersiowego wraz z mięśniami piersiowymi oraz węzłami chłonnymi dołu pachowego (klasyczny zabieg MRM metodą Halsteda) (37).

Zabieg MRM stopniowo modyfikowano, starając się oszczędzić mięśnie piersiowe. Radykalna zmodyfikowana mastektomia metodą Pateya polega na zaoszczędzeniu mięśnia piersiowego większego bez jego powięzi, jednak nadal należy usunąć mięsień piersiowy mniejszy (38). Obecnie najczęściej wykonuje się MRM w modyfikacji metody Maddena, w której zaoszczędza się oba mięśnie piersiowe. Zabieg w modyfikacji Pateya wykonuje się w przypadku naciekania raka na mięsień piersiowy mniejszy. Naciekanie mięśnia piersiowego większego przez guz jest wskazaniem do wykonania MRM metodą Halsteda.

1.3.3.3 Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry

Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry (SSM) to zabieg, w ramach którego usuwa się gruczoł piersiowy wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego oraz KOB, zaoszczędza się natomiast skórę pokrywającą gruczoł (ryc. 3). Kwalifikują się do niej chore, u których skóra pokrywająca gruczoł nie jest zajęta procesem nowotworowym (rak może naciekać KOB) i u których planuje się jednoczasową rekonstrukcję piersi.



Rysunek 3. Pacjentka po mastektomii z zaoszczędzeniem skóry (SSM)

1.3.3.4 Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry oraz kompleksu otoczka-brodawka

Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry oraz KOB (NSM) polega na usunięciu gruczołu piersiowego, zaoszczędzeniu skóry oraz KOB (rys. 4). Zabieg ma analogiczne wskazania do SSM, wykonujemy go jednak wtedy, kiedy guz nie nacieka KOB i nie jest w bezpośrednim sąsiedztwie KOB. Jest to jeden z częściej wykonywanych zabiegów zmniejszających ryzyko zachorowania na raka u chorych z mutacją w genie BRCA1/2.



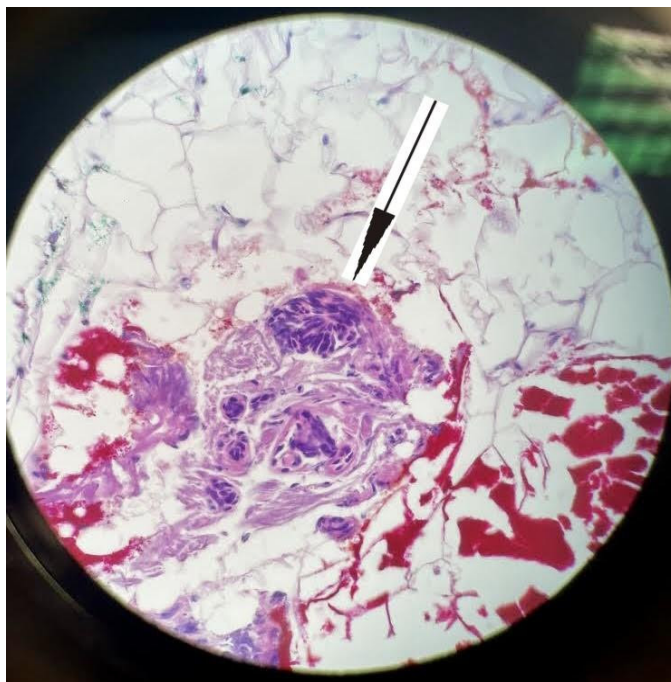
Rysunek 4. Pacjentka po mastektomii z zaoszczędzeniem skóry oraz kompleksu otoczka-brodawka (NSM)

1.4 Tkanka gruczołowa pozostająca po mastektomii (RBT)

Tkanka gruczołowa pozostająca po mastektomii, nazywana w anglosaskiej literaturze medycznej: RBT (ang. *residual breast tissue*) albo RBGT (ang. *residual breast glandular tissue*) to tkanka gruczołowa sutka, która pozostaje w ranie po mastektomii. Najczęściej są to elementy TDLU.

1.4.1 Metody oceny obecności RBT

W ocenie obecności RBT wykorzystuje się najczęściej metodę histopatologiczną lub radiologiczną. W metodzie patomorfologicznej obecność TDLU ocenia się pobierając tkankę z określonych miejsc pozostałej po mastektomii tzw. koperty skórnej, a uzyskany materiał po utrwaleniu i opracowaniu histopatologicznym ocenia się pod mikroskopem świetlnym (rys. 5). Badaniu poddawana może być cała koperta skórna lub jej fragment (39–41) Oceniany może być również preparat wycięty po mastektomii. W tym ostatnim przypadku oceniany jest margines pomiędzy granicą gruczołu a tkanką podskórną otaczającą preparat (42).



Rysunek 5. Obraz tkanki gruczołowej (RBT) - zaznaczona strzałką - widoczny w pobranym wycinku tkankowym z koperty skórnej po zabiegu mastektomii (materiał własny)

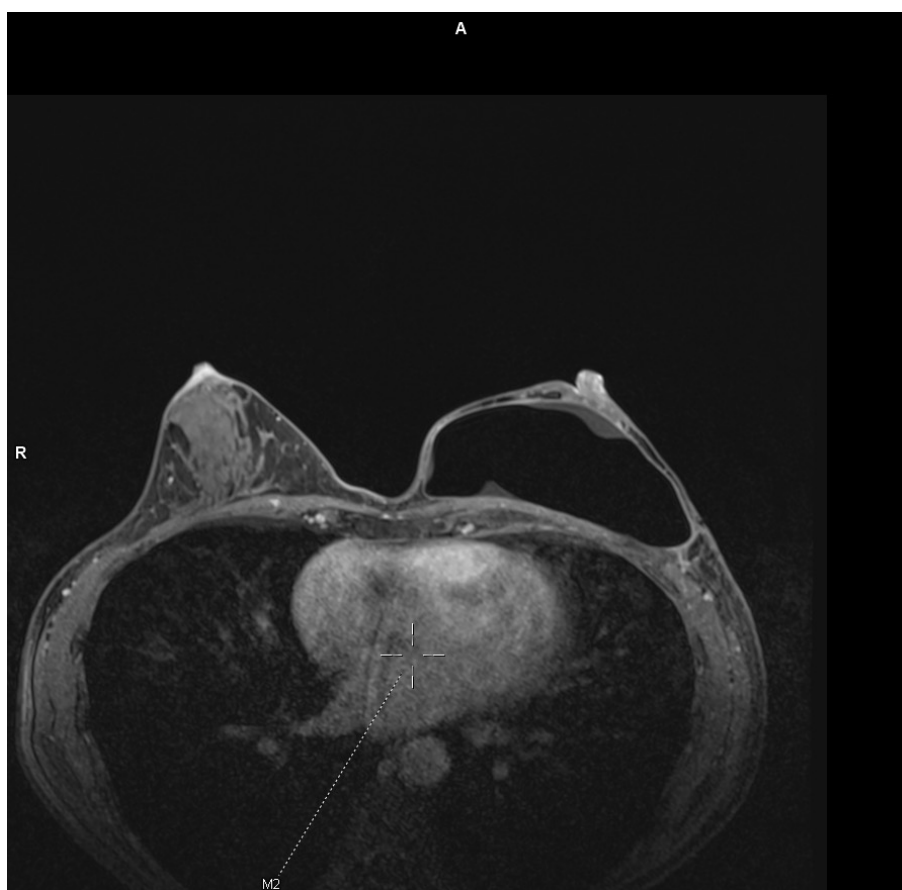
Część autorów ocenie poddaje obraz uzyskiwany w badaniu MRI, które wykonywane jest u pacjentek po mastektomii. W tym przypadku pod uwagę bierze się morfologiczne kryteria obecności RBT przy zastosowaniu standardu ACR (*The American College of*

Rheumatology) (43), a także gruczołowe wzmocnienie tła (*parenchymal background enhancement*) (rys. 6).

Wykorzystując MRI jako metodę badawczą, analizowana może być ilość samej RBT (podaje się wówczas jej objętość lub grubość), jak również może być dodatkowo zmierzona grubość pozostającej tkanki tłuszczowej (44) albo grubość całej koperty skórnej po mastektomii (45).

Badanie MRI ma wiele zalet, takich jak dokładność badania czy powtarzalność uzyskiwanych wyników, które można łatwo zweryfikować (np. przez innego radiologa). Wydaje się jednak, że badanie MRI może nie uwidocznć niewielkich ilości RBT. Istotnym ograniczeniem tej metody może być również jej dostępność i koszt samego badania.

W metodzie patomorfologicznej wycinki pobierane są z pozostającej po mastektomii koperty skórnej. Dzięki temu potwierdzenie obecności RBT w pobranych wycinkach dowodzi niecałkowitego usunięcia tkanki gruczołowej piersi pomimo wykonania mastektomii.



Rysunek 6. Tkanka gruczołowa (RBT) widoczna w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI). Dzięki uprzejmości dr hab. n. med. Katarzyny Dobruch-Sobczak

2 Cel pracy

Cel główny

Głównym celem pracy jest ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po mastektomii u kobiet operowanych z powodu raka piersi lub nosicielstwa mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi.

Cele szczegółowe

- Ocena wpływu rodzaju mastektomii na radykalność resekcji tkanki gruczołowej piersi;
- Ocena wpływu czynników klinicznych oraz histopatologicznych na obecność tkanki gruczołowej piersi pozostającej po mastektomii.

3 Materiał i metody

3.1 Materiał

Badaniem objęto 350 pacjentek Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej (KNPCHR) Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB), u których wykonano amputację 403 gruczołów piersiowych. Operacje te przeprowadzono w okresie od maja 2020 do lipca 2022. U 350 pacjentek wykonano następujące operacje:

- SM (101 gruczołów piersiowych);
- MRM (100 gruczołów piersiowych);
- SSM (101 gruczołów piersiowych);
- NSM (101 gruczołów piersiowych).

U 181 pacjentek wykonano jednoczasową rekonstrukcję 202 piersi. Pacjentki rekrutowano w kolejności wykonanych w KNPCHR mastektomii, do czasu uzyskania założonej liczby 100-101 gruczołów w każdej grupie mastektomii.

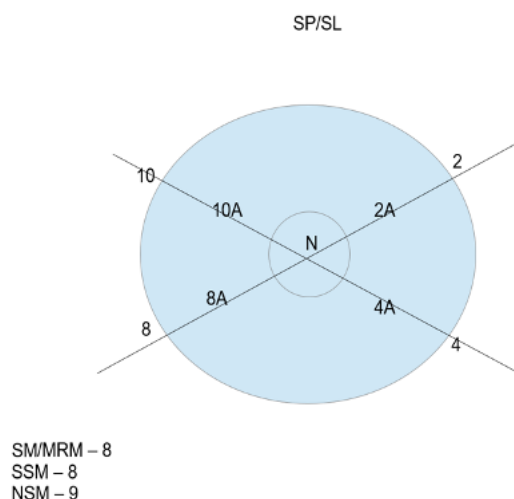
3.2 Metody

Badanie miało charakter prospektywny. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy NIO-PIB (Załącznik nr 5). W czasie zabiegu mastektomii, po usunięciu przez chirurga gruczołu piersiowego, pobierano wycinki ze ściśle określonych miejsc spod płata skórniego, który pozostaje po usunięciu gruczołu piersiowego. Wycinki te bezpośrednio po pobraniu były oznaczane kolorem (barwnik histopatologiczny do tkanek), utrwalane i umieszczane w kasetkach patomorfologicznych. Oznaczenie kolorem wycinków miało na celu przypisanie im konkretnej lokalizacji pobrania (osiem miejsc oraz wycinek spod brodawki w przypadku pozostawienia brodawki). Kasetki z wycinkami umieszczano w pojemniku z formaliną. Tak pobrany materiał przekazywano do Zakładu Patomorfologii, gdzie poddawano go obróbce histopatologicznej (bloczki parafinowe, preparaty histopatologiczne), a następnie poddawano ocenie patomorfologicznej pod kątem obecności tkanki gruczołowej piersiowej. Oceny materiału histopatologicznego dokonywał doświadczony patomorfolog – dr n. med. Wojciech P. Olszewski. Każdorazowo asystowałem przy ocenie tego materiału.

Ponadto po każdej mastektomii oceniano wagę i objętość usuniętej piersi. Procedury ważenia, oznaczania objętości amputowanych piersi oraz pobierania i utrwalania preparatów wykonywałem osobiście lub wykonywał to przeszkolony przeze mnie chirurg, lekarz

3.2.1 Pobieranie i oznakowywanie wycinków tkankowych

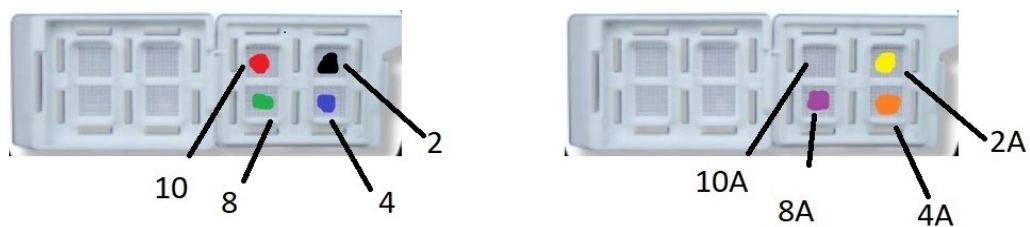
Miejsca pobrania materiału do badania histopatologicznego (rys. 7) oznaczono odpowiednio zgodnie z tarczą zegara jako godziny 2, 4, 8, 10 na obwodzie dużej elipsy, na poziomie powięzi. W $\frac{1}{2}$ odległości między brodawką, a większą elipsą wytyczono drugi poziom, na którym oznaczono kolejne punkty – 2A, 4A, 8A, 10A oraz N – brodawka sutkowa. Liczba biopsji z jednej mastektomii wynosiła 8 w przypadku SM, MRM i SSM, oraz 9 w przypadku NSM.



Rysunek 7. Schemat gruczołu piersiowego z oznaczeniem miejsc pobrania wycinków tkankowych z pozostającej koperty skórnej po mastektomii (wykonał M. Napierała)

MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; N, brodawka (nipple); NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę; SL, sutek lewy; SP, sutek prawy.

Materiał biopsyjny po pobraniu był umieszczany we wcześniej przygotowanych kasetkach (MICRO-TWIN) opisanych według wzoru przedstawionego na rys. 8.



Rysunek 8. Kasetki patomorfologiczne ze schematem barwienia wycinków zależnie od miejsca pobrania (fot. M. Napierała). Opis w tekście.

W każdej kasetce umieszczano 4 próbki materiału według schematu:

- pierwsza kasetka: prawy górny róg – materiał pobrany z godziny 2 koperty skórnej i dalej zgodnie ze wskazówkami ruchu zegara, z godziny 4, 8 i 10.
- druga kasetka – analogicznie materiał z punktów 2A, 4A, 8A, 10A.

Na rys. 8 zobrazowano wycinki tkankowe, które umieszczane były na gazikach w ściśle określonych miejscach. Wycinki barwiono kolorem przypisanym do konkretnej lokalizacji, skąd pobrano wycinek. Tak zabarwione wycinki utrwalano przy pomocy utrwalacza tkankowego (ocet), a następnie przenoszono do kasetek patomorfologicznych zgodnie ze schematem opisanym powyżej. Materiał tkankowy spod brodawki był pobierany w czasie operacji i wysyłany do standardowego badania histopatologicznego razem z wyciętym gruczołem jako osobny preparat pooperacyjny.



Rysunek 9. Zestaw badawczy (fot. M. Napierała)

3.2.2 Opracowanie patomorfologiczne

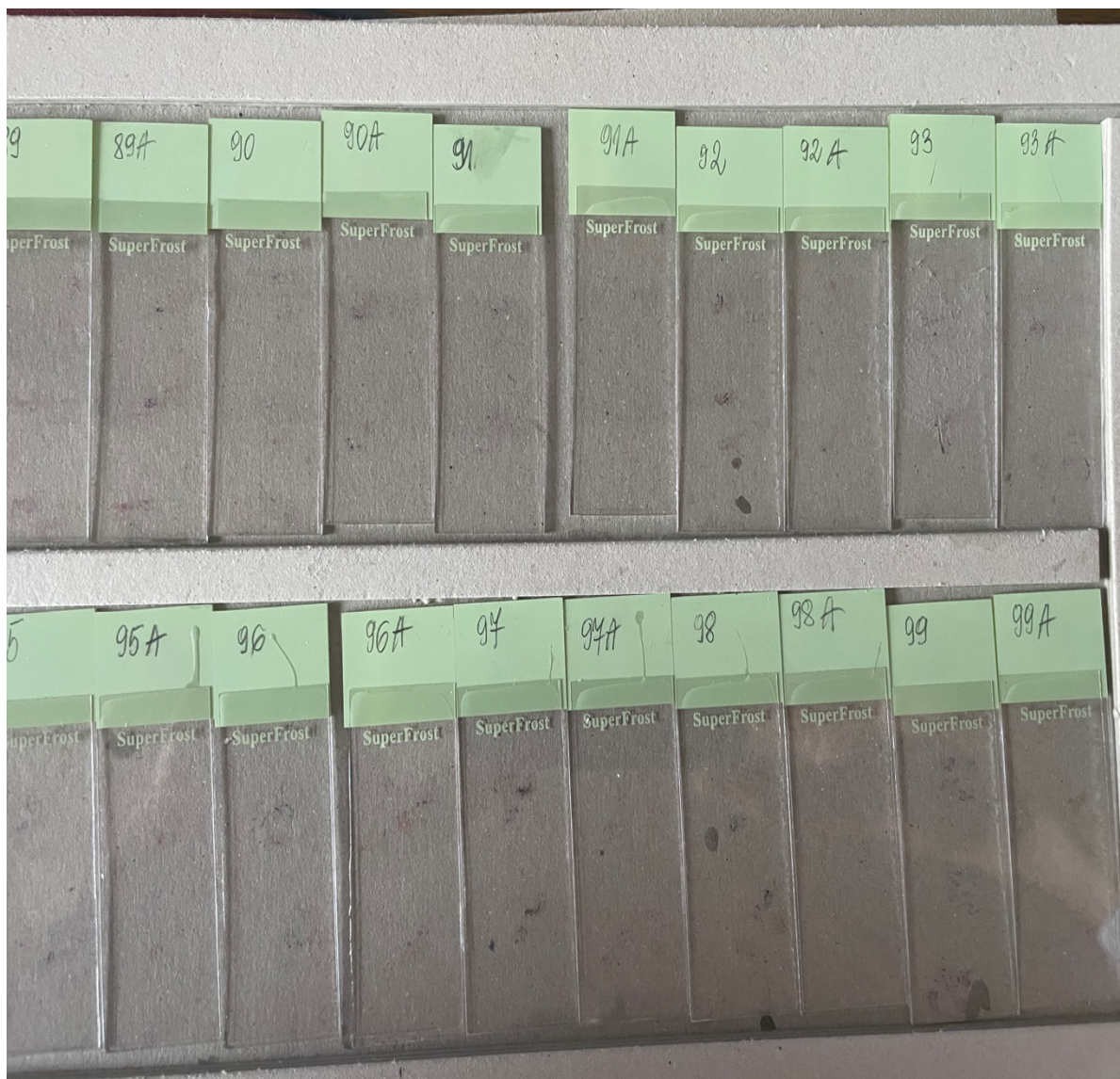
Pobrany chirurgicznie materiał był przez chirurga oznaczany różnokolorowymi tuszami (7 kolorów i jeden materiał bez oznaczania tuszem). Oznaczenie materiału tuszem i umieszczenie fragmentów tkankowych w kasetkach patomorfologicznych (po cztery fragmenty tkankowe do jednej kasetki), oznaczenie kodem cyfrowym kasetek, a następnie umieszczenie w pojemniku z 10% roztworem formaliny odbywało się na bloku operacyjnym bezpośrednio po zabiegu. Materiał z kolejnych operacji był przygotowywany w analogiczny

sposób i był przekazywany do laboratorium histopatologicznego w celu przeprowadzenia materiału w procesorze tkankowym, zatopienia w parafinie (rys.10), skrojenia skrawków grubości 4 mikrometrów i ich zabarwienia hematoksyliną i eozyną (rys.11). Tak przygotowane preparaty były oceniane histopatologicznie przez patomorfologa i chirurga w celu określenia obecności w nich tkanki gruczołowej, ewentualnie innych struktur histologicznych (rozrostów typowych i atypowych nabłonka, raka *in situ*, raka naciekającego). Tkanki zawierające utkanie tłuszczowe lub włókniste były traktowane jako typowe. Oceny fragmentów tkankowych dokonywano przy użyciu mikroskopu optycznego „Olympus” wielostanowiskowego, przy powiększeniu od 4x do 400x (rys 13-19).

Rutynowa diagnostyczna ocena histopatologiczna materiału pochodzącego z zabiegów operacyjnych stanowiących przedmiot prezentowanego badania (w tym ocena wycinka spod brodawki piersiowej) była wykonywana osobno zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Patologów (14).

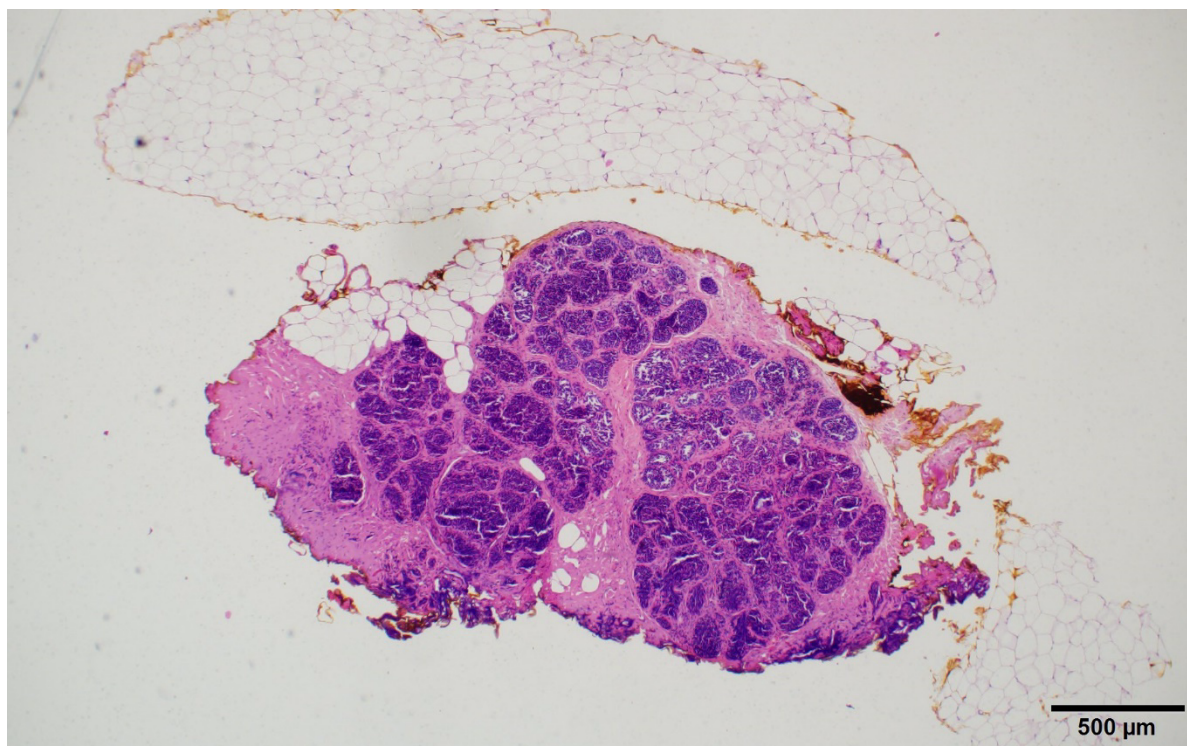


Rysunek 10. Gotowe bloczki histopatologiczne (fot. M. Napierała)

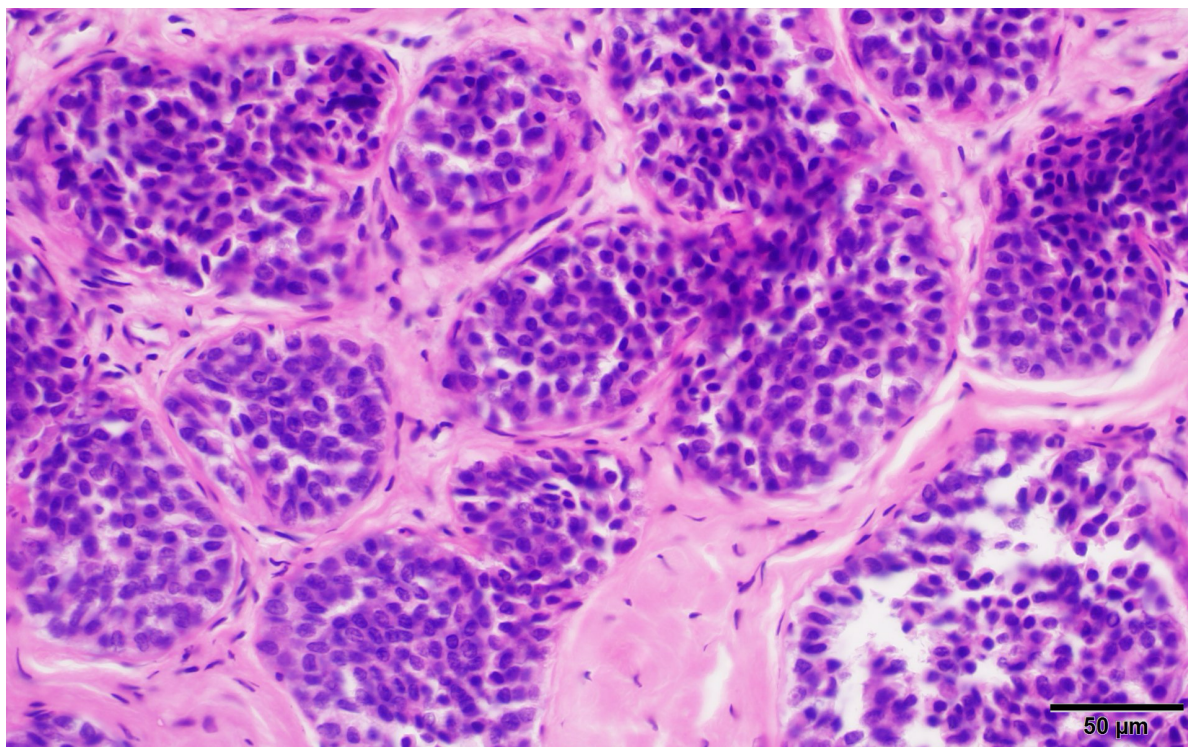


Rysunek 11. Gotowe preparaty histopatologiczne przygotowane do oceny patomorfologicznej (fot. M. Napierała)

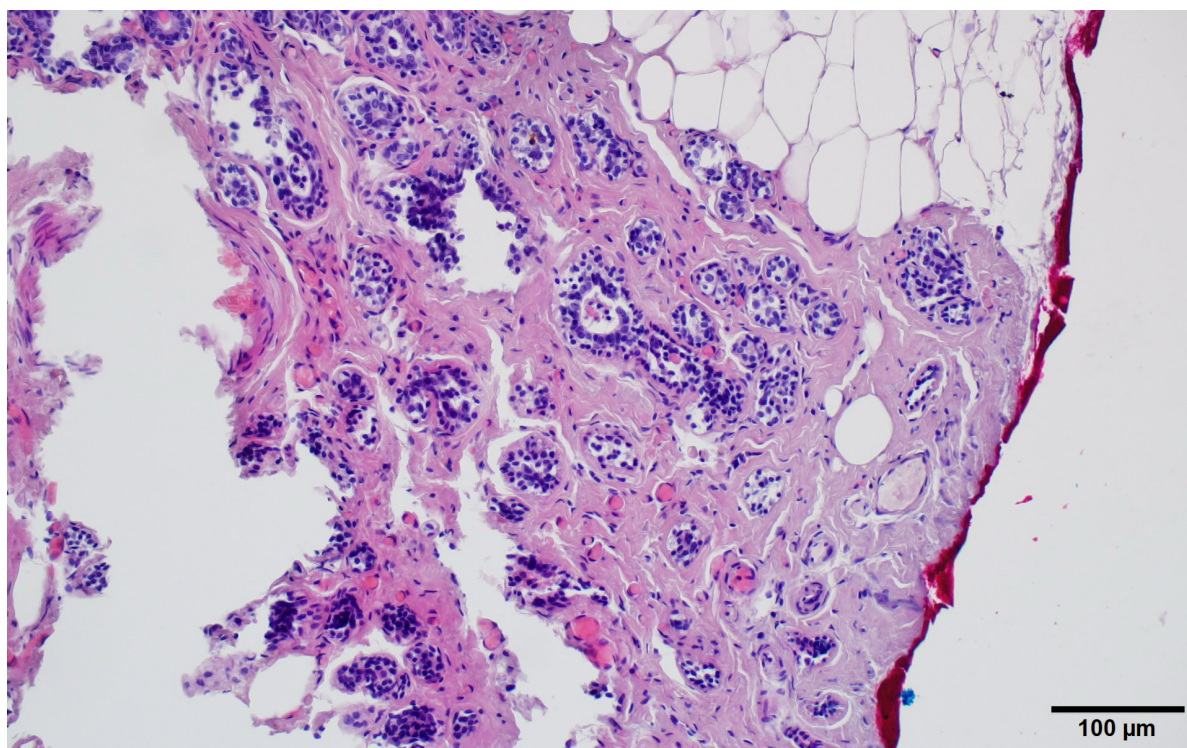
Wybrane obrazy z mikroskopu świetlnego uzyskane z pobranych wycinków tkankowych (dzięki uprzejmości dr n. med. Wojciecha P. Olszewskiego)



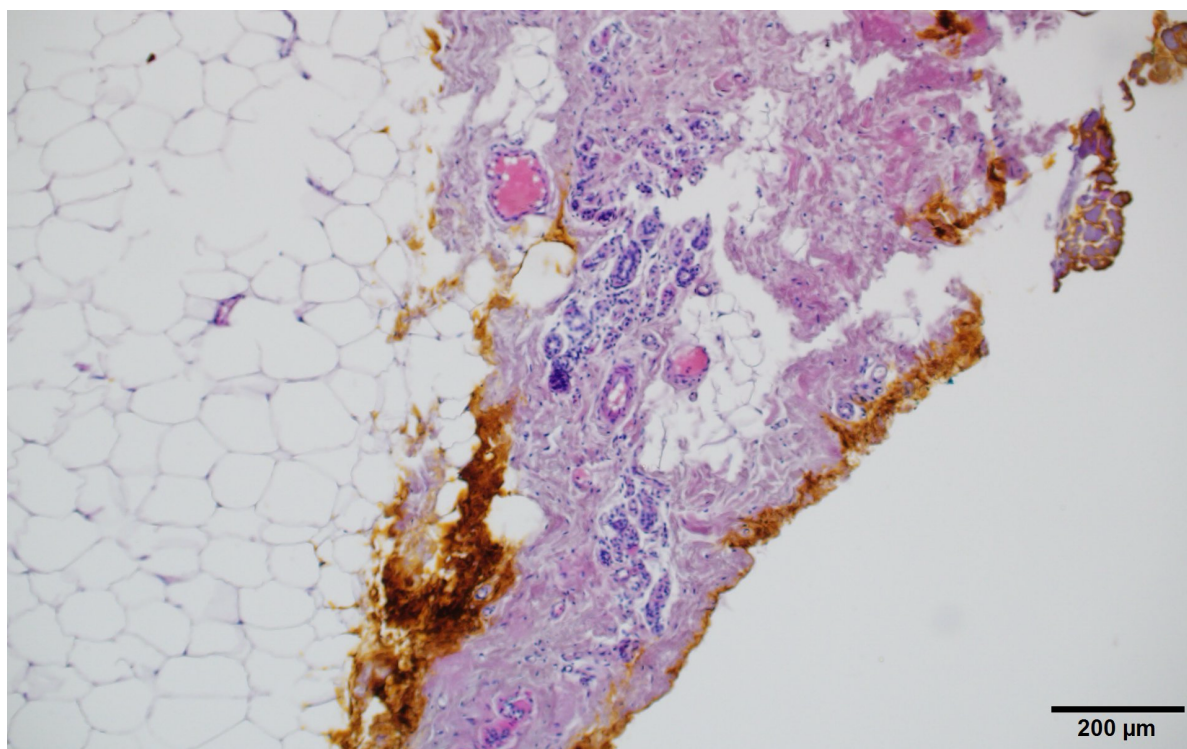
Rysunek 13. Duże ilości tkanki gruczołowej (RBT). W górnej części zdjęcia tkanka tłuszczowa, obwodowo widoczny barwnik pomarańczowy (powiększenie 4x)



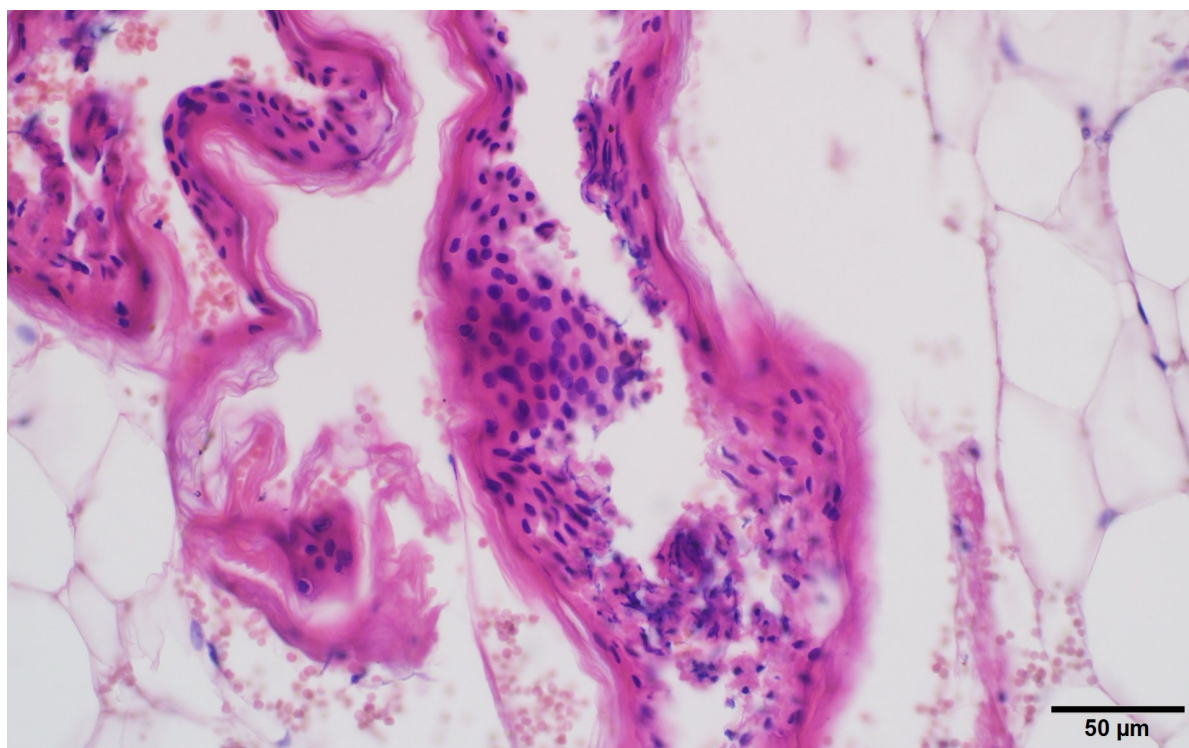
Rysunek 12. Ten sam preparat, który został przedstawiony na rys. 12 (powiększenie 40x)



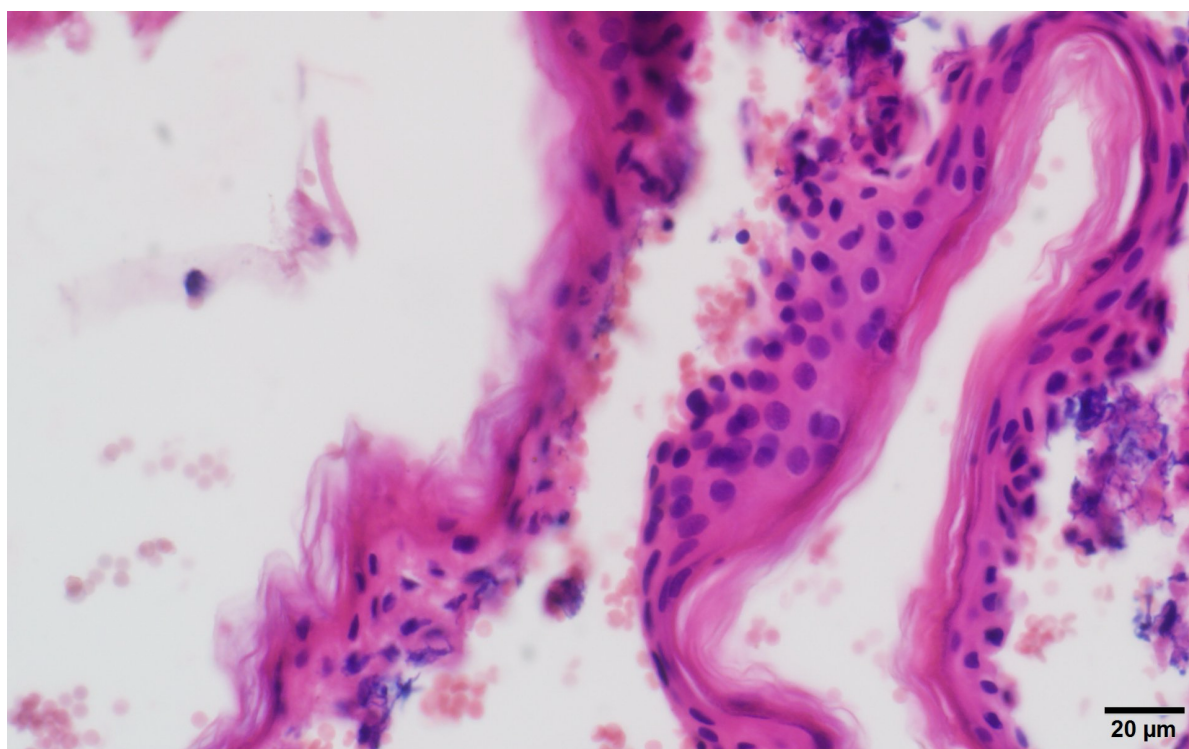
Rysunek 15. Duże ilości tkanki gruczołowej (RBT), po stronie prawej czerwony barwnik (powiększenie 20x)



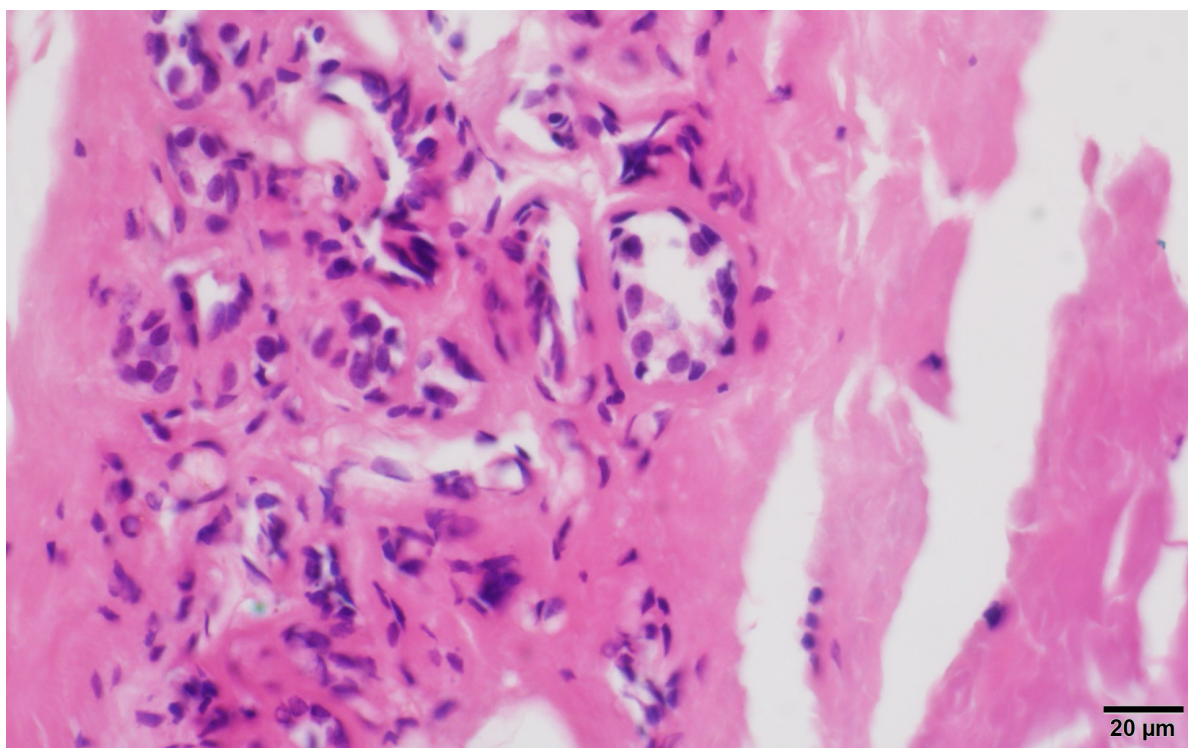
Rysunek 14. Tkanka gruczołowa (RBT), widoczny pomarańczowy barwnik (powiększenie 10x)



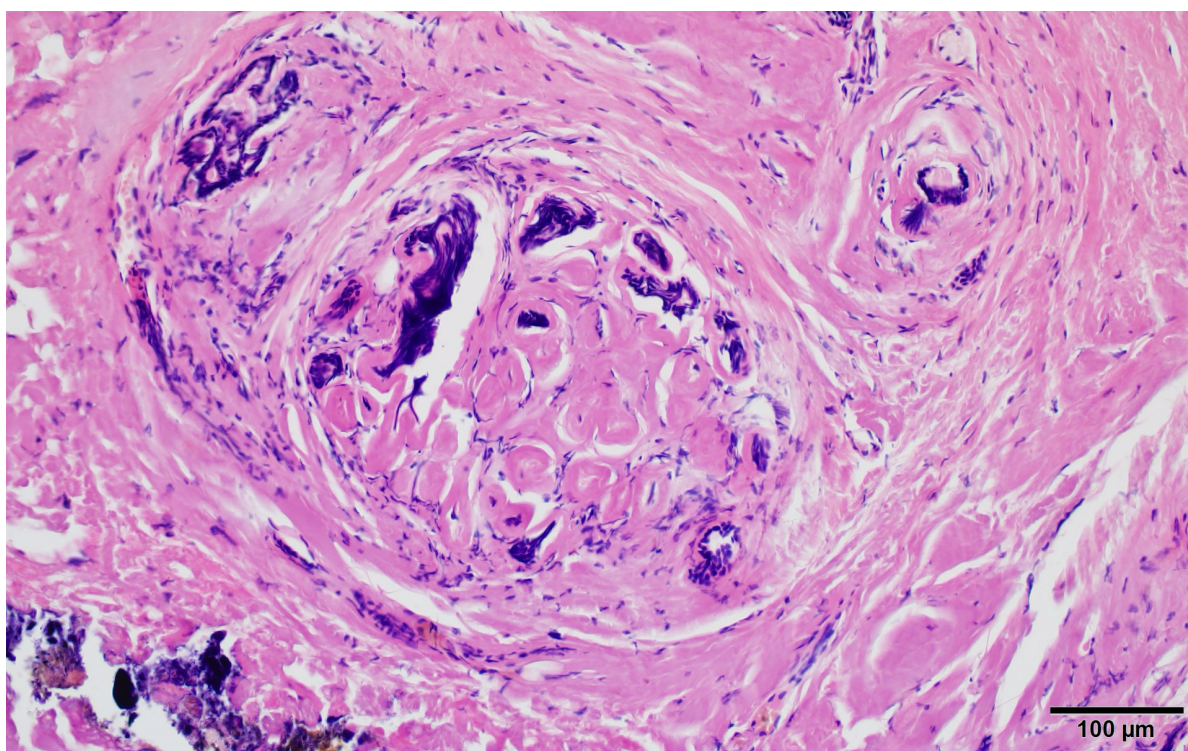
Rysunek 16. Atypowa hiperplazja przewodowa (ADH) (powiększenie 40x)



Rysunek 17. Atypowa hiperplazja przewodowa - fragment preparatu przedstawionego na rys. 16 (powiększenie 60x)



Rysunek 18. Płaska atypia nabłonkowa (FEA) (powiększenie 60x)



Rysunek 19. Zeskliwiony zrazik (powiększenie 20x)

3.2.3 Pozostałe dane kliniczne uwzględnione w analizie

W celu identyfikacji czynników wpływających na ryzyko pozostawiania RBT po mastektomii, analizie poddane następujące dane kliniczne:

- wiek pacjentki;
- wskaźnik masy ciała (BMI);
- objętość i masa gruczołu piersiowego;
- strona ciała, po której operowana była pierś;
- mastektomia jedno- lub obustronna;
- wskazania do zabiegu terapeutyczne lub profilaktyczne;
- podtyp biologiczny i stopień zaawansowania nowotworu;
- przebyta przed mastektomią radioterapia tej samej piersi lub leczenie operacyjne tej samej piersi;
- leczenie systemowe (hormonoterapia lub chemioterapia);
- doświadczenie operującego chirurga.

3.2.4 Analiza statystyczna

Wykonano analizę opisową danych w trzech ujęciach – analiza opisowa pacjentek włączonych do badania, analiza opisowa wykonanych operacji i operowanych gruczołów (możliwe było włączenie do badania pacjentek z obustronną mastektomią) oraz charakterystyka operatorów według wieku, posiadanej specjalizacji oraz doświadczenia.

We wszystkich przypadkach do opisu grupy badanej, dla cech kategorycznych, w tym cech charakteryzujących rodzaj mastektomii, profil biologiczny operowanego nowotworu (w przypadku mastektomii terapeutycznych), wcześniejsze leczenie, doświadczenie operatora, został zastosowany rozkład procentowy. Dla cech ciągłych takich jak wiek, masa i objętość usuniętego gruczołu oraz BMI przedstawione zostały średnie z odchyleniem standardowym oraz mediany i rozstęp międzykwartylowy.

Analizowano rozkład powyższych cech według rodzaju mastektomii (MRM, SM, SSM, NSM) stosując do porównań testy chi-kwadrat dla czynników kategorycznych i testy Mann-Whitney i nieparametryczny test równości median dla zmiennych ciągłych.

Pozostawianie RBT po operacji analizowano przy pomocy następujących zmiennych:

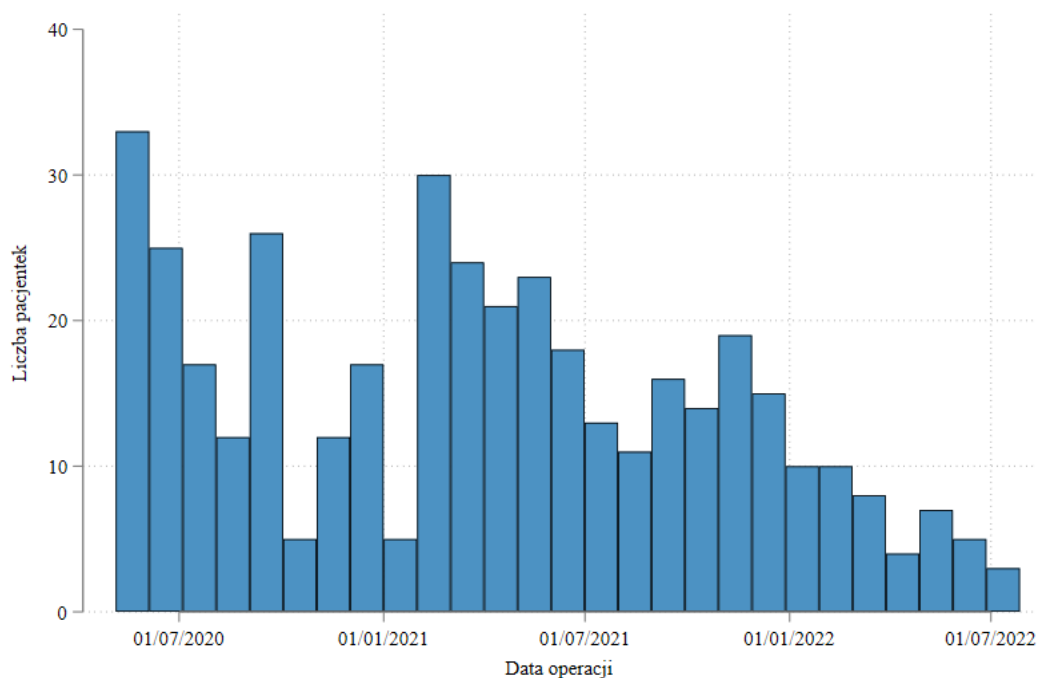
- obecność RBT w co najmniej jednej z badanych lokalizacji (zmienna dychotomiczna: tak/nie);
- obecność RBT w co najmniej jednej z badanych lokalizacji z wyłączeniem okolicy zabrodawkowej (zmienna dychotomiczna: tak/nie);

- liczba lokalizacji, w których pozostała RBT (zmienna kategoryczna, kategorie: 0, 1, 2, 3 i więcej)
- obecność RBT według kwadrantu (zmienne dychotomiczne tak/nie).

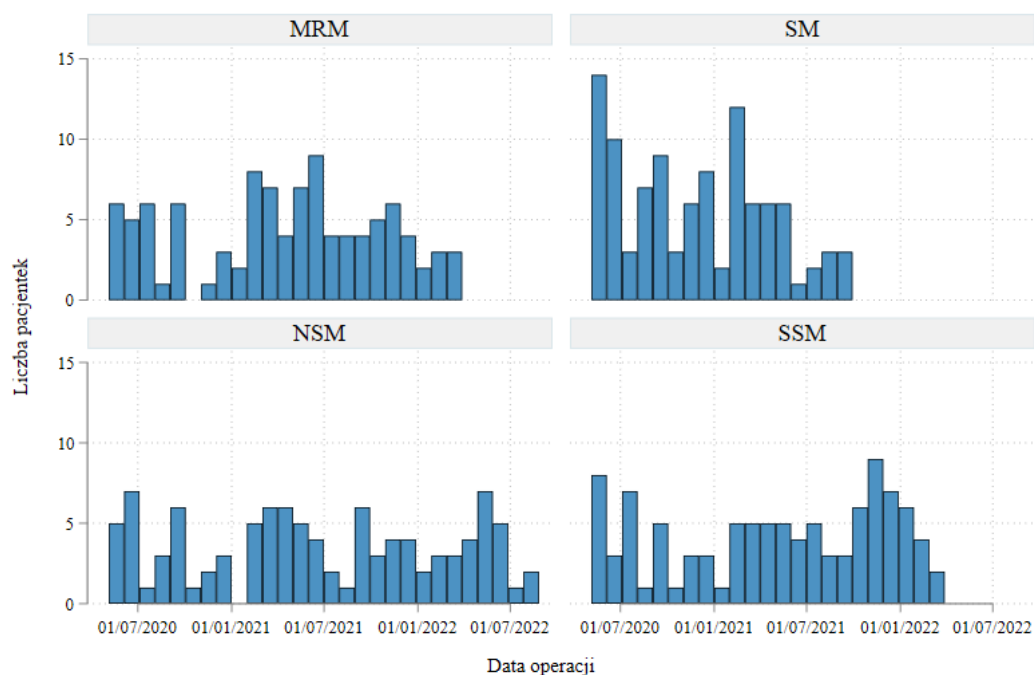
Czynniki warunkujące pozostanie RBT zostały poddane analizie jednoczynnikowej z wykorzystaniem testu chi-kwadrat dla czynników kategorycznych i nieparametrycznego testu równości median dla zmiennych ciągłych. Z uwagi na niewielką liczbę czynników związanych z pozostawianiem RBT nie podjęto analizy wieloczynnikowej. Przyjęto poziom istotności statystycznej 0,05. Analiza została wykonana przy pomocy pakietu statystycznego STATA (wersja 17.0 SE, StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

4 Wyniki

Badaniem objęto 350 kolejnych pacjentek KNPCHR NIO-PIB, u których wykonano amputację 403 gruczołów piersiowych. Operacje te przeprowadzono w okresie od maja 2020 do lipca 2022. Pacjentki do badania rekrutowano w kolejności wykonanych w klinice mastektomii, do czasu uzyskania założonej liczby 100-101 zabiegów w każdej ocenianej grupie. Rys. 20 i 21 przedstawiają proces i tempo rekrutacji w badaniu, jak i w poszczególnych grupach mastektomii.



Rysunek 20. Wykres przedstawiający liczbę pacjentek rekrutowanych do badania w kolejnych miesiącach od maja 2020 r. do lipca 2022 r.



Rysunek 21. Liczba pacjentek rekrutowanych do badania, z podziałem na poszczególne typy mastektomii w kolejnych miesiącach od maja 2020 r. do lipca 2022 r.

MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę

U 350 pacjentek wykonano następujące operacje:

- SM (101 gruczołów piersiowych);
- MRM (100 gruczołów piersiowych);
- SSM (101 gruczołów piersiowych);
- NSM (101 gruczołów piersiowych).

U 181 pacjentek wykonano jednoczasową rekonstrukcję 202 piersi. U żadnej z pacjentek poddawanych mastektomii nowotwór nie był rozpoznany w czasie ciąży. W przypadku operacji obustronnych, dane dotyczące pacjentki były podawane podwójnie.

4.1 Charakterystyka grupy badanej

Badaniem objęto 350 pacjentek (403 gruczoły piersiowe). Większość przeprowadzonych operacji miała charakter leczniczy (367 mastektomii, 91,1%). W przypadku 54 (15,4%) pacjentek przeprowadzono mastektomie obustronną – u 20 (5,7%) z nich wykonano obustronną mastektomie z powodu obustronnego raka piersi, u 34 (9,7%) chorych wskazaniem do obustronnej mastektomii był rak jednej piersi, a operacja drugiej piersi miała charakter RRM.

Wykonano 36 (8,9%) mastektomii RRM, z czego w 34 (8,4%) przypadkach były to mastektomie obustronne (po jednej stronie była mastektomia terapeutyczna, po drugiej RRM), jedynie u 2 (0,5%) pacjentek wykonano sam zabieg RRM po jednej stronie. Spośród zabiegów RRM prawie wszystkie były to mastektomie podskórne (17 zabiegów SSM, 18 zabiegów NSM), w 1 przypadku SM.

W grupie mastektomii terapeutycznych dominowały MRM oraz SM (w obu przypadkach po 27,2% mastektomii terapeutycznych), przy czym 100% zabiegów MRM oraz 99% SM miało charakter terapeutyczny.

Zabieg częściej był wykonywany po stronie lewej (o 2,8-11% częściej w porównaniu do strony prawej, zależnie od typu mastektomii). Jedynie w przypadku NSM zabieg częściej był przeprowadzony po stronie prawej (różnica wynosiła 9%).

Tabela 1. Charakterystyka przeprowadzonych mastektomii

N (%)	Ogółem (n=403)	MRM (n=100)	SM (n=101)	SSM (n=101)	NSM (n=101)	p
Mastektomia redukująca ryzyko zachorowania na raka piersi	36 (8,9%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	17 (16,8%)	18 (17,8%)	<0,001
Mastektomia terapeutyczna	367 (91,1%)	100 (100,0%)	100 (99,0%)	84 (83,2%)	83 (82,2%)	.
Mastektomia obustronna (liczba gruczołów)	108 (26,8%)	6 (6,0%)	17 (16,8%)	41 (40,6%)	44 (43,6%)	<0,001
Operowana lewa piersć	207 (51,4%)	53 (53%)	56 (56%)	52 (51,5%)	46 (45,5%)	0,54
Operowana prawa piersć	196 (48,6%)	47 (47%)	45 (45%)	49 (48,5%)	55 (54,5%)	.

MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę

Mediana wieku operowanych pacjentek wynosiła 52 lata. Pacjentki poddane zabiegom SSM i NSM były młodsze (mediana wieku odpowiednio 44 i 43 lata), a pacjentki poddawane zabiegom MRM oraz SM były starsze (mediana wieku odpowiednio 56,5 i 65 lat) ($p<0,001$). Pacjentki, które kwalifikowano do NSM i SSM miały również niższe BMI niż pacjentki kwalifikowane do SM i MRM ($p<0,001$).

Mediana masy gruczołu piersiowego wynosiła 468 g, a mediana jego objętości 500

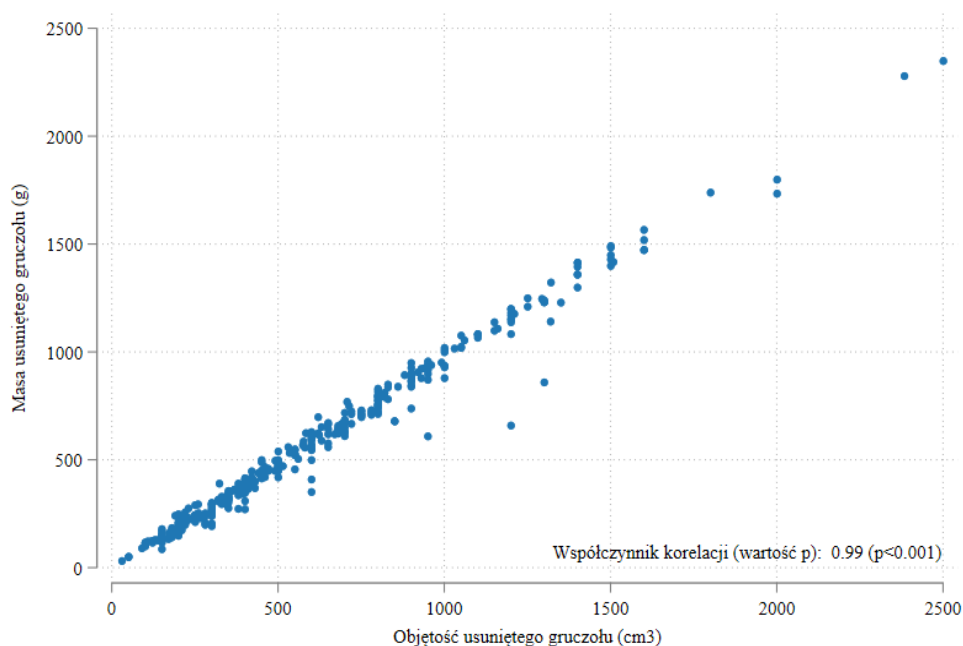
ml. Zaobserwowano różnicę wagi i objętości piersi pomiędzy typami mastektomii. Najcięższe i największe były gruczoły piersiowe chorych, u których wykonano MRM i SM (mediana masy odpowiednio 837 g i 623 g). Najmniejszą masę i objętość miały gruczoły pacjentek, u których wykonano zabiegi z jednoczasową rekonstrukcją (mediana masy dla SSM 455 g, dla NSM 225 g) ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Dane antropometryczne grupy badanej

Mdn (Q1-Q3)	Ogółem (n=403)	MRM (n=100)	SM (n=101)	SSM (n=101)	NSM (n=101)	p
Dane antropometryczne						
Wiek [lata]	52 (42-65)	56,5 (46-69)	65,0 (53-72)	44,0 (37-52)	43,0 (37-52)	<0,001
BMI [kg/m ²]	24,7 (22-28,3)	26,0 (23-29,9)	25,1 (23,3-29,7)	24,3 (21,9-28,1)	23,0 (21,1-25,4)	<0,001
Masa gruczołu piersiowego [g]	468 (272-775)	837 (620-1139)	623 (415-840)	455 (317-680)	225 (170-290)	<0,001
Objętość gruczołu piersiowego [ml]	500 (300-800)	880 (650-1200)	650 (450-900)	470 (350-707)	250 (180-300)	<0,001

BMI, wskaźnik masy ciała; Mdn, mediana; Q1, kwartył pierwszy; Q3, kwartył trzeci; MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę

Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy objętością i masą usuwanych gruczołów piersiowych ($r\ 0,99$; $p < 0,001$), co zostało przedstawione na rys. 22.



Rysunek 22. Korelacja masy i objętości usuwanych gruczołów piersiowych

U 153 pacjentek (43,7%) określono status mutacji genetycznej. W przypadku 2 pacjentek dane dotyczące badania pod kątem mutacji nie były dostępne (stąd w kontekście mutacji genetycznych analizowano grupę 348 pacjentek). W zależności od obecności mutacji genetycznych pacjentki podzielono na nosicielki mutacji w genach BRCA1, BRCA2 lub innych mutacji.

U 297 pacjentek (85,3%) wykonano mastektomię jednostronną. W tej grupie 110 pacjentek (37%) zbadano pod kątem obecności mutacji genetycznych. Mutacji nie stwierdzono u 83 chorych (75,5%), natomiast u 27 pacjentek (24,5%) potwierdzono obecność mutacji: BRCA1 u 14 chorych (51,8%), BRCA2 u 5 chorych (18,5%) oraz innych mutacji u 8 chorych (29%).

W przypadku mastektomii obustronnych (51 pacjentki, 14,7% wszystkich analizowanych pacjentek) badanie pod kątem mutacji wykonano u 43 chorych (84,3%). W tej grupie 37 pacjentek (86%) było nosicielkami mutacji: BRCA1 (25 chorych, 67,6%), BRCA2 (10 chorych, 27%) oraz innych mutacji (2 pacjentki, 5,4%).

W tabeli 3 przedstawiono częstość występowania mutacji genetycznych w podgrupach pacjentek poddawanych różnym rodzajom mastektomii. Mastektomie podskórne (SSM, NSM) były najczęściej wykonywanym zabiegiem w przypadku chorych ze stwierdzoną mutacją (50 chorych, 78,1%). Spośród tych pacjentek 32 (64%) miało mutację BRCA1, a 13 (26%) mutację BRCA2, 5 chorych (10%) miało rozpoznany inny typ mutacji. W grupie nosiielek mutacji genetycznych najczęściej wykonywano mastektomię obustronną (35

pacjentek, 70%), głównie NSM (18 chorych, 36%), rzadziej SSM (16 chorych, 32%), w jednym przypadku wykonano po jednej stronie NSM, a po drugiej stronie SSM. W przypadku innych typów przeprowadzonych mastektomii (MRM, SM), badanie genetyczne wykonano tylko u 52 pacjentek (27,5% chorych w tej grupie). Mutację stwierdzono u 21 pacjentek (11,1% chorych).

Tabela 3. Status genetyczny pacjentek z podziałem na grupy poddawane różnym rodzajom mastektomii ($p < 0,01$)

Mastektomia N, (%)	Bez mutacji	Mutacje BRCA1	Mutacje BRCA2	Inne mutacje	Nie badano	Ogółem
MRM	29	2	1	2	61	95
	(32.6%)	(5.1%)	(6.7%)	(20.0%)	(31.3%)	(27.3%)
MRM, SM*	1	1	0	0	3	5
	(1.1%)	(2.6%)	(0.0%)	(0.0%)	(1.5%)	(1.4%)
SM	8	3	1	3	69	84
	(9.0%)	(7.7%)	(6.7%)	(30.0%)	(35.4%)	(24.1%)
SM, SM*	0	1	0	0	4	5
	(0.0%)	(2.6%)	(0.0%)	(0.0%)	(2.1%)	(1.4%)
NSM	21	5	2	2	28	58
	(23.6%)	(12.8%)	(13.3%)	(20.0%)	(14.4%)	(16.7%)
NSM, NSM*	3	14	4	0	0	21
	(3.4%)	(35.9%)	(26.7%)	(0.0%)	(0.0%)	(6.0%)
NSM, SSM*	0	1	0	0	0	1
	(0.0%)	(2.6%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.3%)
SSM	25	4	1	1	29	60
	(28.1%)	(10.3%)	(6.7%)	(10.0%)	(14.9%)	(17.3%)
SSM, SSM*	2	8	6	2	1	19
	(2.3%)	(20.5%)	(40.0%)	(20.0%)	(0.5%)	(5.5%)
Całość	89	39	15	10	195	348

Przeanalizowano 348 pacjentek, w przypadku dwóch chorych dane dotyczące badania pod kątem mutacji były niedostępne; dla 153 pacjentek określono status mutacji; BRCA, mutacja w genie BRCA; MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę;

*Dwa oznaczenia typu mastektomii w kolumnie pierwszej oznaczają mastektomię obustronną.

W tabeli 4 podsumowano informacje dotyczące leczenia poprzedzającego mastektomię.

Przedoperacyjne leczenie systemowe (chemioterapię lub hormonoterapię) otrzymały 202 pacjentki. Wśród nich 42 chore miały wykonany zabieg obustronny, 160 chorych zabieg jednostronny. W grupie pacjentek leczonych neoadjuwantowo wykonano 244 mastektomie, najczęściej MRM (90 zabiegów, 22,3%), najmniej – SM (39, 9,7%) oraz 54 (13,4%) i 61 (15,1%) w przypadku SSM i NSM.

31 (7,7%) wykonanych mastektomii dotyczyło pacjentek, które w przeszłości miały przeprowadzone leczenie chirurgiczne (tumorektomia) tej samej piersi. Najwięcej takich chorych było w grupie SM (14 zabiegów mastektomii, 13,9%), 8 (7,9%) w przypadku NSM oraz 6 (6%) i 3 (3%) odpowiednio w MRM i SSM. Jedynie 13 (3,2%) mastektomii wykonano u chorych, które wcześniej przebyły zarówno radioterapię, jak i zabieg chirurgiczny tej samej piersi (tumorektomia + radioterapia).

Tabela 4. Dane dotyczące leczenia poprzedzającego mastektomię z podziałem na grupy w zależności od typu przeprowadzonego zabiegu mastektomii

	Ogółem (n=403)	MRM (n=100)	SM (n=101)	SSM (n=101)	NSM (n=101)	p
Dane dotyczące uprzedniego leczenia						
Leczenie chirurgiczne tej samej piersi w wywiadzie	31 (7,7%)	6 (6,0%)	14 (13,9%)	3 (3,0%)	8 (7,9%)	0,032
Leczenie chirurgiczne oraz radioterapia tej samej piersi w wywiadzie	13 (3,2%)	3 (3,0%)	9 (8,9%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,002
Terapia neoadjuwantowa	244 (60,5%)	90 (90,0%)	39 (38,6%)	54 (53,5%)	61 (60,4%)	<0,001

BMI, wskaźnik masy ciała; BRCA, mutacja w genie BRCA; MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę.

Znamiennie statystycznie częściej wykonywano SM w grupie pacjentek, które w wywiadzie miały leczenie chirurgiczne tej samej piersi, jak również w grupie pacjentek, które przed mastektomią przebyły leczenie oszczędzające tej samej piersi (BCT), czyli łącznie leczenie chirurgicznie z radioterapią. Leczenie neoadjuwantowe znamiennie statystycznie najczęściej było wykonywane u pacjentek, którym wykonano MRM (90%; $p<0,001$).

4.2 Charakterystyka nowotworów piersi

Spośród operowanych 367 piersi (grupa mastektomii terapeutycznych) tylko w 3 (0,8%) przypadkach ognisko pierwotne nie było wyczuwalne w czasie badania klinicznego (cT0) i dotyczyło to pacjentek z rozpoznaniem DCIS, które zostały poddane SM. Najczęściej operowano pacjentki z rozpoznaniem rakiem o wielkości cT2 – 172 mastektomie (47%). Przy tej wielkości nowotworu najczęściej wykonywano NSM – 54 zabiegi (31,4%) i SSM – 43 zabiegi (25%). U 104 (28,4%) pacjentek stwierdzono nowotwory o wielkości cT3, najczęściej wykonywaną amputacją piersi była wówczas MRM – 49 mastektomii (47,1%), a gdy wykonywano jednoczasową rekonstrukcję – SSM, 30 mastektomii (28,8%). W guzach o wielkości cT4 nie wykonywano NSM i SSM – w tej grupie najczęściej wykonywaną procedurą była MRM – 23 mastektomie (92%).

Spośród mastektomii terapeutycznych, większość chorych miała prawidłowe węzły chłonne (cN0) – 218 (59,7%). Głównymi rodzajami mastektomii wykonywanymi w przypadku guzów o zaawansowaniu cN0 była SM (84 zabiegi, 38,5%) oraz mastektomie podskórne z rekonstrukcją (NSM – 68 zabiegów, 31,2% oraz SSM – 62 zabiegi, 28,4%).

Najwięcej operowanych piersi, w przypadku których stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych (cN1-cN3) odnotowano dla zabiegu MRM – w 57 (57%) przypadkach była to cecha cN1, w 35 (35%) cN2 oraz w 4 (4%) przypadkach cN3 (w zaawansowaniu cN3 nie wykonywano innych mastektomii, niż MRM). W 357 (97,8%) mastektomii, u chorej nie występowały przerzuty odległe. Jedynie u 8 (2,2%) pacjentek potwierdzono obecność przerzutów odległych – u tych chorych wykonano MRM lub SM. Szczegółowe dane zebrano w tabeli nr 5.

Tabela 5. Charakterystyka ognisk pierwotnych nowotworów piersi w podziale na rodzaje mastektomii - mastektomie terapeutyczne

Cecha	Ogółem (n=367)	MRM (n=100)	SM (n=100)	SSM (n=84)	NSM (n=83)	Wartość p
cTNM						
T0	3 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
T1	62 (16,9%)	2 (2,0%)	27 (27,3%)	11 (13,1%)	22 (26,5%)	
T2	172 (47,0%)	26 (26,0%)	49 (49,5%)	43 (51,2%)	54 (65,1%)	

T3	104 (28,4%)	49 (49,0%)	18 (1,2%)	30 (35,7%)	7 (8,4%)	
T4	25 (6,8%)	23 (23,0%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
N0	218 (59,7%)	4 (4,0%)	84 (84,8%)	62 (74,7%)	68 (81,9%)	<0,001
N1	105 (28,8%)	57 (57,0%)	15 (15,2%)	19 (22,9%)	14 (16,9%)	
N2	38 (10,4%)	35 (35,0%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	
N3	4 (1,1%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
M0	357 (97,8%)	94 (94,0%)	97 (98,0%)	83 (100,0%)	83 (100,0%)	0,015
M1	8 (2,2%)	6 (6,0%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

cTNM – w kolumnie tej określono stopień zaawansowania nowotworu zgodnie z kliniczną klasyfikacją TNM, gdzie T oznacza guz nowotworowy, N węzły chłonne regionalne, M określa obecność przerzutów odległych. W określeniu poszczególnych parametrów (T, N i M) wykorzystano kliniczne metody oceny (cecha „c”); w pozostałych kolumnach przedstawiono wyniki dla danego typu mastektomii terapeutycznej; W ostatniej kolumnie podano współczynnik „p” określający poziom istotności statystycznej dla testu chi-kwadrat; MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę;

Spośród 367 wykonanych mastektomii terapeutycznych, 317 (86,4%) mastektomii wykonano z powodu rozpoznania raka inwazyjnego. Spośród raków inwazyjnych, większość miała stopień złośliwości histologicznej G określoną jako G2 (56,5%) lub G3 (25,6%). Cechę G1 miało 18% raków inwazyjnych (Tabela 6).

Tabela 6. Charakterystyka operowanych nowotworów

Cecha	Ogółem (n=317)	MRM (n=100)	SM (n=85)	SSM (n=64)	NSM (n=68)	Wartość p
Stopień złośliwości histologicznej G (raki inwazyjne)						
G1	57 (18,0%)	5 (5,0%)	20 (23,5%)	16 (25,0%)	16 (23,5%)	0,01
G2	179	65	44	33	37	0,01

	(56,5%)	(65,0%)	(51,8%)	(51,6%)	(54,4%)	
G3	81	30	21	15	15	0,01
	(25,6%)	(30,0%)	(24,7%)	(23,4%)	(22,1%)	

G1-G3 – cecha określająca stopień złośliwości histologicznej ogniska pierwotnego, określana dla raka naciekającego (n=317), uwzględniono tylko mastektomie terapeutyczne; współczynnik „p” określający poziom istotności statystycznej dla testu chi-kwadrat;

Zdecydowaną większość operowanych nowotworów w grupie mastektomii terapeutycznych stanowiły raki inwazyjne (317 przypadków, 86,4%), 44 mastektomie (12,0%) wykonano z powodu DCIS, w 1 przypadku w ostatecznym rozpoznaniu histopatologicznym stwierdzono mięsaka piersi, a w 1 przypadku nie określono podtypu biologicznego (dlatego n=366). Spośród raków inwazyjnych, najczęściej rozpoznano raków luminalnych A (96 przypadków, 26,2%) i luminalnych B (87 przypadków, 23,8%). Raki HER2(+) stanowiły 21,9%, z czego HER2(+) luminalne 13,7% (50 przypadków) oraz HER2(+) nieluminalne 8,2% (30 przypadków). Raki trójujemne (TNBC) stanowiły 15,8% wszystkich nowotworów (50 mastektomii), w przypadku których wykonywano mastektomię terapeutyczną.

U chorych z rozpoznaniem DCIS (44 pacjentki) najczęściej wykonywanym zabiegiem było SSM (19 mastektomii, 43,2%) i NSM (12 mastektomii, 27,3%). Radykalnej mastektomii nie wykonywano w tej grupie pacjentek.

W przypadku raków luminalnych A (96 chorych) częściej wykonywano SM (33 mastektomie, 34,4%), SSM (27 mastektomii, 28,1%) i NSM (20 mastektomii, 20,6%) niż MRM (16 mastektomii, 16,7%). Odwrotnie było w przypadku raków luminalnych B (87 chorych), gdzie najczęściej wykonywaną operacją była MRM (35 mastektomii, 40,2%), rzadziej natomiast wykonywano SSM (18 mastektomii, 20,7%), NSM (16 mastektomii, 18,4%), czy SM (18 mastektomii, 20,7%).

W przypadku rozpoznania raka HER2(+) luminalnego (50 chorych), najrzadziej wykonywano SSM (7 mastektomii, 14%), pozostałe typy mastektomii przeprowadzano ze zbliżoną częstością (26-30% przypadków). W przypadku raka HER2(+) nieluminalnego (30 chorych) najczęściej wykonywano MRM (15 mastektomii, 50%), natomiast rzadziej inne typy mastektomii (po 16,7%).

U pacjentek z rozpoznaniem TNBC (58 chorych) przeprowadzono głównie MRM (19 mastektomii, 32,8%) oraz NSM (17 mastektomii, 29,3%), rzadziej SM (14 mastektomii, 24,1%) i SSM (8 mastektomii, 13,8%). Szczegóły zebrano w Tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka operowanych nowotworów - podtypy biologiczne

Cecha	Ogółem (n=366)*	MRM (n=100)	SM (n=99)	SSM (n=84)	NSM (n=83)	Wartość p
Podtyp biologiczny						
LA	96 (26,2%)	16 (16,0%)	33 (33,3%)	27 (32,1%)	20 (24,1%)	<0,001
LB	87 (23,8%)	35 (35,0%)	18 (18,2%)	18 (21,4%)	16 (19,3%)	<0,001
HER2(+)LB	50 (13,7%)	15 (15,0%)	15 (15,2%)	7 (8,3%)	13 (15,7%)	<0,001
HER2(+)NL	30 (8,2%)	15 (15,0%)	5 (5,1%)	5 (6,0%)	5 (6,0%)	<0,001
TNBC	58 (15,8%)	19 (19,0%)	14 (14,1%)	8 (9,5%)	17 (20,5%)	<0,001
DCIS	44 (12,0%)	0 (0,0%)	13 (13,1%)	19 (22,6%)	12 (14,5%)	<0,001
Mięsak piersi	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001

W kolumnie pierwszej tabeli 7 określono podtyp biologiczny nowotworu zgodnie z Załącznikiem nr 4; dla raków luminalnych B przyjęto wartość wskaźnika Ki67>20; Wartości procentowe podane w kolumnach odnoszą się tylko do mastektomii terapeutycznych w danej grupie mastektomii; W ostatniej kolumnie podano współczynnik „p” określający poziom istotności statystycznej dla testu chi-kwadrat.

*w 1 przypadku, w ostatecznym wyniku pooperacyjnym rozpoznano mięsaka piersi oraz w 1 przypadku nie określono profilu biologicznego raka piersi, stąd n=366

DCIS, rak przedinwazyjny; HER2(+)LB, rak HER2(+) luminalny; HER2(+)NL, rak HER2(+) nieluminalny; LA, rak luminalny typ A; LB, rak luminalny typ B; MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę; TNBC, rak potrójnie ujemny;

4.3 Opis doświadczenia operatora

Zabiegi mastektomii były przeprowadzone przez 20 operatorów, z których 13 (65%) miało specjalizację z chirurgii onkologicznej lub ogólnej. Pozostałe osoby to rezydenci, którzy operowali pod nadzorem specjalisty chirurgii onkologicznej. Większość mastektomii – 172 (42,7%) było wykonanych przez operatorów, których staż pracy w oddziale chirurgii onkologicznej wynosił 5-10 lat. Pozostałe mastektomie wykonane były przez chirurgów, których staż pracy był krótszy niż 5 lat (28,8% mastektomii) lub dłuższy niż 10 lat (28,5% mastektomii). Operatorzy, których staż pracy w oddziale chirurgii onkologicznej mieścił się

w zakresie 5-10 lat wykonali większość mastektomii SSM (62,4%) i NSM (70,3%). Mastektomie podskórne (SSM i NSM) wykonywane były w większości przez chirurgów posiadających specjalizację. Operatorzy nieposiadający specjalizacji wykonali jedynie 4,7% takich mastektomii (19 zabiegów mastektomii).

207 (51,4%) mastektomii wykonanych zostało przez chirurgów, którzy przeprowadzali powyżej 50 mastektomii rocznie. Ta grupa chirurgów wykonywała głównie SSM (61,4%) oraz NSM (70,3%). Chirurdzy wykonujący mniej niż 50 mastektomii na rok, przeprowadzali głównie MRM (62%) oraz SM (64,4%). Grupa chirurgów posiadających staż pracy w oddziale chirurgii onkologicznej 5-10 lat wykonywała najwięcej mastektomii i najbardziej wymagające technicznie zabiegi (NSM, SSM). Pozostali chirurdzy wykonywali głównie zabiegi MRM oraz SM. Szczegółowe dane dotyczące doświadczenia operatorów zestawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Charakterystyka doświadczenia chirurgów przeprowadzających mastektomię

	Liczba wykonanych operacji ogółem (n=403)	MRM (n=100)	SM (n=101)	SSM (n=101)	NSM (n=101)	Wartość p
Czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej						
<5 lat	116 (28,8%)	39 (39%)	47 (46,5%)	18 (17,8%)	12 (11,9%)	<0,001
≥5 i <10 lat	172 (42,7%)	27 (27%)	11 (10,9%)	63 (62,4%)	71 (70,3%)	<0,001
≥10 lat	115 (28,5%)	34 (34%)	43 (42,6%)	20 (19,8%)	18 (17,8%)	<0,001
Posiadanie specjalizacji z chirurgii onkologicznej lub chirurgii ogólnej						
Operator ze specjalizacją	384 (95,3%)	95 (95%)	87 (86,1%)	101 (100%)	101 (100%)	<0,001
Liczba operacji wykonywanych rocznie przez chirurga						
<50 operacji/rok	196 (48,6%)	62 (62%)	65 (64,4%)	39 (38,6%)	30 (29,7%)	<0,001
≥50 operacji/rok	207 (51,4%)	38 (38%)	36 (35,6%)	62 (61,4%)	71 (70,3%)	<0,001

W kolumnie pierwszej przedstawiono doświadczenie operującego chirurga. Badano osobno staż pracy w oddziale chirurgii onkologicznej, posiadanie specjalizacji z chirurgii ogólnej lub z chirurgii

onkologicznej oraz liczbę wykonywanych rocznie mastektomii (liczbę mastektomii wykonanych w jednym roku liczono za poprzedni rok); w kolejnych kolumnach przedstawiono liczbę wykonanych mastektomii w poszczególnych grupach; MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę. W ostatniej kolumnie podano współczynnik „p” określający poziom istotności statystycznej dla testu chi-kwadrat

4.4 Pozostawianie tkanki gruczołowej (RBT) w całej grupie badanej oraz po poszczególnych zabiegach mastektomii

W badaniu histopatologicznym tkanka gruczołowa RBT była obecna w 138 (34,2%) gruczołach piersiowych po zabiegu mastektomii (z wyłączeniem wycinków pobranych spod brodawki). W przypadku zabiegów NSM, w okolicy zabrodawkowej tkankę gruczołową stwierdzono w większości przypadków (94 chore, 93,1%). W pozostałych zabiegach okolicy zabrodawkowej nie oceniano, ponieważ usuwano ją wraz z gruczołem piersiowym. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania RBT na kopercie skórnej pomiędzy poszczególnymi zabiegami: MRM, SM, SSM, SSM ($p=0,71$).

RBT stwierdzana była w maksymalnie 4 lokalizacjach jednocześnie (z wyłączeniem okolicy zabrodawkowej) i sytuacja taka miała miejsce tylko w 3 (0,7%) przypadkach (po 1 mastektomii: MRM, SSM, NSM). RBT najczęściej identyfikowano w jednej lokalizacji (96 mastektomii, 23,8%) i najczęściej dotyczyła NSM (28,7% przypadków). Zdecydowanie rzadziej RBT stwierdzano w 2 (6,9%) lub w 3 (2,7%) lokalizacjach.

RBT częściej stwierdzano w przypadku mastektomii lewostronnej (34,8% przypadków) niż wykonywanej po stronie prawej (33,7%). Najczęściej RBT stwierdzano po stronie lewej, gdy wykonywano zabieg NSM (22 mastektomie, 47,8% przypadków). Rozkład częstości, ilości oraz lokalizacji RBT w całej grupie badanej oraz z podziałem na poszczególne rodzaje mastektomii przedstawiono w tabeli 9.

RBT częściej stwierdzano w kwadrantach przyśrodkowych (89 przypadków, 22,1%,) niż w kwadrantach zewnętrznych (81 przypadków, 20,1%). Wyraźnie więcej RBT pozostawało w kwadrantach przyśrodkowych w NSM (28 przypadków, 27,7%), podczas gdy w pozostałych typach mastektomii częstość RBT wahała się od 19,8% do 21% w przypadku kwadrantów przyśrodkowych oraz 18,8%-21,8% w przypadku kwadrantów zewnętrznych. Dane te ilustruje rys. 23.

W grupie pacjentek poddanych mastektomii leczniczej, 360 (98,1%) mastektomii było ocenionych jako radykalne w rutynowej ocenie histopatologicznej. W przypadku mastektomii, po wykonaniu których nie uzyskano radykalności (1,9%), przeprowadzany był zabieg radykalizacji (głównie usunięcie KOB – 5 przypadków NSM, lub usunięcie pozostałej

koperty skórnej – 2 przypadki SSM).

Tabela 9. Pozostawianie tkanki gruczołowej (RBT) w całej grupie badanej oraz po poszczególnych typach zabiegów mastektomii

	Ogółem (n=403)	MRM (n=100)	SM (n=101)	SSM (n=101)	NSM (n=101)	Wartość p
Obecność RBT (bez okolicy zabrodawkowej)	138 (34,2%)	32 (32%)	35 (34,7%)	32 (31,7%)	39 (38,6%)	0,71
RBT liczbowo*(liczba pobranych wycinków zawierających RBT, bez wycinków z okolicy zabrodawkowej)						
1	96 (23,8%)	22 (22,0%)	23 (22,8%)	22 (21,8%)	29 (28,7%)	0,98
2	28 (6,9%)	7 (7,0%)	9 (8,9%)	6 (5,9%)	6 (5,9%)	
3	11 (2,7%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)	
4	3 (0,7%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	
Strona pobrania wycinków zawierających RBT (minimum w jednej lokalizacji)**						
Lewa pierś (n=207)	72 (34,8%)	17 (32,1%)	18 (32,1%)	15 (28,9%)	22 (47,8%)	0,203
Prawa pierś (n=196)	66 (33,7%)	15 (31,9%)	17 (37,8%)	17 (34,7%)	17 (30,9%)	0,893
Lokalizacja RBT***						
Kwadrant górny wewnętrzny	54 (13,4%)	11 (11%)	13 (12,9%)	13 (12,9%)	17 (16,8%)	
Kwadrant dolny wewnętrzny	49 (12,2%)	13 (13%)	11 (10,9%)	11 (10,9%)	14 (13,9%)	
Kwadrant górny zewnętrzny	36 (8,9%)	9 (9%)	10 (9,9%)	10 (9,9%)	7 (6,9%)	
Kwadrant dolny zewnętrzny	49 (12,2%)	11 (11%)	14 (13,9%)	12 (11,9%)	12 (11,9%)	
Pod brodawką	-	-	-	-	94 (93,1%)	-

kwadranty wewnętrzne	89 (22,1%)	21 (21%)	20 (19,8%)	20 (19,8%)	28 (27,7%)	0,47
kwadranty zewnętrzne	81 (20,1%)	19 (19,0%)	22 (21,8%)	21 (20,8%)	19 (18,8%)	0,94

MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; RBT, tkanka gruczołowa pozostała po mastektomii; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę

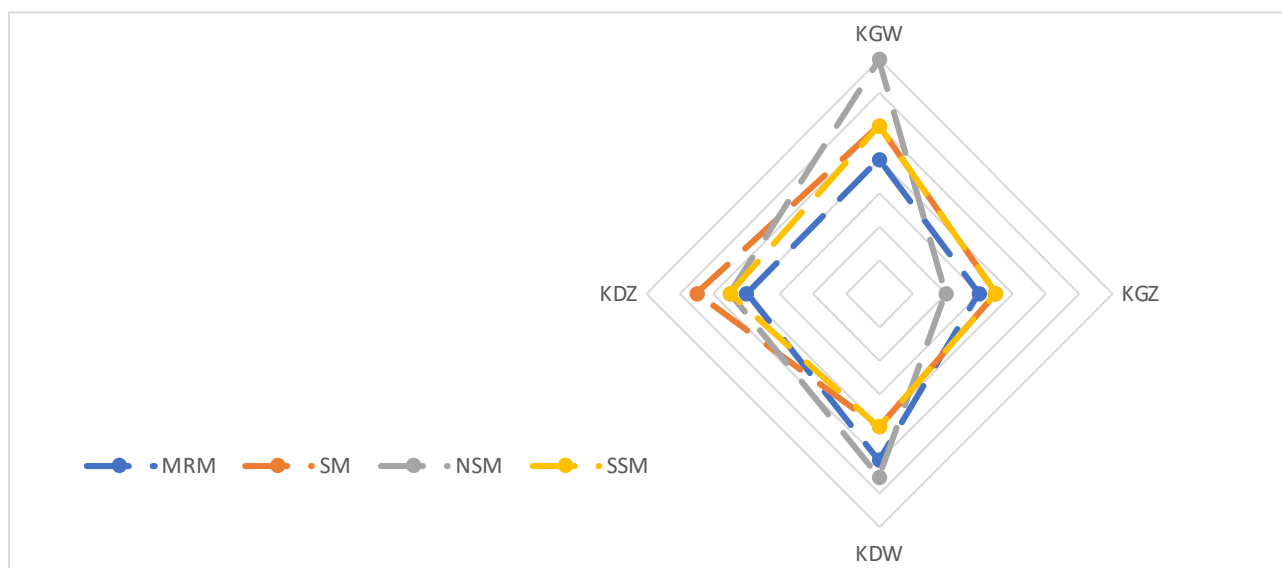
*liczba wycinków z obecną RBT (w żadnym przypadku RBT nie była obecna w >4 wycinkach pobranej tkanki)

**częstość występowania RBT w zależności od stronności mastektomii,

***w przypadku występowania RBT w więcej niż jednym miejscu w obrębie danego kwadrantu (tzn. w lokalizacji na zewnętrznej oraz wewnętrznej elipsie, por. 4.2.1) wyniki sumowano.

**** RBT z okolicy zabrodawkowej oceniano tylko w przypadku NSM, w pozostałych zabiegach okolicy zabrodawkowej nie oceniano, ponieważ usuwano ją wraz z gruczołem.

W ostatniej kolumnie podano współczynnik „p” określający poziom istotności statystycznej dla testu chi-kwadrat



Rysunek 23. Częstość pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) w poszczególnych kwadrantach piersi (KDW, kwadrant dolny wewnętrzny; KDZ, kwadrant dolny zewnętrzny; KGW, kwadrant górny wewnętrzny; KGZ, kwadrant górny zewnętrzny) dla poszczególnych rodzajów mastektomii (MRM, mastektomia radykalna; NSM, mastektomia oszczędzająca skórę i kompleks otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta, SSM, mastektomia oszczędzająca skórę). Kolejne kwadratowe pierścienie diagramu odpowiadają narastającej liczbie lokalizacji, gdzie stwierdzono RBT, w kierunku zewnętrznym.

W celu oceny czy częstość wycinków zawierających RBT, a pobranych z pozostałej „koperty skórnej” różni się pomiędzy zabiegami oszczędzającymi skórę/brodawkę sutkową, a MS/MRM, przeprowadzono dodatkową analizę, w ramach której porównano częstość występowania oraz liczbę i lokalizację RBT pomiędzy grupami pacjentek poddanych mastektomii bez jednoczasowej rekonstrukcji (MRM oraz MS) i z jednoczasową rekonstrukcją (NSM oraz SSM). Nie stwierdzono istotnych różnic między tymi podgrupami.

Tendencje opisane dla poszczególnych typów mastektomii zostały zachowane, to znaczy nieco częściej RBT pozostawała w grupie NSM/SSM (35,1%) niż MRM/SM (33,3%), $p=0,7$. Częściej RBT stwierdzano w kwadrantach przyśrodkowych (23,8%), niż w kwadrantach zewnętrznych (19,8%) w przypadku mastektomii NSM/SSM. W przypadku mastektomii (MRM/SM) różnicy w częstości RBT między kwadrantami wewnętrznymi a zewnętrznymi nie zaobserwowano (w obu RBT występowało z częstością 20,4%). W żadnej z tych grup nie uzyskano istotności statystycznej opisywanych różnic ($p=$ od 0,7 do 0,88). Szczegóły analizy przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomiach bez jednoczasowej rekonstrukcji (MRM, SM) oraz po mastektomiach z jednoczasową rekonstrukcją (SSM, NSM)

	Ogółem (n=403)	MRM/SM (n=201)	SSM/NSM (n=202)	Wartość p
Obecność RBT (bez okolicy zabrodawkowej)	138 (34,2%)	67 (33,3%)	71 (35,1%)	0,70
RBT liczbowo**(liczba pobranych wycinków zawierających RBT, bez wycinków z okolicy zabrodawkowej)				
1	96 (23,8%)	45 (22,4%)	51 (25,2%)	0,84
2	28 (6,9%)	16 (8,0%)	12 (5,9%)	
3	11 (2,7%)	5 (2,5%)	6 (3,0%)	
4	3 (0,7%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)	
Lokalizacja wycinków zawierających RBT				
Pod brodawką	-	-	94 (46,5%)*	-
Łącznie kwadranty wewnętrzne	89 (22,1%)	41 (20,4%)	48 (23,8%)	0,88
Łącznie kwadranty zewnętrzne	81 (20,1%)	41 (20,4%)	40 (19,8%)	.

MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę; RBT, tkanka gruczołowa pozostająca in vivo po mastektomii;

*liczba wycinków z obecną RBT (w żadnym przypadku RBT nie była obecna w >4 wycinkach)

pobranej tkanki)

**w przypadku występowania RBT w więcej niż jednym miejscu w obrębie danego kwadrantu (tzn. w lokalizacji na zewnętrznej oraz wewnętrznej elipsie, por. 4.2.1) wyniki sumowano.

*** RBT z okolicy zabrodawkowej oceniano tylko w przypadku NSM, w pozostałych zabiegach okolicy zabrodawkowej nie oceniano, ponieważ usuwano ją wraz z gruczołem. Odsetek RBT za brodawką, w przypadku wspólnej oceny NSM i SSM, był mniejszy z uwagi na większą wartość w mianowniku, podczas gdy liczba RBT była niezmienna i wynosiła 94;

W ostatniej kolumnie podano współczynnik „p” określający poziom istotności statystycznej dla testu chi-kwadrat

4.5 Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w analizowanej grupie pacjentek

Poddano analizie następujące elementy, które mogły mieć wpływ na pozostawienie RBT w „kopercie skórnej” po mastektomii:

- czynniki antropometryczne, takie jak wiek pacjentki, BMI pacjentki, masę i objętość usuniętego gruczołu
- przebyte wcześniej (przed mastektomią) leczenie tej samej piersi, w tym tumorektomię, radioterapię z tumorektomią, leczenie neoadjuwantowe
- wskazania do mastektomii (terapeutyczna vs redukująca ryzyko)
- zabiegi jednostronne vs obustronne
- doświadczenie operującego chirurga, definiowane jako czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej i liczba wykonywanych mastektomii w ciągu roku.

W analizie wybranych parametrów, które mogły mieć wpływ na częstość pozostawiania RBT po mastektomii, w całej grupie badanej wykazano, że RBT pozostawała istotnie częściej ($p < 0,05$) w przypadku, gdy masa i objętość usuniętych gruczołów piersiowych były mniejsze. Mediana masy usuniętego gruczołu wynosiła 468 g (mediana objętości 500 ml). W grupie pacjentek, u których stwierdzono obecność RBT, mediana masy gruczołu wynosiła 410 g, a mediana objętości 428,5 ml, podczas gdy w grupie, w której RBT nie stwierdzono – odpowiednio 500 g i 514 ml. Ponadto częstość RBT była istotnie wyższa ($p = 0,03$), w przypadku gruczołów piersiowych, w których wykonano w przeszłości tumorektomię (51,6% vs 48,4%). Dla pozostałych badanych czynników, dla których analizowano ich wpływ na pozostawianie RBT, nie uzyskano istotności statystycznej. Szczegóły analizy przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w całej grupie badanej

Cecha	Poziom	Ogółem	Obecna RBT	Bez RBT	Wartość p
Wybrane parametry antropometryczne					
Wiek [lata]	25-39	91 (100%)	28 (30,8%)	63 (69,2%)	0,299
	40-64	218 (100%)	82 (37,6%)	136 (62,4%)	.
	≥65	94 (100%)	28 (29,8%)	66 (70,2%)	.
BMI [kg/m ²]	<18,5	10 (100%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	0,183
	18,5 – 24,9	201 (100%)	67 (33,3%)	134 (66,7%)	.
	25 – 29,9	122 (100%)	48 (39,3%)	74 (60,7%)	.
	≥30	70 (100%)	18 (25,7%)	52 (74,3%)	.
Masa gruczołu piersiowego [g] Mdn (Q1-Q3)		468 (272-775)	410 (243,5-717,5)	500 (295-801)	0,034
Objętość gruczołu piersiowego [ml] Mdn (Q1-Q3)		500 (300-800)	428,5 (250-780)	514 (320-820)	0,045
Leczenie w przeszłości (przed mastektomią)					
Leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości - każde		31 (100%)	16 (51,6%)	15 (48,4%)	0,03
Leczenie chirurgiczne oraz radioterapia tej samej piersi w przeszłości		13 (100%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,343
Terapia neoadjuwantowa		244 (100%)	78 (32,0%)	166 (68,0%)	0,233
Wskazania do wykonania mastektomii					
Mastektomia redukująca ryzyko zachorowania na raka piersi		36 (100%)	11 (30,6%)	25 (69,4%)	0,625
Mastektomia lecznicza		367 (100%)	127 (34,6%)	240 (65,4%)	.
Rodzaj mastektomii (jednostronna vs dwustronna)					
Mastektomia jednostronna		295	99	196	0,633

		(100%)	(33,6%)	(66,4%)	
Mastektomia dwustronna		108 (100%)	39 (36,1%)	69 (63,9%)	.
Doświadczenie lekarza wykonującego mastektomię					
Czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej	<5 lat	116 (100%)	39 (33,6%)	77 (66,4%)	0,539
	≥5 i <10 lat	172 (100%)	55 (32,0%)	117 (68,0%)	.
	≥10 lat	115 (100%)	44 (38,3%)	71 (61,7%)	.
Liczba operacji wykonywanych rocznie	<50	196 (100%)	66 (33,7%)	130 (66,3%)	0,815
	≥50	207 (100%)	72 (34,8%)	135 (65,2%)	.

BMI, wskaźnik masy ciała; Mdn, mediana; RBT, tkanka gruczołowa pozostająca in vivo po mastektomii; Q, kwartył.

4.6 Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano MRM

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii MRM badano wpływ tych samych czynników, jak w przypadku całej analizowanej grupy (podpunkt 4.5). Nie wykazano żadnych zależności pomiędzy badanymi czynnikami a częstością występowania RBT po zabiegu MRM. We wszystkich przypadkach MRM mastektomia miała charakter terapeutyczny. Szczegóły analizy przeprowadzonej w grupie pacjentek poddanych MRM przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii radykalnej (MRM)

Cecha	Poziom	Ogółem	Obecna RBT	Bez RBT	Wartość p
Wybrane parametry antropometryczne					
Wiek [lata]	25-39	12 (100%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,224
	40-64	51 (100%)	19 (37,3%)	32 (62,7%)	.
	≥65	37 (100%)	8 (21,6%)	29 (78,4%)	.
BMI [kg/m ²]	18,5 – 24,9	38 (100%)	10 (26,3%)	28 (73,7%)	0,37

	25 – 29,9	37 (100%)	15 (40,5%)	22 (59,5%)	.
	≥30	25 (100%)	7 (28%)	18 (72%)	.
Masa gruczołu piersiowego [g] Mdn (Q1-Q3)		837 (620-1139)	782 (468-1020)	874 (630-1178)	0,324
Objętość gruczołu piersiowego [ml] Mdn (Q1-Q3)		880 (650-1200)	800 (500-1000)	900 (690-1210)	0,418
Leczenie w przeszłości					
Leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości		6 (100%)	3 (50%)	3 (50%)	0,33
Radioterapia tej samej piersi w przeszłości		3 (100%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,96
Leczenie chirurgiczne oraz radioterapia tej samej piersi w przeszłości		3 (100%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,96
Terapia neoadjuwantowa		90 (100%)	28 (31,1%)	62 (68,9%)	0,568
Charakter mastektomii					
Mastektomia jednostronna		94 (100%)	30 (31,9%)	64 (68,1%)	0,942
Mastektomia dwustronna		6 (100%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	.
Doświadczenie lekarza przeprowadzającego zabieg mastektomii					
Czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej	<5 lat	39 (100%)	13 (33,3%)	26 (66,7%)	0,719
	≥5 i <10 lat	27 (100%)	7 (25,9%)	20 (74,1%)	.
	≥10 lat	34 (100%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	.
Liczba operacji wykonywanych rocznie	<50	62 (100%)	19 (30,6%)	43 (69,4%)	0,711
	≥50	38 (100%)	13 (34,2%)	25 (65,8%)	.

BMI, wskaźnik masy ciała; Mdn, mediana; RBT, tkanka gruczołowa pozostająca in vivo po mastektomii; Q, kwartył.

4.7 Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano SM

W podgrupie pacjentek poddanych SM badano wpływ tych samych czynników, jak w przypadku całej analizowanej grupy (rozdział 4.5). Wykazano, że w przypadku SM, RBT była obecna częściej w przypadku niższej masy i objętości usuniętego gruczołu piersiowego. Mediany masy i objętości gruczołu w grupie ze stwierdzoną RBT wynosiły odpowiednio –

532,5 g i 600 ml, natomiast w grupie bez RBT – 668 g i 700 ml ($p=0,015$ dla obu zmiennych). Nie stwierdzono zależności pomiędzy pozostałymi badanymi czynnikami a występowaniem RBT w tej podgrupie. W przypadku pacjentek poddanych SM tylko jeden zabieg miał charakter RRM, a wszystkie pozostałe były terapeutyczne. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii prostej (SM)

Cecha	Poziom	Ogółem	Obecna RBT	Bez RBT	Wartość p
Wybrane parametry antropometryczne					
Wiek [lata]	25-39	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)	0,799
	40-64	42 (100%)	14 (34,1%)	28 (66,7%)	.
	≥65	55 (100%)	19 (34,5%)	36 (65,5%)	.
BMI [kg/m ²]	<18,5	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	0,639
	18,5 – 24,9	47 (100%)	19 (40,4%)	28 (59,6%)	.
	25 – 29,9	27 (100%)	8 (29,6%)	19 (70,4%)	.
	≥30	25 (100%)	7 (28,0%)	18 (72,0%)	.
Masa gruczołu piersiowego [g] Mdn (Q1-Q3)		623 (415-840)	532,5 (364-699)	668 (468-950)	0,015
Objętość gruczołu piersiowego [ml] Mdn (Q1-Q3)		650 (450-900)	600 (380-680)	700 (500-1030)	0,015
Leczenie w przeszłości					
Leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości		14 (100%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,928
Radioterapia tej samej piersi w przeszłości		9 (100%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,518
Leczenie chirurgiczne oraz radioterapia tej samej piersi w przeszłości		9 (100%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,518
Terapia neoadjuwantowa		39 (100%)	11 (28,2%)	28 (71,8%)	0,28
Charakter mastektomii					
Mastektomia jednostronna		93 (100%)	32 (34,4%)	61 (65,6%)	0,86
Mastektomia dwustronna		8 (100%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	.
Doświadczenie lekarza przeprowadzającego zabieg mastektomii					

Czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej	<5 lat	47 (100%)	17 (36,2%)	30 (63,8%)	0,855
	≥5 i <10 lat	11 (100%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	.
	≥10 lat	43 (100%)	15 (34,9%)	28 (65,1%)	.
Liczba operacji wykonywanych rocznie	<50	65 (100%)	23 (35,4%)	42 (64,6%)	0,836
	≥50	36 (100%)	12 (33,3%)	24 (66,7%)	.

BMI, wskaźnik masy ciała; Mdn, mediana; RBT, tkanka gruczołowa pozostająca in vivo po mastektomii; Q, kwartył.

4.8 Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano SSM

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii SSM badano wpływ tych samych czynników, jak w przypadku całej analizowanej grupy (rozdział 4.5). W tej podgrupie pacjentek nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania RBT w zależności od analizowanych czynników ryzyka. Pacjentki w tej podgrupie nie były poddawane radioterapii w przeszłości. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii oszczędzającej skórę (SSM)

Cecha	Poziom	Ogółem	Obecna RBT	Bez RBT	Wartość P
Wybrane parametry antropometryczne					
Wiek [lata]	25-39	35 (100%)	10 (28,6%)	25 (71,4%)	0,684
	40-64	65 (100%)	22 (33,8%)	43 (66,2%)	.
	≥65	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	.
BMI [kg/m ²]	<18,5	3 (100%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,151
	18,5 – 24,9	49 (100%)	14 (28,6%)	35 (71,4%)	.
	25 – 29,9	31 (100%)	13 (41,9%)	18 (58,1%)	.
	≥30	18 (100%)	3 (16,7%)	15 (83,3%)	.
Masa gruczołu piersiowego [g] Mdn (Q1-Q3)		455 (317-680)	435 (325-709)	462 (310-667)	0,826
Objętość gruczołu piersiowego [ml] Mdn (Q1-Q3)		470 (350-707)	450 (345-780)	480 (350-690)	0,791
Leczenie w przeszłości					

Leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości		3 (100%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,908
Terapia neoadjuwantowa		54 (100%)	17 (31,5%)	37 (68,5%)	0,963
Charakter mastektomii					
Mastektomia redukująca ryzyko		17 (100%)	3 (17,6%)	14 (82,4%)	0,173
Mastektomia terapeutyczna		84 (100%)	29 (34,5%)	55 (65,5%)	.
Mastektomia jednostronna		64 (100%)	20 (31,3%)	44 (68,8%)	0,902
Mastektomia dwustronna		37 (100%)	12 (32,4%)	25 (67,6%)	.
Doświadczenie lekarza przeprowadzającego zabieg mastektomii					
Czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej	<5 lat	18 (100%)	4 (22,2%)	14 (77,8%)	0,501
	≥5 i <10 lat	63 (100%)	20 (31,7%)	43 (68,3%)	.
	≥10 lat	20 (100%)	8 (40%)	12 (60,0%)	.
Liczba operacji wykonywanych rocznie	<50	39 (100%)	8 (20,5%)	31 (79,5%)	0,056
	≥50	62 (100%)	24 (38,7%)	38 (61,3%)	.

BMI, wskaźnik masy ciała; Mdn, mediana; RBT, tkanka gruczołowa pozostająca in vivo po mastektomii; Q, kwartył.

4.9 Czynniki wpływające na pozostawanie tkanki gruczołowej (RBT) w grupie pacjentek, u których wykonano NSM

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii NSM badano wpływ tych samych czynników, jak w przypadku całej analizowanej grupy (rozdział 4.5). W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii NSM wykazano, że leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości (tumorektomia) istotnie koreluje ($p=0,003$) z ryzykiem występowania RBT po NSM. Ponadto stwierdzono, że w tej grupie chorych RBT występuje istotnie częściej w przypadku, gdy operator wykonuje <50 mastektomii rocznie ($p=0,048$). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii oszczędzającej skórę i kompleks otoczka-brodawka (NSM)

Cecha	Poziom	Ogółem	Obecna RBT	Bez RBT	Wartość P
Wybrane parametry antropometryczne					
Wiek [lata]	25-39	40 (100%)	11 (27,5%)	29 (72,5%)	0,095

	40-64	60 (100%)	27 (45%)	33 (55%)	.
	≥65	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	.
BMI [kg/m ²]	<18,5	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	0,868
	18,5 – 24,9	67 (100%)	24 (35,8%)	43 (64,2%)	.
	25 – 29,9	27 (100%)	12 (44,4%)	15 (55,6%)	.
	≥30	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	.
Masa gruczołu piersiowego [g] Mdn (Q1-Q3)		225 (170-290)	213 (163-259)	228 (170-308)	0,443
Objętość gruczołu piersiowego [ml] Mdn (Q1-Q3)		250 (180-300)	215 (185-300)	250 (180-340)	0,455
Leczenie w przeszłości					
Leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości		8 (100%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,003
Radioterapia tej samej piersi w przeszłości		1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0,205
Leczenie chirurgiczne oraz radioterapia tej samej piersi w przeszłości		1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0,205
Terapia neoadjuwantowa		61 (100%)	22 (36,1%)	39 (63,9%)	0,516
Charakter mastektomii					
Mastektomia redukująca ryzyko		18 (100%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	0,575
Mastektomia terapeutyczna		83 (100%)	31 (37,3%)	52 (62,7%)	.
Mastektomia jednostronna		63 (100%)	23 (36,5%)	40 (63,5%)	0,576
Mastektomia dwustronna		38 (100%)	16 (42,1%)	22 (57,9%)	.
Doświadczenie lekarza przeprowadzającego zabieg mastektomii					
Czas pracy w oddziale chirurgii onkologicznej	<5 lat	12 (100%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,502
	≥5 i <10 lat	71 (100%)	25 (35,2%)	46 (64,8%)	.
	≥10 lat	18 (100%)	9 (50%)	9 (50,0%)	.
Liczba operacji wykonywanych rocznie	<50	30 (100%)	16 (53,3%)	14 (46,7%)	0,048
	≥50	71 (100%)	23 (32,4%)	48 (67,6%)	.

BMI, wskaźnik masy ciała; Mdn, mediana; RBT, tkanka gruczołowa pozostająca in vivo po mastektomii; Q, kwartył.

5 Dyskusja

Mastektomia jest zabiegiem, którego celem jest usunięcie całej tkanki gruczołowej piersi. Zabieg radykalnej terapeutycznej mastektomii po raz pierwszy został dokładnie opisany w roku 1894 przez amerykańskiego chirurga Williama Stewarta Halsteda w artykule „The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889, to January 1894” (37). Zabieg mastektomii, zwany radykalną mastektomią (sposobem Halsteda) polegał na szerokim wycięciu *en bloc* skóry pokrywającej gruczoł piersiowy, gruczołu piersiowego wraz z mięśniami piersiowymi i zawartością przyległego dołu pachowego. W kolejnych latach był powszechnie stosowany jako podstawowa metoda chirurgicznego leczenia raka piersi. W 1948 zaprezentowano modyfikację radykalnej mastektomii przez Pateya i Dysona w której zalecano szczędzenie mięśnia piersiowego większego (38). W 1948 r. McWhirter zaproponował zabieg mastektomii prostej w połączeniu z radioterapią (46). Te trzy metody leczenia raka piersi – mastektomia radykalna Halsteda, mastektomia zmodyfikowana sposobem Pateya oraz SM z uzupełniającą radioterapią były stosowane, dając podobne wyniki leczenia (46).

W 1972 Madden przedstawił modyfikację radykalnej mastektomii, w której oszczędzane są oba mięśnie piersiowe większe, co powodowało mniej powikłań, dawało lepsze wyniki estetyczne przy podobnych wynikach terapeutycznych (47). W roku 1962 Freeman po raz pierwszy opisał zabieg mastektomii podskórnej (NSM z jednoczasową rekonstrukcją protezą umieszczoną na mięśniu piersiowym większym), który wykonał u pacjentek z łagodnymi guzami piersi (48). Mastektomia podskórna nie stała się jednak standardem leczenia raka piersi. Była metodą nową, brakowało silnych dowodów świadczących o bezpieczeństwie onkologicznym jej stosowania, nadal standardem była radykalna mastektomia.

Dopiero w 1991 r. Toth and Lappert opisali zastosowanie SSM w leczeniu raka piersi. W tym przypadku proteza umieszczana była pod mięśniem piersiowym lub wykonywano rekonstrukcję przy pomocy płata skórno-mięśniowego pobranego z powłok brzucha (TRAM, *transverse rectus abdominis musculocutaneus flap*) (49).

Obserwując ewolucję zakresu mastektomii, widać stopniowe dążenie do ograniczenia zakresu resekcji, co wynikało z uzyskiwania podobnych wyników leczenia, z jednoczesnym ograniczeniem urazu tkanek i ryzyka powikłań chirurgicznych oraz lepszym efektem estetycznym po leczeniu.

W latach 70. Umberto Veronesi zaproponował leczenie oszczędzające polegające na rozległym wycięciu nowotworu oraz wykonaniu radioterapii pozostałej części gruczołu piersiowego (50). Tak narodziła się koncepcja leczenia oszczędzającego, polegającego na

wycięciu guza nowotworowego z uzupełniającą radioterapią na pozostałą część gruczołu piersiowego. Metoda ta stopniowo stała się, wraz z biopsją węzłów wartowniczych (zamiast wykonywania limfadenektomii pachowej) „złotym” standardem leczenia raka piersi.

Mastektomia pozostaje nadal metodą leczenia raka piersi. Wskazania do jej wykonania wymieniono w rozdziale 1.3.3 niniejszej dysertacji. Z założenia wykonanie mastektomii według pierwotnej koncepcji Halsteda pozwalało na usunięcie całego gruczołu piersiowego. Późniejsze modyfikacje mastektomii, pozostawiające fragmenty skóry pokrywającej gruczoł piersiowy (MRM, SM) lub nawet jej znaczną powierzchnię (SSM, NSM) nie pozwalają na całkowite usunięcie tkanki gruczołowej. Wynika to z budowy anatomicznej piersi, gdzie tkanka gruczołowa może przekraczać granice anatomiczne uważane za granice resekcji w czasie mastektomii, jak również może występować ekotopowo (31,32).

W 2023 r. w KNPCHR mastektomie stanowiły 36%, a BCT – 64% spośród wszystkich radykalnych operacji 1312 pierwotnych raków piersi. U pacjentek w wieku poniżej 40 lat wykonano 66,7% mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją (SSM, NSM) (materiał niepublikowany KNPCHR, NIO-PIB).

Częstość występowania RBT

Istnieją dwie podstawowe metody wykorzystywane w ocenie pozostawiania RBT po mastektomii: patomorfologiczna oraz radiologiczna, obie opisane we Wstępie niniejszej dysertacji. W metodzie radiologicznej ocenia się tkankę RBT widoczną na obrazie MRI u pacjentek po mastektomii lub ocenia się grubość pozostającego płata koperty skórnej, co pośrednio świadczy o pozostającej tkance RBT. W przypadku metody patomorfologicznej można mówić o dwóch sposobach oceny: w pierwszym z nich materiał do oceny histopatologicznej stanowią wycinki tkankowe, które pobiera chirurg spod koperty skórnej pozostającej po wykonaniu mastektomii, w drugim sposobie patomorfolog bada cały preparat po mastektomii, oceniając ciągłość warstw pomiędzy tkanką podskórną i gruczołową.

W badaniu przeprowadzonym w KNPCHR oceniano wycinki pobierane z koperty skórnej pozostającej po mastektomii. W ocenie autora będącego chirurgiem i wykonującego wszystkie opisane wcześniej typy mastektomii, metoda histopatologiczna jest metodą optymalną do oceny obecności RBT na pozostałej po mastektomii „kopercie skórnej”. Ocenia obecność RBT *in vivo*, pod płatami skórnymi pacjenta, dzięki czemu jest nie tylko potwierdzeniem pozostawiania RBT, ale również dowodzi obecności tkanki gruczołowej w tkankach pacjenta, który przeżył zabieg mastektomii. Ocena MRI nie zawsze dotyczy RBT – czasami jest to ocena grubości pozostającej koperty skórnej, co pośrednio świadczy o ilości RBT. Taką metodę pomiaru zastosował Zippel i wsp. – w ich badaniu średnia grubość płata

wyniosła $11,17 \pm 6,02$ mm, nie podano jednak, jaki odsetek tej grubości stanowiło RBT (45). Torresan i wsp. dowodzi w swoim badaniu z 2005 r., że RBT istotnie częściej występuje w kopercie skórnej, jeśli grubość pozostającego płata skórniego wynosi więcej niż 5 mm (41).

W badaniu będącym przedmiotem niniejszej dysertacji zdecydowano o pobieraniu 8 wycinków tkankowych z określonych miejsc łoża pooperacyjnej (i jeden dodatkowy spod brodawki w przypadku zabiegu NSM). Dzięki temu cały pozostający obszar po usunięciu gruczołu piersiowego został w schematyczny sposób zmapowany, poprzez pobranie próbek ze ściśle określonych miejsc. W materiale KNPCR materiał do badania histopatologicznego był zwyczajowo pobierany przez operatora. Autorzy badań poświęconych RBT, wykorzystujących do oceny metodę histopatologiczną, pobierali różną liczbę wycinków tkankowych. W badaniu Ustun i wsp., w którym pobierano 4 wycinki wielkości 1 cm^2 z każdego kwadrantu koperty skórnej po MRM, wykazano średnią częstość RBT równą 10,8% (51). W badaniu Papassotiropoulos i wsp. pobierano 10 wycinków w przypadku SSM, 14 – w przypadku NSM i uzyskano średni wynik występowania RBT równy 51,3% (40). W badaniu Griepsma i wsp. oceniano 36 wycinków pobieranych z każdego preparatu patomorfologicznego po mastektomii i uzyskano średni wynik występowania RBT ze wszystkich pobranych wycinków równy 76,2% (42). Liczba pobieranych wycinków może decydować o dokładności opisywanej metody.

W większości prac poświęconych tematyce RBT, w których analizowano duże grupy chorych, do oceny RBT wykorzystano MRI. W publikacji Giannotti i wsp. z 2018 r. przeanalizowano obrazy 501 gruczołów po SM, SSM oraz NSM (badanie z wykorzystaniem MRI). W poszczególnych grupach mastektomii RBT stwierdzono w odpowiednio: 2,8%, 13,2% oraz 51% przypadków. Średnio RBT pozostawała w całej badanej grupie z częstością 29,9%, przy czym w przypadku NSM z analizy wykluczono KOB zakładając, że RBT występuje w tej lokalizacji w większości przypadków (52). W badaniu Grinstein, z 2019 r. oceniono 338 gruczołów piersiowych, analizując występowanie RBT po zabiegach mastektomii. Wszystkie oceniane mastektomie wykonano w niemieckich ośrodkach chirurgicznych w okresie 2006-2016 u pacjentek z mutacją BRCA1/2. Warunkiem włączenia do badania było choć raz wykonane MRI po zabiegu. RBT stwierdzono w 37,9% badanych gruczołów po mastektomii. Nie przeprowadzono analizy w poszczególnych podgrupach mastektomii (44). Woitek i wsp. w publikacji z 2018 r. ocenili 85 gruczołów piersiowych poddanych SSM i NSM. RBT stwierdzono w całej badanej grupie z częstością 20%, natomiast w poszczególnych podgrupach: w 13% w grupie SSM oraz w 50% w grupie NSM (53). Pfeiler i wsp. w publikacji z 2015 r. oceniali również SSM i NSM w badaniu MRI – obecność RBT stwierdzono w 100% analizowanych piersi (54).

W analizowanych publikacjach, w przypadku, kiedy do oceny RBT wykorzystywano metodę patomorfologiczną, uzyskiwana częstość występowania RBT była zazwyczaj niższa. Griepsma i wsp. w badaniu z 2014 r. przeanalizowali 206 preparatów pooperacyjnych po mastektomii. RBT średnio występowało z częstotliwością 76,2%. W badaniu tym oceniano gruczoły po MRM, SM oraz SSM, z których po operacji pobierano po 36 wycinki z każdego preparatu pooperacyjnego (42). Papassotiropoulos i wsp. ocenili 160 gruczołów piersiowych pobranych od 124 pacjentek, zarówno po RRM jak i mastektomiach terapeutycznych. U chorych wykonano SSM oraz NSM. Oceniano wycinki tkankowe pobierane z koperty skórnej po mastektomii. RBT stwierdzono w 40,4% przypadków w grupie SSM oraz w 68,9% przypadków w grupie NSM. W całej badanej grupie średni odsetek RBT wyniósł 51,3% (40). Ustun i wsp. w swoim badaniu opublikowanym 2019 r. ocenie poddali 111 kopert skórnych po MRM. W analizowanej grupie chorych RBT stwierdzono w przypadku 10,8% przeprowadzonych mastektomii (51).

Zespoły Dreadin, Tewari i Torresana oceniali obecność RBT tylko po jednym typie mastektomii wykorzystując do tego metodę patomorfologiczną. Dreadin i wsp. zbadali 66 fragmentów skórnych po SSM uzyskując częstość występowania RBT równą 6% (39). Tewari i wsp. analizowali materiał tkankowy pobrany z 37 piersi po MRM w modyfikacji Pateya, stwierdzając RBT w 21,6% przypadków (55). Torresan i wsp. ocenili 26 gruczoły po SSM i w swojej analizie wykazali częstość RBT równą 47,8% (41).

Analizując wyniki przywołanych powyżej publikacji można oceniać, że występowania RBT po zabiegach mastektomii waha się od kilku do 100%. Wydaje się, że rozbieżność otrzymywanych wyników badań zależy od zastosowanej metody oceny występowania RBT. W przypadku oceny materiału w MRI, obecność RBT stwierdzana była nawet w 100% przypadków. Badania opierające się na ocenie histopatologicznej potwierdzały obecność RBT w mniej niż 80% przypadków.

Wyniki omówionych badań potwierdzają pozostawanie RBT po mastektomiach. Analizując powyższe publikacje, należy stwierdzić, że grupy oceniane są niejednorodne i mają różną liczebność. Nie zastosowano jednej metodologii badania i analizowano różne typy mastektomii. W związku z tym trudno porównać te dane ze sobą. Trudno jest również wyciągnąć spójne i jednoznaczne wnioski z tych prac. Autorzy często ocenie poddawali jedynie jeden lub dwa typy mastektomii. Grupa ocenianych pacjentek zwykle nie jest duża, zwłaszcza w przypadku wykorzystania do badania metody patomorfologicznej. W przywołanych badaniach największa liczba ocenionych piersi po mastektomii w jednym badaniu wyniosła powyżej 200 gruczołów piersiowych (42), często jednak nie przekraczała liczby 100 mastektomii. W przypadku badań, w których zastosowano metodę MRI do oceny

RBT, liczba ta jest zwykle większa, w przypadku badania Giannotiego i wsp. było to 501 gruczołów piersiowych poddanych ocenie. Badanie wykorzystujące metodę histopatologiczną wydaje się bardziej pracochłonne i czasochłonne – zapewne dlatego trudniej zebrać dużą grupę badaną. Autor niniejszej dysertacji nie znalazł prac, w których oceniano by następujące mastektomie: MRM, SM, SSM, NSM według jednolitej metody i technologii, i w liczbie porównywalnej do ocenianej w tej pracy.

Grupa badana

Badanie przeprowadzono w KNPCHR NIO-PIB w Warszawie, w okresie od maja 2020 do lipca 2022. Miało ono charakter prospektywny, obserwacyjny. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy NIO-PIB (Załącznik nr 5).

Do badania włączano kolejne pacjentki zgłaszające się do Oddziału Zabiegowego KCHR NIO-PIB w Warszawie w celu przeprowadzenia mastektomii. Chore były poddane standardowemu leczeniu zgodnie z zaleceniem konsylium wielodyscyplinarnego (ang. *multidisciplinary team*, MDT). Spośród rekrutowanych pacjentek, żadna nie była w ciąży. Z udziału w badaniu wykluczano mastektomie toaletowe oraz mastektomie wykonywane u mężczyzn.

Badaniem objęto 350 pacjentek, poddanych czterem różnym zabiegom mastektomii: MRM, SM, SSM, NSM. Rekrutację pacjentek prowadzono do czasu uzyskania 100-101 pacjentek w każdej grupie mastektomii. Wykonano 403 mastektomie. W >90% zabieg miał charakter terapeutyczny, pozostałe zabiegi stanowiły RRM. W przypadku RRM były to prawie zawsze zabiegi obustronnych mastektomii (94,4% spośród 36 wszystkich RRM), wykonywane przy jednoczesnej operacji raka w drugiej piersi. RRM przeprowadzano u pacjentek ze stwierdzoną mutacją BRCA 1/2. Nie wykonywano obustronnych RRM. W przypadku jednostronnych RRM wykonywano je u pacjentek wcześniej operowanych z powodu raka, u których rozpoznano mutację BRCA1/2 po pierwotnej operacji. W przypadku RRM niemal wszystkie były to mastektomie podskórne (SSM – 17 i NSM – 18).

W danych literaturowych dotyczących tematyki RBT można znaleźć prace, których autorzy analizują zarówno oba typy mastektomii (RRM oraz mastektomie terapeutyczne), jak również publikacje, w których oceniane są tylko RRM lub jedynie mastektomie terapeutyczne. Grinstein i wsp. badali piersi po mastektomiach zarówno profilaktycznych, jak i terapeutycznych u pacjentek z BRCA1/2. W sumie ocenili 169 pacjentek: u 69 z nich wykonali obustronną RRM (138 mastektomii), natomiast u pozostałych 100 pacjentek wykonano RRM po jednej stronie, a mastektomię terapeutyczną po drugiej stronie (200 mastektomii) (44). Papassotiropoulos i wsp. oceniali 109 mastektomii terapeutycznych i 51

RRM (40). Dietzel i wsp. analizowali RBT w grupie pacjentek z mutacjami o dużej predyspozycji do zachorowania na raka piersi, głównie z mutacjami BRCA1/2, u których wykonano RRM. Ocenę przeprowadzano przy pomocy MRI na 117 piersiach (56). Natomiast Ustun i wsp. analizowali częstość RBT oceniając 111 terapeutycznych MRM (51).

Do badania będącego przedmiotem niniejszej dysertacji najwięcej pacjentek było rekrutowanych w roku 2021. Proces rekrutacji zaburzony został przez wprowadzony stan epidemii wirusa SARS-CoV-2 (w Polsce w okresie marzec 2020 – maj 2022). W tym okresie wstrzymano lub znacznie ograniczono zabiegi rekonstrukcyjne wykonywane w KNPCHR.

Nabór do poszczególnych grup ocenianych chorych trwał do chwili uzyskania 100-101 mastektomii w każdej z grup (MRM, MS, SSM, NSM). Najszybciej zakończono rekrutację w grupie SM (po 17 miesiącach), najpóźniej w grupie NSM (po 27 miesiącach). Nabór do grup SSM i MRM ukończono odpowiednio po 22 oraz 22,5 miesiącach.

W badanej w KNPCHR grupie mastektomię wykonywano po stronie lewej w 51,4% przypadków, natomiast po stronie prawej w 48,6% wszystkich mastektomii. Taka lokalizacja jest zgodna z danymi literaturowymi. Rak piersi najczęściej występuje po stronie lewej, co zostało potwierdzone w badaniu Ekboma i wsp. w 1994 r. (57). Nie jest jednak znana przyczyna takiego rozkładu (58).

Pomiędzy pacjentkami poddanymi poszczególnym rodzajom mastektomii występowały istotne różnice w zakresie wieku. Pacjentki poddawane mastektomiom oszczędzającym skórę były młodsze, mediana wieku dla SSM wyniosła 44 lat, dla NSM – 43 lata, podczas gdy dla MRM – 56,5 lat, a dla SM – 65 lat. Średnia wieku pacjentek w badaniu Griepsma i wsp wynosiła 59 lat (analizowano MRM, SM, SSM), Ustun i wsp. badali chore po MRM, których średnia wieku wynosiła 54 lata, natomiast Dietzel i wsp. oceniali występowanie RBT u chorych po zabiegach SSM i NSM, w średnim wieku 40 lat (42,51,56). Reasumując, pacjentki poddawane mastektomii z rekonstrukcją były o ponad 1,5 dekady młodsze niż te poddawane mastektomii bez rekonstrukcji.

Rodzaj wykonywanego zabiegu korelował ze wskaźnikiem BMI oraz masą i objętością gruczołu piersiowego – pacjentki o wyższym BMI oraz z większą masą i objętością piersi miały częściej wykonywane zabiegi MRM i SM, podczas gdy pacjentki z niższym BMI i niższą masą i objętością piersi częściej były poddawane zabiegom SSM oraz NSM. W badaniach Griepsma i Papassotiropoulos obserwowano podobną zależność. Średnia waga usuwanego gruczołu i BMI pacjentek w badaniu Papassotiropoulos i wsp. w przypadku SSM wynosiła odpowiednio 366 g oraz 23,3 kg/m², natomiast dla NSM 319 g i 21,5 kg/m² (40). W badaniu Griepsma i wsp. średnie BMI pacjentek wynosiło 26,2 kg/m², a przeprowadzanymi zabiegami były MRM, SM i SSM (42). Tymczasem w badaniu Bertozzi i wsp. średnia BMI

pacjentek poddawanych zabiegom MRM, SSM i NSM przedstawiała się odpowiednio 26,05 kg/m² dla MRM, 24,36 kg/m² dla SSM, 24,18 kg/m² dla NSM (59).

Estler i wsp. wykazał powiązanie BMI oraz masy piersi z wiekiem. W swoim badaniu obejmującym analizę 400 pacjentek wykazał, że wraz ze wzrostem przeciętnej objętość piersi zwiększało się również BMI oraz wiek chorych (60).

Zgodnie z Narodowym Programem Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia do badań genetycznych pięciu najczęstszych mutacji BRCA1 kwalifikują się pacjentki, które spełniają przynajmniej jeden warunek: miały rozpoznanego raka jajnika/jajowodu, u wszystkich chorych na raka piersi, u krewnych I i II stopnia chorych na raka piersi i/lub jajnika, u których nie została potwierdzona mutacja markerowa i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka piersi. W przypadku niewykrycia mutacji genetycznej u chorych na raka piersi obciążonych szczególnie wysokim obciążeniem rodzinnym, można wykonać badanie w kierunku mutacji BRCA1/BRCA2 z wykorzystaniem sekwencjonowania NGS (next generation sequencing) (18).

W całej badanej w KNPCHR grupie chorych ocenę pod kątem nosicielstwa mutacji przeprowadzono u 153 pacjentek (43,7%). W tej grupie mutację potwierdzono u 64 pacjentek (41,8%). W grupie pacjentek z potwierdzoną mutacją zabieg SSM/NSM miało wykonane 50 pacjentek (78,1%). W przypadku SM/MRM badanie genetyczne wykonano jedynie u 27,5% chorych w tej grupie (52 pacjentki), a w przypadku potwierdzenia mutacji SM/MRM wykonano u 14 pacjentek (21,9% pacjentek z potwierdzoną mutacją).

Częstość mutacji w genach BRCA była istotnie wyższa w grupach pacjentek poddanych mastektomii oszczędzającym skórę (SSM, NSM; $p < 0,01$). Jest to trend zgodny z informacjami uzyskanymi z literatury przedmiotu. Większość autorów w przypadku mastektomii profilaktycznych wykonuje najczęściej mastektomie podskórne. Wynikać to może z tego, że zabiegi SSM, a zwłaszcza NSM, w porównaniu do mastektomii bez rekonstrukcji, dają najlepszy efekt estetyczny i najwyższy poziom jakości życia mierzony wskaźnikiem QoL (Quality Of Life) (61,62). Nie znalazłem jednak publikacji, które zestawiałyby częstość wykonywania poszczególnych typów mastektomii u pacjentek z genetycznie uwarunkowanym rakiem piersi. Wysoki odsetek pacjentek młodych, z mutacjami predysponującymi do zachorowania, w tym chorych z rakiem w obu gruczołach piersiowych, tłumaczy również, dlaczego pacjentki z grup poddanych SSM lub NSM istotnie częściej miały mastektomię obustronną. W przypadku mastektomii obustronnych mutację potwierdzono u 69,8% operowanych chorych w KNPCHR. W przypadku mastektomii jednostronnych, mutacje stwierdzono u 9,2% chorych. W tej grupie były pacjentki, które wybrały jednostronną mastektomię lub przeżyły wcześniej mastektomię drugiej piersi. W przypadku RRM

wszystkie pacjentki miały określoną mutację genetyczną i spełniały warunki do zabiegu „profilaktycznego” określone w zaleceniach Ministerstwa Zdrowia.

Aktualnie w rekomendacjach chirurgicznych towarzystw onkologicznych jest zalecenie, aby pacjentce po mastektomii proponować rekonstrukcję piersi, najlepiej jednoczasową, jeśli jest to możliwe ze względów onkologicznych (63,64).

W tym miejscu warto przytoczyć wyniki badania Metcalfe i wsp. z Uniwersytetu w Toronto, które zaprezentowane zostały w czasie San Antonio Breast Cancer Symposium w grudniu 2023 (SABCS 2023). W badaniu tym przedstawiono wyniki leczenia 2482 pacjentek z 11 krajów, które miały mutację BRCA1 i były leczone chirurgicznie z powodu raka piersi. Porównano 3 grupy pacjentek – w jednej były pacjentki, u których wykonano jednostronną mastektomię terapeutyczną, w drugiej chore leczone oszczędzająco (BCT), a w trzeciej grupie były pacjentki, które miały przeprowadzoną obustronną mastektomię (65). Co prawda, ryzyko rozwoju nowego raka w piersi przeciwnej było istotnie większe w grupie leczonych jednostronną mastektomią i BCT niż w grupie leczonej obustronną mastektomią ($p=0,0001$), jednakże przeżycia całkowite (OS) we wszystkich trzech grupach nie różniły się istotnie. Z uzyskanych wyników w przytoczonym badaniu wynika, że obustronna mastektomia u nosicielek mutacji BRCA1 nie zmniejsza ryzyka zgonu w porównaniu do chorych, które są leczone oszczędzająco (u których wykonano BCT) lub u których wykonano tylko mastektomię terapeutyczną bez RRM drugiej piersi.

W związku z powyższym należy zastanowić się, czy zawsze warto wykonywać u pacjentek będących nosicielkami mutacji genetycznych RRM po stronie przeciwnej w czasie wykonywania zabiegu terapeutycznego.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż wg danych przedstawionych przez Bertozzi i wsp., u pacjentek z grupy populacyjnej (standardowe ryzyko rozwoju raka, jak i pacjentki z dodatnim wywiadem rodzinnym) leczonych BCT (tumorektomia z radioterapią) stwierdzono mniej nawrotów i dłuższe przeżycie całkowite niż u chorych, u których wykonano mastektomię jednostronną bez radioterapii (59).

W materiale KNPCHR zaobserwowano różnice w podtypie wykonanej mastektomii, zależnie od przebytego leczenia chirurgicznego lub systemowego leczenia przedoperacyjnego. W przypadku przebytego leczenia oszczędzającego tej samej piersi, najczęściej wykonywano SM ($p=0,032$), zarówno w przypadku samego leczenia chirurgicznego (BCS), jak i leczenia chirurgicznego z radioterapią (BCT).

Większość mastektomii (ponad 60%) przeprowadzono u pacjentek leczonych neoadjuwantowo. W przypadku pacjentek, którym wykonano MRM, 90% z nich otrzymała neoadjuwantowe leczenie systemowe.

W KNPCHR w ramach MDT kwalifikującego pacjentów do leczenia ustalany jest zakres operacji. W przypadku leczenia neoadjuwantowego i uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie systemowe, możliwe jest wykonanie zabiegu mniej rozległego, np. BCS, NSM lub SSM zamiast SM. Leczenie systemowe przedoperacyjne w przypadku dobrej odpowiedzi (tzw. downstaging) zgodnie z danymi literaturowymi może ograniczyć zakres terapii chirurgicznej (66). Obecnie prowadzone są badania porównujące wyniki leczenia chirurgicznego po neoadjuwantowej terapii oraz tych, u których przeprowadzono radioterapię zamiast planowanego leczenia chirurgicznego (67).

U pacjentek poddanych mastektomii terapeutycznej najczęściej stwierdzano guz o wielkości cT2 – 47%. Najczęściej wykonywaną mastektomią była NSM i SSM, a w dalszej kolejności SM. Stopień zaawansowania nowotworu był wyższy w grupach pacjentek poddanych SM i MRM. U 28,4% pacjentek mających nowotwory o wielkości cT3 najczęściej wykonywano MRM. W stopniu cT4 wykonywano głównie MRM. W tej grupie nie wykonywano mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją. Jednoczasowej rekonstrukcji nie wykonywano także, gdy stan węzłów chłonnych oceniono pierwotnie jako cN3, jak również u pacjentek z cechą M1.

Mastektomii rekonstrukcyjnych nie wykonuje się zazwyczaj u chorych w IV stopniu zaawansowania. Istnieją pojedyncze doniesienia, w których autorzy podają, że zabieg taki może mieć uzasadnienie w przypadku wyselekcjonowanych chorych z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie systemowe oraz z przewidywanym długim przeżyciem (68,69).

W danych literaturowych można znaleźć zbliżoną charakterystykę chorych w odniesieniu do TNM i zastosowanego typu mastektomii, m. in. w badaniu Bertozzi i wsp. najwięcej zabiegów z rekonstrukcją wykonywano w przypadku guzów T1 (73,47% SSM, 81,61% zabiegów NSM), natomiast wraz ze wzrostem wielkości ogniska pierwotnego (T2 i T3), częstość wykonywania mastektomii podskórnych malała, dominowały za to zabiegi MRM (w przypadku guzów T2 37,16% wykonywanych mastektomii stanowiły MRM, a jedynie 24,49% SSM i 17,24% NSM). Zabiegi podskórne w przypadku guza o zaawansowaniu T3 autorzy przywołanego badania wykonywali bardzo rzadko (2,04% zabiegów SSM i 1,15% zabiegów NSM), podczas gdy dominowały zabiegi MRM (5,81% wszystkich MRM). W stopniu T4 wykonywano tylko MRM (2,45% wszystkich wykonanych MRM) (59). Seki i wsp. porównywali SM i NSM. Najwięcej operowanych guzów nowotworowych miało zaawansowanie T2 (42,9% SM, 30,6% NSM). W przypadku guza T1 wykonywano głównie NSM (37,1%), rzadziej SM (32,1%). Guzy o zaawansowaniu T3 stanowiły 1,7% NSM, natomiast 4,7% zabiegów SM. W przypadku cechy T4 nie wykonywano mastektomii z rekonstrukcją, a jedynie SM (4,7% SM) (70).

W przypadku wszystkich wykonanych mastektomii terapeutycznych dominowały raki luminalne (50%), HER2(+) (21,9%) oraz TNBC (15,8%). Pozostały odsetek stanowiły raki DCIS (12%), a w jednym przypadku ostatecznie rozpoznano mięsaka piersi (0,3%). Uzyskany rozkład częstości zbliżony jest do częstości występowania poszczególnych podtypów raka w populacji leczonych kobiet, gdzie raki luminalne stanowią 70% rozpoznań, raki HER2(+) luminalne i nieluminalne odpowiednio 12% i 6%, natomiast 12% stanowią raki TNBC (16) (Załącznik nr 4).

Pozostawianie tkanki gruczołowej po zabiegu mastektomii

W przeprowadzonym badaniu tkanka gruczołowa RBT obecna była po mastektomii w około 1/3 przypadków (34,2%) i niezależnie od opisanych powyżej różnic występowała z podobną częstością po każdym rodzaju mastektomii. Z analizy tej wyłączono obszar za KOB, gdzie obecność RBT stwierdzono w >93% przypadków zabiegów NSM.

Tkanka gruczołowa obecna była najczęściej w jednym (23,8%), rzadziej w dwóch (6,9%) pobranych wycinkach spośród ośmiu ocenianych (z wyłączeniem obszaru za KOB w przypadku NSM, gdzie pobierano dodatkowo wycinek spod brodawki). Wyjątkowo rzadko stwierdzano RBT w 3 lub 4 lokalizacjach jednocześnie (2,7% i 0,7% odpowiednio).

Barton i wsp. ocenili masę pozostającej RBT po MRM/SM na około 1 g. Wyliczyli, że taka ilość RBT przy średniej masie preparatu pooperacyjnego w jego badaniu wynoszącej około 500 g, stanowiła 0,2% całego gruczołu. Autorzy przytoczonej publikacji nie podają sposobu, w jaki pobierane były wycinki, oceniają jednak, że choć ilość RBT po tego typu mastektomiach jest niewielka, nie są znane dane określające, jaka minimalna ilość RBT jest istotna dla rozwoju raka w obrębie pozostawionej tkanki gruczołowej piersi (71).

Doniesienia literaturowe na temat częstości pozostawiania RBT po mastektomii dają wyniki niespójne (od kilku do 100%). W przypadku oceny histopatologicznej, obecność RBT stwierdzano w 6-76% przypadków. Rozbieżność tę można tłumaczyć różną precyzją przyjętej metody oceniania obecności RBT. W badaniu Dreadin i wsp. analizie poddano jedynie biopsję z fragmentu skóry zachowanego po operacji do celów rekonstrukcyjnych (odsetek RBT wynosił 6%) (39), podczas gdy Griepsma i wsp. analizie poddali wyniki badania histopatologicznego 36 wycinków pobranych po każdej mastektomii z powierzchni preparatu pooperacyjnego (odsetek RBT przekroczył 76%) (42). Wynik ten odnosił się do odsetka wszystkich pozytywnych biopsji (na 36 pobranych z każdego preparatu pooperacyjnego) spośród wszystkich pobranych wycinków.

Uzyskany w niniejszej pracy odsetek pozostawiania RBT wynoszący 34,2% może być pochodną przyjętej metody badawczej – ocenie poddano wyniki badania ośmiu wycinków

pobranymi z każdej koperty skórnej, natomiast o wyniku pozytywnym decydowało stwierdzenie choć w jednym pobranym wycinku RBT, spośród 8 ocenianych dla każdej koperty skórnej. Zatem na wynik pozytywny (obecność RBT) wpływała nie ilość wszystkich wycinków z RBT, a stwierdzenie przynajmniej jednego takiego miejsca w przypadku danego ocenianego gruczołu po mastektomii.

W materiale KNPCHR wysoka częstość pozostawiania RBT w okolicy za KOB w przypadku zabiegów NSM jest zgodna z obserwacjami innych badaczy. Dietzel i wsp. uzyskali bardzo zbliżony wynik do opisanego w niniejszej rozprawie doktorskiej (spośród wszystkich chorych ze stwierdzoną RBT, w 94% przypadków była ona zlokalizowana za brodawką) (56). Z tego powodu inni autorzy również oddzielnie analizowali obszar za brodawką i obszar obejmujący pozostałą kopertę skórną (52,56). Prawdopodobnie w obrębie KOB RBT pozostaje zawsze, przynajmniej w postaci przewodów wyprowadzających. Jest to o tyle ważne, że zabieg ten jest wybierany przez większość pacjentek, będących nosicielkami mutacji w genach BRCA1/2.

Dane literaturowe dotyczące lokalizacji RBT w obrębie pozostającej koperty skórnej są niespójne. Według niektórych badaczy najczęściej stwierdzana jest ona w kwadrantach zewnętrznych (14,8% RBT spośród wszystkich pobranych biopsji w badaniu Griepssmy i wsp.; 64,3% w kwadrantach górnych zewnętrznych oraz 35,7% w kwadrantach dolnych zewnętrznych w pracy Woitek i wsp.)(42,53), jednak według innych publikacji RBT stwierdzana jest głównie w kwadrantach przyśrodkowych (33,3% dodatnich wycinków w badaniu Ustun i wsp.)(51). W przeprowadzonym przeze mnie badaniu, RBT najczęściej obecna była w kwadrantach przyśrodkowych (w 22,1% przypadków), w szczególności w przypadku zabiegów NSM (27,7%). Wynikać to może po pierwsze z trudniejszej dostępności tej okolicy z typowego, stosowanego w KNPCHR, dostępu przy NSM (cięcie dolne zewnętrzne, w okolicy fałdu podpiersiowego), a ponadto z dążenia operatora do uzyskania swego rodzaju kompromisu pomiędzy usunięciem całej tkanki gruczołowej a pozostawieniem większej ilości tkanki podskórnej w tej lokalizacji, co daje lepsze wypełnienie przestrzeni nad implantem i w konsekwencji lepsze wyniki estetyczne. Należy podkreślić, że zaobserwowana przewaga występowania RBT w kwadrantach przyśrodkowych w stosunku do kwadrantów zewnętrznych, nie była istotna statystycznie.

Interesującym jest, że odsetek RBT opisywany w literaturze zależy również od tego, czy badanie miało charakter retrospektywny czy prospektywny. W badaniach prospektywnych operatorzy wiedząc, że efekt ich pracy będzie oceniany mogli starać się być bardziej dokładni w swoim postępowaniu chirurgicznym. Badanie Griepssmy i wsp., w którym wykazano RBT w 76,2% przebadanych piersi po mastektomiach, polegało na analizie materiału

pooperacyjnego i miało charakter retrospektywny, o którym operujący chirurdzy nie byli wcześniej informowani (42). Opisane w niniejszej dysertacji badanie miało charakter prospektywny, materiał do badania histopatologicznego, pochodzący z koperty skórnej był pobierany przez operatora, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki, oceniające częstość występowania RBT.

Występowanie RBT w zależności od rodzaju stosowanej mastektomii

Analizując każdy podtyp mastektomii oddzielnie, nie zaobserwowano wyraźnych czynników, które wpływałyby na pozostawianie RBT (takich jak wiek, waga i wzrost, charakter mastektomii-profilaktyczna vs terapeutyczna, jednostronna vs obustronna, stronność zabiegu, cechy biologiczne i stopień zaawansowania nowotworu).

Niektórzy autorzy dowodzą, iż RBT występuje częściej po mastektomiach profilaktycznych niż terapeutycznych. W badaniu Grinsteina i wsp. tylko 18% przypadków z RBT stanowiły mastektomie terapeutyczne (44). Podobne wyniki otrzymał Giannotti i wsp. – odsetek RBT wyniósł 58,3% w przypadku mastektomii profilaktycznych oraz 21,3% w przypadku terapeutycznych (52). Prawdopodobnie z tego powodu w niektórych pracach naukowych RBT częściej stwierdzano w przypadku mastektomii obustronnych niż jednostronnych (44,72).

W analizowanym materiale KNPCR nie stwierdzono istotnych różnic w częstości pozostawiania RBT w przypadku różnych zabiegów mastektomii (MRM – 32%, SM – 34,7%, SSM – 31,7%, NSM – 38,6%, $p=0,71$). Należy jednak podkreślić, że w celu porównania różnych typów mastektomii uwzględniano jedynie pozostające koperty skórne (8 miejsc), wykluczono natomiast obszar za KOB w przypadku NSM, w którym RBT stwierdzana była prawie zawsze. Wielu autorów wykazuje, że częstość RBT (bez względu na technikę oceny RBT) jest wyższa w przypadku zabiegów SSM i NSM, w porównaniu do SM oraz MRM i to nawet wówczas, gdy z oceny wyłącza się obszar za KOB. Niemniej, tylko w nielicznych badaniach poddano analizie statystycznej wpływ rodzaju przeprowadzonej mastektomii na możliwość pozostawiania RBT, a ich wyniki są niespójne. Giannotti i wsp. wykazali, że nawet po wykluczeniu z oceny obszaru za KOB, najwięcej RBT zostaje po zabiegu NSM (51,6%, $p<0,001$), znacznie mniej po SSM (13,2%, $p<0,001$), a najmniej po SM (2,8%, $p<0,001$) (52). W badaniu Papassotiropoulos i wsp., RBT w przypadku SSM i NSM występowała odpowiednio z częstością 40,4% i 68,9% ($p<0,001$) (40). W przeglądzie systematycznym Kaidar-Person wykazano, że czynnikiem istotnie wpływającym na częstość stwierdzania RBT był rodzaj mastektomii, przy czym najczęściej RBT stwierdzano po NSM, rzadziej po SSM, a najrzadziej po SM (72).

Wyniki uzyskane w prezentowanym materiale KNPCHR odnośnie występowania RBT po zabiegach MRM (32%) i SM (34,7%), jak wykazano w analizie wyników, nie wynikają z doświadczenia operatora. Doświadczenie operatora ma wpływ na pozostawienie RBT w mastektomii z zaoszczędzeniem KOB (NSM). Podobnie, Skoglund i wsp. nie odnotowali różnic w pozostawianiu RBT po zabiegach mastektomii profilaktycznej NSM oraz SM/SSM (wyłączając obszar za KOB). Taką ocenę wykonano wykorzystując badanie MRI. Wyniki oparto na badaniu 62 gruczołów piersiowych (73).

Czynniki ryzyka wpływające na występowania RBT

Masa i objętość usuniętego gruczołu

W całej badanej grupie ryzyko pozostawiania RBT korelowało z masą ($p=0,034$) i objętością ($p=0,045$) usuniętego gruczołu piersiowego, przy czym w analizie w podgrupach znamienność statystyczną potwierdzono tylko dla SM ($p=0,015$). W przypadku większej masy i objętości usuwanego gruczołu, odsetek RBT w całej badanej grupie był niższy. Innymi słowy, im większa była operowana pierś, tym rzadziej stwierdzano RBT (w grupie, w której stwierdzano RBT, mediana masy gruczołu wynosiła 410 g; w grupie, w której RBT nie stwierdzano, mediana masy gruczołu wynosiła 500 g; mediana masy usuwanego gruczołu w całej grupie badanej wynosiła 468 g). Podobnie, Dietzel i wsp. zaobserwowali, że większa objętość piersi w przedoperacyjnej ocenie MRI wiąże się z niższym ryzykiem pozostawienia RBT ($p=0,01$) (56). Zaobserwowana zależność pomiędzy ryzykiem pozostawiania RBT a masą i objętością usuniętej piersi może wynikać z większej grubości tkanki podskórnej oddzielającej gruczoł od skóry w przypadku większych piersi. Ciało gruczołowe piersi (część gruczołowa piersi) jest mało zmienne pod względem masy, różna może być natomiast grubość tkanki tłuszczowej (29). Operacja piersi o większej objętości i wadze daje operującemu większy margines bezpieczeństwa przy odpreparowywaniu gruczołu od skóry (uniknięcie bezpośredniego uszkodzenia skóry bądź splotów naczyniowych podskórnych, co mogłoby prowadzić do niedokrwienia bądź martwicy płatów skórnych).

Grubość płata skórno pozostawionego po mastektomii

Torresan i wsp. dowodzą w badaniu z 2005 r., że RBT istotnie częściej występuje w kopercie skórnej, jeśli grubość pozostającego płata skórno wynosi więcej niż 5 mm (41). Co więcej, przy grubości płata >5 mm może rosnać również prawdopodobieństwo wykonania resekcji R1, a więc ryzyko niezyskania radykalności onkologicznej wykonanej mastektomii

terapeutycznej. Podobne wyniki uzyskali Andersson i wsp., którzy oceniali płaty po RRM przy użyciu MRI i USG (74). W swoim badaniu nie oceniałem grubości płata skórno-tłuszczowego, ale zebrany materiał (u 36 pacjentek po SSM i NSM wykonano MRI piersi pół roku po operacji) umożliwia przeprowadzenie takiej analizy w przyszłości.

Przebyty uprzednio zabieg operacyjny

W analizowanym materiale KNPCHR wykazano również istotny statystycznie wpływ przebytego wcześniej zabiegu operacyjnego w obrębie gruczołu piersiowego na pozostawienie RBT ($p=0,03$). Pomimo tak dużej grupy pacjentek ($n=350$) i operowanych piersi ($n=403$) przebyty wcześniej zabieg operacyjny (tumorektomia) w obrębie tej samej piersi miało tylko 7 z nich. U 6 pacjentek (85,7%) stwierdzono obecność RBT. Potwierdzenie tej zależności będzie wymagało zgromadzenia większej liczby chorych. Niemniej, zależność pomiędzy ryzykiem pozostawienia RBT a przebytym uprzednio zabiegiem operacyjnym tej samej piersi, nie została dotychczas udokumentowana przez innych badaczy.

Doświadczenie operującego chirurga

W KNPCHR większość zabiegów ($>95\%$) była przeprowadzona przez specjalistów chirurgii onkologicznej lub ogólnej. Zwraca jednak uwagę, że zabiegi SM lub MRM częściej wykonywali lekarze z krótszym stażem pracy (poniżej 5 lat) bądź starsi, pracujący powyżej 10 lat, podczas gdy SSM oraz NSM najczęściej przeprowadzali chirurdzy pracujący w KNPCHR NIO-PIB od 5 do 10 lat. Co więcej, zabiegi bardziej oszczędzające częściej wykonywane były przez lekarzy przeprowadzających co najmniej 50 operacji rocznie. Można zatem domniemywać, że zabiegi bardziej oszczędzające skórę (SSM, NSM) były przeprowadzane przez chirurgów wykonujących więcej operacji rocznie. Wynikać to może z faktu, że zabiegi, w czasie których przeprowadza się jednocześnie rekonstrukcję (SSM, NSM), wymagają więcej czasu na ich przeprowadzenie i większej sprawności zabiegowej niż mastektomie bez rekonstrukcji.

W moim badaniu zależność pomiędzy ryzykiem pozostawienia RBT a doświadczeniem operującego lekarza wykazano w podgrupie zabiegów NSM. Odsetek RBT był istotnie niższy u chorych operowanych przez lekarzy przeprowadzających co najmniej 50 mastektomii rocznie ($p=0,048$). Należy jednak zauważyć, że jedynie 3 chirurgów spełniało taki warunek (spośród 20 wykonujących mastektomie). Operatorzy ci wykonali ponad połowę wszystkich analizowanych mastektomii (51,4%) oraz większość NSM (70,3%) i SSM (61,4%). Uzyskany w badaniu KNPCHR wynik potwierdzający wpływ doświadczenia

operatora na ryzyko RBT w podgrupie pacjentek poddanych operacji NSM może wynikać z faktu, że jest to zabieg złożony technicznie.

Wpływ doświadczenia wykonującego mastektomię chirurga na ryzyko pozostawiania RBT wykazano zarówno w pracach oryginalnych (40,42,56,71), jak i w przeglądzie systematycznym Kaidar-Person i wsp. (72). Po analizie danych literaturowych można wywnioskować, że RBT stwierdzana jest częściej w przypadku, gdy zabieg przeprowadzany jest w ośrodkach wykonujących mniej mastektomii, a więc gdy operujący chirurdzy posiadają mniejsze doświadczenie w tego typu zabiegach. W pracy Grinstein i wsp. oceniającej w MRI pozostawianie RBT po mastektomiach wykonywanych w ośrodkach niemieckich w okresie 2006-2016 wykazano, że w oddziałach chirurgicznych, które wykonały do 20 mastektomii odsetek RBT był istotnie większy niż w ośrodkach, które wykonały 40-60 mastektomii ($p<0,033$) (44).

W badaniu Papassotiropoulos i wsp. najmniejszy odsetek stwierdzanej RBT (26,2%, $p<0,001$) miał chirurg, który wykonał najwięcej mastektomii (65 spośród 160 wszystkich mastektomii w badanej grupie, z czego 99 były to SSM i 61 NSM). Badanie prowadzono od kwietnia 2016 do sierpnia 2017 r. Pozostali chirurdzy wykonali znacznie mniej mastektomii (od 6 do 41 mastektomii), uzyskując odsetek RBT w zakresie 26,2-100% (40). Niski odsetek RBT, na poziomie 6%, po zabiegach SSM, Dreadin i wsp. tłumaczyli tym, że zabiegi przeprowadzali doświadczeni chirurdzy, którzy pracowali w ośrodku akademickim (39).

Kliniczne znaczenie RBT

Dotychczas dane literaturowe dotyczące znaczenia pozostawienia RBT po mastektomii były skąpe. Uważało się, że znaczenie RBT jest raczej niewielkie, podkreślano jednak potrzebę dłuższych obserwacji i dokładniejszych badań, żeby to potwierdzić jednoznacznie. W przeglądzie literatury z 2021 r. wykazano, że NSM u pacjentek z mutacją BRCA jest zabiegiem bezpiecznym onkologicznie i wiąże się z niewielkim odsetkiem nawrotów po przebytej NSM (75). W tej publikacji przeanalizowano dziewięć prac, w których średni czas obserwacji wynosił kilka (1,5-4,7) lat. Tylko w jednej z tych prac okres obserwacji wyniósł 13,4 roku, jednak oceniano małą grupę pacjentek.

Podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie z 2022 r., w którym oceniano bezpieczeństwo onkologiczne NSM (76). Wykazano, że terapeutyczna NSM jest zabiegiem bezpiecznym onkologicznie w wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Podkreślono, że rodzaj mastektomii powinien być dobrany indywidualnie, zależnie od istniejących wskazań i ograniczeń każdego typu mastektomii.

Odmienne wnioski przedstawione zostały w publikacji Deutschmann i wsp. z 2023 r.(77). U 105 pacjentek, u których wykonano 126 mastektomii terapeutycznych, w okresie 46-miesięcznej obserwacji stwierdzono nawrót raka w 17 operowanych piersiach i 1 przypadek nowego raka piersi (nawroty w 14,3% operowanych piersi). Zaobserwowano, że ryzyko nawrotu raka lub rozwoju pierwotnego raka rosło wraz z większą objętością pozostawionej RBT (ponad 3,5-krotny wzrost ryzyka przy objętości RBT $\geq 1153 \text{ mm}^3$).

Skjerven i wsp. w 2023 r. przedstawili badanie kohortowe 576 pacjentek z DCIS poddanych zabiegom SM i SSM. W obserwacji 5-letniej odsetek nawrotów w grupie SSM wyniósł 3,9%, a w grupie SM – 0,9%, w 10 letniej obserwacji odpowiednio – 6,2% i 0,9% (78).

Zgodnie z europejskimi i krajowymi zaleceniami dotyczącymi nadzoru u pacjentek będących nosicielkami mutacji w genach zwiększających ryzyko rozwoju raka piersi, konieczny jest ścisły nadzór takich chorych, w tym m.in. wykonywanie badań obrazowych piersi co pół roku (USG piersi na zmianę z MRI oraz dodatkowo MMG raz w roku u pacjentek od 30. roku życia) do czasu wykonania przez te chore zalecanych zabiegów redukujących ryzyko zachorowania w zakresie piersi (RRM) i jajników (RRSO, *risk-reducing salpingo-oophorectomy*) (79).

Brak jest natomiast rekomendacji co do nadzoru pacjentek, które miały wykonane RRM. W danych literaturowych można znaleźć zalecenia, aby kontynuować wykonywanie badania MRI obok standardowego badania lekarskiego u wszystkich pacjentek, które przebyły RRM przynajmniej do czasu, gdy pojawią się rekomendacje w tym zakresie (80).

W zaleceniach ESMO z 2023 r. zawarto opinię, iż rozsądne wydaje się u pacjentek po RRM wykonywanie MRI przez rok po operacji celem oceny ilości RBT. W zależności od tego wyniku powinno się indywidualnie ocenić dalsze potrzeby intensywności nadzoru nad tymi pacjentkami. Autorzy tych zaleceń podkreślają, że brakuje jak dotąd wystandaryzowanych metod oceniających obecność i ilość RBT, i wskazują na potrzebę dalszych badań w tym obszarze (64).

Należy podkreślić, że większość badań oceniających częstość występowania RBT nie uwzględniała wszystkich czterech rodzajów mastektomii (MRM, SM, SSM, NSM) i stałej, określonej techniki oceny pozostawiania RBT. Takie badanie, które stało się podstawą analizy przedstawionej w niniejszej dysertacji, zostało wykonane w KNPCHR NIO-PIB w Warszawie na dużej grupie pacjentek, według ściśle określonej i powtarzalnej metodologii. Jak wynika z analizy tej pracy oraz prac naukowych dotyczących problematyki RBT, tkanka gruczołowa piersi pozostaje po zabiegu mastektomii. Ważne zatem staje się znaczenie kliniczne RBT,

zwłaszcza dla pacjentów o wysokim ryzyku zachorowania na raka piersi. Dalsze badania powinny być prowadzone.

1. W oparciu o prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowego Instytutu Badawczego, oceniające radykalność resekcji tkanki gruczołowej piersi po mastektomii u kobiet operowanych z powodu raka piersi lub nosicielstwa mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi należy stwierdzić, że tkanka gruczołowa piersi pozostaje po wszystkich typach ocenianych w badaniu mastektomii.
2. W każdym typie wykonywanej mastektomii tkanka gruczołowa pozostaje na skórze operowanej piersi („kopercie skórnej”) średnio u 1/3 operowanych, którym wykonano: mastektomię radykalną (MRM), mastektomię prostą (SM), mastektomię z zaoszczędzeniem skóry (SSM) oraz mastektomię z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka (NSM). Podczas wykonywania mastektomii z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka (NSM) w okolicy zabrodawkowej tkanka gruczołowa piersi pozostaje u ponad 90% operowanych.
3. Na podstawie przeprowadzonego badania można stwierdzić, że następujące czynniki mają wpływ na pozostawianie tkanki gruczołowej piersi po operacji mastektomii:
 - doświadczenie operującego, czyli wykonywanie ponad 50 mastektomii rocznie, zmniejsza ryzyko pozostawienia tkanki gruczołowej;
 - przebyta wcześniej operacja tej samej piersi, zwiększa ryzyko pozostawienia tkanki gruczołowej;
 - waga i objętość usuwanego gruczołu – w przypadku, gdy usuwany jest większy gruczoł, ryzyko pozostawienia tkanki gruczołowej piersi, jest mniejsze.

Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii

Słowa kluczowe: tkanka gruczołowa po mastektomii, RBT, mastektomia, NSM, SSM, mastektomia redukująca ryzyko, RRM

Wstęp:

Mastektomia to zabieg, którego celem jest radykalne usunięcie tkanki gruczołowej piersi. Niemniej, od wielu lat pojawiają się doniesienia, że w kopercie skórnej pozostającej po mastektomii stwierdza się obecność tkanki gruczołowej (*residual breast tissue*, RBT). Dotychczas brak jest badań na populacji polskich pacjentek, oceniających częstość pozostawiania RBT i jego znaczenie. Brak również badań, które porównywałyby częstość występowania RBT po wszystkich typach mastektomii, na odpowiednio dużych grupach pacjentek.

Cel pracy:

Głównym celem pracy była ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po mastektomii u kobiet operowanych z powodu raka piersi lub nosicielstwa mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi (*risk-reducing mastectomy*, RRM). Celami szczegółowymi pracy były: ocena wpływu rodzaju mastektomii na radykalność resekcji tkanki gruczołowej piersi, jak również ocena wpływu innych czynników, w tym klinicznych oraz histopatologicznych, na obecność tkanki gruczołowej piersi pozostającej po mastektomii.

Materiał i metody:

Badanie miało charakter prospektywny, przekrojowy. Badaniem objęto 350 pacjentek Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) w Warszawie, u których wykonano amputację 403 gruczołów piersiowych. Operacje te przeprowadzono w okresie od maja 2020 r. do lipca 2022 r. U 350 pacjentek wykonano następujące operacje: mastektomia prosta, SM (101 gruczołów piersiowych), mastektomia radykalna zmodyfikowana, MRM (100 gruczołów piersiowych), mastektomia z zaoszczędzeniem skóry, SSM (101 gruczołów piersiowych) oraz mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka, NSM (101 gruczołów piersiowych). U 181 pacjentek wykonano jednoczasową rekonstrukcję 202 piersi.

W czasie zabiegu mastektomii, po usunięciu przez chirurga gruczołu piersiowego, pobierano wycinki z określonych miejsc spod płata skórnej (koperty skórnej), który pozostaje po usunięciu gruczołu

piersiowego. Tak pobrany materiał przekazywano do Zakładu Patomorfologii, gdzie poddawano go ocenie patomorfologicznej pod kątem obecności tkanki gruczołowej piersiowej. Za wynik dodatni uważano obecność elementów jednostki przewodowo-zrazikowej (TDLU) w przynajmniej jednym wycinku pobranym z danej koperty skórnej. Osobno analizowano wycinki spod brodawki.

Wyniki:

Tkanka gruczołowa (RBT) pozostawała po wszystkich rodzajach mastektomii średnio w 34,2% przypadków. RBT za brodawką w przypadku NSM, pozostawała prawie zawsze (93,1%). Z wyłączeniem okolicy zabrodawkowej po zabiegach NSM, nie wykazano zależności częstości pozostawiania RBT od rodzaju mastektomii.

W analizie wybranych parametrów, które mogły mieć wpływ na częstość pozostawiania RBT po mastektomii, w całej grupie badanej wykazano, że RBT pozostawała istotnie częściej ($p < 0,05$) w przypadku, gdy masa i objętość usuniętych gruczołów piersiowych były mniejsze. W grupie pacjentek, u których pozostała RBT, mediana masy gruczołu wynosiła 410 g (objętość 428,5 ml), podczas gdy w grupie, w której RBT nie stwierdzono – 500 g (514 ml). Ponadto częstość RBT była istotnie wyższa ($p = 0,03$) w przypadku gruczołów piersiowych, w których wykonano w przeszłości tumorektomię (51,6% vs 48,4%).

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii MRM nie wykazano żadnych zależności pomiędzy badanymi czynnikami a częstością występowania RBT.

W podgrupie pacjentek poddanych SM wykazano, że RBT była obecna częściej w przypadku niższej masy i objętości usuniętego gruczołu piersiowego. Nie stwierdzono zależności pomiędzy pozostałymi badanymi czynnikami a występowaniem RBT w tej podgrupie.

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii SSM nie wykazano żadnych zależności pomiędzy badanymi czynnikami a częstością występowania RBT.

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii NSM wykazano, że leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości istotnie korelowało ($p = 0,003$) z ryzykiem występowania RBT. Ponadto stwierdzono, że w tej grupie chorych RBT występowała istotnie rzadziej w przypadku, gdy operator wykonywał co najmniej 50 mastektomii rocznie ($p = 0,048$).

Wnioski:

Problem tkanki gruczołowej pozostającej po zabiegu mastektomii dotyczy co trzeciej pacjentki. W przypadku pozostawienia kompleksu otoczka-brodawka (NSM) odsetek ten wynosi powyżej 93%. Pozostawianie RBT w innych okolicach niż pod brodawką nie zależy od rodzaju przeprowadzonej mastektomii. Ryzyko pozostawiania RBT po mastektomii zależy może od wielkości piersi (ryzyko wyższe dla mniejszej masy i objętości usuniętego gruczołu), w szczególności w przypadku zabiegów

SM oraz od uprzedniej tumorektomii, w szczególności w przypadku NSM. Doświadczenie operującego chirurga może wpływać na ryzyko pozostawiania RBT po zabiegach NSM.

Assessment of the radicality of resection of breast glandular tissue after mastectomy

Keywords: residual breast tissue, RBT, mastectomy, NSM, SSM, risk-reducing mastectomy, RRM

Introduction:

Mastectomy is a procedure that aims to radically remove the glandular tissue from the breast. However, for many years there have been reports that the presence of glandular tissue (residual breast tissue, RBT) is found in the skin envelope remaining after mastectomy. So far, there are no studies on the population of Polish patients assessing the frequency of RBT and its importance. There are also no studies that would compare the incidence of RBT after all types of mastectomy in sufficiently large groups of patients.

The aim of the study:

The main aim of the study was to assess the radicality of resection of breast glandular tissue after mastectomy in women undergoing surgery due to breast cancer or carrying mutations increasing the risk of breast cancer (risk-reducing mastectomy, RRM). The specific objectives of the study were: to assess the impact of the type of mastectomy on the radicality of resection of breast glandular tissue, as well as to assess the impact of other factors, including clinical and histopathological factors, on the presence of breast glandular tissue remaining after mastectomy.

Material and methods:

The study was a prospective, cross-sectional study. It included 350 patients of the Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery of the National Institute of Oncology Maria Skłodowska-Curie -National Research Institute (NIO-PIB) in Warsaw, who underwent amputation of 403 mammary glands. These operations were performed between May 2020 and July 2022. The following operations were performed in 350 patients: simple mastectomy, SM (101 breast glands), modified radical mastectomy, MRM (100 breast glands), skin-sparing mastectomy, SSM (101 breast glands), and mastectomy with sparing of the skin and the nipple-areola complex, NSM (101 mammary glands). 181 patients underwent immediate reconstruction of 202 breasts.

During the mastectomy procedure, after the surgeon removed the mammary gland, samples were taken from specific places under the skin flap (skin envelope) that remains after the removal of the mammary gland. The material collected in this way was sent to the Department of Pathology, where it was subjected to pathological evaluation for the presence of breast glandular tissue. A positive result was the presence of elements of the ductal-lobular unit (TDLU) in at least one sample taken from a

given skin envelope. Sections from under the nipple were analyzed separately.

Results:

RBT remained after all types of mastectomy in an average of 34.2% of cases. RBT behind the nipple in NSM was present in majority of cases (93.1%). Excluding the are behind the nipple after NSM, there was no relationship between the frequency of RBT and the type of mastectomy.

The analysis of selected parameters that could have an impact on the frequency of RBT remaining after mastectomy in the entire study group showed that RBT remained significantly more often ($p<0.05$) when the mass and volume of the removed mammary glands were smaller. In the group of patients in whom RBT remained, the median gland weight was 410 g (volume 428.5 ml), while in the group in which RBT was not found – 500 g (514 ml). Moreover, the frequency of RBT was significantly higher ($p=0.03$) in the case of breasts that had previously undergone tumorectomy (51.6% vs. 48.4%).

In the subgroup of patients undergoing MRM, no correlations were found between the studied factors and the incidence of RBT.

In the subgroup of patients undergoing SM, it was shown that RBT was present more often in the case of lower weight and volume of the removed mammary gland. There was no relationship between the remaining factors examined and the occurrence of RBT in this subgroup.

In the subgroup of patients undergoing SSM, no correlations were found between the studied factors and the incidence of RBT.

In the subgroup of patients undergoing NSM, it was shown that surgical treatment of the same breast in the past significantly correlated ($p=0.003$) with the risk of RBT. Moreover, it was found that in this group of patients, RBT occurred significantly less frequently when the operator performed at least 50 mastectomies per year ($p=0.048$).

Conclusions:

The problem of glandular tissue remaining after mastectomy affects every third patient. If the areola-nipple complex (NSM) is left, the percentage is above 93%. The presence of RBT in areas other than under the nipple does not depend on the type of mastectomy performed. The risk of remaining RBT after mastectomy may depend on the size of the breast (the risk is higher for the smaller mass and volume of the removed gland), especially in the case of SM procedures and on previous tumorectomy, especially in the case of NSM. The experience of the operating surgeon may influence the risk of remaining RBT after NSM procedures.

9 Bibliografia

1. Raporty | Krajowy Rejestr Nowotworów [Internet]. [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://onkologia.org.pl/raporty>
2. Didkowska J. Etiologia i etiopatogeneza nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie. Chirurgia onkologiczna. In: Jeziorski A, Rutkowski P, Wysocki W, editors. I. Warszawa: PZWL; 2018. p. 3–27.
3. Piekarski J, Jeziorski A, Łuczyńska E, Wysocka JB, Wysocki WM, Matkowski R, et al. Rak piersi. Chirurgia onkologiczna. In: Jeziorski A, Rutkowski P, Wysocki W, editors. I. Warszawa: PZWL; 2019. p. 797–875.
4. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case–control study and meta-analysis. PLoS Med [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 4];20(3):e1004188. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004188>
5. Calle EE, Heath CW, Coates RJ, Liff JM, Franceschi S, Talamini R, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet [Internet]. 1997 Oct 11 [cited 2023 Nov 6];350(9084):1047–59. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673697082330/fulltext>
6. De González AB, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: Estimates for the UK and 14 other countries. Lancet [Internet]. 2004 Jan 31 [cited 2024 Apr 3];363(9406):345–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070562/>
7. Pauwels EKJ, Foray N, Bourguignon MH. Breast Cancer Induced by X-Ray Mammography Screening? A Review Based on Recent Understanding of Low-Dose Radiobiology. Medical Principles and Practice [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Apr 3];25(2):101–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000442442>
8. Mann K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 1999;107(SUPPL. 5).
9. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Curr Oncol Rep [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Nov 6];21(5):1–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-019-0787-1>
10. Breast Imaging Reporting & Data System | American College of Radiology [Internet]. [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
11. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. Breast. 2015 Apr 1;24(2):93–9.
12. Phillips J, Mihai G, Hassonjee SE, Raj SD, Palmer MR, Brook A, et al. Comparative Dose of Contrast-Enhanced Spectral Mammography (CESM), Digital Mammography, and Digital Breast Tomosynthesis. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Apr 3];211(4):839–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063367/>
13. ELSTON CW, ELLIS IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology [Internet]. 1991 Nov 1 [cited 2023 Nov 6];19(5):403–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
14. Polskie Towarzystwo Patologów – Polish Society of Pathologists [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. Available from: <https://pol-pat.pl/>
15. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. Breast Care [Internet]. 2017 May 4 [cited 2024 Apr 3];12(2):101–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000475698>
16. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart MJ, et al.

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* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Nov 6];26(8):1533–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939896/>

17. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Apr 4];101(2):80–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19141781/>
18. Jassem J, Krzakowski M. Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 4];14(4):171–215. Available from: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/OCP.2018.0027
19. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Apr 4];19(1):77–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406487/>
20. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 Apr 3];71(2):102–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18922700/>
21. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Apr 3];39(13):1485–505. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03399>
22. Nowecki ZI, Jagiełło-Grusfeld A, Pogoda K, Niwińska A, Olszewski WP, Winter P, et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer patients and its impact on surgical treatment and radiotherapy (part 2.). *Nowotwory Journal of Oncology* [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2024 Apr 3];71(2):79–93. Available from: https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2021.0021
23. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2023 Nov 6];384(25):2394–405. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2105215>
24. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2024 Apr 3];384(25):2394–405. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105215>
25. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Apr 3];19(1):27–39. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204517307775/fulltext>
26. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2024 Apr 3];24(7):1037–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505422/>
27. Gallagher KK, Ollila DW. Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Adv Surg* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Apr 3];53:271–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327452/>
28. Grinda T, Rassy E, Pistilli B. Antibody-Drug Conjugate Revolution in Breast Cancer: The Road Ahead. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Apr 5];24(5):442–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36966267/>
29. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. In: IV/III. Warszawa: Państwowy Zakład

- Wydawnictw Lekarskich; 2002. p. 338–43.
30. Irigo M, Coscarelli L, Rancati A. Anatomical basis of pedicles in breast reduction. *Gland Surg* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Apr 4];6(2):154–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497019/>
 31. Diseases of the Breast by Haagensen, Cushman Davis: Good (1971) 2nd. | Better World Books [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: https://www.abebooks.com/servlet/BookDetailsPL?bi=31473590772&searchurl=an%3Dhaagen%26sortby%3D17%26tn%3Ddiseases%2Bof%2Bthe%2Bbreast&cm_sp=snippet_-_srp1_-_title1
 32. Nickell WB, Skelton J. Breast fat and fallacies: More than 100 years of anatomical fantasy. *Journal of Human Lactation* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Oct 17];21(2):126–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886338/>
 33. Komiya T, Ito N, Imai R, Itoh M, Naito M, Matsubayashi J, et al. Anatomy of the Superficial Layer of Superficial Fascia Around the Nipple-Areola Complex. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Apr 4];39(2):209–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-015-0455-2>
 34. Goethals A, Rose J. Mastectomy. *Illustrative Handbook of General Surgery: Second Edition* [Internet]. 2021 Jul 31 [cited 2021 Oct 17];107–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538212/>
 35. Tzeng CWD, Howard JH, Bland KI. Mastectomy. *Breast Surgical Techniques and Interdisciplinary Management* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 6];409–22. Available from: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/mastectomy>
 36. American Society of Breast Surgeons T. Performance and Practice Guidelines for Mastectomy.
 37. HALSTED WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* [Internet]. 1894 Jul [cited 2024 Apr 5];20(5):497–555. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17860107/>
 38. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* [Internet]. 1948 [cited 2024 Apr 5];2(1):7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18863724/>
 39. Dreadin J, Sarode V, Saint-Cyr M, Hynan LS, Rao R. Risk of Residual Breast Tissue after Skin-Sparing Mastectomy. *Breast J* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 Oct 17];18(3):248–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-4741.2012.01234.x>
 40. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, Rageth C, Amann E, Baege A, et al. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin- or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2019 26:5 [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2021 Oct 17];26(5):1254–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07259-1>
 41. Torresan RZ, Dos Santos CC, Brenelli H, Okamura H, Alvarenga M. Residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies [6] [Internet]. Vol. 11, *Breast Journal*. Breast J; 2005 [cited 2021 Oct 17]. p. 374–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16174169/>
 42. Griepsma M, De Roy Van Zuidewijn DBW, Grond AJK, Siesling S, Groen H, De Bock GH. Residual breast tissue after mastectomy: How often and where is it located? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 17];21(4):1260–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366415/>
 43. ACR PRACTICE PARAMETER FOR THE PERFORMANCE OF CONTRAST-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) OF THE BREAST.
 44. Grinstein O, Krug B, Hellmic M, Siedek F, Malter W, Burke C, et al. Residual glandular tissue (RGT) in BRCA1/2 germline mutation carriers with unilateral and bilateral prophylactic mastectomies. *Surg Oncol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Oct 17];29:126–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196476/>

45. Zippel D, Tsehmaster-Abitbol V, Rundstein A, Shalmon A, Zbar A, Nardini G, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants. *Clin Imaging* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Apr 4];39(3):408–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680501/>
46. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Apr 5];7(3):308. Available from: [/pmc/articles/PMC6006018/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060618/)
47. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Apr 5];9(2):183. Available from: [/pmc/articles/PMC4863512/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2683512/)
48. Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* [Internet]. 1962 [cited 2024 Apr 5];30(6):676–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13959443/>
49. Toth BA, Lappert P. Modified Skin Incisions for Mastectomy: The Need for Plastic Surgical Input in Preoperative Planning. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(6):1048–53.
50. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after Breast-Preserving Surgery in Women with Localized Cancer of the Breast. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1993 Jun 3 [cited 2024 Apr 5];328(22):1587–91. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199306033282202>
51. Ustun I, Beksac K, Kandemir O, Berberoglu U. Location and Frequency of Residual Breast Tissue after Mastectomy. *Breast Care* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Oct 17];14(4):212–5. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/494765>
52. Giannotti DG, Hanna SA, Cerri GG, Barbosa Bevilacqua JL. Analysis of Skin Flap Thickness and Residual Breast Tissue After Mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Sep 1;102(1):82–91.
53. Woitek R, Pfeiler G, Farr A, Kapetas P, Furtner J, Bernathova M, et al. MRI-based quantification of residual fibroglandular tissue of the breast after conservative mastectomies. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Oct 17];104:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857853/>
54. Pfeiler G, Farr A, Woitek R, Helbich T, Gschwantler-Kaulich D, Singer CF, et al. Residual breast tissue after mastectomy in non high risk and BRCA mutated patients. https://doi.org/10.1200/jco20153315_suppl1061. 2015 May 20;33(15_suppl):1061–1061.
55. Tewari M, Kumar K, Kumar M, Shukla HS. Residual breast tissue in the skin flaps after Patey mastectomy. *Indian J Med Res* [Internet]. 2004 May;119(5):195–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218982>
56. Dietzel F, Kolberg L, Vesper AS, Hoffmann J, Nestle-Krämling C, Zwiefel K, et al. Factors Influencing Residual Glandular Breast Tissue after Risk-Reducing Mastectomy in Genetically Predisposed Individuals Detected by MRI Mammography. *Cancers* 2023, Vol 15, Page 829 [Internet]. 2023 Jan 29 [cited 2024 Apr 5];15(3):829. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/829/htm>
57. Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D, Lambe M, Hsieh C cheng, Pontén J. Epidemiologic correlates of breast cancer laterality (Sweden). *Cancer Causes Control* [Internet]. 1994 Nov [cited 2024 Apr 5];5(6):510–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827237/>
58. Al Saad S, Al Shenawi H, Almarabheh A, Al Shenawi N, Mohamed AI, Yaghan R. Is laterality in breast Cancer still worth studying? Local experience in Bahrain. *BMC Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 5];22(1):1–12. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-10063-y>
59. Bertozzi S, Londero A Pietro, Seriau L, Passafiume F, Moschella S, Morinelli V, et al. Breast Cancer Oncological Outcomes at an Italian Center Following Nipple-Sparing and Skin-Sparing Mastectomy Techniques. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Apr 5];50(5):94. Available from:

<https://www.imrpress.com/journal/CEOG/50/5/10.31083/j.ceog5005094/htm>

60. Estler A, Zanderigo E, Wessling D, Grözing G, Steinmacher S, Daigeler A, et al. Quantification of Breast Volume According to age and BMI: A Three-Dimensional MRI Analysis of 400 Women. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Apr 5];47(5):1713–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36418548/>
61. Rosenberg SM, Dominici LS, Gelber S, Poorvu PD, Ruddy KJ, Wong JS, et al. Association of Breast Cancer Surgery With Quality of Life and Psychosocial Well-being in Young Breast Cancer Survivors. *JAMA Surg* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Apr 5];155(11):1035–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2770271>
62. Herold N, Hellmich M, Lichtenheldt F, Ataseven B, Hillebrand V, Wappenschmidt B, et al. Satisfaction and Quality of Life of Healthy and Unilateral Diseased BRCA1/2 Pathogenic Variant Carriers after Risk-Reducing Mastectomy and Reconstruction Using the BREAST-Q Questionnaire. *Genes* 2022, Vol 13, Page 1357 [Internet]. 2022 Jul 28 [cited 2024 Apr 5];13(8):1357. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/8/1357/htm>
63. Breast Cancer - Guidelines Detail [Internet]. [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
64. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Apr 5];34(1):33–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36307055/>
65. JNCCN 360 - Breast - SABCS 2023: Impact of Bilateral Mastectomy on Survival Among Patients With *BRCA1*-Mutated Breast Cancer [Internet]. [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://jnccn360.org/breast/news/sabcs-2023-impact-of-bilateral-mastectomy-on-survival-among-patients-with-brca1-mutated-breast-cancer/>
66. Petruolo O, Sevilimedu V, Montagna G, Le T, Morrow M, Barrio A V. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Apr 5];28(1):287–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32514804/>
67. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Apr 5];31(1):61–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912797/>
68. Weiss A, Chu CK, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Garvey PB, et al. Reconstruction in the Metastatic Breast Cancer Patient: Results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Apr 5];25(11):3125–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-018-6693-1>
69. Asaad M, Meaie J, Yonkus J, Hoskin T, Hieken T, Martinez-Jorge J, et al. Breast Reconstruction in the Setting of Stage 4 Breast Cancer: Is It Worthwhile? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Apr 5];27(12):4730–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-020-08879-8>
70. Seki T, Jinno H, Okabayashi K, Murata T, Matsumoto A, Takahashi M, et al. Comparison of oncological safety between nipple sparing mastectomy and total mastectomy using propensity score matching. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 5];97(4):291–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26263938/>
71. Barton FE, English JM, Kingsley WB, Fietz M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1991 [cited 2024 Apr 5];88(3):389–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1871214/>
72. Kaidar-Person O, Boersma LJ, Poortmans P, Sklair-Levy M, Offersen BV, Cardoso MJ, et al. Residual Glandular Breast Tissue After Mastectomy: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Apr 4];27(7):2288–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390098/>

73. Skoglund MA, Andersson MN, Björkgren A, Tolocka E, Sund M, Wiberg R. Inter- and intra-observer agreement on evaluating the presence of residual glandular tissue with magnetic resonance tomography following prophylactic mastectomy. *Acta Radiol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Apr 5];64(1):67–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34851154/>
74. Andersson MN, Sund M, Svensson J, Björkgren A, Wiberg R. Prophylactic mastectomy - Correlation between skin flap thickness and residual glandular tissue evaluated postoperatively by imaging. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Apr 5];75(6):1813–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35177362/>
75. Rocco N, Montagna G, Criscitiello C, Nava MB, Privitera F, Taher W, et al. Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes* 2021, Vol 12, Page 253 [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2024 Apr 5];12(2):253. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/2/253/htm>
76. Zaborowski AM, Roe S, Rothwell J, Evoy D, Geraghty J, McCartan D, et al. A systematic review of oncological outcomes after nipple-sparing mastectomy for breast cancer. *J Surg Oncol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 5];127(3):361–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.27115>
77. Deutschmann C, Singer CF, Gschwantler-Kaulich D, Pfeiler G, Leser C, Baltzer PAT, et al. Residual fibroglandular breast tissue after mastectomy is associated with an increased risk of a local recurrence or a new primary breast cancer". *BMC Cancer* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 5];23(1):1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-10764-y>
78. Skjerven HK, Myklebust EM, Korvald C, Porojnicu AC, Kaaresen R, Hofvind S, et al. Oncological outcomes after simple and skin-sparing mastectomy of ductal carcinoma in situ: A register-based cohort study of 576 Norwegian women. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 5];49(3):575–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509629/>
79. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2024 Apr 5];19(1):77–102. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/1/article-p77.xml>
80. Kanana N, Ben David MA, Nissan N, Yagil Y, Shalmon A, Halshtok O, et al. Post-mastectomy surveillance of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: Outcomes from a specialized clinic for high-risk breast cancer patients. *Breast J* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Apr 5];27(5):441–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbj.14190>
81. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Apr 6];22(11):1292–300. Available from: <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0116>

10 Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka przeprowadzonych mastektomii.....	41
Tabela 2. Dane antropometryczne grupy badanej	42
Tabela 3. Status genetyczny pacjentek z podziałem na grupy poddawane różnym rodzajom mastektomii ($p<0,01$).....	44
Tabela 4. Dane dotyczące leczenia poprzedzającego mastektomię z podziałem na grupy w zależności od typu przeprowadzonego zabiegu mastektomii	45
Tabela 5. Charakterystyka ognisk pierwotnych nowotworów piersi w podziale na rodzaje mastektomii - mastektomie terapeutyczne	46
Tabela 6. Charakterystyka operowanych nowotworów	47
Tabela 7. Charakterystyka operowanych nowotworów - podtypy biologiczne	49
Tabela 8. Charakterystyka doświadczenia chirurgów przeprowadzających mastektomię.....	50
Tabela 9. Pozostawianie tkanki gruczołowej (RBT) w całej grupie badanej oraz po poszczególnych typach zabiegów mastektomii.....	52
Tabela 10. Pozostawianie tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomiach bez jednoczasowej rekonstrukcji (MRM, SM) oraz po mastektomiach z jednoczasową rekonstrukcją (SSM, NSM)....	54
Tabela 11. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w całej grupie badanej	56
Tabela 12. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii radykalnej (MRM).....	57
Tabela 13. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii prostej (SM).....	59
Tabela 14. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii oszczędzającej skórę (SSM).....	60
Tabela 15. Porównanie częstości pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) po mastektomii w zależności od wybranych czynników klinicznych - analiza w podgrupie pacjentek poddanych mastektomii oszczędzającej skórę i kompleks otoczka-brodawka (NSM).....	61

Spis rysunków

Rysunek 1. Budowa gruczołu piersiowego (wykonał M. Napierała)	17
Rysunek 2. Pacjentka po mastektomii prostej (SM)	21
Rysunek 3. Pacjentka po mastektomii z zaoszczędzeniem skóry (SSM)	22
Rysunek 4. Pacjentka po mastektomii z zaoszczędzeniem skóry oraz kompleksu otoczka-brodawka (NSM)	23
Rysunek 5. Obraz tkanki gruczołowej (RBT) - zaznaczona strzałką - widoczny w pobranym wycinku tkankowym z koperty skórnej po zabiegu mastektomii (materiał własny).....	24
Rysunek 6. Tkanka gruczołowa (RBT) widoczna w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI). Dzięki uprzejmości dr hab. n. med. Katarzyny Dobruch-Sobczak.....	25
Rysunek 7. Schemat gruczołu piersiowego z oznaczeniem miejsc pobrania wycinków tkankowych z pozostającej koperty skórnej po mastektomii (wykonał M. Napierała).....	28
Rysunek 8. Kasetki patomorfologiczne ze schematem barwienia wycinków zależnie od miejsca pobrania (fot. M. Napierała). Opis w tekście.....	29
Rysunek 9. Zestaw badawczy (fot. M. Napierała)	30
Rysunek 10. Gotowe bloczki histopatologiczne (fot. M. Napierała)	31
Rysunek 11. Gotowe preparaty histopatologiczne przygotowane do oceny patomorfologicznej (fot. M. Napierała)	32
Rysunek 12. Ten sam preparat, który został przedstawiony na rys. 12 (powiększenie 40x)	33
Rysunek 13. Duże ilości tkanki gruczołowej (RBT). W górnej części zdjęcia tkanka tłuszczowa, obwodowo widoczny barwnik pomarańczowy (powiększenie 4x)	33
Rysunek 14. Tkanka gruczołowa (RBT), widoczny pomarańczowy barwnik (powiększenie 10x) ..	34
Rysunek 15. Duże ilości tkanki gruczołowej (RBT), po stronie prawej czerwony barwnik (powiększenie 20x)	34
Rysunek 16. Atypowa hiperplazja przewodowa (ADH) (powiększenie 40x)	35
Rysunek 17. Atypowa hiperplazja przewodowa - fragment preparatu przedstawionego na rys. 16 (powiększenie 60x)	35
Rysunek 18. Płaska atypia nabłonkowa (FEA) (powiększenie 60x)	36
Rysunek 19. Zeskliwiały zrazik (powiększenie 20x)	36
Rysunek 20. Wykres przedstawiający liczbę pacjentek rekrutowanych do badania w kolejnych miesiącach od maja 2020 r. do lipca 2022 r.	39
Rysunek 21. Liczba pacjentek rekrutowanych do badania, z podziałem na poszczególne typy mastektomii w kolejnych miesiącach od maja 2020 r. do lipca 2022 r. MRM, mastektomia radykalna zmodyfikowana; NSM, mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-	

brodawka; SM, mastektomia prosta; SSM, mastektomia oszczędzająca skórę.....	40
Rysunek 22. Korelacja masy i objętości usuwanych gruczołów piersiowych.....	43
Rysunek 23. Częstość pozostawiania tkanki gruczołowej (RBT) w poszczególnych kwadrantach piersi (KDW, kwadrant dolny wewnętrzny; KDZ, kwadrant dolny zewnętrzny; KGW, kwadrant górny wewnętrzny; KGZ, kwadrant górny zewnętrzny) dla poszczególnych rodzajów mastektomii (MRM, mastektomia radykalna; NSM, mastektomia oszczędzająca skórę i kompleks otoczka-brodawka; SM, mastektomia prosta, SSM, mastektomia oszczędzająca skórę). Kolejne kwadratowe pierścienie diagramu odpowiadają narastającej liczbie lokalizacji, gdzie stwierdzono RBT, w kierunku zewnętrznym.....	53

Załącznik 1. Klasyfikacja BI-RADS zgodnie z American College of Radiology (43).

Kategoria	Charakter zmiany	Zalecane postępowanie	Prawdopodobieństwo złośliwości
0	Ocena niekompletna, konieczna dalsza diagnostyka i/lub porównanie z poprzednimi badaniami	Wykonać dodatkowe badania i/lub porównać z poprzednimi	Nie dotyczy
1	Zmian w piersi nie stwierdzono	Rutynowa mammografia skriningowa	0%
2	Zmiana łagodna	Rutynowa mammografia skriningowa	0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Kontrola za 6 miesięcy	≤2%
4a 4b 4c	Zmiana podejrzana	Konieczna biopsja	>2 i ≤10% >10 i ≤50% >50% i <95%
5	Zmiana złośliwa	Konieczna biopsja	≥95%
6	Zmiana złośliwa zweryfikowana w biopsji	Wycięcie chirurgiczne, wg wskazań	Rak potwierdzony

Załącznik 2. Uproszczona klasyfikacja histologiczna zmian piersi wg Światowej Organizacji Zdrowia

ZMIANY NOWOTWOROWE GRUCZOŁU PIERSIOWEGO		
Nabłonkowe	Inwazyjne	Rak inwazyjny bez specjalnego typu Rak zrazikowy bez specjalnego typu Rak metaplastyczny Rak sitowaty Rak śluzowy
	Rzadkie i typu śliniankowego	Rak sekrecyjny Gruczołakorak groniasty Rak gruczołowo-torbielowaty
	Neuroendokrynne	Guz neuroendokrynnny Rak neuroendokrynnny
	Nabłonkowo-mioepitelialne	Gruczołak pleomorficzny Adenomioepitelioma
	Nieinwazyjne nowotwory zrazikowe	Atypowa hiperplazja zrazikowa Rak zrazikowy in situ Pleomorficzny rak zrazikowy in situ
	Rak przewodowy in situ DCIS	Rak wewnątrzprzewodowy
	Łagodne rozrosta nabłonkowe i	Rozrost przewodowy zwykły

	zmiany prekursorowe	Atypowy rozrost przewodowy
	Gruczolistości i łagodne zmiany szkliwiejące	Gruczolistość szkliwiejąca Gruczolistość apokrynowa Blizna promienista Zmiana złożona szkliwiejąca
	Nowotwory brodawkowate	Brodawczak wewnątrzprzewodowy Otorebkowany rak brodawkowaty Lity rak brodawkowaty
	Gruczolaki	Gruczolak cewkowy Gruczolak laktacyjny
Mezenchymalne	Guzy naczyniowe	Naczyniak Atypowe zmiany naczyniowe Mięsakonaczyniak popromienny Mięsakonaczyniak
	Guzy fibroblastyczne i miofibroblastyczne	Mięśniakowłókniak zarodkowy Guzkowe zapalenie powięzi
	Guzy osłonkowe nerwów obwodowych	Nerwiakowłókniak Nerwiak osłonkowy
	Guzy komórek mięśni gładkich	Mięśniak Mięśniakomięsak gładki
	Guzy adipocytowe	Tłuszczak Tłuszczakomięsak
	Inne guzy mezenchymalne	Rzekomonaczyniakowy rozrost zrębu piersi (PASH)
Włóknisto nabłonkowe	Gruczolakowłókniak Guz liściasty	

Załącznik 3. Skala Blooma-Richardsona w modyfikacji Nottingham (13)

Cecha	Liczba punktów		
	1	2	3
Tworzenie cewek - jaki procent guza jest tworzony przez struktury Cewkowe	>75%	10-75%	<10%
Polimorfizm jądrowy - stopień zmian w kształcie i wielkości jąder komórek nowotworu	jądra komórkowe małe, kształt i wielkość jednorodne	jądra komórkowe średniej wielkości lub duże, w większości tego samego kształtu i rozmiaru	jądra komórkowe duże i różnią się między sobą kształtem i rozmiarem

Indeks mitotyczny - liczba komórek, które znajdują się w fazie podziału mitotycznego	0-7/10 HPF	8-14/10 HPF	>15/10 HPF
Stopień złośliwości	Suma punktów		
Grade 1	3 – 5	Dobrze zróżnicowany	
Grade 2	6 – 7	Średnio zróżnicowany	
Grade 3	8 – 9	Nisko zróżnicowany	

HPF, *high power field* (duże pole widzenia)

Załącznik 4. Charakterystyka podtypów biologicznych raka piersi (16,81)

	Podtyp biologiczny raka piersi				
Receptor	Luminalny A	Luminalny B	Luminalny B HER2(+)	HER2(+) neluminalny	Potrójnie ujemny
ER	+	+	+	-	-
PgR	≥ 20%	+ (<20%)	+	-	-
HER2	-	-	+	+	-
Ki67	<20-29%	>20-29%	Dowolna wartość	Dowolna wartość	Dowolna wartość
Częstość występowania	70%		12%	6%	12%

ER, receptor estrogenowy; HER2, receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; PgR, receptor progesteronowy; Ki67, wskaźnik proliferacji Ki67 (jego ocena polega na określeniu w mikroskopie świetlnym odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciała Ki67).

Załącznik 5. Zgoda komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania

Komisja Bioetyczna
przy Narodowym Instytucie Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ numer 26/2020

"Na podstawie art. 29, ust. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty, ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne, rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018r. (oraz Zarządzenia Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu nr 88/2017 z dnia 14 grudnia 2017 roku i Regulaminu działania komisji"

Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie na posiedzeniu w dniu 21 maja 2020 roku zapoznała się z dokumentami do badania wewnętrznego pt.:

"Ocena doszczętności resekcji tkanki gruczołowej po zabiegach mastektomii - badanie prospektywne na podstawie danych zebranych w ośrodku własnym"

przedstawionym przez: prof. dr hab. n. med. Zbigniewa Noweckiego, Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, 02-781 Warszawa, ul. W.K. Roentgena 5.

Do komisji wpłynęły następujące dokumenty:

- ☒ Wniosek do Komisji Bioetycznej
- ☒ Zgoda Dyrektora na przeprowadzenie badania
- ☒ Zgoda Kierownika kliniki na przeprowadzenie badania
- ☒ Protokół badania
- ☒ Informacje dla Pacjenta
- ☒ Zgoda na wykonanie zabiegu operacyjnego
- ☒ Piśmiennictwo
- ☒ Oświadczenie dotyczące ochrony danych osobowych
- ☒ CV Głównego Badacza

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji oraz w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania Komisja Bioetyczna:

- ☒ podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku.

Powyższa opinia wiąże Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

dr med. Janusz Meder

Warszawa, dnia 21 maja 2020 roku

Jednocześnie przypominamy o obowiązku zgłaszania badania do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych mieszczącej się w Warszawie przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel. 22 49-21-100, fax. 22 49-21-109

Oświadczam, że podczas badania i po jego zakończeniu dostarczę Komisji:

1. wszelkie zmiany w protokole (aneksy) mające wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
2. informacje o wszystkich przypadkach ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE wg GCP), zbiorcze raporty dotyczące wszystkich ciężkich, niespodziewanych działań niepożądanych danego produktu (leku badanego),
3. zawiadomienie o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
4. raport końcowy.

(podpis badacza)



Członkowie Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie biorący udział w posiedzeniu 21 maja 2020 roku

dr med. Janusz Meder – (onkolog kliniczny, radioterapeuta - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie) - przewodniczący
prof. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski – (specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
dr. n. med. Magdalena Knetk-Wróblewska – (onkolog kliniczny - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
prof. dr hab. med. Andrzej Habiór - (specjalista chorób wewnętrznych, gastroenterolog)
dr hab. n. med. Iwona Ługowska - (onkolog kliniczny- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
dr med. Maryna Rubach – (chemioterapeuta - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie) - sekretarz
dr med. Leszek Zajac - (chirurg, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie)
mgr Magdalena Borkowska - (psycholog – MABOR Sp. z o.o. Centrum Psychologiczno-Medyczne w Warszawie)
mgr farm. Ewa Gernak - (farmaceuta)
mgr prawa Adam Twarowski – (prawnik) - zastępca przewodniczącego
ks. dr n. med. Marcin Łyżniak - (biolog, teolog, moralista, kapelan - IłHiT w Warszawie)
dr n. med. Ewelina Bobek - Pstrucha – (onkolog, ginekolog - przedstawiciel Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie)

Warszawa, dnia 21 maja 2020 roku

Opinia KB nr 26/2020

(Komisja Bioetyczna działa zgodnie z zasadami GCP)

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

dr med. Janusz Meder