

INTRAOPERACIJSKA LOKALIZACIJA I KIRURŠKO LIJEČENJE NEPALPABILNIH KARCINOMA DOJKE

Nenad Ili , Josip Banovi , Joško Jurić , Dragan Krnić , Nives Frleta Ili , Vedrana Buljević , Sonja Tanfara, Darko Ili

Karcinom dojke je najčešća maligna bolest ženske populacije i drugi uzrok smrtnosti žena u Europi i Sjedinjenim Državama (1, 2). Približno 50% karcinoma dojke danas se otkriva u fazi nepalpabilnih ili okultnih karcinoma (3). Klinički značaj ovih karcinoma otkriva se u činjenici da su kao mali (pT1a, promjerom ispod 10 mm) tijekom kirurškog zahvata teško detektibilni, tako da je postupak biopsije ovih promjena vrlo je zahtjevan, a nerijetko i neuspješan.

Radikalna mastektomija i radikalna disekcija tkiva pazuha sve su do nedavno bili jedini prihvaćeni na in kirurškog liječenja karcinoma dojke, bilo da se radilo o palpabilnim ili nepalpabilnim karcinomima. Pristup tkivu dojke tada nije ovisio o veličini tumora. Nasuprot ovakvom stavu i zahvaljujući suvremenim medicinskim istraživanjima, zadnjih su godina konzervativni kirurški postupci na dojci i u pazuhu postali standardne procedure za većinu pacijentica, osobito onih s nepalpabilnim karcinomom (4, 5).

U cilju što poštenijeg pristupa prema zdravom tkivu dojke, ali i u cilju simplifikacije postupka i unapređenja uspješnosti biopsije nepalpabilnih lezija dojke, razvijeno je

nekoliko metoda intraoperacijske lokalizacije nepalpabilnih ili okultnih karcinoma dojke.

Otkriva se da će u skorju budućnosti udio nepalpabilnih karcinoma biti značajno veći od današnjih 50%, tako da će metode intraoperacijske lokalizacije biti i odveć značajne nego su danas. Uzroke trenda snažnog porasta udjela nepalpabilnih karcinoma dojke čine unapređenje zdravstvene svijesti ženske populacije (redoviti samopregledi, klinički pregledi liječnika, pregledi ultrazvukom i mamografijom) i napredak medicinske tehnologije koja je sada u mogućnosti prikazati i sasvim male promjene unutar tkiva dojke (ultrazvuk sa color doplerom i elastografijom, kompjuterizirana tomografija ili magnetska rezonanca).

Iako, kirurški gledano, nepalpabilni karcinomi predstavljaju veći problem od palpabilnih, važna je činjenica da su u usporedbi s palpabilnim karcinomima oni najčešće povezani s manjom vjerojatnošću zahvaćanja aksilarnih limfnih čvorova, odnosno nižim stadijima bolesti i boljom prognozom (6).

NEPALPABILNE LEZIJE I METODE LOKALIZACIJE

Procjena kvalitete pojedine metode intraoperacijskog navo enja odre uje se prema nekoliko kriterija:

- *prihvatljivosti metode za pacijenta,*
 - *uspješnosti lokalizacije tumora i*
 - *sigurnosti rubova kirurškog uzorka.*
- Istraživanja pokazuju da pacijenti s adekvatnom udaljenoš u resekcijskih rubova od karcinoma imaju manji rizik lokalnog recidiva u odnosu na one bolesnike kod kojih je potreban zahvat re-ekscizije (7).

Na raspolaganju nam stoje slijede e metode intraoperacijskog navo enja:

- a. **Lokalizacija navo ena žicom (WGL – wire guided biopsy).** WGL predstavlja naj eš e korištenu metodu intraoperacijskog navo enja. Ova se metoda sastoji od svoje predoperacijske i operacijske faze. Predoperacijska faza uklju uje postavljanje jedne ili više žica vodilja u nepalpabilnu leziju, dok operacijska faza uklju uje pra enje postavljenih žica kroz tkivo dojke i eksciziju žicama markiranog tkiva. Procjenjivana sa strane komfora pacijenta, WGL metoda ne predstavlja idealan izbor. Bolnost prilikom instalacije žice pod kontrolom ultrazvuka, mamografa ili magnetske rezonance (MR), mogu nost dislokacije žice tijekom transporta

bolesnika u operacijsku dvoranu i opisane ozbiljne komplikacije uzrokovane neadekvatnom pozicijom žice vodilje (puknu e žice, pneumotoraks, hematoma) su situacije koje prate ovu lokalizacijsku metodu. Postotak re-ekscizije do 33% (8, 9) i postotak potpune ekscizije od 78 – 99% (Tablica 1 A) glavne su osobine ove metode.

- b. **Radionavo ena biopsija (ROLL – radioguided occult lesion localization).** Metoda se tako er sastoji od svoje predoperacijske i operacijske faze. Tijekom predoperacijske faze (od 24h – 2h pred operaciju) se pod kontrolom ultrazvuka ili mamografa u nepalpabilnu leziju instalira koloidni albumin obilježen izotopom radioaktivnog tehnecija 99m). Tijekom operacijske faze posebnom se sondom (intraoperacijska gama sonda) detektira zra enje i tako otkriva pozicija tumora. Prednost ove metode je u tome što se prate i distribuciju radioaktivnosti prema pazuhu na nju može nadovezati biopsija stražarskog limfnog vora (SNB – sentinel node biopsy). Rezultati komparacije ove metode s WGL biopsijom pokazuju kako su metode veoma sli ne po postotku uspješnosti detekcije okultne lezija (10, 11), ali rezultati analiza sigurnosti rubova kirurškog uzorka govore u prilog ove metode (12, 13).

Autor	Godina	N	% potpune ekscizije
Gennari	2000	647	99
Tanis	2001	45	87
Ronka	2004	215	93
Thind	2005	68	84
Van Rijk	2007	293	89
Moreno	2008	61	93
Medina-Franco	2008	50	89
Lavoue	2008	72	85
Van Esser	2008	40	78
Sarlos	2009	100	98

c. **Biopsija navo ena intraoperacijskim ultrazvukom (IUSOLL – intraoperative ultrasound guided).**

Intraoperacijski se direktno koristi UZ sonda koja operatera navodi prema leziji. Ova metoda je po svojim osobinama najbliža idealnoj metodi biopsije nepalpabilnih lezija, a visok postotak identifikacije lezije i visok postotak adekvatnosti rubova resekcije samo potvrđuju tu tvrdnju (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Nedostatak ove metode je što traži operatera koji je educiran u ultrazvučnoj dijagnostici dojke.

d. **Biopsija vo ena tkivnom bojom.** Ova rje e opisivana vrsta biopsije svojim je temeljnim na elima sli na ROLL metodi, ali se kod ove metode, prijeoperacijski ciljano pod kontrolom naj eš e UZ, u traženu leziju ili u njenu okolinu obrizga tkivna boja (naj eš e metilensko modrilo). Ista se tijekom operacijskog zahvata identificira i na taj na in lokalizira suspektna promjena dojke. Prili no je jednostavna metoda, uz napomenu da operacijski zahvat treba uraditi što ranije, jer postoji mogućnost resorpcije tkivne boje. Tako er se može koristiti i kao identifikator stražarskog limfnog vora.

Autor	Godina	N	Identifikacija %	Potpuna ekscizija %
Harlow	1999	65	100	97
Smith	2000	81	100	96
Kaufman	2003	100	100	90
Bennett	2005	103	100	93
Ngo	2007	70	96	94
Haid	2007	299	100	100
Fortunato	2008	77	100	97

IMPLIKACIJE KIRURŠKOG LIJE ENJA

Poštedni kirurški pristup karcinomima dojke inducirao je raspravu o postotku pojavnosti lokalnog recidiva nakon kirurškog liječenja. Brojna istraživanja po tom pitanju kao tri najvažnija faktora pojavnosti lokalnog recidiva navode dob bolesnice, status kirurških rubova i poslijeoperacijsku aplikaciju radioterapije. Prema tim istraživanjima (21, 22, 23, 24) evidentna je korelacija pojavljivanja karcinoma kod žena mlađih od 40 godina s pojavnosti lokalnog recidiva nakon poštjednog kirurškog zahvata. Utjecaj povećanja udaljenosti resekcijskog ruba na pojavu lokalnog recidiva u literaturi nije uniformno opisan, te ga je stoga teško suficijentno analizirati. Ono što se iz literature sigurno može iščitati jest da se uprkos najboljim naporima otprilike do 20% bolesnica, u različitim razdobljima poslijeoperacijskog liječenja, podvrgava postupcima resekcijskog kirurškog zahvata zbog neadekvatnosti kirurških resekcijskih rubova (25).

MODALITETI KIRURŠKOG LIJE ENJA

Iako je poštjedno kirurško liječenje postalo zlatni standard terapije nepalpabilnih karcinoma dojke, mastektomija je i dalje jedna od opcija liječenja ovih malignoma u otprilike 20% slučajeva (26). Najčešći razlog indiciranja mastektomije u ovakvim slučajevima jest dob bolesnice. Mastektomija s poštedom kože (skin sparing mastectomy – SSM) i mastektomija s poštedom kože i bradavice (Nipple sparing mastectomy – NSM)

novije su alternative kirurškog pristupa nepalpabilnim karcinomima dojke. Značajne prednosti ovih metoda u odnosu na kvadrantektomiju su nepostojanje potrebe za postoperacijskim zračenjem i manji postotak lokalnog recidiva. Budući da se radi o nešto kompliciranijim kirurškim zahvatima, argumenti u prilog provedenju kvadrantektomije bili bi kraće trajanje kirurškog zahvata, manji kirurški tim, te niži postotak komplikacija nakon zahvata. Zanimljivo je i to da se provedenju NSM ne savjetuje ukoliko je tumor veći od dva cm, na udaljenosti manjoj od 1 cm od areole ili udaljen manje od 2 cm od bradavice (27). Nadopuna SSM-a i NSM-a intraoperacijskom radioterapijom (ELIOT), kako se prakticira u većim svjetskim centrima (28) dodatan je korak naprijed još boljoj lokalnoj kontroli i konačnom same bolesti. Sve gore opisane metode, uz zadovoljavajuću lokalnu kontrolu bolesti, korak su naprijed i u estetskom aspektu liječenja malignih bolesti dojke. Pri tom je ovdje nužno spomenuti i tzv. onkoplastične kirurške zahvate koji omogućavaju zadovoljavajuću i estetski rezultat prilikom liječenja malignoma dojke u situacijama kada adekvatna lokalna ekscizija tumora ne može biti postignuta bez značajnog utjecaja na estetiku dojke (29, 30, 31).

S kirurškog je aspekta liječenja nepalpabilnih karcinoma dojke vrlo važno spomenuti i biopsiju stržarskog limfnog čvora kao najznačajniji prognostički faktor preživljenja. Metaanaliza od 69 studija pokazala je svega 7% lažno negativnih

rezultata (32), ali i dodatnu potrebu standardiziranja postupka uzorkovanja i analize stražarskog limfnog vora, te analizu utjecaja sve eš e dijagnosticiranih mikrometastaza u stražarskom limfnom voru na preživljenje bolesnica.

Imaju i u vidu enorman javnozdravstveni zna aj karcinoma dojke i njegove nepalpabilne ina ice, ali i na neophodan multidisciplinarni pristup problematici karcinoma dojke, jasno se name e potreba pojednostavljenja i poboljšanja postupka sekundarne prevencije, dijagnostike i lije enja ove bolesti. Budu i ovoj proces obuhva a tijesnu suradnju obiteljskih lije nika, radiologa, citologa, kirurga, onkologa, patologa, psihijatra i drugih, kao jedno od mogu ih rješenja name e se formiranje specijaliziranih odjela za bolesti dojke, na kojima bi bile objedinjene sve navedene discipline. Koraci u ovom smjeru su ve napravljeni u svijetu i Europi, gdje postoji nekoliko bolnica u kojima kao samostalna jedinica funkcionira odjel za bolesti dojke (33, 34).

I mi se zalažemo za osnivanje posebnih jedinica za dojku (Breast unit) ili pak posebnih bolnica za dojku (Breast hospital), kako bi suradnja me u pojedniim lije nicima razli itih specijalnosti koji se bave ovom problematikom bila što vrš a, a lije enje i pra enje bolesnica bilo što jednostavnije i obavljeno na jednom mjestu.

LITERATURA

1. Heron M. Deaths: leading causes for 2004. *Natl Vital stat Rep.* 2007;56:1-95
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:581-92.
3. Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S: Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2002, 9:994-8.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 347:1227-32.
5. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Woolmer N, Wickersham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995, 333:1456-61.
6. Gøtzsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 18:CD001877.
7. Menes TS, Tartter PI, Bleiweiss I, Godbold JH, Seabrook A, Smith SR: The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005, 12:881-5.
8. Rissanen TJ, Mäkäräinen HP, Mattila SI, Karttunen AI, Kiviniemi HO, Kallioinen MJ, Kaarela OI: Wire localized biopsy of breast lesions: a review of 425 cases found in screening or clinical mammography. *Clin Radiol* 1993, 47:14-22.
9. Mokbel K, Ahmed M, Nash A, Sacks N: Re-excision operations in nonpalpable breast cancer. *J Surg Oncol* 1995, 58:225-8.
10. Moreno M, Wiltgen JE, Bodanese B, Schmitt RL, Gutfilen B, da Fonseca LM: Radioguided breast surgery for occult lesion localization – correlation between two methods. *J Exp Clin Cancer Res* 2008, 27:29
11. Medina-Franco H, Abarca-Pérez L, García-Alvarez MN, Ulloa-Gómez JL, Romero-Trejo C, Sepúlveda-Méndez J: Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. *J Surg Oncol* 2008, 97:108-11.
12. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD: Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004, 91:1575-7.
13. Ploeg van der IM, Hobbelink M, Bosch van den MA, Mali WP, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R: 'Radioguided occult lesion localisation' (ROLL) for non-palpable breast lesions: a review of the relevant literature. *Eur J Surg Oncol* 2008, 34:1-5.
14. Harlow SP, Krag DN, Ames SE, Weaver DL: Intraoperative ultrasound localization to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 1999, 189:241-6.

15. Smith LF, Rubio IT, Henry-Tillman R, Korourian S, Klimberg VS: Intraoperative ultrasound-guided breast biopsy. *Am J Surg* 2000, 180:419-23.
16. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman L: Intraoperative ultrasonography guidance is accurate and efficient according to results in 100 breast cancer patients. *Am J Surg* 2003, 186:378-82.
17. Bennet IC, Greenslade J, Chiam H: Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions. *World J Surg* 2005, 29:369-74.
18. Ngô C, Pollet AG, Laperrelle J, Ackerman G, Gomme S, Thibault F, Fourchette V, Salmon RJ: Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:2485-9.
19. Haid A, Knauer M, Dunzinger S, Jasarevic Z, Köberle-Wührer R, Schuster A, Toepfker M, Haid B, Wenzl E, Offner F: Intra-operative sonography: a valuable aid during breast-conserving surgery for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:3090-101.
20. Fortunato L, Penteriani R, Farina M, Vitelli CE, Piro FR: Intraoperative ultrasound is an effective and preferable technique to localize nonpalpable breast tumors. *Eur J Surg Oncol* 2008, 34:1289-92.
21. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, Kusama M, Sano M, Shin E, Suemasu K, Sonoo H, Taguchi T, Nishi T, Nishimura R, Haga S, Mise K, Kinoshita T, Murakami S, Yoshimoto M, Tsukuma H, Inaji H: Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006, 106:35-41.
22. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, Vilcoq JR: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17:719-725.
23. Locker AP, Ellis IO, Morgan DA, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW: Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989, 76:890-894.
24. Jobsen JJ, Palen van der J, Meerwaldt JH: The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001, 37:1820-1827.
25. Jacobs L: Positive Margins: The Challenge Continues for Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2008, 15:1271-1272.
26. Petit JY, Veronesi U, Luini A, Orecchia R, Rey PC, Martella S, Didier F, De Lorenzi F, Rietjens M, Garusi C, Sonzogni A, Galimberti V, Leida E, Lazzari R, Giraldo A: When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *Breast* 2005, 14:527-31.
27. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, Didier F, Martella S, Rietjens M, Garusi C, DeLorenzi F, Gatti G, Leon ME, Casadio C: Nipplesparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 96:47-51.
28. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, Viale G, Luini A, Galimberti V, Bedolis R, Rietjens M, Garusi C, De Lorenzi F, Bosco R, Banconi A, Ivaldi B, Youssef O: Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European Institute on oncology in Milan (IEO). *Breast Cancer Res Treat* 2009, 117:333-8.
29. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, Rey PC, Urban C, De Lorenzi F: Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005, 12:539-45.
30. Fitzal F, Mittlboeck M, Trischler H, Krois W, Nehrer G, Deutinger M, Jakesz R, Gnant M: Breast-conserving therapy for centrally located breast cancer. *Ann Surg* 2008, 247:470-6.
31. Giacalone PL, Roger P, Dubon O, El Gareh N, Rihaoui S, Taourel P, Daurés JP: Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:605-14.
32. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006, 106:4-16.
33. Cataliotti L, Costa A, Daly PA, Fallowfield L, Freilich G, Holmberg L, Piccart M, Velde van de CJ, Veronesi U: Florence Statement on Breast Cancer, 1998 Forging the Way Ahead for More Research on and Better Care in Breast Cancer. *European Journal of Cancer* 1999, 35:14-5.
34. The Hamburg Statement: The partnership driving the European agenda on breast cancer. *European Journal of Cancer* 2004, 40:1810-11.