

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

PIOTR RAK

**WPLYW PRZEBYTEJ CHEMIOTERAPII Z POWODU RAKA
NA BIODEGRADACJĘ KRZEMOWYCH ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH
PO ZABIEGACH REKONSTRUKCJI PIERSI Z UŻYCIEM ENDOPROTEZ**

PRACA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor:

dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz, prof. nadzw. AMG

Praca wykonana w:

Klinice Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik Kliniki:

dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz, prof. nadzw. AMG

GDAŃSK 2008

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	2
1.1 Uwagi ogólne.....	2
1.2 Onkoplastyka piersi.....	4
1.3 Silikonowe implanty piersi.....	5
1.4 Występowanie związków silikonowych i ich biodegradacja.....	8
1.5 Procesy biodegradacji PDMS.....	10
1.6 Interakcja leczenia onkologicznego z biodegradacją PDMS.....	11
2. Cel pracy.....	12
3. Materiał.....	14
4. Metody.....	18
4.1 Metody pobrania, przechowywania i przygotowania materiału do oznaczeń oraz ilościowej oceny wartości PDMS.....	18
4.2 Metody statystyczne.....	25
5. Wyniki.....	25
6. Dyskusja.....	44
7. Wnioski.....	65
8. Skróty.....	65
9. Piśmiennictwo.....	67
10. Streszczenie.....	75
11. Aneks.....	80

1. WSTĘP

1.1. UWAGI OGÓLNE

Zarówno w Polsce, jak i w krajach wysoko rozwiniętych, rak piersi (RP) należy do najczęściej występujących nowotworów. Według Krajowego Rejestru Nowotworów prowadzonego przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w 2004 zarejestrowano 12 049 zachorowań na RP, a standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 40,7 na 100 000 kobiet. RP jest również najczęstszą przyczyną zgonów z powodów zmian nowotworowych u kobiet w Polsce [1]. W ostatnich dekadach nastąpiła znacząca poprawa diagnostyki i leczenia RP, co miało znaczący wpływ na poprawę rokowania. Lepsze rokowanie w RP uzyskano nie tylko dzięki wprowadzeniu nowych generacji cytostatyków, stworzeniu nowych schematów chemioterapii, ale przede wszystkim z powodu możliwości wykrywania RP we wczesnych postaciach klinicznego zaawansowania. Było to możliwe dzięki udoskonaleniu metod diagnostycznych, poprawieniu świadomości kobiet oraz wprowadzeniu populacyjnych programów przesiewowych (PP) zwanych popularnie „skryningiem”. Pod koniec lat 70 PP wprowadzono na szeroką skalę w krajach uprzemysłowionych i bogatych takich jak Holandia, Szwecja, Finlandia oraz Stany Zjednoczone. W wyniku tych programów nastąpiła znacząca poprawa przeżyć wieloletnich i uzyskano obniżenie umieralności w grupie kobiet chorych na RP. Na podstawie metaanalizy opublikowanej w 2000 roku opartej na populacyjnych badaniach epidemiologicznych w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii zaobserwowano stopniowe obniżanie umieralności z powodu RP o 25% w porównaniu z rokiem 1970 [2]. W Polsce od stycznia 2007 roku wprowadzono ogólnopolski program wczesnego wykrywania raka piersi (WWRP), który jest czynnym skryningiem populacyjnym u kobiet w przedziale wiekowym 50-69 lat. Wszystkie zdrowe kobiety, które spełniają kryteria skryningu, otrzymują listowne zaproszenie celem wykonania bezpłatnej mammografii. Wysyłką zaproszeń listownych zajmuje się NFZ. Na obecnym etapie, po pierwszym roku od wprowadzenia WWRP można stwierdzić, że zgłaszalność polskich kobiet nie jest zadowalająca (od 24% do 45%) i średnio wynosi około 32%. Wprowadzono szereg działań mających na celu poprawę zgłaszalności kobiet. Pomimo niedoskonałości WWRP zaobserwowano znaczące zwiększenie odsetka wczesnych postaci RP w grupie chorych poddanych skryningowi oraz zwiększenie odsetka nowotworów wieloogniskowych, wielośrodkowych z komponentą *in situ*. Podobnie jak i w innych krajach, również w Polsce,

możemy zaobserwować stopniowe zwiększanie się liczby zabiegów oszczędzających BCT (z ang.: *Breast Conserving Therapy*) wykonanych u chorych z powodu RP. Ponadto można zauważyć tendencję do poszerzenia wskazań do wykonania zabiegów polegających na całkowitej amputacji gruczołu piersiowego z zaoszczędzeniem skóry z możliwością rekonstrukcji typu SSM (z ang.: *Skin Sparing Mastectomy*) w trybie jednoczasowym - IBR (z ang.: *Immediate Breast Reconstruction*), oraz odroczonym - DBR (z ang.: *Delayed Breast Reconstruction*). Pomimo opóźnienia w stosunku do krajów zachodnich, w ostatnich dziesięcioleciach również w Polsce dzięki wprowadzeniu szeregu nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia RP, można odnotować stopniową poprawę przeżyć odległych. W związku z powyższym możemy założyć, że w Polsce zwiększa się populacja kobiet, które są „wyleczone” z powodu RP i spełniają kryteria kwalifikacji do zabiegów IBR i DBR, w tym z zastosowaniem implantów piersi (IP). Wzrasta świadomość polskich kobiet, obserwujemy upowszechnienie tematu rekonstrukcji piersi w mediach publicznych, jak również mamy do czynienia ze wzrostem zamożności populacji polskiej. Te wszystkie czynniki mogą w perspektywie czasu mieć wpływ na powstanie większej grupy chorych kobiet, które będą planowały rekonstrukcje piersi z udziałem silikonowych IP.

Postęp biologii molekularnej spowodował zidentyfikowanie mutacji grupy genów odpowiedzialnych za rozwój RP. W grupie chorych, które mają obciążony wywiad rodzinny w kierunku RP, istnieje możliwość wykrycia nosicielek mutacji genów BRCA 1, BRCA 2. Na terenie Polski utworzono sieć poradni genetycznych, oraz wypracowano i opatentowano polski test genetyczny BRCA 1, BRCA 2. Grupę kobiet, u których stwierdzono mutację w/w genów należy zaliczyć do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na RP (GWR). Na podstawie piśmiennictwa możemy założyć, że ryzyko rozwoju RP w GWR dochodzi do 85%. Grupa ta wymaga odmiennego postępowania w porównaniu do populacji zdrowych kobiet. W związku z powyższym u kobiet z GWR należy zastosować jedną z metod profilaktycznych: regularna co rok kontrola mammograficzna w pracowniach o wysokim stopniu referencyjności i/lub zastosowanie hormonoterapii, jako chemioprewencji z udziałem Tamoksifenu lub Nolvadeksu. W wyselekcjonowanej grupie chorych z GWR istnieją również wskazania do wykonania zabiegu obustronnej profilaktycznej amputacji piersi (PM). W większości przypadków PM jest wykonywana z zastosowaniem IP [3, 4]. Fakt wzrostu wskazań do PM, może być również powodem w przyszłości do szerszego zastosowania IP w populacji polskich kobiet. Pomimo znaczącego rozkwitu technik rekonstrukcji piersi z udziałem tkanek własnych (TRAM, DIEP itd.) zarówno w postaci płatów uszypułowanych,

wolnych, jak i z dodatkowym „doładowaniem” ukrwienia (z ang.: „*extra charge*”), wyniki wieloletnich obserwacji klinicznych potwierdzają, że zabiegi te związane są ze współistnieniem znacznych powikłań w okresie późnym. W tej grupie chorych dochodzi do osłabienia powłok jamy brzusznej, istnieje tendencja do tworzenia przepuklin, towarzyszą dolegliwości bólowe. Aktywność fizyczna i społeczna tych chorych może być ograniczona, co przekłada się niekorzystnie na ich jakość życia. W wielu ośrodkach światowych aktualnie panuje tendencja do powszechnego stosowania IP w zabiegach rekonstrukcyjnych piersi. Na podstawie obecnej wiedzy możemy więc przewidywać, że nowy kierunek w chirurgii onkologicznej nazywany onkoplastyką piersi będzie połączony z częstszym zastosowaniem IP w zabiegach rekonstrukcyjnych [5].

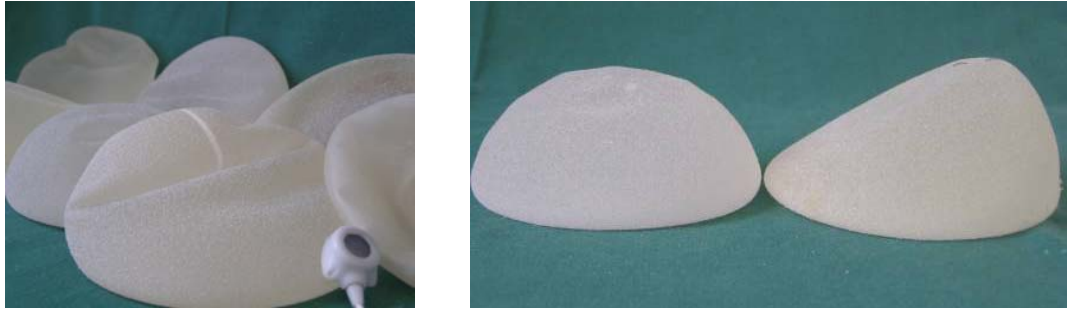
1.2. ONKOPLASTYKA PIERSI

W ostatnich dwóch dziesięcioleciach nastąpił znaczący postęp wiedzy medycznej połączony z przełomem technologicznym, mającym na celu poprawę wyglądu piersi jak również rekonstrukcję piersi u chorych poddanych zabiegom amputacji z powodu raka (ryc. 1).



Rycina 1. Chora po amputacji piersi sposobem Patey’a z widoczną tendencją do obrzęku limfatycznego kończyny górnej prawej

Postęp technologiczny polegał przede wszystkim na stworzeniu nowej generacji IP, które uwzględniają nie tylko nowe kształty, ale również wprowadzają nową jakość materiałów, z których są wyprodukowane. (ryc. 2)



Rycina 2. Nowa generacja implantów piersi: anatomiczne, wypełnione stabilnym żel z teksturowaną powierzchnią powłoki zewnętrznej (po prawej)

Postęp w rozwoju chirurgii onkologicznej, plastycznej i mikrochirurgii, oraz zastosowania nowej generacji koagulacji i noży chirurgicznych, spowodował, że obecnie onkoplastyka piersi została wzbogacona o nowe typy zabiegów odtwórczych. Ze względu na stały postęp i nowe możliwości leczenia chorych, u których istnieją wskazania do wykonania zabiegów onkoplastycznych, należy kierować do wyselekcjonowanych ośrodków chirurgicznych specjalizujących się w danej dziedzinie. W wielu krajach Europy, między innymi w Anglii, Holandii, Niemczech, we Włoszech, powołano nową specjalizację - chirurgia piersi (z ang.: *Breast Surgery*). Chirurg zajmujący się leczeniem chorób piersi w tym RP powinien posiadać w swoim arsenale pełny zakres zabiegów operacyjnych z dziedziny zarówno technik resekujących oraz rekonstrukcyjnych w tym IBR, DBR, SSM, NSM (z ang.: *Nipple Sparing Mastectomy*), PM. Większość z tych zabiegów jest wykonywana z zastosowaniem IP [5].

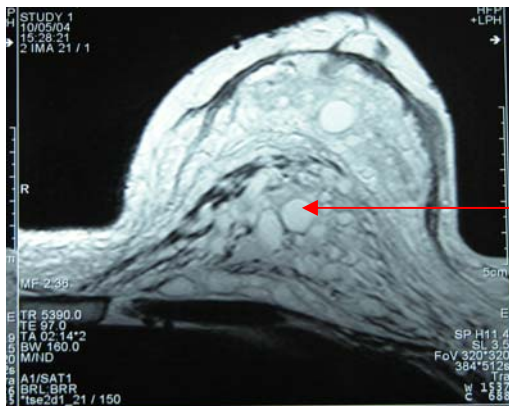
1.3. SILIKONOWE IMPLANTY PIERSI

Prekursorem chirurgii rekonstrukcyjnej piersi był Vincent Czerny, który w 1895 roku w miejsce ubytku po częściowym wycięciu gruczołu wszczepił tłuszczak pobrany z okolicy grzbietu [6]. W 1889 roku Bersuny w tym celu zastosował wstrzykiwanie parafiny, co skończyło się dramatycznymi powikłaniami dla chorej. W pierwszej połowie XX wieku do rekonstrukcji piersi wykorzystano wiele sztucznych materiałów: kule szklane, kość słoniowa, kauczuk, bycze chrząstki, polietylen oraz środki chemiczne: Ivalon, Ethernon, Polystan itd. [7]. Berton w 1945 roku i Maliniac w 1950 roku opisali technikę przesunięcia płata z klatki piersiowej celem powiększenia piersi. Lata 50-60 ubiegłego stulecia to era płynnego silikonu, który wstrzykiwano do gruczołu. Zabiegi te były wiązane z dużą ilością

powikłań pod postacią torbieli, stwardnienia, ropni, deformacji i powstania RP. W dużej części przypadków nawet po 30 latach od wstrzykiwania chore te zostały poddane zabiegom amputacji piersi [8]. (ryc. 3)



Torbiele wypełnione silikonem w gruczole



Zbiorniki otorbionego płynnego silikonu w miejscu pierwszej iniekcji do mięśnia piersiowego większego



Widok chorej w 2 dobie po zabiegu PM

Rycina 3. Chora L.G. lat 36, u której przed 12 laty wstrzyknięto płynny silikon w celach estetycznych. Rycina przedstawia zdjęcia rezonansu magnetycznego, gdzie występują torbiele zarówno w gruczole jak i w mięśniu piersiowym większym. Obraz mammograficzny oceniono, jako BIRADS 4; w USG zmiany podejrzane w kierunku RP; w BAC (biopsji aspiracyjnej ciękoigłowej) – *cellulae neoplasmatica*. Chora została zakwalifikowana do PM z wykorzystaniem IP

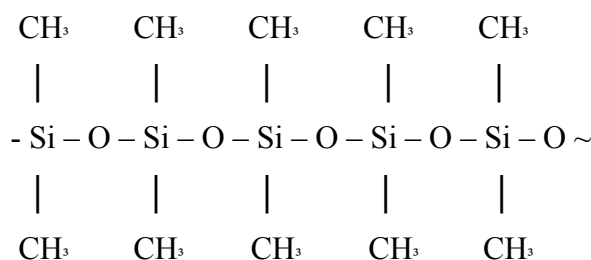
Od lat 90 ubiegłego wieku IP są coraz częściej stosowane. Edeny podaje, że w 1983 roku na świecie zaledwie u 3% kobiet zastosowano IP do rekonstrukcji piersi po amputacji z powodu RP, podczas gdy w 1992 roku odsetek ten zwiększył się do 25% [9]. W tym okresie rozpoczęto wykonywanie SSM z rekonstrukcją piersi za pomocą IP [10]. Pod koniec lat 90 ubiegłego wieku zaobserwowano malejącą tendencję stosowania IP w zabiegach rekonstrukcyjnych, na korzyść technik opartych na tkankach własnych [11]. Szacuje się, że do 1990 roku około 1000 000 kobiet na całym świecie miała wszczepione IP. Tylko w 2000 roku w Stanach Zjednoczonych 203 310 kobiet miało wszczepione IP ze względów estetycznych i około 82 975 kobiet celem rekonstrukcji piersi [11, 12]. Zgodnie z doniesieniami *ASAPS* (z ang: *American Society for Aesthetic Plastic Surgery*), powiększenie piersi za pomocą IP jest najczęstszym zabiegiem estetycznym wykonywanym na terenie Stanów Zjednoczonych. W 2006 roku wykonano 329 000 zabiegów ze wszczepieniem IP [13]. Również w Polsce wzrasta liczba zabiegów estetycznych i rekonstrukcyjnych piersi za pomocą IP. Wzrost zapotrzebowania na IP jak również duża konkurencja wśród producentów, spowodowały rozwój technologiczny w produkcji materiałów, z których są zbudowane IP. Najnowsze generacji IP – to implanty anatomiczne, zbudowane z żelu o wysokiej spoistości, który ma powłokę o nierównej, chropowatej (teksturowanej) powierzchni. (ryc. 2).

Zastosowanie IP o kształcie anatomicznym wymagało wprowadzenia nowych technik operacyjnych. Podczas tych zabiegów należy bardzo precyzyjnie dokonać wielu obliczeń antropometrycznych, dobrać odpowiedni implant oraz zaplanować dostęp operacyjny. W związku z tak powszechnym zastosowaniem silikonowych IP rozpoczęto wiele naukowych dyskusji i opracowań na temat efektów ubocznych zastosowania siloksanów, z których zbudowano IP. Instytucja, która została powołana w Stanach Zjednoczonych Ameryki do spraw kontroli jakości produktów spożywczych i leków pod nazwą *Food and Drug Administration* (FDA) wielokrotnie zajmowała stanowisko i udzielała rekomendacji czy stosowanie IP silikonowych jest bezpieczne i regulowała ich stosowanie na terenie Stanów Zjednoczonych. Decyzje FDA powszechnie zaczęto przyjmować jako decyzje obowiązującą na terenie innych krajów (w tym Europa i Polska). W 1992 FDA zajęło swoje stanowisko odnośnie zastosowania silikonowych IP [14]. Podjęto wtedy decyzję o stosowaniu silikonowych IP jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. W listopadzie 2006 FDA zmieniło swoje stanowisko i ograniczyło wskazania do stosowania

IP pod pewnymi warunkami: kobiety powyżej 22 lat mogą być poddane zabiegowi wszczepienia IP; stosowanie IP powinno pochodzić od dwóch producentów: *Allergan Corp. (Inamed Corp.)* oraz *Mentor Corp.*; dalsze stosowanie IP powinno być połączone z badaniami nad PDMS, oraz obserwacją odpowiedzi ustroju na materiał silikonowy, z którego są zbudowane [15]. Rekomendacje FDA z 2006 roku nie są więc ostateczne i sugerują konieczność kontynuowania dalszych badań klinicznych oraz monitorowania efektów ubocznych wszczepienia silikonowych IP u kobiet.

1.4. WYSTĘPOWANIE ZWIĄZKÓW SILIKONOWYCH I ICH BIODEGRADACJA

Krzem jest pierwiastkiem półmetalicznym umiejscowionym w tablicy okresowej pierwiastków w tej samej grupie, co węgiel. Taki pierwiastek nie występuje w przyrodzie w czystej formie. Przykładem zastosowania w życiu codziennym krzemu są mikroprocesory komputerowe. Krzemionka (SiO₂) jest najbardziej rozpowszechnioną substancją na ziemi. Jest to podstawowy składnik skał. Morski piasek jest postacią praktycznie czystej krystalicznej krzemionki (kwarc). W najczystszej formie ma postać szlachetnego kamienia o różowej barwie lub, w mniejszym stopniu czystości występuje w postaci ametystu, agatu, krzemienia. Pomimo tego, że ekspozycja człowieka na krystaliczną krzemionkę jest powszechna i nie powoduje szkodliwych efektów, wszystkie tkanki, a szczególnie tkanka płucna, są narażone na toksyczne oddziaływanie pyłu krzemionkowego, czego efektem są stany zapalne [16]. Związkami krzemoorganicznymi nazywamy substancje, których cząsteczki zawierają wiązania chemiczne pomiędzy atomami krzemu i węgla. Silikon należy do dużej rodziny organicznych związków polimerowych zawierających w łańcuchu naprzemiennie atomy Si i O. Zazwyczaj każdy atom krzemu w łańcuchu ma 2 podstawniki metylowe (CH₃-) i taki produkt nazywa się polidimetylosiloksan (PDMS).



Rycina 4. Budowa chemiczna PDMS

Tylda „~” na końcu łańcucha (ryc. 4) oznacza powtarzalność sekwencji, która zazwyczaj liczy od stu do tysiąca wiązań międzyatomowych (-O-Si-O-). Właściwości związków PDMS zmieniają się w zależności od ilości wiązań międzyatomowych. Lepkość takich związków jest określana w milionach centostoksów. Heksametylosiloksan ma lepkość 0,65 centistok [cS], jest lżejszy od wody (1,0 cS) i wchłania się z przewodu pokarmowego. Jeśli związki zawierają ok. 3 000 wiązań -O-Si-O- są relatywnie biologicznie obojętne i stabilne [17]. Najważniejsze związki krzemoorganiczne ze względu na podstawniki atomu krzemu przedstawiono w tab. 1.

Tabela 1. Zestawienie grup związków krzemoorganicznych i ich krótka charakterystyka chemiczna ze względu na podstawniki atomu krzemu

Wzór związków krzemoorganicznych	Opis i charakterystyka
R_nSiH_{4-n}	Silany , gdzie R oznacza grupę alkilową lub arylową.
R_nSiX_{4-n}	Chlorowcosilany w tym halogenoalkilosilany , halogenoarylosilany , gdzie R oznacza grupę alkilową lub arylową, X- atom chlorowca. Pod wpływem hydrolizy tych związków powstają silanole
R_3SiOH	Silanole , które w obecności kwasów lub zasad ulegają kondensacji tworząc siloksany. Produkty kondensacji silanoli o większej masie cząsteczkowej to polimery silikonowe - silikony
$R_2Si(OH)_2$	Silanodiole
$RSi(OH)_3$	Silanotriole , gdzie R oznacza grupę alkilową lub arylową
$R_nSi(OR)_{4-n}$	Siloksany - alkoksylsiloksany i aryloksylsiloksany, gdzie R oznacza grupę
R_3SiNH_2	Sililoaminy (silazany), gdzie R oznacza grupę alkilową lub arylową
$R-C(O)O-SiR_3$	Estry sililowe , gdzie R oznacza grupę alkilową lub arylową

Potoczna nazwa „silikony” powstała, ponieważ siloksanom dawniej przepisywano strukturę analogiczną do budowy ketonów, czyli Si=O. Strukturę polimerów silikonowych opisuje powtarzająca się grupa $-[R_2Si-O]-$ z podstawnikami, najczęściej organicznymi, przy atomie krzemu. Podstawnik R w tym zapisie może oznaczać grupę metylową, etylową, propylową, fenylową lub inną. W zależności od wielkości cząsteczki oraz kształtu szkieletu (liniowy, rozgałęziony, usieciowany) silikony są cieczami o różnej lepkości, żywicami o różnej konsystencji lub elastomerami [18, 19]. Przedmiotem najczęstszego zainteresowania są te PDMS, które występują w postaci liniowej (są to tzw. oleje metylosilikonowe)

lub cyklicznej. Prawdłowo, związki, które nazywamy „silikonami” powinny być nazywane „siloksanami”, jako związki organiczne, krzemowe z grupy PDMS. Występujący PDMS jako dodatek do żywności uzyskał międzynarodowy kod „E-900”. PDMS mogą być stosowane w różnych postaciach: ciecz, zawiesina i emulsja. E-900 ma szereg innych nazw handlowych: Simethicone, Dimethicone [20]. Silikony są stosowane nie tylko w życiu codziennym człowieka, ale również w medycynie, farmacji, biotechnologii. Używane są ponadto w kosmetykach, jako dodatki do żywności, środki do pokrycia wewnętrznych powierzchni medycznych urządzeń jednorazowych jak wenflony, strzykawki, cewniki, itp. Ponieważ związki silikonowe mają tak powszechne zastosowanie i organizm ludzki jest narażony na stałą ich ekspozycję, konieczne jest rozważenie: jakie ujemne efekty powodują te związki i ich produkty degradacji? Czy związki te mają wpływ na zdrowie człowieka? Ponadto, konieczne jest opracowanie metod analitycznych, za pomocą których będzie możliwa kontrola zawartości tych substancji w preparatach farmakologicznych, żywności i w próbkach biologicznych. Pod określeniem próbki biologicznej rozumiemy zawartość związków silikonowych w poszczególnych tkankach lub płynach fizjologicznych organizmów żywych.

1.5. PROCESY BIODEGRADACJI PDMS

Mimo, że w klasycznych badaniach toksykologicznych PDMS wydają się całkowicie bezpieczne, to po przeprowadzeniu bardziej zaawansowanych badań, pojawiają się wątpliwości, co do wpływu produktów ich biodegradacji na organizm człowieka. Zwłaszcza molekularne konsekwencje biodegradacji siloksanów stały się tematem wielu dyskusji. W organizmie człowieka PDMS powinny ulec całkowitej biodegradacji. Niestety w trakcie biodegradacji PDMS mogą też tworzyć szkodliwe i mało zidentyfikowane produkty „uboczne”. Pierwsze doniesienia o biodegradacji wiązań Si-O-Si opublikowane zostało przez Fessendena i Ahlforsa [21]. Autorzy pracy przeprowadzali pierwsze badania biodegradacji polisiloksanów w organizmach szczurów. Zwierzętom doświadczalnym wstrzykiwano w uda dwukrotnie, w odstępach dwutygodniowych wodną emulsję polisiloksanów, a następnie po upływie trzech tygodni analizowano metodą ^{29}Si NMR ekstrakty uzyskane z węzłów chłonnych. Stwierdzono fakt biodegradacji wiązań Si-O-Si zarówno *in vitro* jak i *in vivo* [21]. Proces biodegradacji zachodzi najczęściej w trakcie reakcji enzymatycznych. Bakterie, grzyby, algi i drożdże są głównymi mikroorganizmami aktywnymi w procesie biodegradacji.

Mikroorganizmy te są zdolne do wydzielania do środowiska czynników aktywnych biologicznie, jak enzymy, kwasy organiczne itd., które bezpośrednio powodują proces biodegradacji. Pierwszym etapem procesu jest zjawisko adhezji mikroorganizmów na powierzchni polimeru. Kolejnym etapem jest uruchomienie skomplikowanego procesu interakcji produktów metabolizmu (np. komórki bakteryjnej) z podłożem [22]. W formie uproszczonej proces biodegradacji przedstawiono w załączniku 7. PDMS jest znacznie słabiej podatny na proces degradacji mikrobiologicznej w porównaniu z jego rozpuszczalnymi pochodnymi. Ze względu na wielkocząsteczkowy charakter, PDMS nie przechodzi przez błony biologiczne. Tworząc hydrofobową powierzchnię z grup metylowych wzdłuż łańcucha, efektywnie chroni wiązanie tlen-krzem przed atakiem hydrolitycznym. Hydroliza enzymatyczna tych wiązań przebiega bardzo opornie. Klasyczna biodegradacja wewnątrzkomórkowa PDMS jest mało prawdopodobna. Podczas biodegradacji polimerów krzemooorganicznych w pierwszej kolejności następuje rozrywanie łańcucha polimeru przez mikroorganizmy lub ich enzymy, w wyniku którego powstają w miejscach rozerwania łańcucha produkty reakcji w postaci grup silanolowych [23, 24].

1.6. INTERAKCJA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO Z BIODEGRADACJĄ PDMS

Współczesne leczenie RP opiera się na skojarzonym i wielodyscyplinarnym postępowaniu. Oprócz leczenia chirurgicznego, które jest integralną formą leczenia RP, u większości chorych istnieją wskazania do leczenia uzupełniającego w postaci chemio-, radio- lub hormonoterapii. W świetle nowych wskazań do leczenia uzupełniającego wg ASCO (z ang. - *American Society of Clinical Oncology*) z 2008 roku, prawie 90% kobiet chorych na RP ma wskazanie do zastosowania różnych form leczenia uzupełniającego. Ponadto możemy założyć, że około 80% chorych na RP będzie otrzymywało chemioterapię (CH). Ta forma leczenia systemowego ma istotny wpływ na poprawę wyników odległych. Również w Polsce, zgodnie z trendami panującymi na świecie, obserwujemy wzrost wskazań do stosowania CH uzupełniającej. Ponieważ na świecie jak i w Polsce wzrasta liczba chorych, które miały wykonane zabiegi rekonstrukcyjne z zastosowaniem IP musimy założyć, że zgodnie z coraz powszechniejszym zastosowaniem CH znakomita większość tych chorych będzie otrzymywała różne schematy chemioterapii. CH będzie stosowana nie tylko w formie leczenia uzupełniającego, jako leczenie pierwszego rzutu, ale również w przypadku wznowy RP w postaci drugiego lub trzeciego rzutu. Istnieje za tym zasadne

pytanie, czy CH, która jest integralną częścią leczenia onkologicznego może mieć wpływ na proces biodegradacji związków silikonowych. Podczas CH układ opornościowy człowieka jest znacząco osłabiony – dochodzi do depresji szpiku, układu krwiotwórczego, zaburzenia funkcji wątroby i układu moczowego. Te wymienione elementy mogą mieć wpływ hipotetycznie na biodegradację związków PDMS w organizmie chorej, nie tylko podczas CH, ale i w okresie późniejszym.

Stały kontakt organizmu ze związkami silikonowymi powoduje, że we krwi istnieje duże prawdopodobieństwo wykrycia śladowych ilości PDMS albo produktów ich biodegradacji. Określenie wartości referencyjnych poziomu PDMS we krwi stanowi poważny problem pod względem metodycznym jak i analitycznym. Według niektórych autorów wartości krzemu we krwi wahają się w bardzo dużych zakresach – od 0 do 6,24 $\mu\text{g/ml}$ [25, 26, 27, 28, 29]. Możemy również przyjąć, że we wszystkich tkankach organizmu ludzkiego, w tym również w gruczole piersiowym istnieją jakieś hipotetyczne, małe wartości krzemu, silikonu i produkty ich degradacji. W badaniach na autopsyjnym materiale uzyskanym od kobiet z i bez IP silikonowych wartości związków organicznego silikonu wahają się w przedziale od 2,00 ng/g do 9,46 $\mu\text{g/g}$ tkanki gruczołowej ekstrahowanej heptanem. W tych badaniach u większości kobiet z IP stwierdzono co najmniej 1 zmieniony węzeł chłonny zawierający silikon zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowo [24, 29]. Wiele autorów zakłada, że zarówno we krwi jak i również w poszczególnych narządach organizmu ludzkiego znajdują się stałe szczątkowe ilości związków silikonowych i nie dochodzi do uruchomienia mechanizmów patologicznych [27, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

Wielu autorów badających biodegradację związków silikonowych, przypisuje im zdolność do stymulacji wielu schorzeń przewlekłych z grupy chorób autoimmunowych, które wyodrębniono, jako schorzenie *Silicon Related Disorders* (SRD) [37].

Sklasyfikowano trzy rodzaje zaburzeń immunologicznych u osób z IP:

1. Bezpośrednia odpowiedź immunologiczna przeciwko wszczepionemu materiałowi silikonowemu [38].
2. Niespecyficzne reakcje takie jak zaburzenia w odporności komórkowej, eosinofilia, hipergammaglobulinemia [22, 38].
3. Nieprawidłowa odpowiedź na własne składniki organizmu [38].

Na podstawie dużych metaanaliz materiału klinicznego wykonanych w Danii i Australii nie potwierdzono, aby wszczepione u kobiet IP były powodem powstania chorób z grupy *Connective Tissue Disorders* (CTD), do których należą: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), sklerodermia, toczeń układowy, zespół Sjögren'a, adenopatię węzłów chłonnych, ostry i przewlekły ból piersi i przedniej ściany klatki piersiowej, zespół przewlekłego zmęczenia [37, 39, 40, 41]. Te badania dotyczyły jednak kobiet, u których wszczepiono IP z powodów estetycznych i nie uwzględniały chorych po przebytej CH z powodu RP.

Niektóre autorzy całkowicie negują niekorzystny wpływ silikonów na układ immunologiczny człowieka [39, 42]. Ponieważ związki silikonowe blokują fibrynogen mogą mieć niekorzystny wpływ na krzepnięcie krwi oraz uruchamiać kaskadę zjawisk prowadzących do immunoagresji [43].

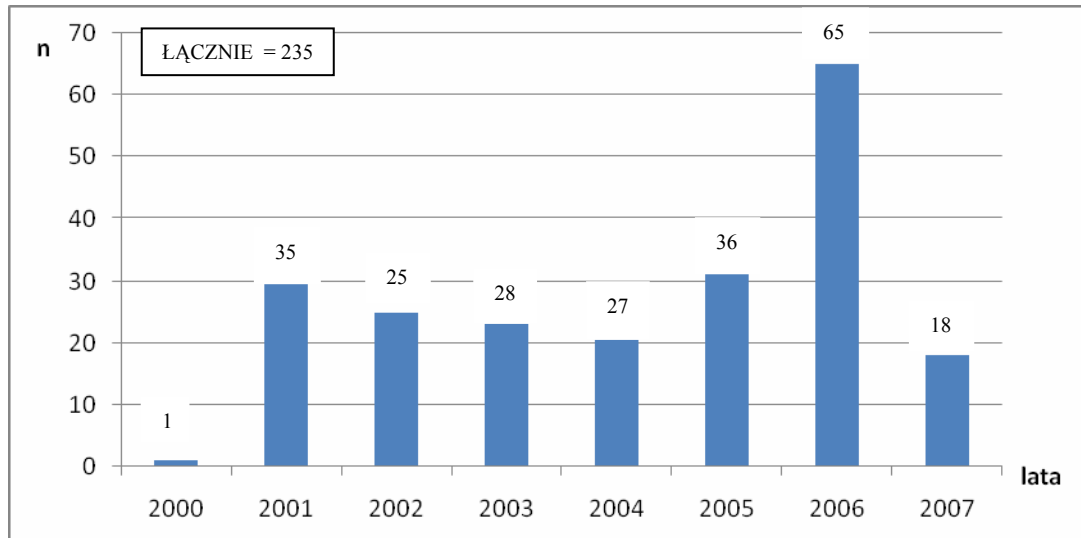
2. CELE PRACY

1. Opracowanie własnej metody pobierania, przechowywania i przygotowywania krwi oraz tkanek otaczających implanty silikonowe, celem oznaczenia wartości krzemowych związków organicznych (PDMS)
2. Wpływ czynników histo-klinicznych na biodegradację związków PDMS
3. Czy chemioterapia u chorych na raka piersi po zabiegach rekonstrukcji z zastosowaniem implantów silikonowych może mieć wpływ na biodegradację związków PDMS?

3. MATERIAŁ

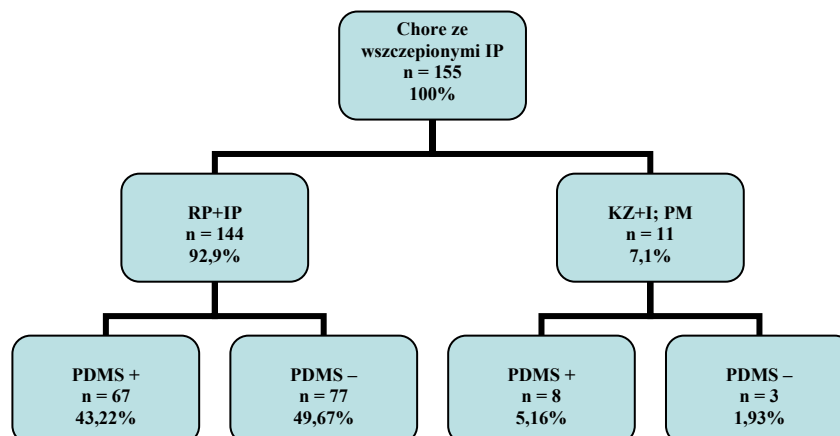
Materiał stanowi grupa 235 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku od listopada 2000 do lipca 2007. W ryc. 5 przedstawiono zestawienie ogólnej liczby chorych w poszczególnych latach, u których wykonywano oznaczenia związków PDMS. Średnio rocznie poddano badaniom 29,4 chore. Jedynie w roku 2006 takich chorych było dwukrotnie więcej.

Rycina 5. Zestawienie ogólnej liczby chorych, u których dokonano oznaczenia poziomów związków PDMS w poszczególnych latach



W całej analizowanej grupie, 155 chore miały wszczepione IP, co stanowi 65,9%. Grupa ze wszczepionymi IP składa się z chorych na RP (RP+IP) - 144 chorych (92,9%) oraz 11 (7,1%) chorych należących do grupy kobiet zdrowych z IP wszczepionymi ze wskazań estetycznych (KZ+IP) – 5 (3,2%) oraz 6 (3,8%) chorych poddanych profilaktycznej mastektomii (PM). Chore z grupy KZ+IP połączono z grupą PM, co wynosi 11(7,1%). Na ryc. 6 przedstawiono zestawienie chorych ze wszczepionymi IP.

Rycina 6. Zestawienie chorych ze wszczepionymi IP z podziałem na podgrupy z podwyższonymi i normalnymi wartościami związków PDMS



Grupę kontrolną (KONTR) stanowiły chore, które nigdy nie miały w wywiadzie wszczepionego IP. Najczęściej były to zabiegi wykonane z powodów zmian łagodnych gruczołu piersiowego (GP) (35 chorych, 43,75%) lub w przypadku zmiany nowotworowej

złośliwej jako zabieg oszczędzający pierś (BCT) – (15 chorych, 18,75%), innych zabiegów (14 chore, 17,5%) oraz amputacji piersi zmodyfikowanej wg. Patey’a (16 chorych, 20%).

W tab. 2 zestawiono chorych, u których wykonano oznaczenie PDMS z podziałem na 3 podgrupy: chore na raka piersi i implantami (RP+IP); kobiety zdrowe z IP i po PM (KZ+IP; PM); chore bez implantu (KONTR) w poszczególnych latach trwania badania.

Tabela 2. Zestawienie chorych, u których wykonano oznaczenie PDMS z podziałem na 3 podgrupy: chore na RP i IP (RP+IP); kobiety zdrowe i IP (KZ+IP; PM); chore bez IP (KONTR) w poszczególnych latach trwania badania

Lata	n (%)	RP+IP	KZ+IP; PM	KONTR
2000	1 (0,4)	1	0	0
2001	35 (14,9)	30	1	4
2002	25 (10,6)	22	2	1
2003	28 (11,9)	22	2	4
2004	27 (11,5)	15	0	12
2005	36 (15,3)	15	3	18
2006	65 (27,7)	25	2	38
2007	18 (7,7)	11	1	6
ŁĄCZNIE	235 (100)	144 (92,9%)	11 (7,1%)	80 (34,0%)

Materiał do oznaczenia PDMS pobierano w 3 postaciach. W tab. 3 przedstawiono ogólną liczbę chorych w poszczególnych latach z podziałem na rodzaj pobranego materiału. Ogółem pobrano 183 próbki tkanek wokół IP (48,9%); 171 (45,7%) próbek krwi, oraz 20 próbek z płynem wokół IP (5,4%). Łączna liczba pobranego materiału jest większa od ilości chorych, ponieważ u każdej chorej pobierano różną ilość próbek w zależności od rodzaju patologii, wykonywanego zabiegu oraz ilości wszczepionych IP. W niektórych przypadkach jedna chora miała pobierany materiał biologiczny kilka razy w odstępach czasowych podczas kilkokrotnych hospitalizacji.

Tabela 3. Zestawienie ogólnej liczby badań PDMS z podziałem na rodzaj materiału, jaki uzyskano od 235 chorych w Klinice Chirurgii Plastycznej AM w Gdańsku

Lata	Liczba chorych (n)	Rodzaj pobranego materiału (n)			Liczba badań PDMS (n)
		Tkanki wokół IP	Krew	Płyn z otoczenia IP	
2000	1	1	1	0	2
2001	35	30	29	7	66
2002	25	24	15	1	40
2003	28	24	22	3	49
2004	26	14	17	1	32
2005	37	28	25	1	54
2006	65	48	47	4	99
2007	18	14	15	3	32
ŁĄCZNIE	235	183 (48,9%)	171 (45,7%)	20 (5,4%)	374 (100%)

W tab. 4 (pozycje 1; 2; 3; 4; 5; 6) przedstawiono charakterystykę kliniczną chorych poddanych oznaczeniom PDMS. Wiek chorych wahał się ogółem od 18 do 77 roku życia, mediana 48,0 lat (pozycja 1). W przypadku grupy z IP mediana wieku wynosiła 48,0 lat (19-73 lat) (pozycja 3). W grupie KONTR mediana wynosiła 51,0 lat (23-77 lat) (pozycja 5). W przypadku BMI mediana ogółu chorych wynosiła 24,5 (16,7-31,2) (pozycja 2); chorych z IP 24,3 (18,3-30,9) (pozycja 4); KONTR- 26,3 (16,7-31,3) (pozycja 6). Z powyższych analiz widać, że grupy pod względem wiekowym i BMI były porównywalne statystycznie.

W pozycji 7 tab. 4 przedstawiono zestawienie 144 chorych z podziałem w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania RP opartego na TNM. Ogólnie stwierdzono I stopień zaawansowania klinicznego u 37 chorych (25,7%); II stopień u 101 chorych (70,1%); III stopień w przypadku 6 chorych (4,2%). Rozkład przypadków według stopni klinicznego zaawansowania RP umożliwił dalszą analizę statystyczną. W pozycji 8 tab. 4 zestawiono 155 chorych ze wszczepionymi IP; z uwzględnieniem pojemności IP w ml. Do najbardziej licznej grupy należały chore posiadające IP o pojemności powyżej 400 ml – 79 (51,3%); IP o pojemności 300-399 ml – 32 (21,1%); 200-299 ml – 41 chorych (27,6). W pozycji 9 tab. 4 zestawiono 155 chorych ze wszczepionymi IP (RP+IP; KZ+IP; PM) według długości przebywania IP w ustroju chorych. Wartości podano w miesiącach i wynoszą: < 6 – 39 chorych (25%); 6-12 – 32 chorych (20,9%); > 12 – 84 chorych (54,1%). W pozycji 10 tab. 4 przedstawiono charakterystykę chorych z grupy RP+IP w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia uzupełniającego. W grupie 144 chorych uzupełniającą chemioterapię (CH) otrzymało 73 chorych (50,7%); radioterapię (RtgT) 22 chorych (15,3%); hormonoterapię (H) 37 chorych (25,7%). Uwzględniono fakt współistnienia skojarzonego

leczenia: CH+RtgT 18 chorych (12,5%); CH+H 21 chorych (14,6%); RtgT+H 7 chorych (4,9%); CH+RtgT+H 6 chorych (4,2%).

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna chorych, u których wykonano oznaczenia PDMS (opis w tekście)

		średnio	OS	Max	Min	Mediana
1	Wiek ogółu chorych	47,2	10,3	77	19	48,0
2	BMI ogółu chorych	24,5	3,3	31,2	16,7	24,5
3	Wiek chorych z IP	46,6	10,1	73	19	48,0
4	BMI chorych z IP	24,2	2,9	30,9	18,3	24,2
5	Wiek KONTR	50,1	11,3	77	23	51,0
6	BMI KONTR	25,3	4,4	31,3	16,7	26,3

7	RP+I n = 144	Stopień zaawansowania RP		
		I	II	III
		37/25,7%	101/70,1%	6/4,2%

8	RP+IP; KZ+IP PM n = 155	Pojemność IP (ml)		
		200 – 299	300 - 399	>400
		42 / 27,6%	33 / 21,1%	80 / 51,3%

9	RP+IP; KZ+IP PM n = 155	Okres wszczepienia IP (miesiące)		
		< 6	6-12	> 12
		39 / 25,0%	32 / 20,9%	84 / 54,1%

10	RP+IP n = 144	Rodzaje zastosowanego leczenia						
		CH	RtgT	H	CH+RtgT	CH+H	RtgT+H	CH+RtgT+H
		73/50,7%	22/15,3%	37/25,7%	18/12,5%	21/14,6%	7/4,9%	6/4,2%

4. METODY

4.1. METODY POBIERANIA, PRZECHOWYWANIA I PRZYGOTOWYWANIA MATERIAŁU DO ILOŚCIOWEJ OCENY POZIOMÓW PDMS

Oznaczenia PDMS przeprowadzono na terenie trzech współpracujących ośrodków: Klinika Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik: prof. dr. hab. Janusz Jaśkiewicz); Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik: prof. dr. hab. n. farm. Jerzy Łukasiak) oraz Międzyuczelniana Pracownia Rezonansu Magnetycznego przy Politechnice Gdańskiej (kierownik: dr. n. techn. Paweł Sowiński). W pierwszym etapie pobierano materiał do badań w Klinice Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Materiał był pobierany w postaci: krwi; fragmentów tkanek otaczających IP; tkanki okolicy piersi; płynu zgromadzonego wokół IP. Każdorazowo materiał pobierano podczas zabiegu operacyjnego w warunkach jałowych, w jednolity sposób i przez ten sam trzyosobowy zespół lekarzy. W tab. 5, 6 przedstawiono rodzaje zabiegów operacyjnych, podczas których pobierano materiał do badania PDMS.

Tabela 5. Zestawienie 257 zabiegów operacyjnych, podczas których pobierano materiał do badania PDMS w grupie 235 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Plastycznej AM w Gdańsku z podziałem na rodzaj zastosowanego leczenia chirurgicznego

Typ zabiegu	n
Diagnostyczne usunięcie guza piersi	35
Inne (zabiegi korekcyjne, odtworzenie brodawki, usunięcie zastawki ekspandera etc.)	49
Profilaktyczna amputacja piersi z zastosowaniem IP	6
Zmodyfikowana radykalna amputacja piersi (sposobem Patey'a)	16
BCT	15
IBR z zastosowaniem IP (SSM, NSM)	30
IBR z zastosowaniem tkanek własnych	2
DBR z zastosowaniem IP	91
DBR z zastosowaniem tkanek własnych	9
DBR z zastosowaniem tkanek własnych i IP	4
Łącznie	257

Tabela 6. Zestawienie 184 zabiegów w grupie 155 chorych ze wszczepionymi IP leczonych w Klinice Chirurgii Plastycznej AM w Gdańsku z podziałem na rodzaj zastosowanego leczenia chirurgicznego

Amputacja piersi profilaktyczna	6
Inne (zabiegi korekcyjne, odtworzenie brodawki, usunięcie zastawki ekspandera etc.)	49
IBR z zastosowaniem implantu	30
IBR z zastosowaniem tkanek własnych	2
DBR z zastosowaniem implantu	89
DBR z zastosowaniem tkanek własnych	4
DBR z zastosowaniem tkanek własnych i implantu	4
ŁĄCZNIE	184

Objętość i waga pobranego materiału była różna i wynosiła odpowiednio: waga preparatów tkankowych wynosiła średnio 0,65 g i wahała się z zakresie od 0,01 g do 5,6 g; średnia objętość krwi wynosiła 2,5 ml i wahała się od 10 ml do 0,5 ml; średnia objętość płynu wokół IP wynosiła 1,4 ml w zakresie od 0,2 ml do 1,8 ml. W niektórych przypadkach materiał tkankowy pobierany był z kilku miejsc wokół IP. W przypadkach IP, które posiadały zewnętrzną zastawkę dopełniającą pobierano materiał z okolicy tej zastawki. Ponadto materiał pobierano u chorych leczonych z powodu RP, które nie miały wszczepionych IP. Ten materiał służył do oceny, jako grupa kontrolna. W większości przypadków materiał tkankowy zawierał fragmenty tkanki łącznej (powięź mięśnia piersiowego większego), elementy włókniste kapsuły, tkanki bliznowate, oraz fragmenty mięśnia piersiowego większego. Unikano pobierania tkanki tłuszczowej. Zarówno gruczoł, który zawiera dużo tkanki tłuszczowej jak i tkanka podskórna mogą zaburzyć odczyt widma $^1\text{H-NMR}$. Tetrachlorek węgla (CCl_4) stosowany w tej metodzie, nie rozpuszcza substancji polarnych (białko, elektrolity), natomiast jest skuteczny wobec substancji niepolarnych. Do tej grupy substancji należą zarówno PDMS jak i podstawowy składnik tkanki tłuszczowej - długie łańcuchy kwasów tłuszczowych. W rezultacie, podczas rejestrowania widma NMR graficzny obraz piku PDMS jest zamaskowany przez intensywny sygnał kwasów tłuszczowych (duża matryca), co uniemożliwia prawidłowy odczyt wyniku.

Do każdego oznaczenia materiał umieszczano w jałowych szklanych pojemnikach i przechowywano w zamrażalniku w temperaturze -18°C na terenie Kliniki Chirurgii

Plastycznej AM w Gdańsku. Szczególnie dbano, aby pojemniki do przechowywania materiału były szklane. Na każdym etapie badań PDMS eliminowano kontakt materiału z pojemnikami plastikowymi, które mogą posiadać silikonową warstwę wewnętrzną i spowodować fałszywie dodatnie pomiary. Ekstrakcja tkanek i odmierzanie odczynników odbywało się za pomocą odpowiednich szklanych pipet, ponieważ zewnętrzna powierzchnia jednorazowych końcówek pipet rutynowo stosowanych w laboratoriach jest pokryta warstwą silikonu. Etykieta próbki zawierała: imię i nazwisko chorego, datę urodzenia, datę pobrania materiału, rodzaj materiału, miejsce pobrania materiału. Do próbek z materiałem użytych do oznaczeń PDMS, załączono dokumentację chorych archiwizowaną w odpowiednio przygotowanym arkuszu kalkulacyjnym, który zawierał dane z wywiadu, przebytego leczenia i rodzaju zastosowanych IP.

Grupę kontrolną stanowiły chore, które nie miały wszczepionych IP. Były to chore leczone zarówno z powodu łagodnych schorzeń piersi jak i z powodu zmian nowotworowych złośliwych.

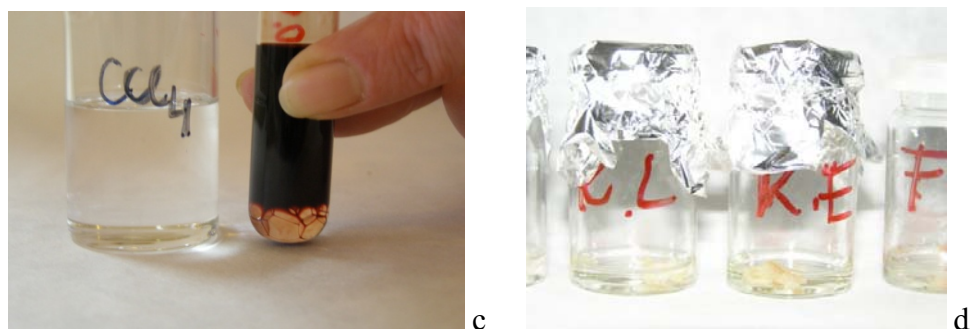
W kolejnym etapie, po zgromadzeniu odpowiedniej ilości materiału, przekazywano próbki do Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik: prof. dr hab. n. farm. Jerzy Łukasiak). W celu dokonania ekstrakcji PDMS z dostarczonej próbki rozdrabniano mechanicznie materiał tkankowy w ilości około 1g (ryc. 7a,b). Rozpuszczono go następnie w rozpuszczalniku 1 ml CCl_4 i pozostawiano w temperaturze pokojowej na okres 72 godzin (ryc. 7d). Krew do ekstrakcji stosowano w objętości 4,5 ml (ryc. 7c). Metoda ekstrakcji tkanek do badań PDMS została opracowana przez zespół Katedry i Zakład Chemii Fizycznej Akademii Medycznej w Gdańsku pod kierownictwem prof. dr hab. n. farm. Jerzego Łukasiaka.



a

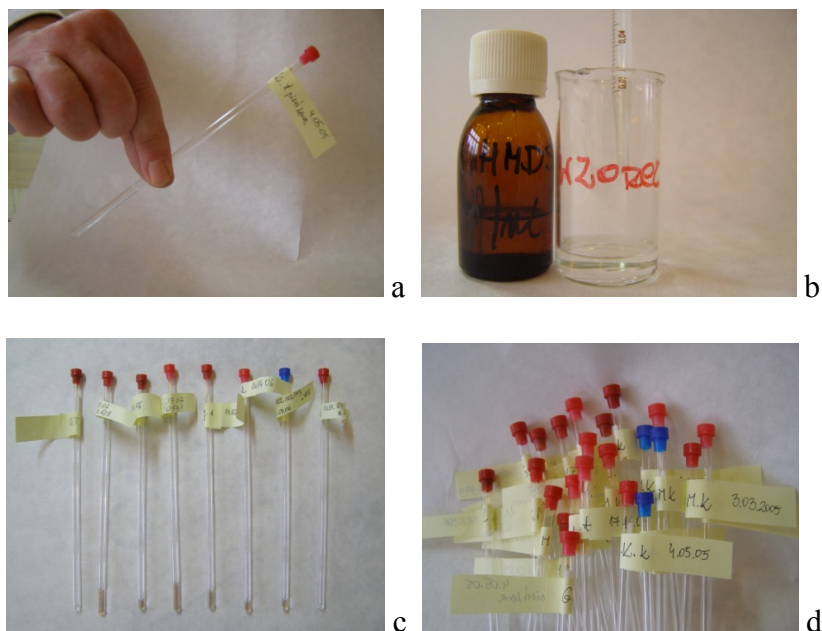


b



Rycina 7. Przygotowanie materiału tkankowego do ekstrakcji: Rozdrabnianie mechaniczne (a); umieszczenie materiału w szklanej probówce (b); dodanie CCl_4 (c); ekstrakcja PDMS przez 72 godziny – szklane probówki przykryte aluminiową folią (d)

Po okresie ekstrakcji, pipetą pobierano 0,2 ml klarownego roztworu i przenoszono do odpowiedniej probówki pomiarowej spektrometru $^1\text{H-NMR}$ firmy Varian, wykonanej ze szkła kwarcowego. Do tej samej probówki dodawano wzorzec wewnętrzny, który stanowił roztwór 0,2 ml deuterowanego benzenu (99,96%D) zawierającego 10 ppm heksametylodisiloksanu (HMDS) - $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-O-Si-(CH}_3)_3$. Probówki do spektrometru były również oznaczone inicjałami chorego i datą wykonania ekstrakcji. (ryc. 8).



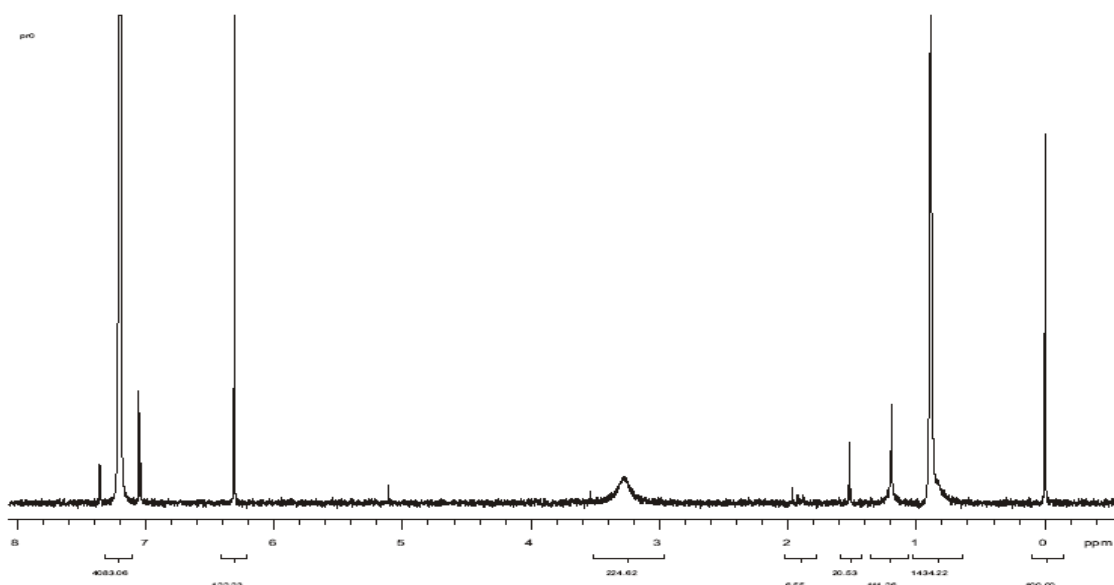
Rycina 8. Przygotowanie roztworu ekstraktu i wzorca wewnętrznego do badania spektrometrem $^1\text{H-NMR}$: próbkę 0,2 ml klarownego ekstraktu (a); dodanie wzorca wewnętrznego (b); oznakowane próbki do pomiarów w spektrometrze (c;d)

Próbki zawierające przygotowany roztwór badanego ekstraktu i wzorca wewnętrznego przekazywano celem rejestracji widm do Międzyuczelnianej Pracowni Rezonansu Magnetycznego Politechniki Gdańskiej (Kierownik: Dr n. techn. Paweł Sowiński), gdzie wykonano pomiary zawartości związków krzemooorganicznych z grupy silikonów PDMS $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-[-OSi(CH}_3)_2\text{-]}_n\text{-CH}_3$ metodą spektrometrii $^1\text{H-NMR}$ [500 MHz]. Badanie przeprowadzono używając spektrometru NMR firmy Varian, typ: Unity 500 plus o parametrach technicznych: długość impulsu (pw) - 6 us, czas między impulsami (d1) 3 s, czas akwizycji (23T) - 1,892 s, szerokość widma (sw) - 8000 Hz, ilość sumowanych FID (23T) – 80 (ryc. 9).



Rycina 9. Spektrometr NMR firmy Varian, typ: Unity 500 plus w pracowni Rezonansu Magnetycznego PG

Wynik badania $^1\text{H-NMR}$ każdorazowo był przedstawiony w formie widma (ryc. 10).



Rycina 10. Przykład widma otrzymanego ze spektrometru NMR firmy Varian, typ: Unity 500 plus. Na wykresie zarejestrowano różnej wielkości i zęstości sygnały mieszaniny związków

Wyniki badań przygotowane w postaci graficznej w Pracowni Rezonansu Magnetycznego PG, przekazywano w kolejnym etapie, do oceny ilościowej w Katedrze Chemii Fizycznej AMG. Forma graficzna wykresu widma PDMS jest oceną jakościową. Aby otrzymać ilościowe wartości poziomów PDMS zastosowano metodę Fouriera. W obecnie stosowanej metodzie impulsowej rejestruje się tzw. sygnał FID, czyli zanik swobodnej indukcji, jako funkcję czasu. Ten zapis w skali czasowej w domenie czasu musi być zamieniony na normalny zapis widma, czyli w domenie częstotliwości. Przejście z jednej domeny w drugą jest możliwe dzięki transformacji Fouriera.

Transformata Fouriera opisana jest wzorem:

$$\hat{f}(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i\omega t} dt$$

gdzie:

$\hat{f}(\omega)$ - oznacza transformatę dla danej funkcji,

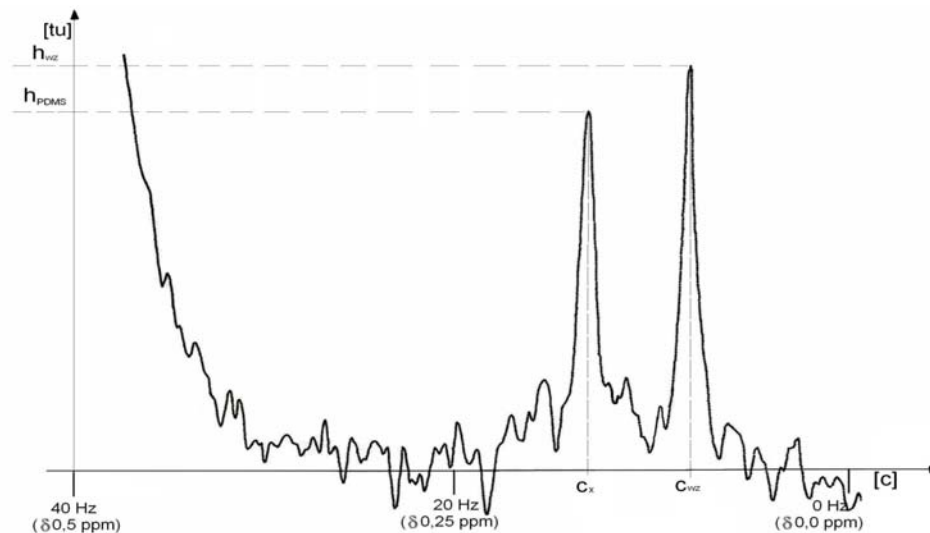
$$\omega = \frac{2\pi}{T} = 2\pi f$$

- częstość kołową (proporcjonalną do częstotliwości),

$f(t)$ - funkcję w dziedzinie czasu,

i - jednostkę urojoną ($i^2 = -1$).

Na fragmencie wykresu ze spektrometru (ryc. 11) zawierający sygnał wzorca i sygnał badanego PDMS określano wartości c_x - stężenie PSMS w badanej próbce; c_{wz} - stężenie roztworu wzorca; h_{PDMS} - wysokość piku PDMS; h_{wz} - wysokość piku wzorca.



Rycina 11. Wykres fragmentu widma $^1\text{H-NMR}$ przedstawiający sygnały wzorca i badanego PDMS z zaznaczeniem ich wysokości i koncentracji. Przykładowe widmo, gdzie: c_x - stężenie PSMS w badanej próbce; c_{wz} - stężenie roztworu wzorca; h_{PDMS} - wysokość piku PDMS; h_{wz} - wysokość piku wzorca

W stosowanej metodzie mierzymy intensywność sygnału widma PDMS, która jest wprost proporcjonalna do stężenia tego związku w badanej tkance. Odnosząc zmierzoną wartość do sygnału widma i znanego stężenia wzorca HDMS można wyliczyć szukane stężenie PDMS. Wartość stężenia PDMS w badanej tkance po uwzględnieniu różnic objętości roztworów jest zatem wyrażona wzorem:

$$c_x = \frac{c_{wz} \cdot h_{PDMS}}{h_{wz}}$$

gdzie: c_x - stężenie PSMS w badanej próbce; c_{wz} - stężenie roztworu wzorca; h_{PDMS} - wysokość pików PDMS; h_{wz} - wysokość pików wzorca.

Praktyczna granica wykrywalności PDMS w ekstrakcie, w zależności od wielkości sygnałów matrycy wynosi od 1 do 5 ppm. W przeliczeniu na analizowaną próbkę tkanki granica ta wynosi około 2 ppm (2 µg PDMS/g tkanki suchej). Dla krwi/płynu granica ta obniża się (przy 10 ml krwi) do 0,5 ppm. Ilościowy, końcowy wynik PDMS w badanej próbce przedstawiono w formie zależności wagowej µg PDMS/1g tkanki suchej. Wyniki tych badań dla każdej z próbek przedstawiono w formie załącznika 1 na końcu pracy. Można przyjąć, iż szacunkowy koszt badania wynosił około 100 zł. Część kosztów badania, pobierania materiałów, odczynników, magazynowania materiałów zostało sfinansowane w ramach prac własnych W-722, W-176, które były przeprowadzone w okresie od 2005 do 2007 roku na terenie Akademii Medycznej w Gdańsku.

4.2. METODY STATYSTYCZNE

Dane dotyczące charakterystyki chorych, metod i uzyskanych wyników zakodowano i wprowadzono do komputerowej bazy danych opracowanej za pomocą arkusza kalkulacyjnego w programie Microsoft Excel. W obliczeniach statystycznych posługiwano się programem statystycznym SPSS.

Zależności pomiędzy nieparametrycznymi czynnikami badano testem chi-kwadrat (χ^2) Pearsona, wprowadzających dla małych liczebności oczekiwanych (<10) poprawkę Yatesa. Badanie wykonano przy wykorzystaniu statystyk opisowych, analizy wariancji ANOVA jedno i wieloczynnikowej oraz korelacji Pearsona. Przyjęto trzy poziomy istotności statystycznej $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$. Wszystkie wartości liczbowe zaokrąglono do jednego miejsca po przecinku.

5. WYNIKI

U 235 chorych, które były przedmiotem badania wykonano łącznie 374 oznaczeń związków PDMS. W ogólnej ilości oznaczeń stwierdzono 123 (32,8%) dodatnie oznaczenia a ujemne w 251 pomiarach (67,2%) (tab. 11, pozycja 1). W tab. 11 w pozycjach 2; 3; 4 podano odpowiednie wartości oznaczeń PDMS w zależności od badanego materiału. W pozycji 5 tab. 11 zestawiono chorych z dodatnimi i ujemnymi oznaczeniami PDMS, odpowiednio 80 (34,5%) i 155 chorych (65,5%) W dalszej części tab. 11 w pozycjach 6; 7; 8 zestawiono wartości PDMS w grupach klinicznych chorych: PR+IP – 67 (46,5%); KZ+IP + PM – 8 (72,7%); oraz w grupie kontrolnej KONTR – 5 (6,9%). Liczebności w poszczególnych grupach są wystarczające do dalszej analizy statystycznej.

Tabela 11. Zestawienie wyników badań PDMS dodatnich i ujemnych z podziałem na podgrupy uwzględniające rodzaj pobranego materiału do badania (pozycja 2, 3, 4), oraz z podziałem na podgrupy: pozycja 6 – chore na raka piersi z implantami (PR+IP); pozycja 7 – kobiety zdrowe z implantami, w tym po profilaktycznej amputacji (KZ+IP); pozycja 8 – chore ze zmianami łagodnymi bez implantów, jako kontrola (KONTR)

LP		PDMS +		PDMS -		ŁĄCZNIE
		n	%	n	%	
1	Ogólna ilość oznaczeń	123	32,8	251	67,2	374
2	Tkanki wokół IP	66	36,1	117	63,9	183
3	Krew	48	28,1	123	71,9	171
4	Płyn z okolicy IP	9	45,0	11	55,0	20
5	Ogólna ilość chorych	80	34,5	155	65,5	235
6	RP+IP	67	46,5	77	53,5	144
7	KZ+IP	8	72,7	3	27,3	11
8	KONTR	5	6,9	75	93,1	80

W celu oceny wpływu podwyższonych poziomów PDMS w zależności od różnych parametrów klinicznych w kolejnych tabelach poddano analizie grupę 67 chorych z PDMS +, które miały wszczepione IP z powodu RP (pozycja 6 z tab. 11). W tab. 12 dokonano analizy w/w grupy chorych (67 chorych RP+IP z PDMS+) w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według klasyfikacji TNM. Nie stwierdzono znamiennej zależności statystycznej ($p=0,403$).

Tabela 12. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na stopnie zaawansowania klinicznego według klasyfikacji TNM

Stopień zaawansowania	n	%	p
I	17	25,4%	0,403
II	46	68,7%	
III	4	6,0%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Ponieważ nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w całej analizowanej grupie przedstawionej w tab. 12 (stopień zaawansowania klinicznego u RP+IP z PDMS+) w tab. 13 dokonano analizy z podziałem na rodzaj materiału pobranego do oznaczeń PDMS: tkanki otaczające IP, krew oraz płyn wokół IP. Różnice liczbowe oznaczeń nie odpowiadają ogólnej liczbie chorych, ponieważ u jednej chorej możliwe było wykonanie wielu oznaczeń PDMS z różnych materiałów. We wszystkich tych szczegółowych analizach w tab. 13 nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic. Wartości p wynoszą odpowiednio: 0,497; 0,235; 0,774.

Tabela 13. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na stopnie zaawansowania klinicznego według klasyfikacji TNM w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do oznaczeń.

Tkanka wokół IP				
stopień Ca	n	PDMS +	mediana	p
I	13	6,27 ±2,22	2,00	0,497
II	35	22,52 ±8,31	5,17	
III	2	16,00 ±13,00	16,00	
ŁĄCZNIE	50	18,04 ±5,92	5,00	

Krew				
stopień Ca	n	PDMS +	mediana	p
I	10	1,02 ±0,24	0,75	0,253
II	24	2,51 ±0,60	1,00	
III	3	1,33 ±0,33	1,00	
ŁĄCZNIE	37	2,01 ±0,41	1,00	

Płyn wokół IP				
stopień Ca	n	PDMS +	mediana	p
I	1	1,00	1,00	0,774
II	7	5,82 ±2,49	1,00	
III	1	7,00	7,00	
ŁĄCZNIE	9	5,42 ±1,98	1,00	

W tab. 14 dokonano analizy 67 chorych na RP ze wszczepionymi IP i dodatnim oznaczeniem PDMS (RP+IP; PDMS+) uwzględniając wiek. Przyjęto podział chorych na 10 letnie grupy wiekowe. Najwięcej chorych było w przedziale wiekowym 40-49 lat 24 (37,5%). Najmniej w przedziale wiekowym 20-29 lat (6,3%). Stwierdzono znamienne statystyczną różnicę - $p=0,0001$. Podobnie znamienne statystycznie różnicę potwierdzono do oznaczenia PDMS dotyczących chorych, u których pobierano materiał wokół IP ($p=0,002$). (tab. 15).

Tabela 14. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ z podziałem na 10-letnie grupy wiekowe

Wiek	n	%	p
20-29	4	6,3%	0,0001
30-39	11	17,2%	
40-49	25	37,5%	
50-59	21	31,3%	
> 60	6	7,8%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 15. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ z podziałem na 10-letnie grupy wiekowe w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
WIEK (lat)	n	PDMS +	mediana	p
20-29	4	97,00 ±64,12	56,00	0,002
30-39	7	9,37 ±5,29	5,00	
40-49	19	10,24 ±3,14	2,00	
50-59	13	12,35 ±4,56	5,00	
>60	4	4,00 ±2,01	3,25	
ŁĄCZNIE	47	17,55 ±6,27	5,00	

krew				
WIEK (lat)	n	PDMS +	mediana	p
20-29	0			0,058
30-39	8	1,41 ±0,39	1,00	
40-49	15	2,49 ±0,71	1,00	
50-59	11	1,21 ±0,29	1,00	
>60	2	6,00 ±5,00	6,00	
ŁĄCZNIE	36	2,05 ±0,42	1,00	

Płyn wokół IP				
WIEK (lat)	n	PDMS +	mediana	p
20-29	1	12,00	12,00	0,306
30-39	2	0,75 ±0,25	0,75	
40-49	3	3,00 ±2,00	1,00	
50-59	3	8,75 ±4,50	9,75	
>60	0			
ŁĄCZNIE	9	5,42 ±1,98	1,00	

Nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy u chorych RP+IP z PDMS+ w zależności od *Body Mass Index* (BMI). W tab. 16 przedstawiono wyniki oznaczeń PDMS+ grupie 48 chorych RP+IP z podziałem na 3 grupy BMI: < 18,5; 18,5 – 24,9 i > 24,9 oraz z uwzględnieniem rodzaju pobranego materiału do oznaczeń PDMS (tab. 17).

Różnicę w liczebnościach grup RP+IP PDMS+ wynikają z faktu, że nie u wszystkich chorych uzyskano z wywiadu informację dotyczącą wagi ciała lub wzrostu.

Tabela 16. Zestawienie 48 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na wartości BMI

BMI	n	%	p
< 18,5	4	8,3%	0,460
18,5 – 24,9	26	54,2%	
> 24,9	18	37,5%	
ŁĄCZNIE	48	100%	

Tabela 17. Zestawienie 48 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na wartości BMI w zależności od rodzaju materiału pobranego do oznaczeń poziomów PDMS

Tkanka wokół IP				
BMI	n	PDMS +	mediana	p
< 18,5	3	2,00 ±1,50	0,50	0,514
18,5 – 24,9	19	12,28 ±3,31	5,50	
> 24,9	12	10,43 ±4,37	4,00	
ŁĄCZNIE	34	10,72 ±2,42	5,00	

Krew				
BMI	n	PDMS +	mediana	p
< 18,5	2	0,75 ±0,25	0,75	0,828
18,5 – 24,9	16	1,95 ±0,57	1,00	
> 24,9	11	1,82 ±0,93	1,00	
ŁĄCZNI	29	1,81 ±0,47	1,00	

Płyn wokół IP				
BMI	n	PDMS +	mediana	p
< 18,5	1	0,50	0,50	0,544
18,5 – 24,9	2	6,50 ±5,50	6,50	
> 24,9	4	2,38 ±1,55	1,00	
ŁĄCZNI	7	3,29 ±1,70	1,00	

Kolejne tabele od 18 do 23 dotyczą rodzaju i objętości IP oraz okresu czasu od momentu wszczepienia IP u chorych z grupy RP+IP, u których stwierdzono PDMS+. W tab. 18 przedstawiono wyniki omawianej grupy chorych z podziałem na czas wyrażony w miesiącach od momentu wszczepienia IP oraz z uwzględnieniem rodzaju pobranego materiału (tab. 19). Nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic.

Tabela 18. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na czas wyrażony w miesiącach od momentu wszczepienia IP w miesiącach

Czas (miesiący)	n	%	p
< 6	17	26,2%	0,655
6-12	14	21,3%	
> 12	36	52,5%	
ŁĄCZNI	67	100%	

Tabela 19. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na czas wyrażony w miesiącach od momentu wszczepienia IP w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do oznaczeń poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
Czas	n	PDMS +	mediana	p
< 6 mies	12	9,71 ±3,42	5,25	0,626
6-12 mies	9	16,76 ±11,30	0,50	
>12 mies	24	24,75 ±11,44	4,15	
ŁĄCZNI	45	19,14 ±6,55	5,00	

krew				
Czas	N	PDMS +	mediana	p
< 6 mies	11	2,18 ±0,97	1,00	0,220
6-12 mies	6	3,68 ±1,35	2,45	
>12 mies	17	1,55 ±0,37	1,00	
ŁĄCZNI	34	2,13 ±0,44	1,00	

Płyn wokół IP				
Czas	n	PDMS +	mediana	p
< 6 mies	2	6,25 ±5,75	6,25	0,835
6-12 mies	1	9,75	9,75	
>12 mies	5	5,10 ±2,98	1,00	
ŁĄCZNI	8	5,97 ±2,16	4,00	

W tab. 20 i 21 dokonano analizy chorych na RP z IP, PDMS+ z uwzględnieniem objętości IP. IP podzielono na podgrupy o pojemności: 200-299 ml, 300-399 ml, > 400 ml. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy, podjęto próbę oceny ww. zależności z uwzględnieniem rodzaju materiału zastosowanego do oznaczeń poziomów PDMS (tab. 21). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w analizowanych podgrupach.

Nie u wszystkich chorych udało się uzyskać z wywiadu dane dotyczące objętość wszczepionych IP. Wynikało to nie tylko z niewiedzy chorych, ale również braku dokumentacji medycznej zawierającej charakterystykę IP. Z tych powodów w tab. 18 i 19 dane dotyczące zależności od czasu wszczepienia IP dotyczą 67 chorych. Dane z wywiadu dotyczące objętości IP możliwe było zebrać zaledwie u 35 chorych RP+IP z PDMS+ (tab. 20).

Tabela 20. Zestawienie 35 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na objętość IP w ml

V ml	n	%	p
200 – 299	11	31,4%	0,186
300 – 399	11	31,4%	
> 400	13	37,1%	
ŁĄCZNI	35	100%	

W tab. 21 dokonano analizy uwzględniając rodzaj materiału zastosowanego do oznaczeń poziomów PDMS.

Tabela 21. Zestawienie 35 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na objętość IP w ml. w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do oznaczenia poziomów PDMS

Tkanka wokół IP				
Objętość ml	n	PDMS +	mediana	p
200 - 299cc	9	21,00 ±11,40	5,00	0,272
300 - 399cc	9	4,17 ±1,33	5,00	
>400cc	8	17,06 ±6,11	14,00	
ŁĄCZNIE	26	13,96 ±4,46	5,00	

Krew				
Objętość ml	n	PDMS +	mediana	p
200 - 299cc	8	2,25 ±1,27	0,75	0,471
300 - 399cc	5	0,60 ±0,10	0,50	
>400cc	8	1,38 ±0,39	1,00	
ŁĄCZNIE	21	1,52 ±0,51	1,00	

Płyn wokół IP				
Objętość ml	n	PDMS +	mediana	p
200 - 299cc	3	2,83 ±2,09	1,00	0,325
300 - 399cc	0			
>400cc	3	7,42 ±3,52	9,75	
ŁĄCZNIE	6	5,13 ±2,10	4,00	

W tab. 22 i 23 dokonano analizy grupy chorych IP+IP z PDMS+ z podziałem w zależności od rodzaju zawartego materiału w IP. IP wypełniane roztworem soli fizjologicznej (SF) wynosiły 37 (55,2%); IP żelowe 30 (44,8%). Nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie. Wartości p wynoszą odpowiednio: 0,766; 0,686; 0,615; 0,588.

Tabela 22. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na typ IP

Material	n	%	p
Sól	37	55,2%	0,766
Zel	30	44,8%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 23. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na typ IP w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
Material	n	PDMS +	mediana	p
Sól	28	20,19 ±9,80	5,00	0,686
Żel	22	15,30 ±5,29	5,00	
ŁĄCZNIE	50	18,04 ±5,92	5,00	

Krew				
Material	n	PDMS +	mediana	p
Sól	19	1,81 ±0,53	1,00	0,615
Żel	18	2,23 ±0,64	1,00	
ŁĄCZNIE	37	2,01 ±0,41	1,00	

Płyn wokół IP				
Material	n	PDMS +	mediana	p
Sól	3	3,75 ±3,00	1,00	0,588
Żel	6	6,25 ±2,69	4,00	
ŁĄCZNIE	9	5,42 ±1,98	1,00	

W kolejnych tabelach dokonano analizy oznaczeń PDMS+ w grupie RP+IP z PDMS+ w zależności od zastosowania leczenia uzupełniającego. W tab. 4 w pozycji 10, pokazano, że w badanej grupie chorych RP+IP z PDMS+ zastosowano różne kombinacje leczenia uzupełniającego. CH otrzymana przez 73 chorych (50,7%); RtgT 22 chorych (15,3%); i H 37 chorych (25,7%).

W tab. 24 zestawiono grupę 67 chorych RP+IP z PDMS+ w zależności od faktu zastosowanej CH. 38 (56,7%) chorych otrzymało CH według różnych schematów leczenia. Nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy ($p=0,209$). W tab. 25 poddano analizie w/w grupy z podziałem na rodzaj materiału badanego. Nie wykryto znamiennej statystycznych różnic.

Tabela 24. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na chore, które miały zastosowaną CH uzupełniającą

	n	%	p
Nie	29	43,3%	0,209
Tak	38	56,7%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 25. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na chore, które miały zastosowaną CH uzupełniającą w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do oznaczenia poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
CH	n	PDMS +	mediana	p
Nie	18	25,79 ±15,76	4,15	0,326
Tak	25	12,08 ±3,01	5,00	
ŁĄCZNIE	43	17,82 ±6,79	5,00	

Krew				
CH	n	PDMS +	mediana	p
Nie	8	3,43 ±1,29	2,30	0,059
Tak	26	1,50 ±0,38	1,00	
ŁĄCZNIE	34	1,96 ±0,43	1,00	

Płyn wokół IP				
CH	n	PDMS +	mediana	p
Nie	3	3,92 ±2,92	1,00	0,626
Tak	6	6,17 ±2,72	4,00	
ŁĄCZNIE	9	5,42 ±1,98	1,00	

W tab. 26 w grupie 67 chorych RP+IP z PDMS+ uwzględniono fakt przebytej RtgT, a w tab. 27 uwzględniono podział na rodzaj badanego materiału. Nie wykryto znamienne statystycznych różnic.

Tabela 26. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt zastosowanej RtgT

	n	%	p
Nie	52	77,6%	0,524
Tak	15	22,3%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 27. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt zastosowanej RtgT w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
RtgT	n	PDMS +	mediana	p
Nie	28	21,65 ±10,22	5,25	0,440
Tak	12	9,22 ±3,84	4,00	
ŁĄCZNIE	40	17,92 ±7,26	5,00	

Krew				
RtgT	n	PDMS +	mediana	p
Nie	21	1,93 ±0,61	1,00	0,874
Tak	10	1,76 ±0,72	1,00	
ŁĄCZNIE	31	1,87 ±0,47	1,00	

Płyn wokół IP				
RtgT	n	PDMS +	mediana	p
Nie	6	6,71 ±2,75	5,38	0,393
Tak	3	2,83 ±2,09	1,00	
ŁĄCZNIE	9	5,42 ±1,98	1,00	

W tab. 28 przeanalizowano wpływ zastosowanej hormonoterapii w badanej grupie 67 chorych RP+IP PDMS+. Spośród 67 chorych 16 chorych (23,6%) miało H. Nie wykryto znamienne statystycznych różnic. Analogiczna ocena w zależności od rodzaju badanego materiału nie wykazała znamienne statystycznych różnic (tab. 29).

Tabela 28. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt zastosowanej hormonoterapii uzupełniającej

	n	%	p
Nie	51	76,1%	0,935
Tak	16	23,9%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 29. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt zastosowanej hormonoterapii uzupełniającej (H) w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do oznaczenia poziomów PDMS

Tkanka wokół IP				
H	n	PDMS +	mediana	p
Nie	27	11,13 ±4,22	2,00	0,997
Tak	13	11,10 ±3,31	5,50	
ŁĄCZNIE	40	11,12 ±3,02	5,00	

Krew				
H	n	PDMS +	mediana	p
Nie	24	2,11 ±0,60	0,75	0,504
Tak	8	1,39 ±0,35	1,00	
ŁĄCZNIE	32	1,93 ±0,46	1,00	

Płyn wokół IP				
H	n	PDMS +	mediana	p
Nie	6	5,17 ±2,84	1,00	0,835
Tak	2	4,00 ±3,00	4,00	
ŁĄCZNIE	8	4,88 ±2,16	1,00	

W tab. 30 i 31 podjęto próbę oceny wpływu sekwencyjnej CH i RtgT zastosowanej w badanej grupie chorych. Spośród 67 chorych taki schemat leczenia zastosowano u 13 chorych (19,4%). Nie wykryto znamiennej statystycznych różnic zarówno w tej grupie jak i przy uwzględnieniu podziału na rodzaj zastosowanego materiału do oznaczeń PDMS.

Tabela 30. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na zastosowanie CH i RtgT terapii uzupełniającej

	n	%	p
Nie	54	80,6%	0,632
Tak	13	19,4%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 31. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na zastosowanie CH i RtgT terapii uzupełniającej w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
CH+ RtgT+	n	PDMS +	mediana	p
Nie	30	20,34 ±9,57	5,08	0,562
Tak	10	10,50 ±4,52	4,00	
ŁĄCZNIE	40	17,92 ±7,26	5,00	

Krew				
CH+ RtgT+	n	PDMS +	mediana	p
Nie	21	1,93±0,61	1,00	0,874
Tak	10	1,76 ±0,72	1,00	
ŁĄCZNIE	31	1,87 ±0,47	1,00	

Płyn wokół IP				
CH+ RtgT+	n	PDMS +	mediana	p
Nie	6	6,71 ±2,75	5,38	0,393
Tak	3	2,83 ±2,09	1,00	
ŁĄCZNIE	9	5,42 ±1,98	1,00	

Tab. 32-41 dotyczą badanej grupy chorych RP+IP z PDMS+, u których stwierdzono wczesne powikłania pooperacyjne (WPP). Do WPP zaliczono: krwiak, odczyn zapalny oraz ropień okolicy operowanej. Do powikłań późnych pooperacyjnych (PPP) zaliczono: zwłóknienie i kapsułę wokół IP, pęknięcie IP, płyn wokół IP, przetokę zewnętrzną, przewlekły ból okolicy rekonstruowanej piersi.

W tab. 32 i 33 przedstawiono wyniki grupy 67 chorych RP+IP z PDMS+ uwzględniając wystąpienie WPP oraz rodzaju pobranego materiału. Nie stwierdzono w tej grupie znamienne statystycznych różnic.

Tabela 32. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ z uwzględnieniem wystąpienia wczesnych powikłań pooperacyjnych

	n	%	p
Nie	47	71,0%	0,396
Tak	20	29,0%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 33. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ z uwzględnieniem wystąpienia wczesnych powikłań pooperacyjnych w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do oznaczenia poziomów PDMS

Tkanka wokół IP				
WPP	n	PDMS +	mediana	p
Nie	23	26,30 ±12,43	3,00	0,391
Tak	10	9,66 ±3,30	5,09	
ŁĄCZNIE	33	21,26 ±8,76	5,00	

Krew				
WPP	n	PDMS +	mediana	p
Nie	19	2,49 ±0,68	1,00	0,880
Tak	7	2,29 ±1,01	1,00	
ŁĄCZNIE	26	2,43 ±0,56	1,00	

Płyn wokół IP				
WPP	n	PDMS +	mediana	p
Nie	6	5,79 ±2,58	4,00	Brak możliwości określenia
Tak	0			
ŁĄCZNIE	6	5,79 ±2,58	4,00	

Ponieważ w tab. 32 i 35 nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy w zależności od całej grupy WPP, w kolejnych tab. od 34 do 39 podzielono materiał na poszczególne wczesne powikłania.

W tab. 34 prześlędzono zależność dodatkich oznaczeń PDMS w grupie chorych RP+IP, u których jako powikłanie wystąpił krwiak okolicy pooperacyjnej. W tab. 35 dokonano podziału materiału w zależności od rodzaju badanego materiału. Nie wykryto znamiennej statystycznej różnicy. Pośród 67 chorych u 2 chorych (3,1%) wystąpiło WPP w postaci krwiaka. Analiza danego czynnika w zależności od rodzaju badanego materiału (tab. 35) nie wykazała znamiennej statystycznej różnicy. W tab. 36 i 37 uwzględniono fakt odczynu miejscowego - 11 chorych (16,5%), a w tab. 38 i 39 obecność ropnia operowanej piersi - 7 chorych (9,0%). W wymienionych tabelach nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic.

Tabela 34. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt pooperacyjnego powikłania w postaci krwiaka okolicy pooperacyjnej

	n	%	p
Nie	65	96,9%	0,693
Tak	2	3,1%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 35. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt pooperacyjnego powikłania w postaci krwiaka okolicy pooperacyjnej w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
krwiatek	n	PDMS +	mediana	p
Nie	44	18,57 ±6,67	5,00	Brak możliwości określenia
Tak	0			
ŁĄCZNIE	44	18,57 ±6,67	5,00	

Krew				
krwiatek	n	PDMS +	mediana	p
Nie	32	1,95 ±0,43	1,00	0,106
Tak	2	4,97 ±2,77	4,97	
ŁĄCZNIE	34	2,13 ±0,44	1,00	

Płyn wokół IP				
krwiatek	n	PDMS +	mediana	p
Nie	8	5,97 ±2,16	4,00	Brak możliwości określenia
Tak	0			
ŁĄCZNIE	8	5,97 ±2,16	4,00	

Tabela 36. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt pooperacyjnego powikłania w postaci odczynu zapalnego okolicy pooperacyjnej

	n	%	p
Nie	56	83,5%	0,540
Tak	11	16,5%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 37. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt pooperacyjnego powikłania w postaci odczynu zapalnego okolicy pooperacyjnej w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
Odczyn zapalny	n	PDMS +	mediana	p
Nie	35	21,01 ±8,32	3,00	0,478
Tak	9	9,11 ±3,56	5,17	
ŁĄCZNIE	44	18,57 ±6,67	5,00	

Krew				
Odczyn zapalny	n	PDMS +	mediana	p
Nie	29	2,27 ±0,50	1,00	0,451
Tak	5	1,32 ±0,58	1,00	
ŁĄCZNIE	34	2,13 ±0,44	1,00	

Płyn wokół IP				
Odczyn zapalny	n	PDMS +	mediana	p
Nie	7	5,11 ±2,29	1,00	0,328
Tak	1	12,00 ±.	12,00	
ŁĄCZNIE	8	5,97 ±2,16	4,00	

Tabela 38. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt pooperacyjnego powikłania w postaci ropnego stanu zapalnego okolicy pooperacyjnej

	n	%	p
Nie	60	91,00%	0,654
Tak	7	9,00%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 39. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt pooperacyjnego powikłania w postaci ropnego stanu zapalnego okolicy pooperacyjnej w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

Tkanka wokół IP				
Ropień	n	PDMS +	mediana	p
Nie	39	19,59 ±7,50	3,30	0,675
Tak	5	10,62 ±4,68	5,00	
ŁĄCZNIE	44	18,57 ±6,67	5,00	

Krew				
Ropień	n	PDMS +	mediana	p
Nie	28	2,13 ±0,48	1,00	0,979
Tak	6	2,16 ±1,17	0,75	
ŁĄCZNIE	34	2,13 ±0,44	1,00	

W tab. 40 analizowana grupa chorych IP+IP, PDMS+ podzielona została w zależności od faktu powstania PPP. U 18 chorych (26,9%) stwierdzono PPP. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic. Wartości p wynoszą odpowiednio: 0,901; 0,970; 0,933; 0,697.

Tabela 40. Zestawienie 67 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt późnych powikłań pooperacyjnych (PPP)

	n	%	p
Nie	49	73,10%	0,901
Tak	18	26,90%	
ŁĄCZNIE	67	100%	

Tabela 41. Zestawienie 58 chorych na RP+IP z PDMS+ przy zastosowaniu podziału na fakt PPP w zależności od rodzaju materiału zastosowanego do badania poziomu PDMS

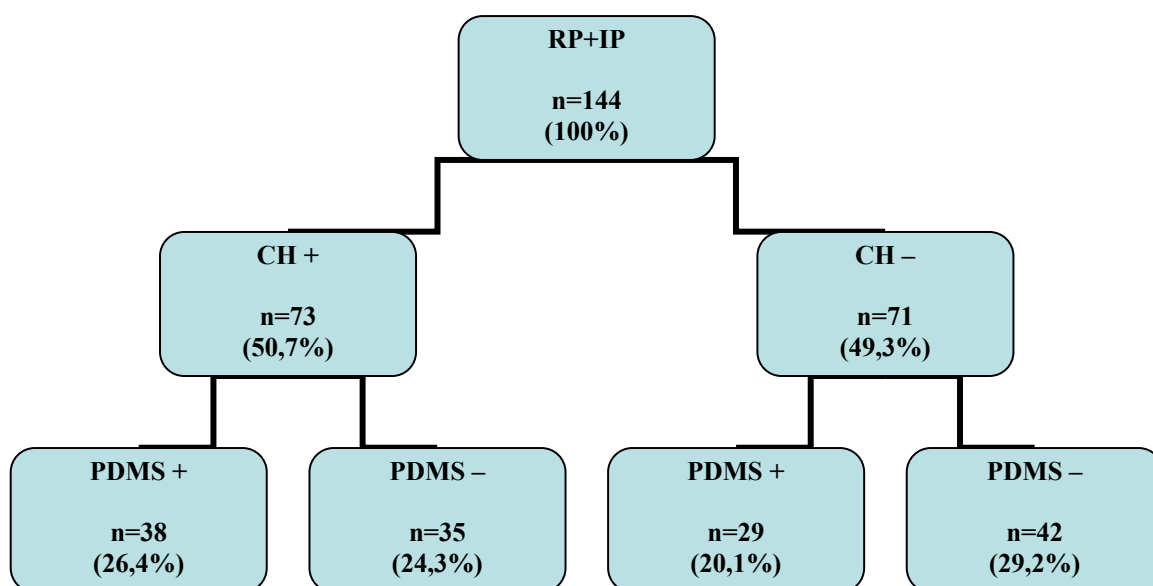
Tkanka wokół IP				
PPP	n	PDMS +	mediana	p
Nie	28	17,16 ±9,75	4,15	0,970
Tak	15	19,44 ±8,50	2,00	
ŁĄCZNIE	44	18,57 ±6,67	5,00	

Krew				
PPP	n	PDMS +	mediana	p
Nie	22	2,46 ±0,62	1,00	0,933
Tak	10	1,97 ±0,80	1,00	
ŁĄCZNIE	32	2,23 ±0,46	1,00	

Płyn wokół IP				
PPP	n	PDMS +	mediana	p
Nie	5	6,05 ±2,31	7,00	0,697
Tak	3	8,25 ±7,75	8,25	
ŁĄCZNIE	8	5,97 ±2,16	4,00	

W tab. 42 przedstawiono zestawienie 144 chorych z grupy RP+IP z podziałem z uwzględnieniem zastosowanej CH. U 38 chorych na RP (26,4%), które miały wykonane rekonstrukcje z zastosowaniem IP i zostały poddane CH, stwierdzono podwyższone poziomy PDMS (grupa oznaczono jak: RP+IP, CH+, PDMS+). Nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic w zależności od zastosowania CH uzupełniającej (p=0,291).

Tabela 42. Zestawienie 144 chorych na RP+IP, u których wykonano oznaczenie PDMS z uwzględnieniem zastosowanej CH



	N badan	%	p
Nie	57	39,6	0,291
Tak	87	60,4	
ŁĄCZNIE	144	100%	

Tabela 43. Zestawienie 144 chorych na RP+IP, u których wykonano oznaczenie PDMS z uwzględnieniem zastosowanej CH w zależności od przebytej CH w zależności od badanego materiału

Tkanka wokół IP				
CH	N	PDMS	mediana	p
Nie	42	11,05 ±6,93	0,00	0,282
Tak	64	4,72 ±1,38	0,00	
ŁĄCZNIE	106	7,23 ±2,87	0,00	

Krew				
CH	N	PDMS	mediana	p
Nie	42	0,65 ±0,31	0,00	0,948
Tak	62	0,63 ±0,63	0,00	
ŁĄCZNIE	104	0,64 ±0,17	0,00	

Płyn wokół IP				
CH	N	PDMS	mediana	p
Nie	6	1,96 ±1,57	0,50	0,600
Tak	11	3,36 ±1,72	0,50	
ŁĄCZNIE	17	2,87 ±1,22	0,50	

Poza zaprezentowanymi wynikami przeprowadzono kontrolę wpływu jednocześnie wszystkich czynników (wiek, BMI, czas obecności IP, objętość) na wynik PDMS. Badanie nie wykazało statystycznie istotnego wpływu zaistnienia jednocześnie wszystkich czynników. Przy takim badaniu wpływ na wynik mają zarówno czynniki statystycznie istotnie wpływające na PDMS oraz czynniki statystycznie nieistotne, które “pogarszają” wynik uzyskany dla wszystkich czynników razem.

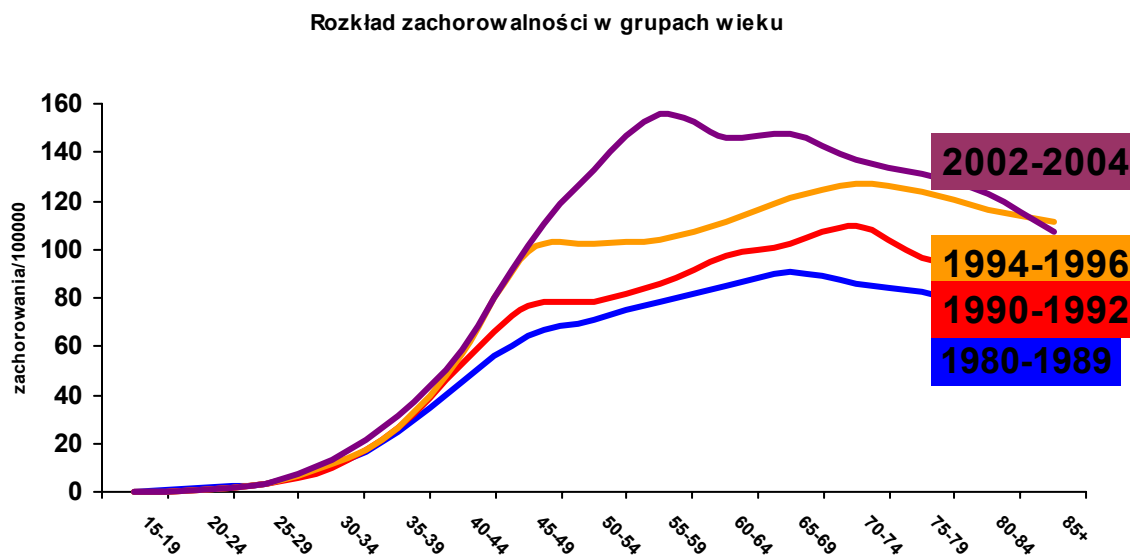
Również przebadano korelację pomiędzy wynikami PDMS uzyskanymi w różnych miejscach (krew, płyn, tkanka). Zastosowano korelację Pearsona a uzyskane wyniki (tab. 44) w żadnym z przypadków nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 44. Korelację pomiędzy wynikami PDMS uzyskanymi w różnych miejscach (krew, płyn, tkanka) u kobiet z grupy RP+IP; KZ+IP; PM

Korelacja Pearsona	krew	płyn	Tkanka
krew		0,336 (p=0,415)	-0,137 (p=0,365)
płyn	0,336 (p=0,415)		-0,544 (p=0,164)
tkanka	-0,137 (p=0,365)	-0,544 (p=0,164)	

6. DYSKUSJA

W krajach wysoko rozwiniętych i stopniowo również w Polsce obserwujemy poprawę rokowania u chorych na RP. U kobiet po 35 roku życia rosną współczynniki zachorowalności na RP i jednocześnie ulegają obniżeniu współczynniki umieralności (ryc. 12). Ta nowa sytuacja powoduje to, że również w Polsce większa grupa młodych kobiet chorych na RP ma szansę wyleczenia lub na poprawę przeżyć odległych [1].



Rycina 12. Zachorowalność na RP w Polsce z podziałem na grupy wiekowe w zależności od poszczególnych okresów leczenia [1]

Wraz ze zmianą zachorowalności i umieralności ulega stopniowej zmianie profil histopatologiczny RP. Dzięki upowszechnieniu WWRP staje się możliwym rozpoznawanie większego odsetka chorych z nowotworami lepiej rokującymi w postaciach *in situ*, chorych

z mikrozwapnieniami oraz z postacią wielogniskową i/lub wielośrodową RP [1]. Powyższe fakty upoważniają nas do założenia, że w Polsce w niedalekiej przyszłości częściej będą wykonywane zabiegi rekonstrukcji piersi w trybie jednoczasowym lub odroczonym. Sytuacja ekonomiczna Polski ulega również korzystnym zmianom. Koszty zakupów IP oraz wykonania zabiegów rekonstrukcji piersi stają się coraz bardziej przystępne również w szpitalach niepublicznych. Podobnie jak w wielu ośrodkach onkologicznych na świecie również na podstawie naszego materiału klinicznego jest zauważalna tendencja do powszechniejszego wykonywania zabiegów rekonstrukcyjnych piersi z udziałem IP. W połowie lat 90 utworzono nowy termin w chirurgii RP – onkoplastyka piersi, której zadaniem jest nie tylko uzyskanie doszczętnego radykalizmu onkologicznego, ale również zachowanie i/lub rekonstrukcji piersi. Onkoplastyka piersi zajmuje jedno z czołowych elementów postępu w dziedzinie chirurgii onkologicznej i znacząco poprawia jakość życia chorych [55, 56].

Zgodnie z tendencjami, które panują w czołowych ośrodkach onkoplastycznych, również w Klinice Chirurgii Plastycznej AM w Gdańsku we współpracy z Kliniką Onkologii i Radioterapii, utworzono program onkoplastyki piersi, który sukcesywnie rozwija się poszerzając się o nowe możliwości chirurgii rekonstrukcyjnej. Pełne zestawienie technik chirurgicznych zastosowanych w naszym ośrodku przedstawiono w tab. 5 i 6. Również w naszym materiale na przestrzeni lat wzrosło znacząco wykorzystanie IP do zabiegów rekonstrukcyjnych. Klinika nawiązała współpracę z trzema głównymi producentami IP silikonowych: Mentor; McGhan; Silimed. Należy przyjąć, że z ogólnej liczby implantów, które zostały zastosowane w naszym materiale 35% stanowią produkty firmy Mentor, 50% - firmy McGhan, oraz około 15% IP pochodzą od innych producentów w tym od firmy Silimed. Firma Silimed nie otrzymała zgody FDA na dystrybucję IP na terenie Stanów Zjednoczonych [15]. Taki zestaw IP wszczepianych w naszej Klinice powoduje, że własne doświadczenia dotyczą wielorakich typów IP oraz materiałów, z których IP są wyprodukowane. Fakt znacznego zastosowania IP, z użyciem produktów trzech konkurujących między sobą firm, oraz stosowanie wielu typów technik operacyjnych z udziałem IP, upoważnił nasz ośrodek do rozpoczęcia badań nad bezpieczeństwem IP. Już we wczesnym etapie wykonywania zabiegów z zastosowaniem IP w roku 2000 nawiązano współpracę z Katedrą i Zakładem Chemii Fizycznej AMG (Kier. Prof. Jerzy Łukasiak) w celu wypracowania metody pomiaru poziomów produktów degradacji silikonu, jako markera klinicznego bezpieczeństwa stosowania IP.

Materiał kliniczny obejmuje grupę 235 chorych, które były leczone w Klinice Chirurgii Plastycznej AMG w okresie 2000-2007. Łącznie wykonano 374 oznaczenia PDMS. Różnica pomiędzy liczbą chorych a liczbą oznaczeń wynika z faktu, że w codziennej praktyce mieliśmy do czynienia z sytuacją, kiedy ta sama chora miała wykonane oznaczenia nie tylko z wielu materiałów tkankowych, ale również w różnych odstępach czasowych. Przyjeliśmy, że jeśli chora była ponownie operowana w odstępie 6 mies. od poprzedniego zabiegu, to można było to traktować, jako nową sytuację kliniczną.

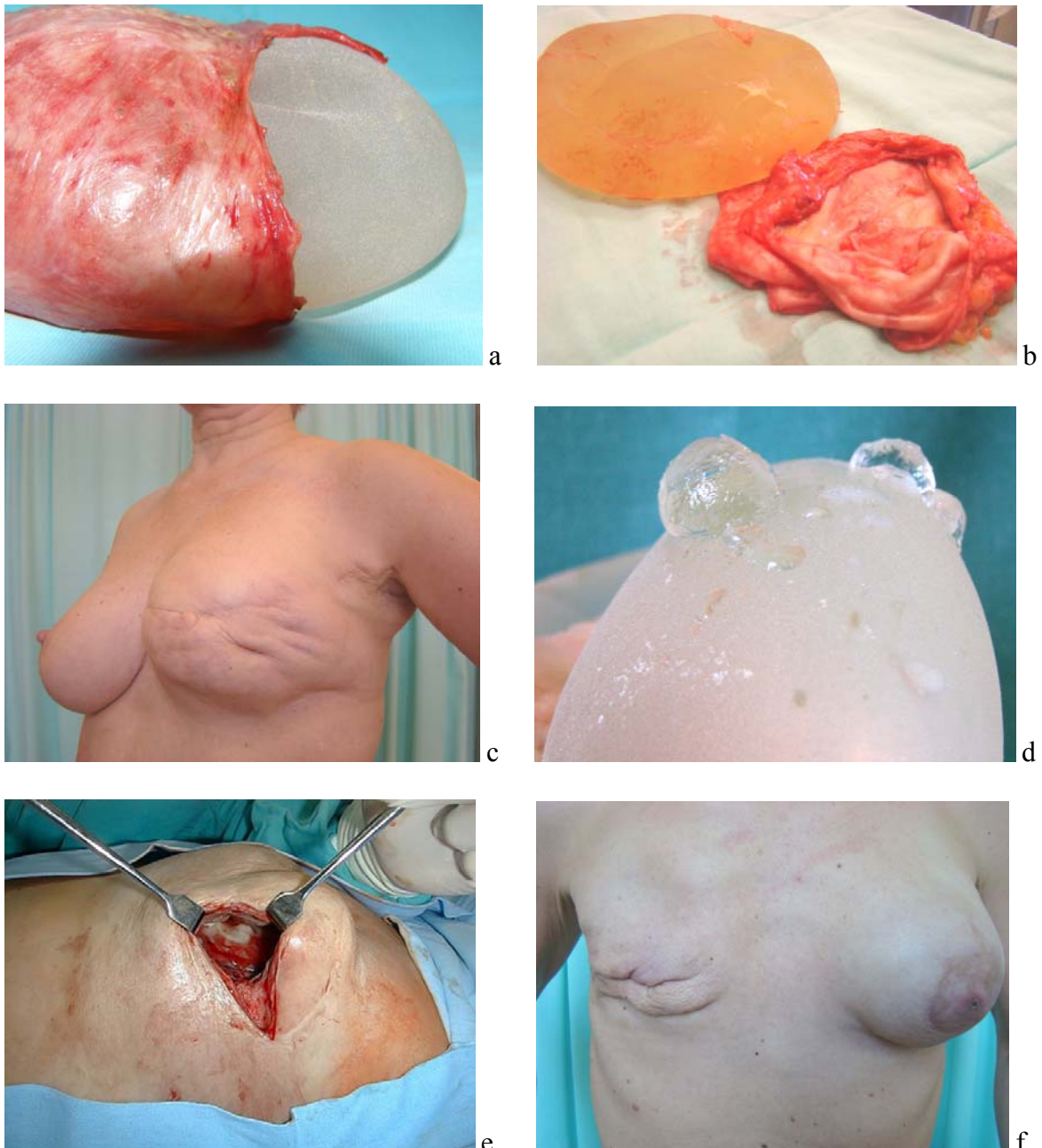
W przeważającej liczbie przypadków, materiał niniejszej pracy obejmuje chore z IP, które były leczone w Klinice z powodu RP. Przyjeliśmy, że grupę kontrolną stanowią chore, które nie miały kontaktu z IP. Do tej grupy zaliczono chore, które były leczone chirurgicznie z powodów schorzeń łagodnych, jak i z powodu RP (BCT, amputacja piersi wg. Patey). Do grupy kontrolnej zaliczono też chore, które miały wykonany zabieg rekonstrukcji piersi za pomocą tkanek własnych. W obu grupach: kontrolnej i chorych ze wszczepionymi IP, ekspozycja na pozostałe czynniki będące źródłem silikonów (wenflony, cewniki, strzykawki, środki kosmetyczne, żywienie) była porównywalna.

Z całej grupy chorych, u których dokonano pomiarów PDMS najważniejszą grupą do oceny korelacji wartości PDMS z różnymi sytuacjami klinicznymi była grupa 67 chorych na RP po przebytej CH ze wszczepionymi IP (RP+IP), które jednocześnie miały dodatnie wartości PDMS. Stosując różne porównania w zależności od sytuacji klinicznej w tej grupie chorych, możliwe było ustalenie wpływu różnych czynników na obecność PDMS.

Charakterystyka kliniczna chorych przedstawiona w tab. 4 dotyczy chorych ze wszczepionymi IP, u których wykonano oznaczenia PDMS pokazuje, że obie grupy były jednorodne i podobne pod względem wieku, BMI, stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu wg. TNM, objętości zastosowanych IP, oraz czasu przebywania IP w ustroju. Szczególnie ważna jest ocena BMI, który wiąże się z wagą ciała chorych na RP. Obecność tłuszczu zarówno w tkance podskórnej jak i w gruczole piersiowym, oraz tendencja niskiego odsetka masy mięśniowej u chorych z wysokim BMI, ma duże znaczenie w gojeniu się ran po zabiegach wszczepienia IP [44, 45, 46].

Naczelną zasadą w chirurgii estetycznej i rekonstrukcyjnej piersi jest pokrycie IP dobrze ukrwionym płatem z mięśni [47]. Obecnie odstępuje się od umieszczenia IP

pod gruczołem lub bezpośrednio w łoży po usunięciu gruczoła w przypadku PM. Pokrycie IP mięśniami (całkowite lub częściowe), gwarantuje lepszy wygląd, mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań, stwarza lepsze warunki do gojenia ran. W okresie późniejszym obserwuje się mniejszy odsetek późnych powikłań pooperacyjnych w postaci zwłóknienia wokół IP, gromadzenia się płynu, dolegliwości bólowych, pęknięcia IP, pomarszczenia się i przemieszczenia IP (ryc13). [48, 49].



Rycina 13. Przykłady powikłań powstałych po zabiegach rekonstrukcyjnych z użyciem IP: a-b – widok kapsuły łącznotkankowej deformującej IP, c – deformacja piersi powstała w wyniku uszkodzenia IP, d – żel silikonowy wydostaje się na zewnątrz przez uszkodzoną powłokę IP, e – śródoperacyjny widok

z płynnym żelem silikonowym i stanem zapalnym otaczających tkanek, f – widok chorej po nieudanej próbie wykonania PM po stronie prawej; usunięte IP z powodu infekcji oraz tworzenie się kapsuły łącznotkankowej; deformacja po stronie lewej

W naszej codziennej praktyce stosowaliśmy techniki, w których IP były pokryte warstwą mięśniową. Jedynie w 5 przypadkach PM chore miały umieszczone IP podskórnice. Objętość usuniętego gruczołu w tych przypadkach nie przekraczała zwykle 150-180 ml. Wymagało to jednak przedłużonego drenażu ran pooperacyjnych i zwykle drenaż należało utrzymywać przez ok. 10-12 dni. Odległe efekty estetyczne nie były satysfakcjonujące. U tych chorych, u których IP wszczepiono bez pokrycia mięśniowego, skutki odległe manifestowały się w postaci zniekształcenia, dolegliwości bólowych, zmarszczenia, tworzenia się kapsuły wokół IP. Po analizie w/w powikłań od 2006 roku nie stosujemy tego typu zabiegów w naszej Klinice.

Niniejsza praca ma charakter badania klinicznego, wieloośrodkowego i prospektywnego. Badanie zostało zaplanowane na początku 2000 roku. Uzyskano zgodę komisji bioetycznej przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Nawiązano współpracę z trzema ośrodkami na terenie Gdańska: Akademii Medycznej: Kliniki Chirurgii Plastycznej, Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej oraz Międzyuczelnianej Pracowni NMR Politechniki Gdańskiej. Jest to niewątpliwie element podnoszący wartość pracy, ponieważ poszczególne etapy postępowania, pobierania materiału, ekstrakcji związków PDMS, przygotowania wykresów oraz ocena ilościowa zawartości PDMS odbywała się przez różne współpracujące zespoły z trzech ośrodków. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono publikacji dotyczących metod pobierania materiału do oznaczeń związków PDMS. W związku z tym przy opracowywaniu metody pobierania materiału nie mogliśmy skorzystać z wytycznych innych autorów. Metoda przygotowania materiału, ekstrakcji i obliczeń została wypracowana w wyniku wielogodzinnych dyskusji z członkami zespołu Katedry Chemii Fizycznej AMG.

W oznaczeniu związków PDMS istotny jest rodzaj materiału, który zostaje pobrany do badań. W naszym materiale od początku istnienia badań zdecydowano, że oprócz krwi będą pobierane tkanki bezpośrednio stykające się z IP, tkanki wokół zastawek dopelniających, jak również płyn gromadzący się w łożu IP. Musimy założyć, że w tkankach otaczających IP jak i w płynie istnieje większa szansa obecności związków

silikonowych, ponieważ zachodzi zjawisko permeacji PDMS z powierzchni implantów [50]. Takie spostrzeżenia potwierdziły również nasze badania.

Głównymi składnikami uwalnianymi z implantu w procesie permeacji są liniowe i cykliczne siloksany (D4 – D6). IP o średniej pojemności może wydzielać na drodze dyfuzji dziennie około 1 mg niskocząsteczkowych składników żelu poza granice powłoki IP [50]. IP nowej generacji zawierają w swoim składzie żele spoiste (tzw. *high cohesive gel*), które wydzielają mniej cząsteczek siloksanu w porównaniu ze „starszymi” modelami IP zawierającymi wewnątrz ciekłe postacie siloksanów (tzw. *silicone gel*). Zjawisko permeacji w przypadku IP można zademonstrować przy pomocy prostego doświadczenia umieszczając IP na papierze. Po 48 godz. na podłożu można zauważyć ślady silikonu (dotyczy IP z płynnym silikonem). Zjawisko permeacji jest wolniejsze, jeśli IP ściśle przylega do tkanek otaczających. Efekt ten wykorzystano we współczesnych IP, gdzie zastosowano powłoki zewnętrzne o powierzchni teksturowanej, czyli drobno ziarnistej, nierównej [60, 61]. Cienka warstwa łącznotkankowa jest ściśle związana z IP, co pozwala na osłabienie zjawiska permeacji. W naszym materiale Kliniki stosowaliśmy głównie IP nowej generacji typu stabilny żel (z ang.: *cohesive gel*) lub wysoko stabilny żel (z ang.: *high cohesive gel*).

Spośród wielu oznaczeń wykonanych w niniejszej pracy, z punktu znaczenia klinicznego najważniejsze jest oznaczenie poziomu związków PDMS we krwi. Analizując wszystkie wyniki przedstawione w rozdziale 5 można podsumować ogólnie, że w większości oznaczeń, nie ustalono związku poziomów PDMS z oznaczonymi parametrami klinicznymi. Wartości PDMS we krwi były w niektórych sytuacjach klinicznych znamienne statystycznie (np. wiek chorych – tab. 14 i 15), a w niektórych innych ocenach były bliskie znamienności statystycznej (fakt zastosowanej CH – tab. 24 i 25). Możemy założyć tak, jak podają inni autorzy, że obecność związków PDMS we krwi ma najważniejsze znaczenie dla oceny procesów biodegradacji związków silikonowych [25, 26, 27, 98, 100]. Pomimo, że wyniki danej pracy są negatywne wydaje się, że przy analizie większego materiału możemy zastosować oznaczenia PDMS we krwi rutynowo, jako narzędzie monitorowania tolerancji IP przez chore. Oznaczenie poziomów związków PDMS na podstawie materiału tkanek przylegających do IP czy płynu wokół IP wydaje się nieuzasadnione. Klinika Chirurgii Plastycznej planuje dalszą współpracę międzyośrodkową celem oznaczenia PDMS we krwi.

W niniejszej pracy opracowano własną metodę pobierania, przechowywania, transportu oraz ekstrakcji materiału do oceny związków PDMS. Zasadą tej metody było pobieranie materiału w warunkach jałowych i unikanie kontaktu z ewentualnymi nośnikami silikonu (jednorazowe plastikowe pojemniki, strzykawki, wenflony, rękawice, końcówki pipet itp.). Każdorazowo materiał był przechowywany w szklanych pojemnikach. Do rozdrabniania i przenoszenia materiału stosowano szklane pipety i metalowe narzędzia. Jest to bardzo istotny element opracowanej metody. W I etapie badań niejednokrotnie otrzymywaliśmy zaskakujące wysokie wyniki poziomów PDMS. Z powodu błędów metody i zastosowania niewłaściwych narzędzi, wielokrotnie byliśmy zmuszeni powtórzyć oznaczenia. Jałowość mikrobiologiczna jest również warunkiem jakości metody. Dbano o jałowość próbek, ponieważ bakterie powodują przyspieszenie procesu biodegradacji związków PDMS [23].

Spośród 374 oznaczeń w 123 (32,9%) stwierdzono dodatnie wartości PDMS. Analogicznie dotyczy to grupy 235 chorych, u których w 34,0% stwierdzono dodatnie wartości PDMS (tab. 11). Te wartości są znaczące i potwierdzają celowość prowadzenia dalszych badań. Jeśli w jednej trzeciej z ogólnej liczby chorych i ogólnej ilości oznaczeń wykryliśmy podwyższone wartości związków PDMS, to potwierdza celowość prowadzenia badań, które były przedmiotem niższego opracowania.

W pracy wyizolowano grupę 87 chorych na RP, u których stwierdzono PDMS+, po przebytej chemioterapii uzupełniającej. Tylko w tej grupie chorych mogliśmy przeanalizować wpływ wielu czynników klinicznych na biodegradację związków PDMS np. stopień klinicznego zaawansowania nowotworu, obecność i charakter powikłań itd. Grupę oznaczyliśmy symbolem RP+IP z PDMS+ (chore z rakiem piersi, wszczepionym implantem, u których stwierdzono podwyższone wartości PDMS). W wynikach pracy (Rozdział 5) nie potwierdzono korelacji badanych czynników klinicznych z podwyższonymi poziomami związków PDMS. Dotyczy to między innymi stopnia zaawansowania nowotworu (tab. 12 i 13). W tab. 14 i 15 potwierdzono istotną znamienne różnicę w zależności od wieku chorych. Dotyczyło to zarówno oznaczeń z tkanek otaczających IP jak i z krwi. Wydaje się, że wiek chorych i związane z tym ukrwienie tkanek otaczających, współistnienie chorób związanych z wiekiem, mogą mieć istotne znaczenie w biodegradacji związków silikonowych. W dostępnej literaturze nie spotkaliśmy opracowań dotyczących korelacji wieku chorych z wartościami PDMS. U starszych chorych mogą występować dodatkowe

czynniki, mogące mieć wpływ na biodegradację PDMS: choroby współistniejące w postaci cukrzycy, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, fakt palenia papierosów itp. Wpływ wieku na biodegradację związków PDMS będzie tematem kolejnego etapu badań prowadzonych w Klinice Chirurgii Plastycznej AMG.

Zakładając, że wiek i ukrwienie tkanek może mieć wpływ na biodegradację związków PDMS, należało się spodziewać znamiennych statystycznie różnic w zależności od BMI, czyli pośrednio od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie kobiety. Te badania zestawione w tab. 16; 17 nie potwierdziły powyższych zależności. Również kolejne badania dotyczące długości okresu wszczęcia IP (tab. 18; 19), czy ich objętości (tab. 20; 21) nie potwierdzają znamiennych statystycznie różnic. W konsekwencji można wnioskować, że wielkość IP, czas jego przebywania z organizmie czy jego struktura, nie ma znaczenia w procesie biodegradacji silikonów (tab. 20-23). Niemniej w podejmowaniu takiego wyводу należy zachować daleko idącą ostrożność. Wydaje się, że nasza liczebność badanej grupy (67 chorych) jest niewystarczająca do wyciągnięcia tak daleko idących wniosków. Jackson i Dennis, Malata, Peters oraz Tauber podają, że poziomy silikonu we krwi i surowicy nie koreluje z faktem uszkodzenia IP, oraz z czasem od momentu wszczęcia [51, 52, 53, 54,] i nie mają wpływu na biodegradację. Brak korelacji pomiędzy zastosowanym leczeniem uzupełniającym u chorych na RP w postaci CH, RtgT lub H, który został przedstawiony w tab. 24-31 stanowi przyczynek, że IP, a szczególnie nowej generacji, mogą być zastosowane do rekonstrukcji piersi. Jest to zgodne z ogólną tendencją do powszechniejszego stosowania IP w zabiegach rekonstrukcji piersi. Zabiegi z użyciem tkanek własnych, które przeżywały rozkwit w ostatnich dwóch dekadach obecnie stanowią temat wielu negatywnych opracowań [55, 56]. Użycie IP jest o wiele prostszym sposobem rekonstrukcji piersi. W naszej Klinice planujemy poszerzyć wskazania do zabiegów z zastosowaniem IP. To stanowi również pozytywną przesłankę dla wszystkich kobiet, które mają wykonane zabiegi estetyczne z zastosowaniem IP. Wypracowana metoda, która jest metodą stosunkowo prostą i tanią może stanowić szansę dla wszystkich kobiet mających IP do monitorowania biodegradacji związków PDMS. Ogółem 38 chorych (26,4%) z grupy 144 RP otrzymało CH z wszczepionym IP i podwyższonym poziomem PDMS (RP+IP, PDMS+). Jak jest to widoczne w tab. 42 dodatnie odczyny PDMS stwierdzono u 38 chorych CH+ (26,4%) i u 29 chorych CH- (20.1%). Są to różnice nieznamiennie statystycznie. Fakt małych liczebności w grupach chorych, które otrzymały chemioterapię, był powodem, że nie podzielono chorych na podgrupy o różnych schematach leczenia. Oczywiście jest, że niektóre

schematy CH były bardziej toksyczne i mogły spowodować obniżenie wartości leukocytów, płytek czy zaburzenia funkcji wątroby. Niemniej jak wiadomo CH jest zawsze tolerowana indywidualnie i często chore, które dostają CH mniej toksyczną mają większą depresję szpiku w przeciwieństwie do chorych w trakcie podawania bardziej toksycznej i tolerują ją o wiele lepiej. Z punktu widzenia statystycznego zasadne było założenie, aby wszystkich chorych, które otrzymały chemioterapię włączyć do jednej grupy, tworząc większą liczebność.

Wyniki, które wskazują, że przebyta chemioterapia nie miała wpływu na biodegradację związków PDMS były dla naszego zespołu zaskoczeniem. Przystępując do pracy zakładaliśmy, że CH powinna mieć wpływ na tolerancję silikonów. Nie spotkaliśmy w dostępnym piśmiennictwie danych na ten temat. Być może organizm kobiety, który przeżył chemioterapię jest „przyzwyczajony” do detoksykacji cytostatyków i w jakiś sposób jest lepiej przygotowany immunologicznie do biodegradacji związków obcych, w tym również związków PDMS. Takie założenie ma jednak charakter spekulacyjny, wymaga dalszego udowodnienia i być może stanowić przyczynek do dalszych badań i kontynuacji pracy w tym kierunku.

W dostępnym piśmiennictwie natknęliśmy się na szereg publikacji dotyczących powikłań po zabiegach rekonstrukcyjnych z zastosowaniem IP. Autorzy używają różnych określeń do kwalifikacji tych powikłań: łącznotkankowa kapsuła wokół protezy, podrażnienie skóry, wysypka, pęknięcie IP (pod- i nadkapsularne), powstanie pęcherzy na skórze, torbieli i martwicy, krwiak lub gromadzenie się płynu surowiczego wokół protezy, obrzęk gruczołu piersiowego, migracja żelu, martwica brodawki lub płata, silikonoma, ekstruzja IP, adenopatia węzłów chłonnych, nieprawidłowe umieszczenie IP, wyciek płynnego silikonu z otoczki brodawki lub przez przetokę, przemieszczająca się IP, utrata soli fizjologicznej (SF) przez IP, ostry i przewlekły ból piersi i przedniej ściany klatki piersiowej, przeciek SF przez zastawkę, utrata lub zaburzenie czucia brodawki, zakażenie rany operacyjnej, zmiany szkieletu klatki piersiowej (deformacja podlegających pod IP żeber, infekcja wokół IP, odma opłucnowa, infekcja ze wstrząsem toksycznym, zwapnienia wokół IP, infekcja w środku IP, laktacja i wyciek mleka z brodawki, krwawienie z rany pooperacyjnej [57, 58, 59]. (ryc. 3; 13).

Aby uporządkować listę powikłań we własnym opracowaniu, podzieliliśmy powikłania na wczesne i późne. Do powikłań pooperacyjnych wczesnych (WPP) zaliczono wszystkie powikłania, które wystąpiły do 30 dni od zabiegu operacyjnego. WPP podzielono na 3 grupy: krwiak, stan zapalny, ropień. Ze zrozumiałych względów przy toczącym się stanie zapalnym w okolicy IP i zjawisku obrzęku tkanek otaczających (nasilone ukrwienie) można się spodziewać, że stężenie PDMS powinno być podwyższone. W naszym opracowaniu (tab. 32-39) nie potwierdziliśmy znamienne statystycznych różnic w zależności od powikłań pooperacyjnych.

W pracy nie zdołaliśmy również odpowiedzieć na pytanie czy obecność późnych pooperacyjnych powikłań jak tworzenie się kapsuły, płynu w łoży IP czy odczynów zapalnych czy przemieszczenia IP jest wskazaniem do usunięcia IP. Brak korelacji z podwyższonymi poziomami PDMS uniemożliwia zastosowanie tego parametru, jako narzędzia monitorującego i decydującego o podjęciu decyzji o usunięciu IP. Niemniej nasze dotychczasowe badania i obserwacje ugruntowują nas w przekonaniu, że w każdym ośrodku, który wykonuje rekonstrukcje piersi z zastosowaniem IP zarówno w systemie jednoczasowym jak i odroczonym, powinien mieć dostęp do metody pozwalającej ocenić poziomy PDMS we krwi. Pomimo negatywnego wyniku pracy, badania nad analizą związków PDMS na terenie Kliniki nie zostaną przerwane i będą kontynuowane.

Od połowy lat 90 w Polsce można zauważyć stałą tendencję wzrostu zabiegów rekonstrukcyjnych za pomocą IP oraz rośnie liczba kobiet z wykonanym wszczepieniem IP z powodów estetycznych. W warunkach polskich, niestety nie jest prowadzona rejestracja tych zabiegów, co mogłoby stanowić podstawę do monitorowania powikłań. Dane dotyczące liczby sprzedawanych IP przez poszczególne firmy, które działają na Polskim rynku są utajnione, i pomimo wielokrotnych prób nie uzyskaliśmy od przedstawicieli tych firm szczegółowych informacji. W związku z tym istnieje pilna potrzeba, podobnie jak w innych krajach, stworzenia krajowego rejestru chorych ze wszczepionymi IP i włączenia go do europejskich statystyk.

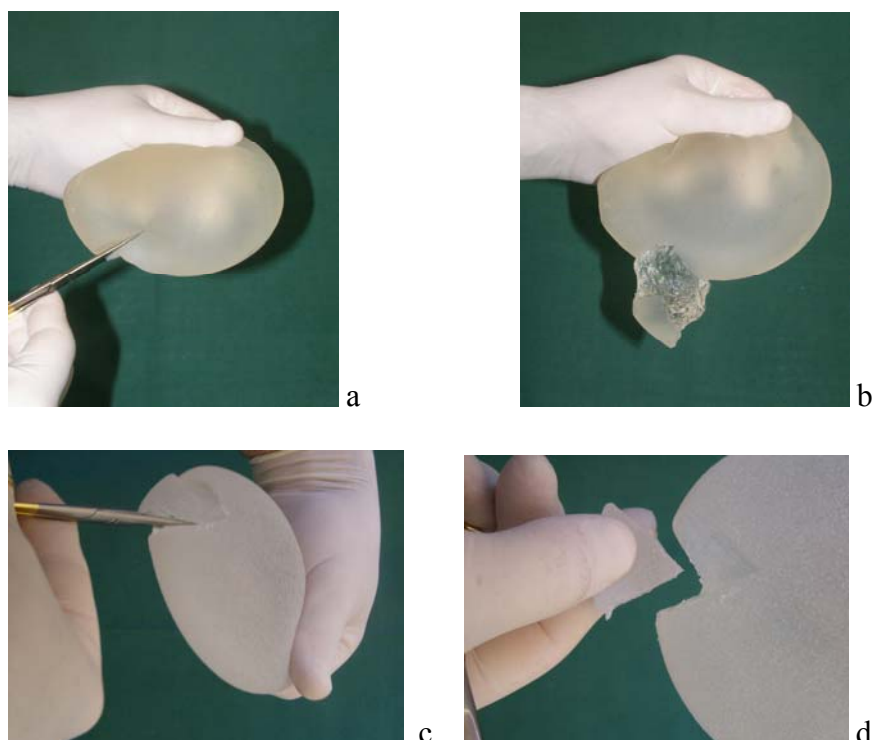
IP charakteryzują się bardzo różnymi parametrami. Dotyczą one kształtu, objętości, rodzaju materiału stosowanego do wypełnienia, typu silikonu znajdującego się w powłoce IP, obecności zastawki dopełniającej. Szczegółową analizę silikonów stosowanych w produkcji IP w kontekście historycznym podaje Maxwell P. (tab. 45) w oparciu na doświadczenie

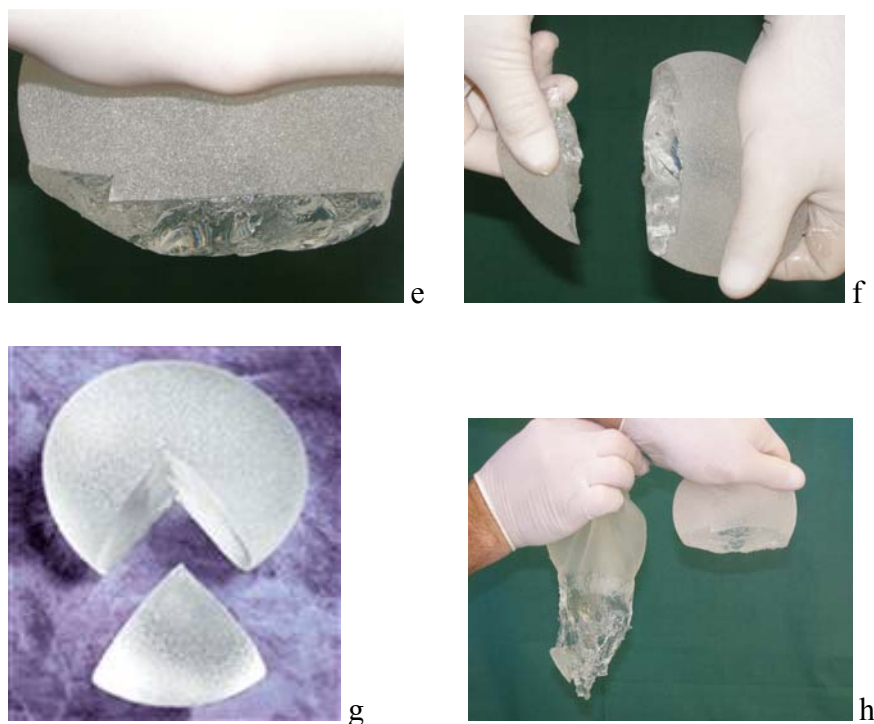
i publikacje P. Hedén'a [60, 61]. Pierwsze trzy typy IP są produktami wypełnionymi żelem ciekłym silikonowym. Generacja czwarta IP zawiera żel silikonowy stabilny (kohezyjny) - CG (z ang.: *cohesive gel*). IP piątej generacji są wypełnione wysoko stabilnym żelem – HCG (z ang.: *high cohesive gel*), powszechnie nazywane są *form stabled* – ze stabilnym kształtem.

Tabela 45. Zestawienie typów IP według podziału zaproponowanego przez Maxwell G

Generacja IP	Okres stosowania	Powłoka	Powierzchnia	Kształt	Typ żelu
1	1962-1970	Gruba, dwuczęściowa	Gładka z dakronowymi paskami	Anatomiczny	Lepki, płynny, silikonowy
2	1970-1982	Cienka, nieznacznie przepuszczalna	Gładka, bez dakronu	Anatomiczny	Mniej lepki, silikonowy
3	1982-1992	Gruba, mocna, nisko przepuszczająca	Gładka	Okrągły	Bardziej lepki, silikonowy
4	1993-nadal	Gruba, mocna, nisko przepuszczająca	Gładka oraz teksturowana	Okrągły oraz anatomiczny	Kohezywny – stabilny, silikonowy
5	1993-nadal	Gruba, mocna, nisko przepuszczająca	Gładka oraz teksturowana	Okrągły i różne rodzaje anatomiczne	Wysoko stabilny, silikonowy

Różnica pomiędzy stabilnym a wysoko stabilnym żelem polega na różnicach w sposobie wycieku podczas uszkodzenia powłoki IP. Żel wysoko stabilny nie wypływa z uszkodzonego IP pomimo ucisku. Zademonstrowano to na ryc. 14:





Rycina 14. Różne rodzaje powłok IP wypełnianymi żelem stabilnym (CG) i wysoce stabilnym (HCG). a – przecięcie IP CG; b – swobodny wypływ żelu przez uszkodzoną powłokę IP CG podczas lekkiego ucisku; c, e – przecięcie powłoki IP HCG; d, f, g – pomimo ucisku żel z IP HCG nie wypływa; g – IP HCG zachowuje stabilny kształt pomimo liniowego cięcia; h – różne rodzaje IP CG (prawy) i HCG (lewy). Z IP CG wypływa żel pod lekkim uściskiem. IP HCG zachowuje stabilny kształt

Inne podziały IP zaproponowano w zależności od sposobu produkcji i budowy chemicznej [62]. Różnice pomiędzy płynnym żelem silikonowym a wysoko stabilnym żelem mają ogromne znaczenie w procesie permeacji (czyli dyfuzji) związków silikonowych przez powłoki IP [63]. IP wypełnione żelem typu HCG i posiadające grubą powłokę o teksturowanej powierzchni charakteryzują się niską dyfuzją silikonów. W piśmiennictwie opisującym miejscowe i ogólne, oraz wczesne i późne powikłania u chorych po wszczepieniu IP, autorzy niestety nie uwzględniają typu, modelu, producenta lub innych ważnych charakterystyk, co ma istotne znaczenie. Dotyczy to zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych metaanaliz [64, 65]. W badaniach retrospektywnych autorzy często przytaczają trudności z identyfikacją typu IP przez chorą [61, 63, 73].

Podobne spostrzeżenie zaobserwowaliśmy w materiale własnym: typ i rodzaj IP potrafiło określić zaledwie 27% chorych. Aby określić typ IP potrzebne są conajmniej

3 podstawowych dane: typ, objętość i producent. Konieczność uwzględnienia podziałów i różnic w IP wynika z faktu, że nie istnieje pojęcie „standardowy implant piersi”. IP zastosowano po raz pierwszy w 1962 roku i cały czas podlegają wieloetapowej modyfikacji. Tylko w USA zarejestrowano około 240 rodzajów IP i ekspanderów [66]. IP mają różne rozmiary i pojemność, zazwyczaj w granicach od 80 do 800 ml. W piśmiennictwie można spotkać opisy zastosowania ekspanderów z objętością do 1000 ml [67, 68]. Średnica IP lub jego szerokość i wysokość (w przypadku IP anatomicznych) waha się od 7,5 cm do 16,8 cm, a projekcja od 1,5 cm do 7,5 cm. IP jest „ciałem obcym”, które posiada bardzo dużą powierzchnię styku z tkankami otaczającymi [66].

Możemy założyć, że powierzchnia styku IP z otaczającymi tkankami wynosi średnio 350 cm² w zakresie od 120 do 600 cm². W naszym materiale stosowaliśmy w podobnych liczebnościach do zabiegów rekonstrukcyjnych piersi 3 główne rodzaje IP produkowanych przez firmy McGhan oraz Mentor i Silimed.

FDA wymaga określenia przez producenta następujących technicznych parametrów IP: typ, rodzaj powłoki, kształt, objętość, szerokość, wysokość, projekcję, grubość powłoki (tab. 46) [15].

Tabela 46 Przykład prawidłowych danych określających typ IP zgodnie z zaleceniami FDA

Typ	Rodzaj powłoki	Kształt, Profil	Objętość (cm ³)	Szerokość (cm)	Wysokość (cm)	Projekcja (cm)	Grubość powłoki (mm)
XXXX	gładki	okrągły, wysoki	125-650	9-16	8.4-15	3.1-5.7	0.015”-0.040”

Po zniesieniu przez FDA moratorium na IP, firmy Alergan Corp. (Inamed Corp.) oraz Mentor Corp. otrzymały akceptację ze strony tej instytucji na terenie Stanów Zjednoczonych.

W 1992 roku FDA wprowadziło znaczne ograniczenia stosowania IP wypełnionych silikonem. Z tego powodu na terenie Stanów Zjednoczonych były powszechnie stosowane IP

wypełnione SF [15]. Niemniej stosowanie IP wypełnianych roztworem SF powodowało szereg powikłań i zniechęcało specjalistów do ich stosowania. Do wad IP wypełnionych SF należy:

1. Częste pęknięcie powłoki implantu i nieuszczelnienie zastawki. [69, 70]
2. Masa IP wypełnionej SF jest o 8% większa od IP wypełnionej żelem. [71]
3. Nieprzyjemne odgłosy „chlupnięcia” podczas gwałtownych ruchów. [72]
4. Fałdowanie się powierzchni IP. [33]

Do zalet IP wypełnionych roztworem SF należy:

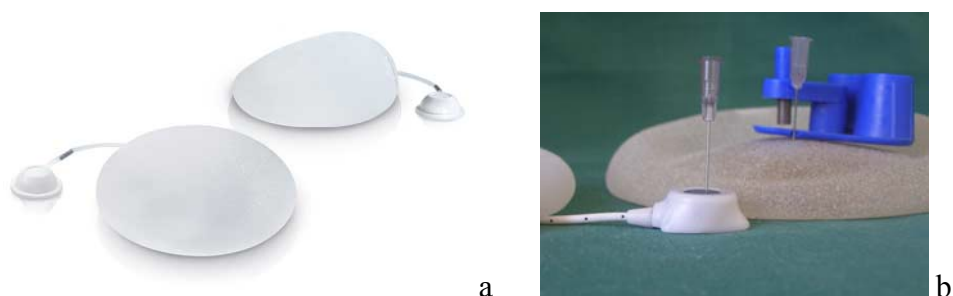
1. Konsystencja IP bardziej przypomina tkankę gruczołową piersi.
2. Posiadają mniejszą zdolność do przesuwania się w zależności od zmiany pozycji ciała.
3. Włożenie IP pod mięsień i jego stopniowe rozprężenie (w przypadku ekspanderów) również łagodzi szereg subiektywnych i obiektywnych dolegliwości. [74].
4. Protezy wypełniane roztworem SF w mniejszym stopniu narażają chorą na przedostanie się związków silikonowych przez powłokę do przylegających tkanek.
5. Posiadają większą przepuszczalność dla promieni rentgenowskich oraz charakteryzują się mniejszym odsetkiem powikłań w postaci tworzenia się kapsuły wokół IP.

IP wypełnione SF stosowano powszechnie w USA w latach od 1992 do 2006. Z powodu większego zapotrzebowania i obserwacji wielu powikłań po wszczepieniu „implantów solnych” w 2006 r. FDA zniósła tak restrykcyjne ograniczenia. Dwie firmy – McGhan i Mentor otrzymały pozwolenie na produkcję „implantów silikonowych” pod pewnymi ograniczeniami. Jednym z nich było stałe monitorowanie powikłań i prowadzenie badań nad procesem biodegradacji związków silikonowych. Jak widać z pewnych ograniczeń wprowadzonych przez FDA, problem bezpieczeństwa związków silikonowych stosowanych do produkcji IP jest ciągle otwartym. Tym bardziej uzasadnione były nasze skromne badania, potwierdzających potrzebę utworzenia dalszych niezależnych, obiektywnych parametrów, które będą monitorowały biodegradację związków silikonowych.

Powłoka IP jest zbudowana z silikonowej gumy. Jest to elastomer z wypełniaczem (w 21-27% bezpostaciowej krzemionki), różniący się składem i posiadający różne fizyczne

charakterystyki. Obecnie najczęściej produkowane są implanty o powierzchni teksturowanej. W latach 80 ubiegłego stulecia wytwarzano IP o powierzchni gładkiej. Teksturowa powierzchnia powłoki IP zmniejsza ryzyko tworzenie się kapsuły wokół implantu. W tym samym celu na początku lat 90 u.w. zaproponowano pokrycie powłoki implantu pianką poliesteruretanową o grubości ok 1-2 mm [75, 76, 77]. Pianka była produkowana przez polimeryzację glicolu polydietylenowego w składzie 4:1 2,4- i 2,6-toluenu diisocyanatu. Pianka ta ma około 80-100 otworów o średnicy 200-500 mkm na cal kwadratowy powierzchni IP [62]. Przekiętny IP pokrywa się przez około 1,35 g piany poliuretanowej [78].

W 1983 roku Baker zaproponował ekspando-endoprotezę, która zawierała dwie komory: zewnętrzną zawierającą silikon i wewnętrzną, do której wprowadzano SF przez zastawkę. To pozwoliło wszczepiać jednoetapowo tak zwane ekspanderoprotezy na stałe (ryc. 15). [66, 79]



Rycina 15. Różne typy ekspandero-endoprotez z zewnętrzną i wewnętrzną zastawką dopełniającą

W roku 1990 około 14% rekonstrukcji piersi wykonano za pomocą ekspandero-endoprotez zaproponowanych przez Becker'a. Według ASPRS w 1997 r. liczba takich rekonstrukcji wzrosła do 31,66%. Zastawka dopełniająca ekspanderoprotezy jest również zbudowana z polimerów silikonowych. Wydawało się, że SF wchodząca w skład tych implantów zmniejszy migrację związków silikonowych na zewnątrz. Dalsze badania nie potwierdziły powyższych założeń [80]. Marotta i wsp. stwierdzili, że przez dwukomorowy IP wydostaje się więcej silikonowego żelu niż przez inne typy implantów [81].

Można założyć, że niezależnie od rodzaju silikonu stosowanego do produkcji IP, zawsze będzie odbywać się zjawisko permeacji, albo wypływ silikonu z powodu

uszkodzenia torebki IP. Cocke i wsp. stwierdził fakt obecności fragmentów płynnego silikonu w komórkach tworzących kapsułę wokół dwukomorowych IP już po 4 miesiącach od momentu wszczęcia [82]. Badania były wykonane za pomocą transmisyjnej elektronowej mikroskopii oraz elektronowej dyspersyjnej analizy rentgenowskiej [83]. Wiadomo, że takie IP wydzielają na drodze dyfuzji dziennie około 1 mg niskomolekularnych składników żelu poza granice powłoki implantu [50]. Głównymi składnikami wydalonymi z IP w procesie permeacji są zarówno liniowe jak i cykliczne siloksany, takie jak D4 - D6, związki o wyższych masach cząsteczkowych, oraz małe ilości winylosiloksanów [50]. Związki te mogą również migrować przez układ krążenia do odległych miejsc organizmu i być przyczyną rozwoju różnych stanów chorobowych [50].

Zjawisko biodegradacji związków silikonowych w organizmie ludzkim jest nadal niezbadane i budzi wiele kontrowersji. Raposo do Amaral i wsp. (1993) podawał 2 ml silikonowego żelu w dwie różne okolice ciała szczurów. Przez wiele kolejnych dni nie stwierdzono obecności silikonowego żelu w tkankach płuc, serca, śledziony, wątroby czy gonadach. Nie stwierdzono też żelu w regionalnych węzłach chłonnych [84].

Swanson zbadał materiał autopsyjny pochodzący od chorych, którzy mieli wszczępione endoprotezy stawowe. Czas obecności protez wynosił ponad 12 lat. Stwierdzono obecność silikonowych elastomerów tylko w tkankach otaczających protezy. W narządach i układzie siateczkowo-śródbłonkowym elastomerów nie stwierdzono, za wyjątkiem znikomej ilości elastomeru silikonowego w pachowych węzłach chłonnych w materiale autopsyjnym u jednego chorego [85, 86].

W 1998 roku Kala i wsp. opublikował wyniki badań związanych z podskórnym podaniem myszom 250 mg mieszaniny niskomolekularnych siloksanów - D3, D4, D5, D6, L5 i L6 [87, 88]. Te związki uwalniają się przez dyfuzję żelu w bardzo małych stężeniach. Tkanki myszy były badane metodą chromatografii cieczowej w okresie 3, 6, 9 i 52 tyg. Jako wzorzec zostały zastosowane komercyjnie dostępne D4, D5 i D6. Badano dystrybucję cyklosiloksanów w tkankach mózgu, serca, wątroby, nerek, płuc, jajników, macicy, śledziony i mięśni szkieletowych. Koncentracja siloksanów wahała się w zakresie od 1 µg/g (mózg, wątroba) do 7 µg/g (węzły chłonne, jajniki) [87, 88].

Powszechnie używaną i bardzo czułą metodą do oceny poziomów związków PDMS jest protonowa spektroskopia jądrowa - ¹H-NMR (z ang.: NMR – *Nuclear Magnetic*

Resonance) [89]. W naszej pracy zastosowaliśmy tę metodę, korzystając z doświadczenia Międzyuczelnianej Pracowni NMR przy Politechnice Gdańskiej.

Zjawisko rezonansu jądrowego zostało zaobserwowane niezależnie przez dwie grupy badawcze: Purcell, Torey i Pound w 1945 r. oraz przez Bloch, Hansen i Packard w 1946 r. (Nagroda Nobla Purcell i Bloch, 1952 r.). Tomografia rezonansu magnetycznego mająca zastosowanie w medycynie, została wynaleziona przez Lauterbura w 1973 r. Pierwszy przekrój ciała ludzkiego z zastosowaniem MR otrzymano w 1978 r. Podstawą metody rezonansu magnetycznego jest działanie na atomy stałego pola magnetycznego o dużym natężeniu. Doprowadza ono do rozszczepienia poziomów energetycznych, między którymi w warunkach rezonansu następują przejścia energetyczne. Przejścia między tymi poziomami następują wtedy, gdy energia kwantu promieniowania elektromagnetycznego z generatorem wysokiej częstotliwości odpowiada różnicy energii między rozszczepionymi poziomami. Warunkiem, aby nastąpiła absorpcja i pojawił się odpowiadający jej sygnał, jest wzajemne dopasowanie wartości częstotliwości promieniowania i natężenia zewnętrznego pola magnetycznego. Metodami opartymi na magnetycznym rezonansie są: magnetyczny rezonans jądrowy (NMR) i elektronowy rezonans paramagnetyczny (EPR).

Spektroskopia $^1\text{H-NMR}$ jest spektroskopią jądrową, absorpcyjną i magnetyczną (następują przejścia między poziomami energetycznymi powstającymi w polu magnetycznym zwanymi poziomami zeemanowskimi). Zastosowanie NMR w analizie ilościowej opiera się na tym, że natężenia pasma są proporcjonalne do liczby jąder biorących udział w rezonansie. Stosowana jest ona do analizy różnych związków krzemu a w tym do zawartości PDMS w preparatach farmaceutycznych [89], na powierzchni sprzętu medycznego [90], w barwnikach oraz w organizmach żywych i u ludzi [91, 92, 93, 94, 95].

Badanie związków za pomocą spektrometrii $^1\text{H-NMR}$ pozwala zarówno na analizę ilościową jak i jakościową. Jest to możliwe dzięki specyficznej dla związków krzemoorganicznych pozycji sygnału pochodzącego od protonów przyłączonych do atomu węgla sąsiadującego z atomem krzemu (0-0.5 ppm) oraz dzięki różnym pozycjom sygnału w tym zakresie dla zmieniających się struktur związków krzemoorganicznych (0,15 – 0,3 ppm). Celem uzyskania wartości ilościowych posłużono się transformacją Fouriera.

Sposób przygotowania materiału i ekstrakcji do badania $^1\text{H-NMR}$ została opracowana przez Katedrę i Zakład Chemii Fizycznej AMG (Kier. Prof. Jerzy Łukasiak). W naszym materiale wykonano jakościowe oznaczenie PDMS a następnie ilościową transformację w dwóch niezależnych ośrodkach: Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej AMG oraz Międzyuczelnianej Pracowni NMR przy PG.

Oznaczając śladowe ilości polidimetylosiloksanów w próbach biologicznych zwracamy szczególną uwagę na parametry analityczne zastosowanej metody. Identyfikacja i ilościowe oznaczanie PDMS w tkankach ludzkich wiąże się z granicą wykrywalności PDMS ok. 1,5 mg/l. Niewiele metod może spełnić takie kryteria oznaczalności. Jedną z nich jest technika $\text{H}^1\text{-NMR}$.

Sygnaly protonów PDMS (δ ok. 0,35 ppm) w wyniku różnicy przesunięć chemicznych są łatwo identyfikowane i różnicowane na widmie z sygnałami pochodzącymi od protonów wody (δ ok. 4,75 ppm) i protonów tkanki tłuszczowej (δ ok. 1,5 ppm). Spektroskopia $^1\text{H-NMR}$ ma wiele zalet. Jest często stosowaną techniką w analizie strukturalnej w chemii organicznej i biologicznej ze względu na łatwość przygotowania próbek i niski koszt rejestracji widma. Ma jednak też poważną wadę, wynikającą z niewielkiego zakresu pomiarowego (tylko 15 ppm).

Jakościowe jak i ilościowe oznaczanie monomerów i polimerów o małej masie cząsteczkowej można wykonywać techniką spektroskopową tzw. spektrometrią mas. Przy użyciu tej metody można bezpośrednio wyznaczyć ciężar cząsteczkowy związków, ale bez możliwości odzysku próbki. Atomowa spektroskopia absorpcyjna (ASA) też jest wykorzystywana do oznaczeń organicznych związków krzemu, ale umożliwia jedynie sumaryczną ocenę zawartości krzemu pochodzącego z różnych związków zawierających krzem. Powoduje też mineralizację próbki. Bezpłomieniową metodą ASA oznaczano PDMS w tłuszczach jadalnych i olejach w ilości 0,3 mg/kg [96].

Obecnie techniki łączone są optymalnym podejściem dla analizy ilościowej PDMS np. chromatografia gazową w połączeniu z atomową detekcją emisyjną oraz chromatografia gazową w połączeniu z spektrometrią mas. Łączenie technik pozwala na obniżenie poziomów oznaczalności. W wymienionych metodach wynoszą odpowiednio od 80 pg/ul do 10 pg/ul. Inne techniki pozwalają identyfikować krzem w mikroskopijnych ilościach:

analiza za pomocą rozproszonych promieni X lub elektronowej mikroskopii rastrowej (skaningowej), wysokosprawnej chromatografii cieczowej [96].

W naszym materiale wszystkie wartości PDMS otrzymywano w ilościach $\mu\text{g/ml}$ lub $\mu\text{g/g}$. Istotnym było określenie wartości PDMS we krwi u zdrowej populacji kobiet. Wiele autorów, jak podaliśmy we wstępie, podają różne poziomy PDMS w badanym materiale. W naszym materiale kontrolnym, który podlegał sprawdzeniu ilości PDMS we krwi, wykryte podwyższone oznaczenia PDMS w 5 przypadkach (6,25%) i nie przekraczały one $0,2 \mu\text{g/ml}$.

Według dostępnego piśmiennictwa średnie wartości krzemu w surowicy krwi wahają się w zakresie od $0,01$ do $6,24 \mu\text{g/ml}$ i wynoszą:

- $<0.2-0,68$ (zazwyczaj <0.6) $\mu\text{g/ml}$ (Bercowy i wsp., 1994); [25]
- $0.265 \mu\text{g/ml}$ w surowicy u mężczyzn (Berlyne i wsp., 1986); [97]
- $0.6 \mu\text{g/ml}$ ($35.6 \mu\text{mole/L} = 1 \mu\text{g/ml}$) (Dobbie, Smith, 1982, 1986); [98, 99]
- $0.17 \mu\text{g/ml}$ w surowicy (Gitelman i Alderman, 1992); [26]
- $0.22 \mu\text{g/ml}$ (Hosokawa i Yoshida, 1990); [100]
- $0.25 \mu\text{g/ml}$ (Jackson i wsp., 1998); [52]
- $0.03-0.209 \mu\text{g/ml}$ (Leung i Edmond, 1997); [27]
- $0.02542 \mu\text{g/ml}$ średnia, i $0.02175 \mu\text{g/ml}$ mediana (Macdonald i wsp., 1995); [28]
- $0.1498 \mu\text{g/ml}$ we krwi (Malata i wsp., 1994a); [101]
- $0.01-0.25 \mu\text{g/ml}$ (Marco-Franco i wsp., 1991); [102]
- $0.11 \mu\text{g/ml}$ we krwi (Mauras i wsp., 1980); [103]
- $0.02528 \mu\text{g/ml}$ średnia, i $0.01705 \mu\text{g/ml}$ mediana we krwi (Peters i wsp., 1995); [35]
- $6.24 \mu\text{g/ml}$ we krwi (Sun i wsp., 1996); [26]

Również średnie wartości związków PDMS w surowicy krwi zmieniają się w różnych sytuacjach klinicznych. Niektórzy autorzy stwierdzają podwyższone wartości PDMS u kobiet ze wszczepionymi IP [26, 34, 104]. Malata stwierdza różnice, jeśli implanty były uszkodzone. Zakres wartości wynosi od 0.1355 do $0.1680 \mu\text{g/ml}$ u kobiet z nieuszkodzonymi lub uszkodzonymi IP [105]. Nasz materiał kliniczny i analiza wyników nie pozwala na potwierdzenie tych spostrzeżeń.

Wiele autorów jest zgodnych, że istnieje podstawowy, „wyjściowy” poziom PDMS w normalnej tkance gruczołowej piersi i w innych tkankach. W badaniach na autopsyjnym materiale uzyskanym od kobiet z i bez IP, wartości organicznego silikonu zawierają się w przedziale od 2,00 ng/g do 9,46 µg/g masy suchej tkanki gruczołowej ekstrahowanej heptanem. U większości kobiet z IP stwierdzono za pomocą mikroskopii, co najmniej 1 zmieniony węzeł chłonny zawierający silikon zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowo [30].

Inni autorzy podają następujące dane dotyczące obecności silikonu w różnych tkankach:

- 0.5-6.8 µg/g w tkankach gruczołu piersiowego, wątrobie, śledzionie oraz podskórnej tkance tłuszczowej w autopsyjnym materiale u kobiet bez IP (Evans i wsp., 1994); [31, 32, 33]
- 0.25-2.4 µg/g w gruczole piersiowym u kobiet bez IP. (Leong, Edmond, 1997); [27]
- 27 µg/g średnio, w zakresie od 60.5 do 64 µg/g w tkankach piersi pobranych u kobiet w trakcie operacji (McConnell i wsp., 1997); [34, 106, 107, 108]
- 0.025-1.460 µg/g w gruczole piersi z tkanki ekstrahowanej heptanem (Peters i wsp., 1995); [34]

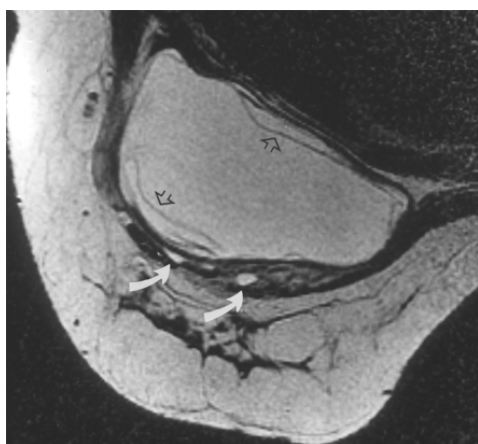
Jak podaje Adler i wsp., związki PDMS stwierdzone w surowicy krwi u zdrowych mężczyzn i kobiet (w tym ze wszczepionymi IP) znajduje się w formie kwasu krzemowego oraz krzemianu potasu i magnezu. Związki te są wydalane przez nerki za pomocą filtracji [36].

W naszej pracy ograniczyliśmy się do trzech głównych wczesnych powikłań pooperacyjnych w postaci krwiaka, stanu zapalnego oraz ropnia. Nie stwierdziliśmy w materiale zależności oznaczeń PDMS od wystąpienia WPP. Nie stwierdziliśmy również korelacji pomiędzy czasem przebywania IP w organizmie chorej a obecnością PDMS we krwi. Nie wszyscy autorzy podzielają takie spostrzeżenia. Beekman stwierdza, że duże cząsteczki silikonowego żelu - PDMS nie mogą przedostać się przez otoczkę IP i dlatego żel nie wydostaje się na zewnątrz implantu oprócz przypadków z uszkodzeniem otoczki IP. Im większy okres znajdowania się IP w ustroju człowieka tym wyższe ryzyko przedostawania się silikonowego żelu przez nieuszkodzoną powłokę. Fakt obecności żelu

silikonowego na zewnątrz IP nie zawsze jest związany z uszkodzeniem otoczki implantu [57].

Wiele autorów uważa, że przyczyną podwyższonych oznaczeń PDMS jest pęknięcie IP, które jest opisywane w bardzo dużym zakresie rozbieżności od 0,3 do 77% rekonstrukcji piersi [109, 110]. W naszym materiale stwierdzono pęknięcie zaledwie u 3 chorych. U tych chorych nie stwierdzono podwyższonych wartości PDMS we krwi. Wszystkie chore zostały poddane zabiegom usunięcia IP.

U chorych, które miały rekonstrukcję piersi z zastosowaniem IP, ważne są stałe, regularne badania kontrolne. Podczas kontroli oprócz badania klinicznego należy rutynowo wykonywać obrazowe badanie w postaci USG. W rękach doświadczonego radiologa badanie ultrasonograficzne potrafi wykryć obecność płynu wokół IP, pofałdowanie implantu, obecność i tworzenie się włóknistej kapsuły lub rozpoznanie pęknięcia powłoki IP. W przypadku wątpliwych można zastosować technikę rezonansu magnetycznego MRI (ryc.16). [111]



Rycina 16. Obraz migracji silikonu po za torebkę IP w obrazie MRI

W codziennej praktyce rutynowo stosowaliśmy taki schemat badan kontrolnych. Bardzo ważne jest współpraca z radiologiem, który odbył odpowiednie szkolenie i ma doświadczenie w ocenie chorych ze wszczepionymi IP.

W naszym materiale nie stwierdziliśmy wskazań do zastosowania MRI w badaniach kontrolnych. W przypadkach wątpliwych dokonano punkcji łoży wokół IP celem

sprawdzenia obecności płynu oraz odprowadzenia na zewnątrz płynu za pomocą drenu Redona.

Wydaje się, że stosowanie zabiegów rekonstrukcji piersi z użyciem IP powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach z odpowiednio przeszkolonym personelem. Ośrodki te powinny dysponować możliwościami monitorowania poziomów związków PDMS, jak również posiadać wypracowane stałe algorytmy postępowania w przypadku wystąpienia powikłań.

Na podstawie wniosków z badań przeprowadzonych w niniejszej pracy nie ma możliwości określenia wskazań do usuwania IP w przypadku występowania powikłań i stwierdzenia podniesienia poziomów PDMS we krwi.

7. WNIOSKI

1. Opracowano własną metodę pobierania, przechowywania i przygotowywania materiału do pomiaru poziomów krzemowych związków organicznych (PDMS) u chorych ze wszczepionymi silikonowymi implantami piersi
2. $^1\text{H-NMR}$ jest metodą o wysokim stopniu czułości, pozwalającą zarówno na jakościowe jak i ilościowe określenie poziomu związków PDMS w biologicznym materiale o dużych matrycach
3. Wiek ma wpływ na podwyższenie poziomów PDMS u chorych po rekonstrukcji piersi za pomocą implantów silikonowych
4. Zastosowanie chemioterapii u chorych na raka piersi, po zabiegach rekonstrukcji za pomocą implantów silikonowych, nie ma wpływu na biodegradację związków PDMS
5. Na obecnym etapie badań podwyższone wartości związków PDMS w surowicy krwi nie stanowią wskazania do usunięcia silikonowych implantów

8. SKRÓTY

ASA	atomowa spektroskopia absorpcyjna
ASAPS	z ang.: <i>American Society for Aesthetic Plastic Surgery</i>

ASCO	z ang.: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BCT	z ang.: <i>Breast Conserving Therapy</i>
BMI	z ang.: <i>Body Mass Index</i>
CH	chemioterapia
CTD	z ang.: <i>Connective Tissues Disorders</i>
DBR	z ang.: <i>Delayed Breast Reconstruction</i>
EPR	elektronowy rezonans paramagnetyczny
FDA	z ang.: <i>Food and Drug Administration</i>
GP	gruczoł piersiowy
GWR	grupa wysokiego ryzyka
IP	implant piersi
IPS	implant piersi silikonowy
IPSF	implant piersi wypełniony roztworem soli fizjologicznej
IBR	z ang.: <i>Immediate Breast Reconstruction</i>
KZ+IP	kobiety zdrowe ze wszczepionymi implantami piersi
KONTR	grupa kontrolna
LSR	z ang.: <i>Liquid Silicone Rubber</i>
H	hormonoterapia
HMDS	heksametylodisiloksan
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
PDMS	polidimetylosiloksan
PDR	z ang.: <i>Pulsative Dose Radiation</i>
PP	populacyjny program przesiewowy
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
PPP	późne powikłania pooperacyjne
RP	rak piersi
RtgT	radioterapia
SF	roztwór soli fizjologicznej
SRD	z ang.: <i>Silicon Related Disorders</i>
SNSM	z ang.: <i>Skin and Nipple Sparing Mastectomy</i>
SSM	z ang.: <i>Skin Sparing Mastectomy</i>
WPP	wczesne powikłania pooperacyjne
WWRP	program wczesnego wykrywania raka piersi

9. PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Dzikowska J, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów; 2006, s. 47-9.
2. Peto R.: UK and USA breast cancer death down 25% in year 2000 to ages 20-69 years. Correspondence. *Lancet* 2000; 355: 1822-1.
3. Ashikari RH, Ashikari AY, Kelemen PR i wsp. Subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction for prevention of breast cancer for high-risk patients. *Breast Cancer*. 2008;15: 185-91.
4. Spear SL, Schwarz KA, Venturi ML i wsp. Prophylactic mastectomy and reconstruction: clinical outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2008 122: 1-9
5. Spear SL, Newman MK, Bedford MS, i wsp. A retrospective analysis of outcomes using three common methods for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 340-7.
6. Czerny V: Plastischer Ersatz der Brust durch ein Lipoma. *Zentralbl Chir* 1895; 27: 72.
7. Bondurant S, Ernster V, Herdman R, (red.) *Committee on the Safety of Silicone Breast Implants. Safety of Silicone Breast Implants*. Washington: National Academy Press; 2000, s. 19-38.
8. Anderson N: Lawsuit Science: Lessons from the Silicone Breast Implant Controversy. *New York Law School Law Review* 1997; 41: 401-7.
9. Edney JJ: Post mastectomy breast reconstruction 1995 recent advances. *Nebraska Medical Journal* 1996; 81: 70-72.
10. Freeman BS: Complications of SQ mastectomy with prosthetic replacement, immediate or delayed. *Southern Medical Journal* 1967; 6: 1277-80.
11. American Society of Plastic Surgeons (ASAPS): Reconstructive Procedures in 1999; www.plasticsurgery.org; October 18, 2001.
12. American Society of Plastic Surgeons (ASAPS): Statistics on Cosmetic Surgery in 2000. www.surgery.org; October 18, 2001.
13. American Society of Plastic Surgeons (ASAPS): Report of the 2006 Statistics: National Clearinghouse of Plastic Surgery Statistics. www.consultingroom.com/Statistics/; August 25, 2008.

14. Zuckerman D: Commentary: Are breast implants safe? *Plastic Surgical Nursing* 2002; 22: 66-8.
15. Silicone Gel-Filled Breast Implants Approved Anonymous. *FDA Consumer* 2007; 41: 8.
16. American Thoracic Society: Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 761-65.
17. Bondurant S, Ernster V, Herdman R, (red.) *Committee on the Safety of Silicone Breast Implants. Safety of Silicone Breast Implants*. Washington: National Academy Press; 2000, s. 39-53.
18. Mijsiewicz-Pienkowska K, Łukasiak J, Florjańczyk Z (red.) *Chemia polimerów*. Warszawa: Oficyna wydawnicza Politechniki Warszawskiej; 1997, s. 2-8.
19. Farmer VC, Mann S, Willimas RJP, (red.) i wsp. *General Introduction Silicone Biochemistry*. Wyd. 1. New York: John Willey & Sons; 1986, s. 112-22.
20. Łukasiak J, Falkiewicz B, Dąbrowska i wsp. E-900 – polidimetylsiloksany jako problem toksykologiczny *Bromat Chem Toksykol* 1996; 3: 199-204.
21. Fessenden RJ, Ahlfors C: The metabolic fate of some silicone-containing carbamates. *J Med Chem* 1967; 10: 810-12.
22. Glitay EJ, Brenelot Moens HS, Rile AH i wsp. Silicone breast prostheses and rheumatic symptoms: a retrospective follow up study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 194-96.
23. Gabriel MM, Ahearn DD, Chan KY, i wsp. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 124-29.
24. Whitlock PE, Ashley P, DeAnglis, Ackley KL i wsp. Distribution of silicone in tissues of mice of different fibrinogen genotypes following intraperitoneal administration of emulsified Poly(dimethylsiloxane). *Exp Mol Pathol* 2002; 72: 161–71.
25. Bercowy GM., Vo H, Rieders F: Silicon analysis in biological specimens by direct current plasma-atomic emission spectroscopy. *J of Analit Toxicol* 1994; 18: 46-48.
26. Gitelman HJ, Alderman FR: Silicon accumulation in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 14: 140-43.
27. Leung FY, Edmond P: Determination of silicon in serum and tissue by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Clin Biochem* 1997; 30: 399-403.
28. Macdonald P, Plavac N, Peters W i wsp. Failure of ²⁹Si NMR to detect increased blood silicone levels in silicone gel breast implant recipients. *Anal Chem* 1995; 67: 3799-801.
29. Sun L, Ricci JL, Alexander H i wsp. Silicone in the blood and capsule of women with breast implants. The Fifth World Biomaterials Congress; May 29-Jun. 2; Toronto, Kanada: University of Toronto Press; 1996, s. 896.

30. Barnard JJ, Todd EL, Wilson WG i wsp. Distribution of organosilicon polymers in augmentation mammoplasties at autopsy. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 197-203.
31. Evans GRD, Baldwin BJ: From cadavers to implants: silicon tissue assays of medical devices. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1459-63.
32. Evans GRD, Baldwin BJ: Silicon tissue assay: A measurement of capsular levels from chemotherapeutic Port-a-Catheter devices. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1354-58.
33. Evans GRD, Baldwin BJ: Silicon tissue assay: Are there intracapsular variations? *Ann Plast Surg* 1996; 37: 592-95.
34. McConnell JP, Moyer TP, Nixon DE i wsp. Determination of silicon in breast and capsular tissue from patients with breast implants performed by inductively coupled plasma emission spectroscopy: Comparison with tissue histology. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 236-46.
35. Peters WJ: Silicone breast implants and autoimmune connective tissue disease. *Ann Plast Surg* 1995; 34: 103-9.
36. Adler AJ, Berlyne GM: Silicon metabolism. Renal handling in chronic renal failure patients. *Nephron* 1986; 44: 36-9.
37. Lipworth L, Tajone RE: Silicone breast implants and connective tissue disease. An update review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg* 2004; 6: 598-601.
38. Łukasiak J, Falkiewicz B, Dąbrowska E: E900 – polidimetylosiloksany jako problem toksykologiczny. *Bromatol Chem Toksykol* 1996; 29:199-204.
39. Brinton AL, Buckley ML, Dvorkina O i wsp. Risk of connective tissue disorders among breast implant patients. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 619-27.
40. Lipworth L, Tajone RE, McLaughlin JK: Breast implants and fibromyalgia: a review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg*. 2004; 54: 284-87.
41. Vasiiliki B, McDermott MR, Brook A: Protein-Silicone Interactions. *Adv Mater* 1999; 3: 257-59.
42. Bar-Meir E, Eherenfeld M, Shoenfeld Y: Silicone gel breast implants and connective tissue disease – a comprehensive review. *Autoimmunity* 2003; 36: 193-97.
43. Dow Corning Report. Nr 1996-I 000-41337, DCC 833-610001, 1996; 7-9.
44. Mohan D, Baguley P: The effect of body mass index and wound irrigation on outcome after bilateral breast reduction. *Ann Plast Surg* 2003; 51:552-5.
45. Killingsworth C: Large-volume reduction mammoplasty: the effect of body mass index on postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2007; 58:246-9.

46. Agullo FJ, Santillan AA, Wolf C: Decision making in abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31: 117-27.
47. Mimoun M, Chaouat M, Lalanne B i wsp. Latissimus dorsi muscle and tissue expansion for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 97-601
48. Hendricks H: Complete submuscular breast augmentation: 650 cases manager Rusing an alternative surgical technique. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31: 147-53.
49. Ventura OD, Marcello GA: Anatomic and physiologic advantages of totalny subfascial breast implants. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29: 379-83.
50. McKim MJ, Kolesar GB, Dochterman LW i wsp. Induction of hepatic exposure to decamethylcyclopentasiloxane (D5). *Toxicol Sci* 1999; 50: 10-19.
51. Jackson LW, Dennis GJ. Blood silicon determination in patients with silicone breast implants. *Arthritis and Rheum* 1997; 40: 437-40.
52. Malata CM, Naylor IL, Nutbrown M i wsp. Modulation of experimental capsular contracture around silicone gel-filled breast prostheses in a rodent model. *Eur J Sur Res* 1994; 26: 57.
53. Peters WJ, Smith D, Lugowski S: Re: Do patients with silicone-gel breast implants have elevated levels of blood silicon compared with control patients? [letter-reply]. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 442-43.
54. Teuber SS, Saunders RL, Halpern GM i wsp. Serum silicon levels are elevated in women with silicone gel implants. *Current Topics in Microbiology and Immunology: Immunology of Silicones. Workshop; 13-14 March. 1995; Germany. Heidelberg; 1996, s. 76-7.*
55. Spear SL, Newman MK, Bedford MS i wsp. A retrospective analysis of outcomes Rusing three common methods for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 340-7.
56. Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD i wsp. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 19-28.
57. Beekman WH, Feitz R, van Diest PJ i wsp. Migration of silicone through the fibrous capsules of mammary prostheses. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 441-5.
58. Noone RB, Murphy JB, Spear SL i wsp. A 6-year experience with immediate reconstruction after mastectomy for cancer. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 258-69.
59. Vinton AL, Traverso W, Zehring D. Immediate breast reconstruction following mastectomy is as safe as mastectomy alone. *Arch Surg* 1990; 125: 1303-8.

60. Maxwell GP, Baker MB, Spear SL, (red.) *Surgery of the Breast*. Wyd.2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 1237–60.
61. Hedén P, Boné B, Murphy DK, i wsp. Style 410 cohesive silicone breast implants: Safety and effectiveness at 5 to 9 years after implantation. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 1281–7.
62. Batich C, De Palma D. Materials used in breast implants: Silicones and polyurethanes. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 1992; 1: 255-68.
63. Bengston BP, Van Natta BW, Murphy DK i wsp. Style 410 U. S. Core Clinical Study Group. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results At 3 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120: 40-48.
64. Hakelius L, Ohlsen L. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gellified silicone mammary implants: A five-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1566-9.
65. Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL i wsp. Capsular contracture: A prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 919-30.
66. Middleton MS: Magnetic resonance evaluation of breast implants and soft-tissue silicone. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9: 92-137.
67. Hester JTR, Cukic J: Use of stacked polyurethane-covered mammary implants in aesthetic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 503-9.
68. Ersek RA, Salisbury AV: Textured surface, nonsilicone gel breast implants: Four years' clinical outcome. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1729-39.
69. Capozzi A: Clinical experience with Heyer-Schulte inflatable implants in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 772-8.
70. Lantieri LA, Roudot-Thoraval F, Collins ED i wsp. Influence of underfilling on breast implant deflation. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1740-4.
71. Barney BB: Augmentation mammoplasty with two different kinds of prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1974; 54: 265-7.
72. Asplund O: Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 270-5.
73. Gylbert LO, Asplund O, Jurell G: Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 373-7.
74. Nicolle FV: Capsular contracture and ripple deformity of breast implants. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20: 311-4.

75. Ashley FL: Further studies on the natural Y breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49: 414-9.
76. Capozzi A: Long-term complications of polyurethane-covered breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 458-61.
77. Ashley FL: A new type of breast prosthesis. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1970; 45: 421-4.
78. Szycher M, Lee SJ, Siciliano AA: Breasts. Prostheses: A critical review. *J Biomater Appl* 1991; 5: 282-322.
79. Baker DE., Breiting V, Christensen L: Five years experience using silicone gel prostheses with emphasis on capsule shrinkage. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984; 18: 311.
80. Melmed EP: A review of explantation in 240 symptomatic women: A description of explantation and capsulectomy with reconstruction using a periareolar technique. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1364-73.
81. Marotta JS, Widenhouse CW, Habal MB i wsp. Silicone gel breast implant failure and frequency of additional surgeries: Analysis of 35 studies reporting examination of more than 8,000 explants. *J Biomed Mater Res* 1999; 48: 354-64.
82. Cocke JWM, Sampson H. Silicone bleed associated with double-lumen breast prostheses. *Ann Plast Surg* 1987; 18: 524-6.
83. Cocke JWM, Sampson HW, Quarles JM: Observations of cell function and morphology in the presence of silicone gel: An in vitro study. *Ann Plast Surg* 1987; 19: 406-8.
84. Tiziani V, Cintra ML, Raposo do Amaral CM i wsp. Lack of lymph-node reaction to subcutaneously injected silicone gel—histological and computer-aided morphometric study in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29: 303-11.
85. Swanson AB, Nalbandian RM, Zmugg TJ i wsp. Silicone implants in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 184: 293-301.
86. Barrett DM, O'Sullivan DC, Malizia AA i wsp. Particle shedding and migration from silicone genitourinary prosthetic devices. *J Urol* 1991; 146: 319-22.
87. Kala SV: Low molecular weight silicones are widely distributed after a single subcutaneous injection in mice. *Am J Pathol* 1998; 152: 645-9.
88. Kala SV, Lykissa ED, Lebovitz RM: Detection and characterization of poly(dimethylsiloxane)s in biological tissues by GC/AED and GC/MS. *Anal Chem* 1997; 69: 1267-72.
89. Goldberg VD, Rosewarne C, Bowen PT i wsp. Original papers in pharmaceutical analysis. *Proc Soc Anal Chem* 1974; 11: 294.

90. Anhoury ML, Crooy P, De Neys R i wsp. Rapie determination of dimethylpolysiloxane by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Pharm Sci* 1976; 65: 590-2.
91. Pfleider B, Akerman JL, Garrido L: Migration and biodegradation of free silicone from silicone gel-filled implants after long term implantation. *Magn Reson Med* 1993; 30: 534-43.
92. Garrido L, Pfleiderer B, Papisov M i wsp. In vivo degradation of silicones. *Magn Reson Med* 1993; 29:839-43.
93. Pfleiderer B, Xu P, Garrido L: Study of aging of silicone rubber biomaterials with NMR. *Magn Reson Med* 1995; 29:1129-40.
94. Pfleiderer B, Campbell T, Hulka CA i wsp. Silicone gel-filled breast implants in women: findings at H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1996; 201: 777-83.
95. Kennan JJ, McCann Breen LL, Lane TH i wsp. Methods for detecting silicones in biological matrixes. *Anal Chem* 1999; 71: 3054-60.
96. Cavic-Vlasak BA, Thompson M, Smith DC: Silicones and their determination in biological matrixes. A review. *Analyst* 1996; 121: 53-63.
97. Berlyne GM, Adler AK, Ferram N i wsp. Silicon metabolism: some aspects of renal silicon handling in normal man. *Nephron* 1986; 43: 5-9.
98. Dobbie JW, Smith MJB: Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: The missing factor in analgesic nephropathy. *Scott Med J* 1982; 27: 10-6.
99. Dobbie JW, Smith MJB: The silicon content of body fluids. *Scott Med J* 1982; 27: 17-9.
100. Hosokawa S, Yoshida O: Silicon transfer during haemodialysis. *Int Urol Nephrol* 1990; 22: 373-8.
101. Malata CM, Varma S, Scott M i wsp. Silicone breast implant rupture: Common serious complication? *Medical Progress through Technology* 1994; 20: 251-60.
102. Marco-Franco JE, Torres VE, Nixon DE i wsp. Oxalate silicon and vanadium in acquired cystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1991; 35: 52-8.
103. Mauras Y, Riberi P, Cartier F: Increase in blood silicon concentration in patients with renal failure. *Biomedicine* 1980; 33: 228-30.
104. Teuber SS, Saunders RL, Halpern GM i wsp. Elevated serum silicon levels in women with silicone gel breast implants. *Biol Trace Elem Res* 1995; 48: 121-30.
105. Malata CM, Sharpe DT: On the safety of breast implants. *Breast*. 1992, 1, 62-75.
106. McConnell JP, Moyer TP, Nixon DE i wsp. Determination of silicon in breast and capsular tissue from patients with breast implants performed by inductively coupled

- plasma emission spectroscopy: Comparison with tissue histology. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 236-46.
107. Schnur PL, Weinzweig J, Harris JB i wsp. Silicon analysis of breast and periprosthetic capsular tissue from patients with saline or silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 798-803.
108. Weinzweig J, Schnur PL, McConnell JP i wsp. Silicon analysis of breast and capsular tissue from patients with saline or silicone gel breast implants: II. Correlation with connective-tissue disease. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1836-41.
109. Bergman, R. B., and van der Ende, A. E. Exudation of silicone through the envelope of gel-filled breast prostheses: An in vitro study. *Br J Plast Surg* 1979; 32: 31-4.
110. Berg WA, Anderson ND, Zerhouni EA i wsp. MR imaging of the breast in patients with silicone breast implants: Normal postoperative variants and diagnostic pitfalls. *AJR* 1994; 163: 575-8.
111. Wendie A, Berg TK, Nguyen MS i wsp. Imaging of Extracapsular Silicone from Breast Implants. Diagnostic Pitfalls. *AJR* 2002; 178:465-72.

9. STRESZCZENIE

Zarówno w Polsce, jak i w krajach wysoko rozwiniętych, rak piersi (RP) należy do najczęściej występujących nowotworów. Według Krajowego Rejestru Nowotworów prowadzonego przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w 2004 zarejestrowano 12 049 zachorowań na RP, a standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 40,7 na 100 000 kobiet. Nastąpiło znaczące polepszenie diagnostyki i leczenia RP w Polsce. Spowodowało to poprawę rokowania i odległych przeżyć. Wpływ na ten stan miały nowe generacje cytostatyków, schematy chemioterapii i stworzenie programu wczesnego wykrywania raka piersi (WWRP), który jest czynnym skryningiem populacyjnym u kobiet w przedziale wiekowym 50-69 lat. W Polsce możemy zaobserwować stopniowe zwiększanie się liczby zabiegów oszczędzających BCT (z ang.: *Breast Conserving Therapy*) oraz zabiegów polegających na całkowitej amputacji gruczołu piersiowego z zaoszczędzeniem skóry z możliwością rekonstrukcji typu SSM (z ang.: *Skin Sparing Mastectomy*) w trybie jednoczasowym - IBR (z ang.: *Immediate Breast Reconstruction*), oraz odroczonym - DBR (z ang.: *Delayed Breast Reconstruction*). Wzrasta świadomość polskich kobiet, obserwujemy upowszechnienie tematu rekonstrukcji piersi w mediach publicznych, jak również mamy do czynienia ze wzrostem zamożności populacji polskiej. Te czynniki mogą mieć wpływ na powstanie większej grupy chorych kobiet, które będą planowały rekonstrukcję piersi z udziałem silikonowych implantów piersi (IP). Dla porównania w 2006 roku na terenie Stanów Zjednoczonych wykonano 329 000 zabiegów ze wszczepieniem IP. Chemioterapia (CH), która jest integralną częścią leczenia onkologicznego, może mieć wpływ na proces biodegradacji związków silikonowych. Wielu autorów badających biodegradację tych związków, przypisuje im właściwość do stymulacji schorzeń przewlekłych z grupy chorób autoimmunologicznych, które wyodrębniono jako schorzenie *Silicon Related Disorders* (SRD).

Celem pracy było: opracowanie własnej metody pobierania, przechowywania, przygotowywania krwi i tkanek otaczających IP dla oznaczenia wartości PDMS, badanie wpływu czynników histo-klinicznych na biodegradację związków PDMS oraz czy CH u chorych na RP po zabiegach rekonstrukcji z zastosowaniem IP może mieć wpływ na biodegradację związków PDMS.

Materiał stanowił grupę 235 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku od listopada 2000 do lipca 2007. W przedstawionej grupie, 155 chore miały wszczepione IP, co stanowi 65,9%. Grupa ze wszczepionymi IP składa się

z chorych na RP (RP+IP) - 144 chorych (92,9%), oraz 11 (7,1%) chorych należących do grupy kobiet zdrowych z IP wszczepionymi ze wskazań estetycznych (KZ+IP) – 5 (3,2%), oraz 6 (3,8%) chorych poddanych profilaktycznej mastektomii (PM). Chore z grupy KZ+IP połączono z grupą PM, co wynosi 11(7,1%). Grupę kontrolną stanowi 80 chorych, które nigdy nie miały wszczepionych IP. Ogółem pobrano 183 próbówki tkanek wokół IP (48,9%); 171 (45,7%) próbek krwi, oraz 20 probówek z płynem wokół IP (5,4%). Objętość i waga pobranego materiału wynosiła odpowiednio: waga preparatów tkankowych - średnio 0,65 g i wahała się z zakresie od 0,01 g do 5,6 g; średnia objętość krwi - 2,5 ml (od 10 ml do 0,5 ml); średnia objętość płynu wokół IP wynosiła 1,4 ml (od 0,2 ml do 1,8 ml). Badane grupy chorych pod względem wiekowym i BMI były porównywalne statystycznie.

Oznaczenia PDMS przeprowadzono na terenie trzech współpracujących ośrodków: Klinika Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik: prof. dr. hab. Janusz Jaśkiewicz); Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik: prof. dr hab. n. farm. Jerzy Łukasiak) oraz Międzyuczelniana Pracownia Rezonansu Magnetycznego przy Politechnice Gdańskiej (kierownik: dr. n. techn. Paweł Sowiński). Wykonano pomiary zawartości związków krzemooorganicznych z grupy silikonów PDMS $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-}[-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2-]_n\text{-CH}_3$ metodą spektrometrii $^1\text{H-NMR}$ [500 MHz] pozwalającą zarówno na analizę ilościową jak i jakościową. Badanie przeprowadzono używając spektrometru NMR firmy Varian, typ: Unity 500 plus. Wynik badania $^1\text{H-NMR}$ każdorazowo był przedstawiony w formie widma.

U 235 chorych, które były przedmiotem badania, wykonano 374 oznaczenia związków PDMS. W ogólnej ilości oznaczeń stwierdzono 123 (32,8%) dodatnie oznaczenia a ujemne w 251 pomiarach (67,2%). Nie wykryto znamiennej statystycznych różnic (w tym przy podziale na rodzaj zastosowanego materiału do oznaczeń) między poziomem PDMS a BMI, objętością i typem IP, czasem jego przebywania w organizmie, stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu, faktem przebytego leczenia uzupełniającego w postaci CH, radioterapii (RtgT) i hormonoterapii (H) oraz faktem wystąpienia powikłań pooperacyjnych wczesnych i późnych (w tym wyszczególnionych). Natomiast wykazano statystyczną korelację pomiędzy wiekiem chorych a poziomem związków PDMS. Na podstawie pracy wyciągnięto następujące wnioski:

1. Opracowano własną metodę pobierania, przechowywania i przygotowywania materiału do pomiaru poziomów krzemowych związków krzemooorganicznych (PDMS) u chorych ze wszczepionymi silikonowymi implantami piersi

2. $^1\text{H-NMR}$ jest metodą o wysokim stopniu czułości, pozwalającą zarówno na jakościowe jak i ilościowe określenie poziomu związków PDMS w biologicznym materiale o dużych matrycach
3. Wiek ma wpływ na podwyższenie poziomów PDMS u chorych po rekonstrukcji piersi za pomocą implantów silikonowych
4. Zastosowanie chemioterapii u chorych na raka piersi, po zabiegach rekonstrukcji za pomocą implantów silikonowych, nie ma wpływu na biodegradację związków PDMS
5. Na obecnym etapie badań podwyższone wartości związków PDMS w surowicy krwi nie stanowią wskazania do usunięcia silikonowych implantów

SUMMARY

Breast cancer (BC) is amongst the most common malignant tumors in Poland as well as in other economically developed countries. In 2004 the Centre of Oncology Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Warsaw recorded 12,049 incidents of BC in Poland with a standardised morbidity rate of 40.7 per 100,000 women. Enhancements of the treatment and diagnostic processes have been recorded. They brought prognosis and life expectancy rate improvements. This was influenced by the new generation of cytostatics, sophisticated chemotherapy schemes and also the BC detecting program with active screening of women between 50 and 69 years of age. We are observing a gradual increase in the quantity of breast conserving therapy (BCT) including operations that remove a breast gland whilst preserving the skin with breast reconstruction skin sparing mastectomy (SSM), nipple sparing mastectomy (NSM) with immediate or delayed breast reconstruction (IBR/DBR) using silicon breast implants (SBI). This is being supported by an increasing consciousness of Polish women following increased publication of BR topics in the media and funded by the improving economic strength of the Polish people. These factors could influence the increasing demand from patients for BR using SBI. For example 329,000 women received SBI in the United States of America in 2006.

Chemotherapy, which is an integral part of the anti-cancer treatment, could have an impact on the biodegradation of the polydimethylsiloxanes (PDMS)

$(\text{CH}_3)_3\text{-Si-}[\text{-OSi}(\text{CH}_3)_2]_n \text{CH}_3$ used in SBI. Some researchers consider that the PDMS could stimulate autoimmune-related disorders (SRD).

The aim of this work was to design a way of gathering, preserving and preparing blood and tissues samples in order to evaluate the levels of PDMS; considering if histological factors have an influence on PDMS biodegradation; and whether chemotherapy for BC patients following BR using SBI could influence the PDMS biodegradation.

235 patients were evaluated and treated in the Plastic Surgery Clinic of the Medical Academy in Gdansk between November 2000 and July 2007. Included in the patient group studied were 155 (65.9%) patients that had SBI. The SBI group (RP+IP) consisted of 144 (92.9%) BC patients with implants and 11 (7.1%) patients included in the group of healthy women that received SBI for aesthetic reasons (KZ+IP). Patients KZ+IP combined with the prophylactic mastectomy group (PM). The control group consisted of 80 patients who had never received any SBI. In total 183 (48.9%) samples of tissues surrounding SBI, 171 (45.7%) blood samples and 20 (5.4%) samples of fluid surrounding SBI were collected and studied. Weight and volume of sampled material were: weight of tissue samples - medium 0.65 g average variance between 0.01 - 5.6 g; average blood volume 2.5 ml (10 ml - 0.5 ml); average volume of fluid surrounding SBI was 1.4 ml (0.2 ml - 1.8 ml). The studied groups were statistically comparable in respect of age and body mass index (BMI).

PDMS examinations were performed in three collaborating centers: The Plastic Surgery Clinic of The Gdansk Medical Academy (leader: Prof. Dr. (hab). Janusz Jaśkiewicz); The Department and Laboratory of Physical Chemistry of The Gdansk Medical Academy (leader: Prof. Dr. (hab) Jerzy Łukasiak) and Magnetic Resonance Laboratory of The Gdansk Polytechnic (leader: Dr. Paweł Sowiński). The levels of PDMS were measured by $^1\text{H-NMR}$ spectrometry [500 MHz]. Using this method it was possible to evaluate PDMS level in biological material quantitatively and qualitatively. The analysis was performed with a spectrometer Variant Unity 500 plus. The results were presented in graphical form.

235 patients provided 374 samples of PDMS. Positive results were recorded in 123 (32.8%) samples and negative results in 251 (67.2%). No significant statistical differences were identified (including within subgroups of the sample populations which were analysed) between the PDMS level and BMI, volume and type of SBI, length of time

that the SBI was in the body, progression of the BC, receiving adjuvant treatment such as: chemo-, radio- or hormone therapies; as well as the occurrence of early or late post operative complications. A significant statistical difference was identified between PDMS levels and the age of patients.

Based on the research the following conclusions can be drawn:

1. We designed a new method of collecting, conserving and preserving of biological material for PDMS measurement in breast implant patients.
2. $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy is a method with the highest sensitivity level allowing PDMS evaluation in biological materials with big matrixes both quantitatively and qualitatively.
3. The age of a patient is a significant factor when determining the increasing levels of PDMS in patients following reconstructive breast treatments using silicone breast implants.
4. Chemotherapy of breast cancer patients following breast reconstruction has no influence on PDMS biodegradation.
5. The current phase of research does not prove that a high level of PDMS in blood serum indicates the necessity to remove the silicone implants.

10. ANEKS

ZALĄCZNIK 1

Tabela 47. Zestawienie wyników oznaczeń PDMS w badanych tkankach

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
1	JN301100	krew	10	1		
		tkanka	0,45	1	275,5	
2	AM301100	krew	10	1		
3	JK040101	krew	5	1		
		tkanka port	0,21	1		
		tkanka bliższa	1,18	1		Duża matryca
		tkanka dalsza	1,62	1		
		kapsuła	0,53	1		
płyn z protezy 1 rok	3	1	3,25			
4	KM110101	krew	2	1	1,8	
		tkanka	0,35	1		
		tkanka	2,05	1	1,61	
5	HS160101	krew	2	1		
		tkanka	0,05	1		
		tkanka	0,4	1	5,5	
		tkanka	0,4	1	5,0	
		tkanka	0,7	1	5,3	
6	BW020201	krew	2	1		
		tkanka prawa	0,2	1		
		tkanka lewa	0,1	1		
7	TC230201	krew	3	1		
		tkanka	1,14	1	16,1	
		tkanka	2,9	1	3,2	
8	GM280201	krew	3	1		
		fragment mięśni	1,9	1		Duża matryca
		skóra	1,8	1		
9	MW070301	krew	3	1		
		port	0,45	1		
10	MC090301	krew	2	1		
		tłuszcz	0,75	1		Duża matryca
		kapsuła	0,62	1	16,6	
11	KH280301	krew	3	1		
		pierś lewa tkanka	0,8	1		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
		pierś prawa tkanka	0,35	1		
		płyn	1,5	1		
12	IB110501	krew	3	1		
		tk. okolicy portu	0,65	1		
		tk. z kapsuły IP	1,6	1		
13	SŻ110501	krew	3	1		
		pierś lewa	1,65	1		
		pierś prawa	2,2	1		
		pierś prawa	0,09	1		
14	AK110501	krew	3	1		
		tkanka	0,3	1		
15	JK110501	krew	3	1		
		tkanka	0,9	1		
16	KA300501	krew	2	1		
		tkanka	0,3	1		
17	ES120601	krew	2	1		
		tkanka	0,12	1		
18	BN080801	krew	2	1		
		tkanka	0,31	1		
19	JK090801	krew	3	1	3,8	
		tkanka z kapsuły	1,2	1	1,8	
		tkanka	1	1		
20	JT120701	krew	3	1		
		tkanka	0,59	1		
21	ET120701	krew	3	1		
		tkanka	0,25	1		
22	HS210801	krew	2	1		
		tkanka	0,68	1		
23	GS220801	krew	4	1		
		tkanka	0,6	1		
24	GW020801	krew	3	1	2,58	
		tkanka 1	0,12	1		
		tkanka 2	0,59	1		
25	EZ031001	krew	2	1		
		tkanka	1,25	1		*)
26	XG181001	krew	1	1		
		tkanka	0,4	1		
27	AK241001	krew	2	1	1,37	
		tkanka	0,3	1		**)
28	DSz251001	krew	2	1	3,96	
		tkanka	0,4	1		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
29	DK251001	krew	2	1		
		tkanka	0,7	1		
		tkanka	0,5	1		*)
30	TC311001	krew	3	1		
		wycinek	0,06	1		
31	BL291101	krew	2	1		
		tkanka IP	0,75	1		**)
		tkanka z kapsuły	2,4	1		**)
32	AT210102	krew	2	1		
		tkanka wokół portu	0,27	1		*)
33	TC180102	krew	3	1		
		tkanka	2	1		
34	JK020102	krew	3	1		
		tkanka	0,35	1		
35	MM250102	krew	3	1		
		ekspander	0,17	1		
		stacyjka	0,7	1		
36	GJ290102	krew	3	1		
		tkanka	0,1	1		**)
37	TCz010202	krew	3	1		
		tkanka	0,06	1		
38	BJ060202	krew	3	1		
		tkanka	0,44	1	duże	Bardzo silny sygnał 15 Hz. Około 100X wzorzec. Sygnały aromatyczne
39	MR060202	krew	4	1		
		tkanka	2,75	1	38	
		tkanka	0,85	1	8,6	
40	NS250302	kapsuła (lewa strona)	0,17	1		Sygnały aromatyczne
		kapsuła (prawa strona)	0,30	1		Sygnały aromatyczne
41	IB250302	tkanka z okolicy portu	0,25	1		Sygnały aromatyczne
42	HT250302	tkanka	0,55	1		Sygnały aromatyczne
43	UM230402	krew	3	1		
		tkanka	0,1	1		
44	GW060502	krew	3	1		
		tkanka	0,62	1		Ślady aromatów
		tkanka	1,62	1		Duża matryca
45	BS150502	krew	3	1		
		tkanka	0,44	1	105,8	
46	BG290502	tkanka	0,88	1		Duża matryca

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
47	ZK170702	krw	3	1		
		tkanka	0,35	1		
48	JK1170702	tkanka prawa	0,23	1		
49	KR050203	krw	1	1		
		tkanka	0,65	1	43,6	**
50	JG1311202	krw	4	1		
		tkanka z	0,1	1		
		płyn	0,5	1		
51	EM231002	krw	2	1		
		piersz prawa	0,89	1		
		piersz lewa	0,7	1		
		port	0,07	1		
52	JFK	krw	2	1		
		tkanka	0,92	1		**
		tkanka	5,6	1		tluszcz
53	KSz170303	krw	3	1		
		tkanka	0,29	1		**
54	MK040303	krw	3	1		0,2 wz. Przy 5Hz
		piersz lewa	0,15	1	23	
		piersz prawa	0,1	1		0,2 wz. Przy 5Hz
55	BG170303	krw	1	1		
		tkanka tluszczowa		1		Tkanka tluszczowa
		kapsula	1,8	1		
56	BSJ021002	krw	3	1		
		strona prawa	0,2	1		
		strona lewa	0,095	1		
57	JM250403	krw	4	1		
		tkanka	0,35	1		
58	BC030403	krw	4	1		
		tkanka	0,07	1		
59	MR290403	krw	3	1		
		tkanka	0,15	1		
60	AN	tkanka	0,8	1		Ekstrakt mętny nie oznaczono
61	MR251102	tkanka	0,45	1		
62	AK310303	tkanka	0,4	1		
		krw	3	1		
63	NS220103	krw	2,5	1		
		tkanka	0,8	1		
64	JP030203	krw	2	1		
		tkanka	0,3	1		
	KF040403	krw	4	1		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
		tkanka	0,9	1		Tłuszcz
		tkanka około portu	0,9	1	5,17	
66	MR060103	krew	3	1		
		tkanka	2,45	1		
67	DK060103	tkanka około portu	0,8	1		**
68	GD	kapsuła	1,6	1		Próba mętna, tłuszcz
69	GS230103	tkanka	0,5	1		
70	GŚ230403	krew	3	1		
		tkanka	0,2	1		
71	MP080403	tkanka	0,22	1		
72	HS090403	krew	4	1		
		tkanka	1,05	1		
73	AW070403	krew	3	1		
		krew	2	1		
74	JP	tkanka	0,05	1		
		płyn	1,5	1		
75	SB100403	skóra własna	1,25	1		
76	GK230403	krew	3	1		
		tkanka pierś prawa	0,45	1		
		tkanka pierś lewa	0,7	1		
77	MW	skóra własna	0,44	1		
78	WG160503	krew	3	1		
		tkanka	0,2	1		
		tkanka	0,65	1		x) tłuszcz
79	TS130503	krew	3	1		
		tkanka	0,3	1	5000	
80	MM190503	krew	3	1		
		kapsuła	3,3	1		**) 10 Hz; ¾ wys. wzorca
		port	1,1	1		
81	MK	krew	3	1		
		port prawy	0,2	1		
		port lewy	0,25	1		
82	KZ100603	krew	3	1		
		tkanka	0,35	1		
83	JD	krew	2	1		
		tkanka	0,35	1		
84	ZŚxx0603	krew	3	1		
		tkanka	0,57	1		
85	HK090503	krew	4	1		
		tkanka	0,5	1		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
86	EJ050603	tkanka	0,86	1		14 Hz 1/5 wys. wz.
87	Ezxx0603	tkanka	1,25	1		
88	GD230603	krw	3	1		
89	EZ220802	tkanka	0,45	1	11,3	
90	JW220802	tkanka pierś prawa	0,80	1		**) 1,5 wys. wz.
91	DB300802	tkanka	0,25	1		
92	KR130702	tkanka	0,20	1		
		tkanka	0,70	1		*)
93	MP110902	tkanka	0,50	1		
94	MM130104	krw	4	1		
		tkanka	0,3	1		
95	BO130104	krw	3	1	0,7	
		tkanka	0,17	1		
96	GJ020204	krw	3			
		tkanka pierś prawa	0,2			
		tkanka pierś lewa	0,33			
97	TCz290104	krw	3	1		
		tkanka	2,6	1	66 200	tkanka nie płukana
		tkanka	2,85	1	20 500	tkanka płukana
98	DD110204	krw	3	1		
		tkanka	1,2	1	52 200	(oszacowanie)
99	KM230204	krw	3	1		
100	DSz230204	krw	3	1		
101	JK240204	krw	4	1		
102	GSz230204	krw	3	1		
103	KGt 31.08.05	tkanka	0,16	0,75		
	KGk 31.08.05	krw	4	0,4		
104	OBt 47427	tkanka	1,2	0,6	16	
105	OBt 21.02.2006	tkanka	0,9	0,8	w	
	OBk21.02.2006	krw	1	0,4		
106	KTt 21306	tkanka	0,3	0,8		
	KTk 21306	krw	2	0,6		
107	KTt 27318	tkanka	1			mętny roztwór, wyeliminowano z badania
	KTk 27318	krw	1,5	0,6		
108	SAt 14527	tkanka	0,9	0,4		
109	GEt 66096	tkanka	2,1	0,5		
	GEk 66096	krw	1	0,6		
	GEp 66096	płyn	1	0,5		
110	BHt 10.02.2006	tkanka	0,3	0,6		
	BHk 10.02.2006	krw	2	0,7	w	
111	MEt 43639	tkanka	2,2	0,5		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
	MEk 43639	krw	2	0,4		
112	KJt 14001	tkanka	1,5	0,4		
	KJk 14001	krw	1,5	0,6		
113	JCtpp 05.11	tkanka	1,8	0,5		
	JCtpl 05.11	tkanka	1,5	0,7		
	JCk 05.11	krw	3	0,6		
114	JCt 24.06.2004	tkanka	0,4	0,6	14	
	JCk 24.06.2004	krw	3	0,6		
115	WKt	tkanka	1,3	0,4		
	WKk	krw	2	0,6	3	
116	PEt 08.09.2003	tkanka	0,8	0,6		
	PEk 08.09.2003	krw	3	0,6		
	PEp 08.09.2003	płyn	4	0,6		
117	CzTt	tkanka	1,1	0,4		ekstrakt "galaretowaty", wyeliminowano z badania
	CzTk	krw	3	0,4		
118	MKt 14.06.2006	tkanka	0,7	0,7	5	
	MKk 14.06.2006	krw	2	0,6	w	
119	KMt 18.04.2005	tkanka	0,2	0,8	5	
	KMk 18.04.2005	krw	3	0,6	w	
120	GBt	tkanka	0,7	0,5		
	GBk	krw	4	0,5	0,5	
121	KMt 06.04.2006	tkanka	0,2	0,8	w	
	KMk 06.04.2006	krw	3	0,6		
122	KMt 12.12.2005	tkanka	0,5	0,8		
	KMk 12.12.2005	krw	2	0,6		
123	KMt 29.03.2004	tkanka	0,5	0,7	5	
	KMp 29.03.2004	płyn	1	0,8	w	
	KMk 29.03.2004	krw	3	0,6	w	
124	OJt 04.04.2005	tkanka	0,2	0,8	w	
	OJt 04.04.2005	tkanka	0,5	0,6		
	OJk 04.04.2005	krw	1	0,8	w	
125	KMt 07.01.2005	tkanka	0,2	0,8	w	
	KMk 07.01.2005	krw	3	0,6		
216	BZt	tkanka	0,1	0,8	w	
	BZk	krw	3	0,6	w	
127	F-KAt 25.04.2006	tkanka	0,05	0,8	21	
	F-KAk 25.04.2006	krw	1	0,8	1	
128	KUt 25.05.2007	tkanka	1	6		
	KUk 25.05.2007	krw	2	0,6	1	

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
129	FDt 12.09.2006	tkanka	0,4	0,6	w	
	FDk 12.09.2006	krew	2	0,7	0,5	
130	FDt 04.10.2006	tkanka	1	0,6	5	
	FDk 04.10.2006	krew	1	0,6	w	
131	KMt 14.08	tkanka	0,6	0,7	2	
	KMk 14.08	krew	2	0,8	1	
132	PMt	tkanka	0,3	0,8	2	
133	CEt 01.07	tkanka	0,2	0,5	24	
	CEk 01.07	krew	5	0,5	0,5	
134	TDtpp 20.05.2004	tkanka	2,1	0,5		niewiarygodne
	TDtpl 20.05.2004	tkanka	1,9	0,5		niewiarygodne
	TDk 20.05.2004	krew	2	0,5		
135	K-RHt 19.01.2004	tkanka	3	0,5		niewiarygodne
	K-RHk 19.01.2004	krew	0,5	0,5	6	
136	SBt	tkanka	0,8	0,5	w	
	SBk	krew	2	0,5	w	
137	SGt 10.02.2004	tkanka	2	0,5		niewiarygodne
	SGk 10.02.2004	krew	1	0,5		niewiarygodne
138	OAt 28.10.2003	tkanka	0,2	0,5		niewiarygodne
	OAk 28.10.2003	krew	1	0,5	2	
139	ZTt 06.01.2005	tkanka	0,1	0,5	44	
	ZTk 06.01.2005	krew	3	0,5		
140	SNt 24.02.2004	tkanka	3			tkanką tłuszczową - nie badano
141	CzTk 16.06.2004	krew	3	0,5	1	
142	ZJk 06.06.2007	krew	1	0,5	1	
143	GRt 17.05.2006	tkanka	0,3	0,5	21	
	GRk 17.05.2006	krew	1	0,5	1	
144	GRpl 06.08.2006	płyn	2	0,5	1	
145	PDt	tkanka	0,2	0,5	w	
146	PEt 11.08.2006	tkanka	0,5	0,5	4	
	PEk 11.08.2006	krew	3	0,5		
147	KCzMt 16.05.2006	tkanka	0,5	0,5		
	KCzMk 16.05.2006	krew	2	0,5	2	
148	KCzMt 04.07.2007	tkanka	0,5	0,5	2	
	KCzMk 04.07.2007	krew	2	0,5	0,5	
149	ZAt 26.04.2007	tkanka	0,3	0,5		
	ZAk 26.04.2007	krew	1	0,5		
	ZApł 26.04.2007	płyn	0,2	0,5	16	

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
150	ZNt 04.04.2006	tkanka	0,1	0,5	11	
	ZNk 04.04.2006	krew	4	0,5		niewiarygodne
151	BEt 11.04.2007	tkanka	0,5	0,5	40	
	BEk 11.04.2007	krew	1	0,5	1	
	BEpl 11.04.2007	płyn	1	0,5	10	
152	LGt 21.06.2006	tkanka	0,5	0,5	38	
	LGk 21.06.2006	krew	1	0,5	1	
153	LGt 18.04.2006	tkanka	0,1	0,5	13	
	LGk 21.06.2006	krew	0,5	0,5	5	
154	PGt 08.09.2006	tkanka	1	0,5		
	PGk 08.09.2006	krew	1	0,5	1	
155	LKt 28.12.2006	tkanka	0,2	0,5	7	
	LKk 28.12.2006	krew	1	0,6		
	LKpl 28.12.2006	płyn	1	0,7	12	
156	SBt 18.01.2006	tkanka	0,4	0,5	30	
	SBk 18.01.2006	krew	1	0,6		
157	JEt 09.05.2006	tkanka	0,4	0,5	9	
	JEk 09.05.2006	krew	1	0,5	11	
158	ZAt 01.12.2006	tkanka	0,3	0,5	49	
	ZAk 01.12.2006	krew	1,5	0,3	w	
	ZApł 01.12.2006	płyn	0,2	0,5	w	
159	BMt 17.04.2007	tkanka	0,6	0,5	3	
	BMk 17.04.2007	krew	1	0,5	2	
	BMpl 17.04.2007	płyn	3	0,5	7	
160	S-BMt 05.07.2007	tkanka	0,8	0,5		
	S-BMk 05.07.2007	krew	3	0,5	w	
161	BTt 18.08.2005	tkanka	0,6	0,5	26	
	BTK 18.08.2005	krew	2	0,5	w	
162	DPMt 06.12.2005	tkanka	0,1	0,5	w	
	DPMk 06.12.2005	krew	3,5	0,5	w	
163	T-CzEt 29.03.2007	tkanka	0,3	0,5		
	T-CzEk 29.03.2007	krew	1	0,5	1	
164	PJt 15.05.2006	tkanka	0,4	0,5	16	
165	LKt 30.11.2006	krew	0,2	0,5	51	
	LKk 30.11.2006	krew	1	0,5	w	
166	RKtp	tkanka	0,5	0,5	39	
	RKtl	tkanka	0,6	0,5	2	
167	GJt 14.03.2006	tkanka	0,2	0,5		
	GJk 14.03.2006	krew	1	0,5		
168	BMt	tkanka	0,1	0,5	w	
	BMk	krew	3	0,5	w	

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
169	L-WAt 21.08.2006	tkanka	0,5	0,5		
170	KGt 25.04.2006	tkanka	0,1	0,5	29	
	KGk 25.04.2006	krew	1	0,5		
171	BLt 22.11.2005	tkanka	0,5	0,5		
	BLk 22.11.2005	krew	1	0,5		
172	SGk 17.05.2007	krew	2	0,5		
	SzAt 09.08.2007	tkanka	0,4	0,5	4	
	SzAk 09.08.2007	krew	2	0,5	2	
173	SDt	tkanka	0,6	0,5	4	
174	KTt	tkanka	0,1	0,5	41	
175	P-KKt 15.10.2006	tkanka	0,1	0,5	27	
	P-KKk 15.10.2006	krew	1	0,5		
176	LGtpp 23.03.	tkanka	0,5	0,5		
177	LGk 23.03	krew	4	0,5		
178	MUt 09.01.2006	tkanka	0,2	0,5		
	MUk 09.01.2006	krew	3	0,5		
179	JBt	tkanka	0,3	0,5		
180	HEt	tkanka	0,7	0,5		
	HEk	krew	1	0,5		
181	CEt 21.06.2005	tkanka	0,7	0,5		
	CEk 21.06.2005	krew	2	0,5		
182	MKt 10.04.2006	tkanka	0,2	0,5	w	
	MKk 10.04.2006	krew	4	0,5		
183	GBt 04.06.2007	tkanka	0,2	0,5		
	GBk 04.06.2007	krew	2	0,5	1	
184	CBt 21.10.2004	tkanka	0,9	0,5		
	CBt 21.10.2004	tkanka	3	0,5		
185	WMt 11.07.2003	tkanka	0,9	0,5		
	WMtk 11.07.2003	tkanka	3	0,5		
186	MMt 01.07	tkanka	0,2	0,5	9	
187	S-JBt 18.11.2003	tkanka	0,1	0,5		
	S-JBk 18.11.2003	krew	3	0,5		
	S-JBpl 18.11.2003	plyn	5	0,5	1	
188	KTt	tkanka	0,2	0,5		
189	JMt 05.01.2006	tkanka	0,2	0,5		
	JMk 05.01.2006	krew	2	0,5		
190	OGt 24.03.2004	tkanka	0,8	0,5		niewiarygodne
	OGk 24.03.2004	krew	2	0,5		
191	LLAt	tkanka	0,1	0,5		
192	ZAt 20.04.2004	tkanka	0,2	0,5		
193	PMk 02.07.2003	krew	4	0,5		
194	KKk	krew	3	0,5		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
195	KWt 21.12.2005	tkanka	0,3	0,5		
	KWk 21.12.2005	krew	2	0,5		
196	RTt 21.01.2004	tkanka	0,1	0,5		
	RTk 21.01.2004	krew	3	0,5		
197	ZEt	tkanka	0,3	0,5		
	ZEk	krew	3	0,5		
198	MCzt	tkanka	0,1	0,5		
	MCzk	krew	3	0,5		
199	JLt 05.04.2006	tkanka	0,3	0,5		
	JLk 05.04.2006	tkanka	2	0,5		
200	CzAt 02.02.2006	tkanka	0,3	0,5		
	CzAk 02.02.2006	krew	3	0,5		
201	REt 22.12.2006	tkanka	0,2	0,5		
	REk 22.12.2006	krew	2	0,5		
202	WMt 16.08.2003	tkanka	0,1	0,5		
	WMk 16.08.2003	krew	3	0,5		
203	ZAt 16.01.2006	tkanka	0,2	0,5		
	ZAk 16.01.2006	krew	3	0,5		
204	RTt	tkanka	0,2	0,5		
	RTk	krew	3	0,5		
205	OKt 21.06.2005	tkanka	0,2	0,5		
	OKk 21.06.2005	krew	4	0,5		
206	PBt 14.04.2004	tkanka	0,2	0,5		
	PBk 14.04.2004	krew	1	0,5		
207	GKt 04.01.2007	tkanka	0,1	0,5		
	GKk 04.01.2007	krew	1	0,5		
208	DBt 07.03.2006	tkanka	0,2	0,5		
	DBk 07.03.2006	krew	1	0,5		
209	M-Tt 14.14.2005	tkanka	0,01	0,5		
	M-Tk 14.14.2005	tkanka	3	0,5		
210	PAt 20.09.2006	tkanka	0,2	0,5		
	PAk 20.09.2006	krew	1	0,5		
211	OJt 11.02.2005	tkanka	0,5	0,4		
	OJk 11.02.2005	krew	2	0,5		
212	OAt 07.03.2007	tkanka	0,3	0,5		
	OAk 07.03.2007	krew	2	0,5		
213	SzEt 31.08.2006	tkanka	0,1	0,5		
	SzEk 31.08.2006	krew	2	0,5		
214	ZUt 06.09.2006	tkanka	0,1	0,5		
	ZUk 06.09.2006	krew	1	0,5		
215	SWt 09.05.2006	tkanka	0,1	0,5		
	SWk 09.05.2006	krew	1	0,5		

lp	Kod chorego	Rodzaj tkanki	Ilość materiału [g]	Ilość ekstraktu CCl ₄ [ml]	Stężenie PDMS w tkance [µg/g]	UWAGI
216	HBt 06.05.2005	tkanka	0,2	0,5		
	HBk 06.05.2005	krew	2	0,5		
217	ZMt 21.12.2006	tkanka	0,3	0,5		
	ZMk 21.12.2006	krew	1	0,5		
218	KIt 30.11.2006	tkanka	0,3	0,5		
	KIk 30.11.2006	krew	1	0,5		
219	MIt 11.01.2005	tkanka	0,3	0,5		
	MIk 11.01.2005	krew	3	0,5		
220	KLt 11.05.2006	tkanka	0,1	0,5		
	KLk 11.05.2006	krew	1	0,5	w	
221	KEt 17.11.2003	tkanka	0,1	0,5		
	KEk 17.11.2003	krew	2	0,5		
222	FMt 29.11.2004	tkanka	0,4	0,5		
	FMk 29.11.2004	krew	2	0,5		
223	GKtpl 04.05.2005	płyn	0,3	0,5		
	GKk 04.05.2005	krew	3	0,5		
224	BMt 10.02.2005	tkanka	0,4	0,5		
	BMk 10.02.2005	krew	3	0,5		
225	BMt 03.03.2005	tkanka	0,05	0,5		
	BMk 03.03.2005	krew	3	0,5		
226	KMt 03.03.2006	tkanka	0,4	0,5		
	KMk 03.03.2006	krew	3	0,5		
227	MKt 03.07.2006	tkanka	1	0,5	w	
	MKk 03.07.2006	krew	3	0,5		
228	TDt 06.01.2005	tkanka	0,8	0,5		
	TDk 06.01.2005	krew	2,5	0,5		
229	GKt 04.05.2005	tkanka	1,1	0,5	w	
	GKt 04.05.2005	krew	3	0,5		
230	GIt 17.02.2005	tkanka	0,3	0,5		
	GIk 17.02.2005	krew	1	0,5		
231	RTt 27.02.2005	tkanka	0,9	0,5		
	RTk 27.02.2005	krew	3	0,5		
232	M-WLt 22.02.2005	tkanka	0,2	0,5		
	M-WLk 22.02.2005	krew	3	0,5		
233	KKt 10.02.2005	tkanka	0,1	0,5		
	KKk 10.02.2005	krew	3	0,5		
234	ZEt 20.12.2004	tkanka	1,3	0,5		
	ZEk 20.12.2004	krew	3	0,5		
235	SNt 22.02.2005	tkanka	0,4	0,5		
	SNk 22.02.2005	krew	2,5	0,5		

w – wykryto ślady związków PDMS mniej niż 0,5 µg/g.

x) – nie oznaczono z powodów technicznych

*) niecharakterystyczne zmiany w widmie w okolicach 10 Hz,

**) pasmo 10 Hz - prawdopodobnie produkty przemiany PDMS

ZAŁĄCZNIK 2

Przykład ilościowej obliczeń poziomu PDMS we krwi na podstawie uzyskanego widma $^1\text{H-NMR}$

Chora: **GRk 170506**

1. Wstępnie do badania uzyskano 1,0 ml krwi.
2. Dodano do 1,0 ml krwi 1,0 ml rozpuszczalnika CCl_4 .
3. Ekstrakcja przygotowanej próbówki przez 72 godz.
4. 0,5 ml klarownego ekstraktu + 0,2 ml wzorca HMDS + 0,3 ml benzenu = 1,0 ml roztworu, który umieszczono do próbówki rejestracyjnej.

Wiadomo, że 0,2 ml wzorca(HMDS) wynosi 2 μg HMDS.

5. Na podstawie otrzymanego widma wiadomo, że wartość PDMS wynosi 20,45 ppm; HMDS 65,12 ppm. (1 ppm = 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lub 1 $\mu\text{g}/\text{g}$). Stosunek HMDS do PDMS wynosi:

$$\frac{20,45}{65,12} = 0,30$$

6. $C_{\text{PDMS}} = 0,3 \times 2 = 0,6 \mu\text{g}/\text{ml}$ (w próbówce rejestracyjnej). Biorąc pod uwagę, iż objętość dostępnego materiału biologicznego do badania było 1,0 ml, to

$$0,6 \mu\text{g} \times 1,0 \text{ ml} = 0,6 \mu\text{g PDMS w 0,5 ml ekstraktu}$$

7. Jeśli 0,5 ml ekstraktu zawiera 0,6 μg PDMS, to w 1,0 ml wynosi

$$\frac{1,0 \text{ ml}}{0,5} \times 0,6 = 1,2 \mu\text{g}/\text{ml krwi}$$

8. Przygotowany ekstrakt zawierał PDMS z 1,0 ml krwi. Czyli 1,0 ml materiału biologicznego w postaci krwi:

$$\frac{1,2}{1,0} = 1,22 \mu\text{g}/\text{ml}$$

ZAŁĄCZNIK 3

Schematy chemioterapii stosowanej w leczeniu raka piersi:

Program CMF:

Cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. dzień 1-14

Metotreksat 40 mg/m² i.v. dnia 1 i 8

5-Fluorouracyl 600 mg/m² i.v. dnia 1 i 8

Kursy powtarzają się co 28 dni

Program FAC:

5-Fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dnia 1

Dokсорubicyna 50 mg/m² i.v. dnia 1

Cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dnia 1

Kursy powtarzają się co 21 dni

Program AC:

Dokсорubicyna 60 mg/m² i.v. dnia 1

Cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dnia 1

Kursy powtarzają się co 21 dni

Program CNF:

Cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dnia 1

Mitoksantron 10 mg/m² i.v. dnia 1

5-Fluorouracyl 600 mg/m² i.v. dnia 1

Kursy powtarzają się co 21 dni.

Program MT C + VBL

Mitocyna C 12 mg/m² i.v. dnia 1

Winblastyna 6 mg/m² i.v. dnia 1

Kursy powtarzają się co 21 – 28 dni.

Program Nav + 5-Fu

Winorelbina (Nav) 25 mg/m² i.v. dnia 1 i 6

5-Fu 750 mg/m²/dobę ciągły wlew dożylny, dzień 1-5
Rytm co 21 dni

Program Paklitaksel

Paklitaksel 135 mg/m² i.v. wlew 3-godzinny co 21 dni.

Program Docetaksel

Docetaksel 60-100 mg/m² wlew 1-godzinny co 21 dni

Program Docetaksel + doksorubicyna

Docetaksel 60 mg/m² i.v. dnia 1

Doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dnia 1

ZGODA PACJENTA

Ja, niżej podpisana, (imię i nazwisko).....

Zamieszkała

Wyrażam zgodę na udział w badaniu: *“Wpływ przebytej chemioterapii z powodu raka na biodegradację krzemowych związków organicznych u chorych po zabiegach rekonstrukcji piersi z zastosowaniem endoprotez”*.

Uzyskałam pełne wyjaśnienie dotyczące charakteru, celu i czasu trwania badania od lekarza Piotra Raka, który je przeprowadza. Małam możliwość zadawania pytań dotyczących wszystkich aspektów badania. Dodatkowo, otrzymałam kopię karty informacyjnej dla uczestników badania.

Po dokładnym rozważeniu, zgadzam się współpracować z lek. Piotrem Rakiem oraz informować go niezwłocznie o wszystkich zaobserwowanych nieprawidłowościach. Przyjmuję do wiadomości, że mam prawo wycofać się z badania w każdej chwili, jeśli taka będzie moja wola.

Wiem, że moje dane osobowe nigdy nie zostaną ujawnione, a zebrane informacje pozostaną poufne.

Podpis lekarza prowadzącego:

Podpis pacjenta:

INFORMACJA DLA PACJENTEK

Tytuł badania:

”Wpływ przebytej chemioterapii z powodu raka na biodegradację krzemowych związków organicznych u chorych po zabiegach rekonstrukcji piersi z zastosowaniem endoprotez”

W Polsce wzrasta liczba kobiet, które miały wykonaną amputację radykalną piersi z powodu raka, zakończyły leczenie onkologiczne (w tym chemioterapię) i zostały zakwalifikowane do rekonstrukcji piersi z zastosowaniem endoprotez silikonowych. W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych wykonano pięciokrotnie więcej takich zabiegów w porównaniu do 1992 roku. Do tej grupy należą rekonstrukcje wykonane nie tylko ze wskazań estetycznych, ale również u chorych po amputacji piersi i przebytej chemio- i/lub radioterapii. Intensywna chemioterapia ma niekorzystny wpływ na odporność organizmu, uszkadza szpik i narządy mięsne i może również znaczenie spowalniać procesy biodegradacji organicznych związków silikonowych z grupy PDMS, popularnie nazywanych „silikonami”. Należy założyć, że jeśli chemioterapia wpływa niekorzystnie na biodegradację w/w związków po przebytej chemioterapii, to winno to stanowić przeciwwskazanie do wykonania rekonstrukcji piersi z zastosowaniem endoprotez silikonowych i należy wykorzystać w tym celu własne tkanki chorego.

Pacjentka będzie poddana badaniom kontrolnym tj.: 1. Pobranie krwi (5,0 ml); 2. Pobranie tkanki w okolicy silikonowego implantu (w trakcie korekcyjnego zabiegu). Badania te będą miały na celu obiektywną ocenę czy przebyta chemioterapia u chorych na raka piersi może mieć niekorzystny wpływ na biodegradację siloksanów, które stanowią składnik implantów piersi.

Na każdym etapie prowadzonego badania klinicznego jest możliwa rezygnacja pacjenta z uczestnictwa w nim bez żadnych konsekwencji dla chorego.

Jeśli wyrazi Pani zgodę na udział w powyżej przedstawionym badaniu, prosimy potwierdzić ją, podpisując formularz deklaracji zgody na udział w badaniu.

Jeśli będzie Pani miała dodatkowe pytania, dotyczące prowadzonego badania, proszę kontaktować się z lekarzem Piotrem Rakiem, który jest bezpośrednio odpowiedzialny za obecne badanie. Tel. 58/349-24-05 lub 503-623-245.

ZAŁĄCZNIK 6

Imię, Nazwisko:

Telefon:

Waga:

Data urodzenia:

Wzrost:

Czy była Pani leczona na raka piersi?

- Prawa Lewa
- Kiedy?

Czy Pani przeżyła chemioterapię?

- Kiedy? (przed-, po leczeniu operacyjnym, data)
- Ilość cykli
- Schemat („kolor”)

Czy Pani przeżyła radioterapię?

- Kiedy?
- Ilość

Czy Pani przeżyła hormonoterapię?

- Kiedy?
- Jaki preparat

Czy Pani miała zabieg rekonstrukcji amputowanej piersi?

- Kiedy?
- Jaką metodą:
 - wszczepienie implantu piersi
 - rodzaj (firma)
 - objętość
 - własne tkanki

Czy Pani miała powikłania pooperacyjne w postaci:

- krwiaka
- stanu zapalnego
- zropienia miejsca operowanego
- powstania kapsuły

Czy Pani miała zabiegi korekcyjne w obrębie piersi?

- Kiedy?
- co było robione

Czy Pani jest zadowolona z ostatecznego efektu estetycznego piersi?

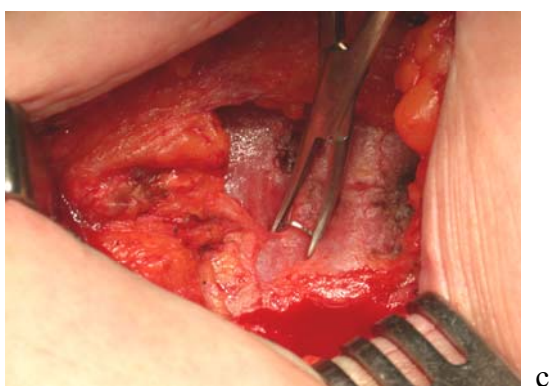
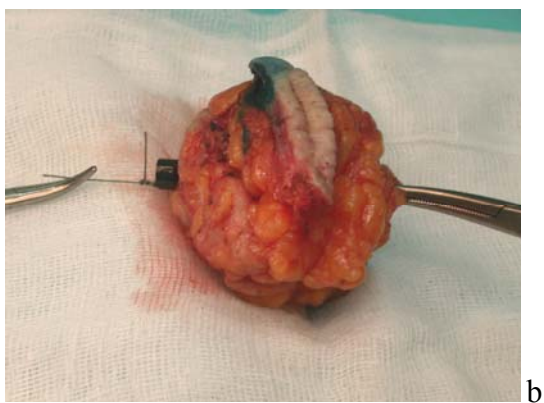
- bardzo
- może być
- absolutnie niezadowolona

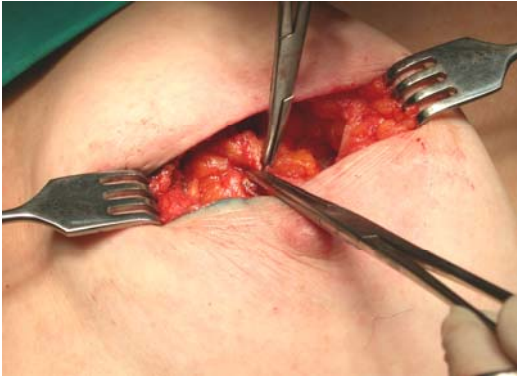
Uprzejmie proszę dołączyć kserokopię, wypisu z leczenia radio-, chemioterapii oraz wyniku badania histopatologicznego (rodzaj nowotworu, jego średnica, stopień złośliwości, zajęcie węzłów chłonnych).

ZAŁĄCZNIK 8

ATLAS ZABIEGÓW

Zabieg BCT z techniką brachyterapii okołoperacyjnej metodą PDR (z ang. – *pulsative dose radiation*) stosowanym w naszym materiale





d



e



f



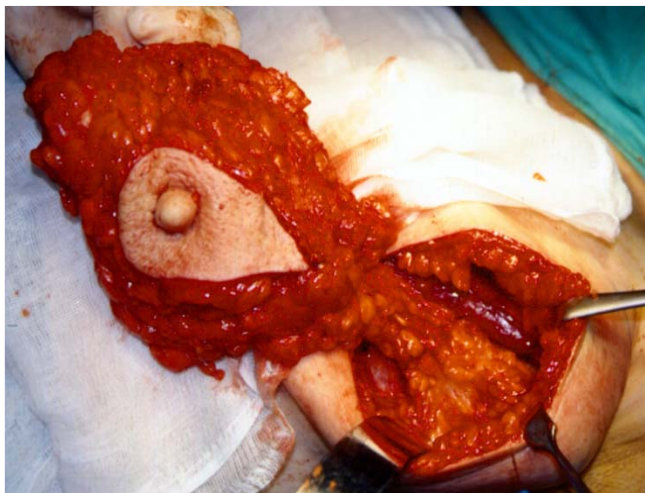
g

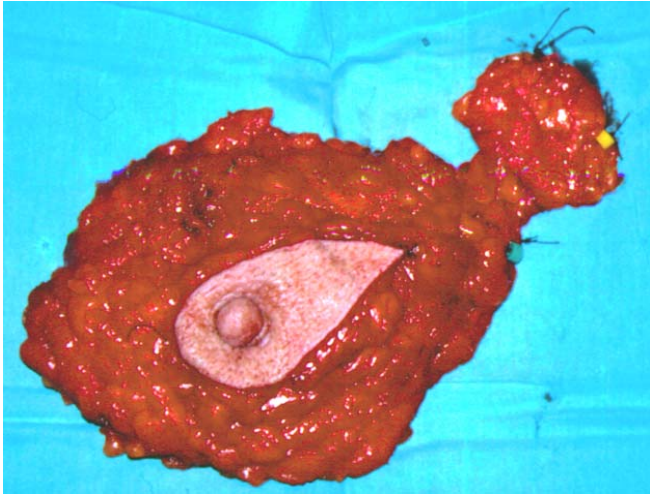


Kolejne etapy zabiegu BCT łącznie z procedurą BOOST:

a – cięcie chirurgiczne wokół otoczki brodawki z wrzecionem skóry ponad guzem. Niebieski kolor pokazuje miejsce wstrzyknięcia błękitu metylenowego w technice węzła wartowniczego; b – usunięty preparat guza z marginesem zdrowych tkanek. Ciemnym „koralikiem” oznaczono preparat od strony brodawki; c – oznaczenie łoży po guzie za pomocą metalowego klipsu, d – rekonstrukcja gruczołu piersiowego, e – koniec I etapu zabiegu (tumorektomii), widok piersi po rekonstrukcji ubytku, f – założenie prowadnic do procedury PDR (od ang. – *Pulsative Dose Radiation* – PDR), g – chora w trakcie PDR, h – widok blizny po usunięciu prowadnic do PDR. II doba po zabiegu operacyjnym. W okolicy pachy widoczna jest blizna po usunięciu węzłów chłonnych.

Zabieg amputacji piersi z zaoszczędzeniem skóry i tkanki podskórnej piersi typu SSM z jednoczesną rekonstrukcją (IBR) za pomocą IP





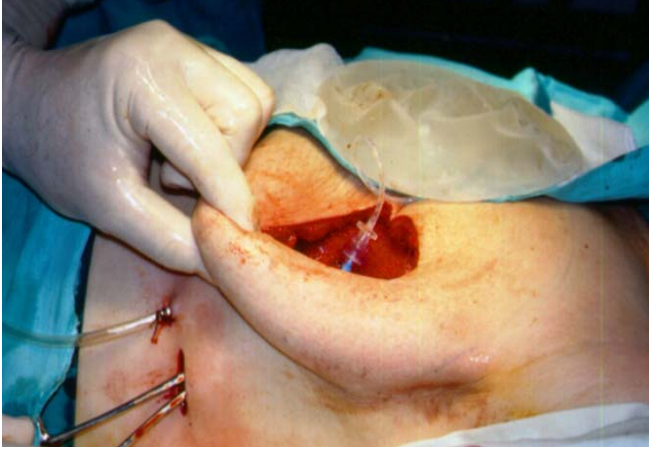
b



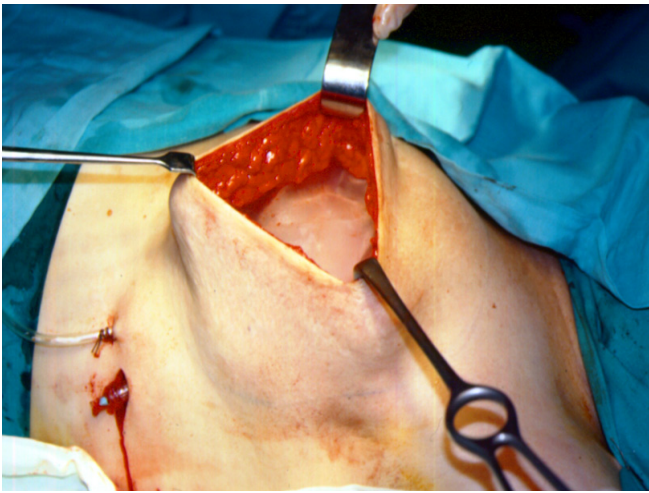
c



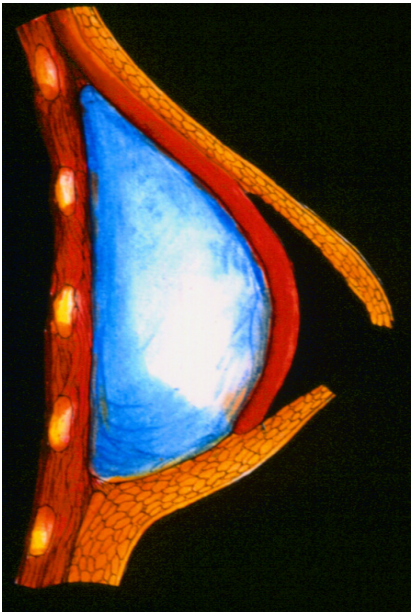
d



e



f



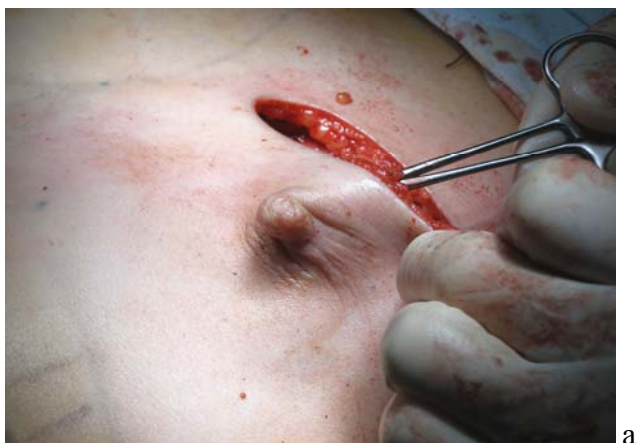
g



h

Zabieg SSM i IBR: a – etap preparowania gruczołu piersiowego z kompleksem „otoczka-brodawka” wraz z zawartością dołu pachowego lewego; b – widok preparatu z oznaczeniem do badania histopatologicznego, c – pozostawienie fałdu podsutkowego; d – mierzenie objętości usuniętego gruczołu celem doboru odpowiedniego IP, e–f wprowadzenie i prawidłowe ułożenie IP, g - anatomiczny model pozycji IP pokrytego warstwą mięśniowej; h – ostateczny wygląd zrekonstruowanej piersi po zabiegu SSM (I doba po zabiegu)

Zabieg amputacji piersi z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu „otoczka-brodawka” (NSM) z jednoczasową rekonstrukcją piersi (IBR) za pomocą IP



a



b



c



d



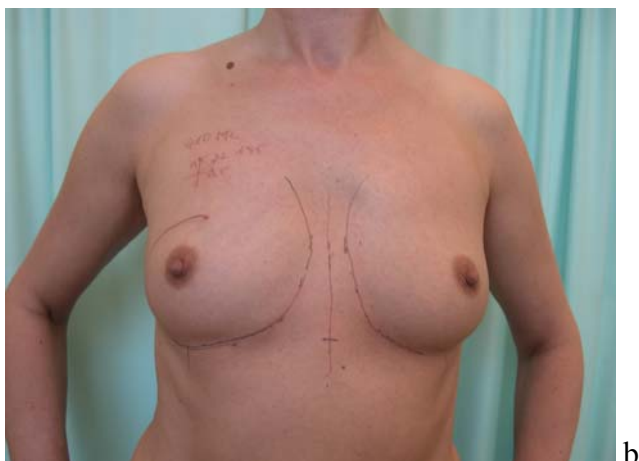
e

Etapy zabiegu IBR z NSM piersi: a-b - etap po wypreparowaniu gruczołu piersiowego z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu „otoczka-brodawka”, c – preparat gruczołu piersiowego oraz demonstracja przygotowanej kieszeni skórnej do umieszczenia IP, d-e – widok chorej w I dobie po zabiegu operacyjnym

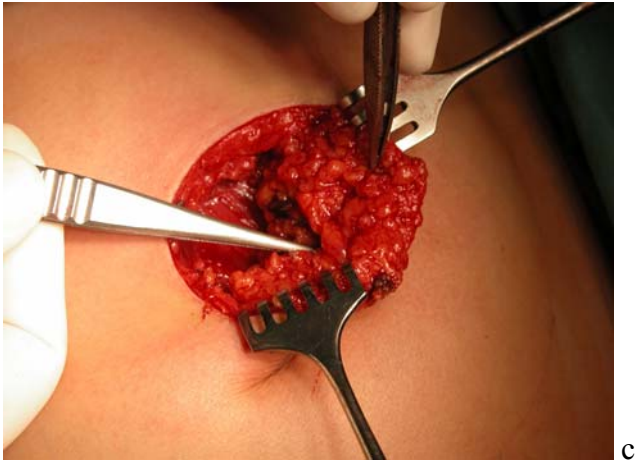
Zabieg profilaktycznej amputacji piersi za pomocą IP



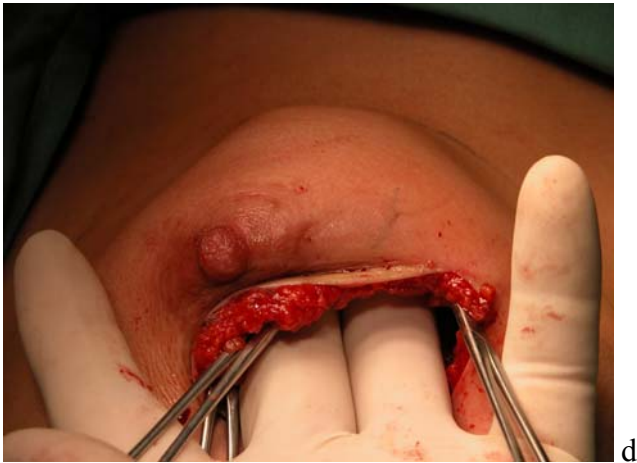
a



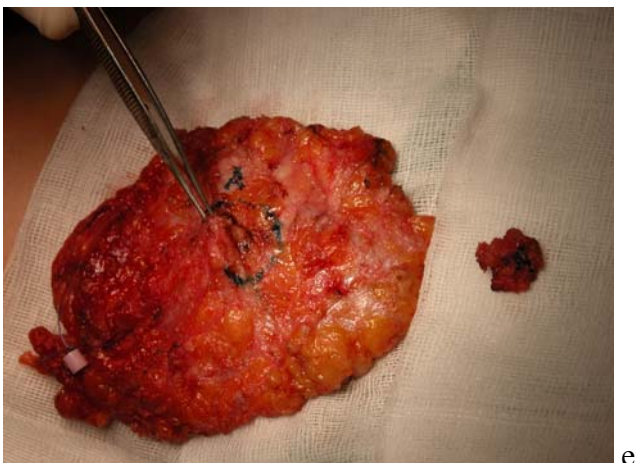
b



c



d



e



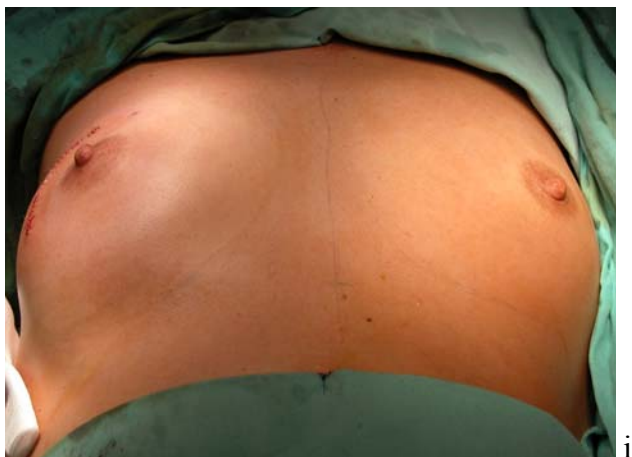
f



g



h



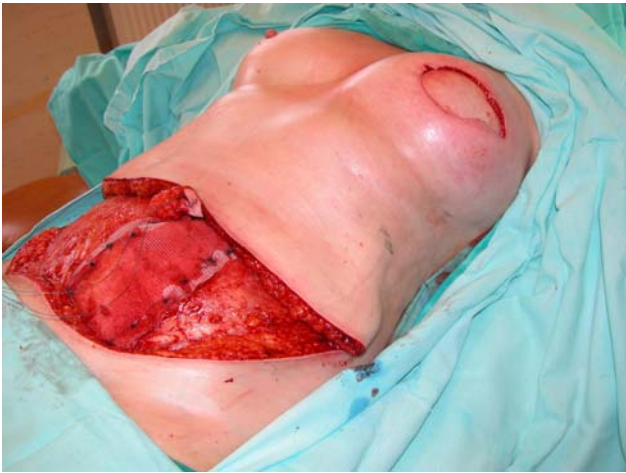
Etapy zabiegu PM: a-b – planowanie zabiegu; c-d – podskórna amputacja gruczołu piersiowego; e – preparat gruczołu piersiowego. Oddzielnie margines tkanek poniżej brodawki; f – pomiar objętości gruczołu piersiowego celem dobrania IP; g – umieszczenie IP; h-j – widok po zabiegu.

Zabieg rekonstrukcji piersi za pomocą tkanek własnych typu TRAM





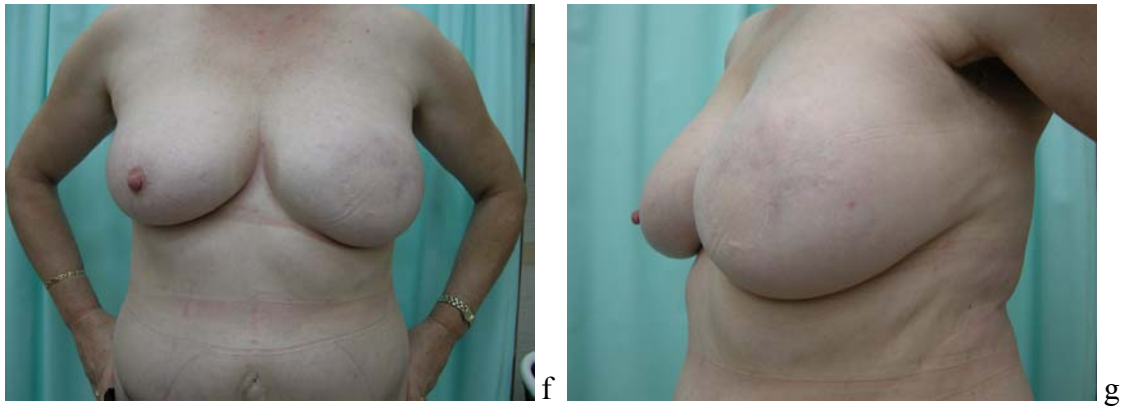
c



d



e



Etapy zabiegu rekonstrukcji piersi metodą TRAM: a-b – widok przed i 6 miesięcy po zabiegu; c – wypreparowanie płata TRAM uszypułowanego i odnaskórkowanie; d – rekonstrukcja powłok przedniej ściany brzucha z użyciem siatki polipropylenowej; e – umieszczenie płata w miejscu ostatecznym; f-g – widok po 6 mies. od zabiegu

Zabieg rekonstrukcji piersi za pomocą tkanek własnych (*m. latissimus dorsi*) i IP





c



d



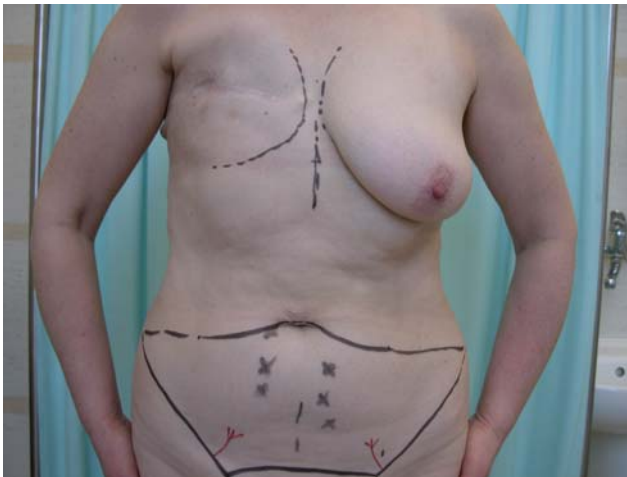
e



f

Etapy zabiegu: a–b - planowanie etapów zabiegu; c – przemieszczenie płata; d – projekcja IP względem płata; e – etap dopasowania IP i płata względem otaczających tkanek; f – widok ostateczny w 5 dobie po zabiegu

Zabieg rekonstrukcji piersi za pomocą tkanek własnych wolnym płatem typu DIEP



a



b



c



d



Etapy zabiegu: a – planowanie zabiegu; b – preparowanie płata DIEP; c – wolny płat DIEP z szypułą naczyniową; d – przygotowanie miejsca biorczonego z dostępem do *a. et v. thoracica int. sin*; e – rekonstrukcja powłok sciany przedniej brzucha; f – widok zrekonstruowanej piersi lewej w I dobie po zabiegu