

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLI
2011
SUPPLEMENT 1**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Jacek Zieliński

**WARTOŚĆ FIBERODUKTOSKOPII
W DIAGNOSTYCE NOWOTWORÓW PIERSI**

*The significance of fiberoptic ductoscopy
as a diagnostic procedure in breast neoplasms*

Rozprawa habilitacyjna

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowrya
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Józefa de Laval, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmiec, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales AMG are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303-4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Od Autora

Składam serdeczne podziękowanie
Panu Profesorowi Januszowi Jaśkiewiczowi
za życzliwą zachętę i opiekę podczas przygotowywania
niniejszej pracy.

Słowa podziękowania kieruję do kolegów:
Doktora Radosława Jaworskiego z Gdańska oraz
Profesora Michela Hünerbeina z Berlina,
bez których nie udałooby się wykonać tej pracy.

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów.....	9
1. WSTĘP.....	11
1.1. Uwagi ogólne dotyczące nowotworów piersi	11
1.2. Diagnostyka wczesnych nowotworów piersi.....	13
1.3. Wybrane elementy dotyczące anatomii, histologii i fizjologii gruczołu piersiowego.....	14
1.3.1. Anatomia	14
1.3.2. Histologia	15
1.3.3. Fizjologia.....	17
1.4. Choroby przewodów mlekowych	17
1.4.1. Duktectazja	17
1.4.2. Wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (WZR)	18
1.5. Możliwości diagnostyczne wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych.....	22
1.5.1. Metody obrazowe	22
1.5.2. Fiberoduktoskopia (FDS).....	24
1.5.3. Możliwości pozyskiwania materiału do badania histopatologicznego w ramach poszerzonej diagnostyki wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych.....	27
2. CEL PRACY	30
3. MATERIAŁ I METODA.....	31
3.1. Materiał.....	31
3.2. Metoda badania.....	39
3.2.1. Ogólna budowa i funkcjonowanie zestawu do fiberoduktoskopii.....	39
3.2.2. Uruchomienie zestawu do fiberoduktoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed.....	45
3.2.3. Procedura fiberoduktoskopii stosowana w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed.....	46
3.2.4. Zabiegi chirurgiczne u chorych badanych fiberoduktoskopowo	52
3.2.5. Wizyty kontrolne u chorych poddanych fiberoduktoskopii	56
3.2.6. Badania dodatkowe wykonywane przed fiberoduktoskopią	56
3.2.7. Badania dodatkowe wykonywane w czasie fiberoduktoskopii	57
3.2.8. Interpretacja obrazów fiberoduktoskopowych	62
3.2.9. Koszty badania fiberoduktoskopowego	66
3.3. Metody statystyczne	66
4. WYNIKI.....	68
4.1. Uruchomienie zestawu do fiberoduktoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed	68
4.2. Wykorzystanie fiberoduktoskopii w diagnostyce chorób piersi	73
4.2.1. Chore badane fiberoduktoskopowo w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed.....	73
4.2.2. Chore z patologicznym wyciekami z piersi.....	79
4.2.3. Chore z wymuszonym wyciekami z piersi	88
4.3. Wykorzystanie fiberoduktoskopii podczas leczenia chorób piersi	94
4.3.1. Czas hospitalizacji i typy operacji u chorych badanych fiberoduktoskopowo	94

4.3.2. Chore z patologicznym wyciekami z piersi.....	96
4.3.3. Chore z wymuszonym wyciekami z piersi	103
4.4. Bezpieczeństwo zastosowania fiberoendoskopii u chorych z chorobami piersi	104
4.5. Wybrane elementy jakości życia chorych poddanych fiberoendoskopii	106
4.5.1. Poziom bólu w czasie badania fiberoendoskopowego	106
4.5.2. Poziom przykrości wywołanej bólem w czasie badania fiberoendoskopowego	106
5. DYSKUSJA	108
5.1. Ocena zastosowania fiberoendoskopii w diagnostyce chorób piersi	108
5.1.1. Możliwości zastosowania fiberoendoskopii w diagnostyce chorych z patologicznym wyciekami z piersi	108
5.1.2. Możliwości zastosowania fiberoendoskopii w diagnostyce chorych z rakiem piersi	117
5.2.4. Możliwości pozyskiwania materiału z przewodów mlekowych do badania cytologicznego	118
5.2. Ocena zastosowania fiberoendoskopii w leczeniu chorób piersi.....	122
5.2.1. Udział fiberoendoskopii w kwalifikacji chorych z patologicznym wyciekami z piersi do zabiegu operacyjnego	122
5.2.2. Możliwości zaplanowania zakresu wycięcia gruczołu piersiowego u chorych zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego z powodu brodawczaków	124
5.2.3. Zastosowanie fiberoendoskopii w leczeniu chorych z rakiem piersi	126
5.3. Ocena bezpieczeństwa zastosowania fiberoendoskopii u chorych z chorobami piersi, ze szczególnym uwzględnieniem powikłań wczesnych i późnych.....	128
5.4. Ocena wybranych elementów jakości życia pacjentek badanych fiberoendoskopowo	130
5.4.1. Poziom bólu w czasie fiberoendoskopii.....	130
5.4.2. Poziom przykrości wywołanej bólem w czasie fiberoendoskopii.....	130
5.5. Opracowanie algorytmu diagnostyczno-leczniczego u chorych z wyciekami z piersi z zastosowaniem fiberoendoskopii	131
5.6. Możliwości wprowadzenia fiberoendoskopii w Polsce.....	139
5.7. Próba oceny potencjalnych możliwości technicznych i diagnostycznych fiberoendoskopii oraz kierunków rozwoju tego badania	142
6. WNIOSKI	147
7. STRESZCZENIE	149
8. SUMMARY	153
9. PIŚMIENNICTWO.....	157
10. ZAŁĄCZNIKI	172
10.1. Certyfikaty na wykonywanie fiberoendoskopii.....	172
10.2. Dokumentacja dotycząca fiberoendoskopii	175
10.3. Obrazy widziane w fiberoendoskopii w materiale Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego	182
10.4. Przykładowe zdjęcia brodawek piersiowych	187

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

I rz.p.m.	– I rzędowy przewód mlekowy (główny) / <i>main duct</i>
4-OHT	<i>4-Hydroxytamoxifen</i> / 4-Hydroxytamoksyfen
ADH	<i>Atypical Ductal Hyperplasia</i> / atypowa zwykła hiperplazja
ALH	<i>Atypical Lobular Hyperplasia</i> / atypowa hiperplazja zrazikowa
AMD	<i>Autofluorescence Mammary Ductoscopy</i> / duktoskopowe badanie autofluorescencyjne
BCT	<i>Breast Conservation Therapy</i> / leczenie oszczędzające raka piersi
BDE	<i>Breast Duct Endoscopy</i> / endoskopowe wżernikowanie przewodów mlekowych
BDME	<i>Breast Duct Microendoscopy</i> / mikroendoskopowe wżernikowanie przewodów mlekowych
bFGF	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i> / zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting And Data System</i> / system oceny i gromadzenia badań mammograficznych wg American College of Radiology
BMI	<i>Body Mass Index</i> / wskaźnik masy ciała
CI	<i>Confidence Interval</i> / przedział ufności
cTNM	<i>stage according cTNM UICC</i> / stopień zaawansowania klinicznego wg cTNM UICC
DCIS	<i>Ductal Carcinoma In Situ</i> / przewodowy rak piersi in situ
DIN	<i>Ductal Intraepithelial Neoplasia</i> / wewnątrzprzewodowe nowotwory
DL	<i>Ductal lavage</i> / Diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i> / naskórkowy czynnik wzrostu
FD-GIB	<i>Fiberoptic Ductoscopy Guided Intraductal Biopsy</i> / duktoskopowa celowana biopsja śródprzewodowa
FDS	<i>Fiberoductoscopy</i> / fiberoduktoskopia
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> / hybrydyzacja fluorescencyjna in situ
FNA	<i>Fine Needle Aspiration</i> / biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
H&E	<i>Heamtoxylin & Eosin</i> / Hematoksylina i Eozyna
HMW-CK	<i>High Molecular Weight Cytokeratins</i> / ciężkie cytokeratyny
IHC	<i>Immunohistochemical staining</i> / metoda immunohistochemiczna
INP	<i>Intraductal Papillary Neoplasms</i> / Wewnątrzprzewodowe Nowotwory Brodawkowate
IPL	<i>Intraductal Proliferative Lesions</i> / wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe
JAMD	<i>Japanese Association of Mammary Ductoscopy</i> / Japońskie Towarzystwo Badań Duktoskopowych
JPG	Jednorodna Grupa Pacjentów / <i>Homogenous Patient Group</i>
KRAS	<i>KRAS mutation</i> / mutacje genu KRAS
LCIS	<i>Lobular Carcinoma In Situ</i> / zrazikowy rak in situ
LIN	<i>Lobular Intraepithelial Neoplasia</i> / zrazikowy nowotwór wewnątrznaślónkowy
MD	<i>Mammary Duct</i> / przewody mlekowe
MD	<i>Mammary Ductoscopy</i> / duktoskopia piersi
MM	<i>Mammography</i> / mammografia
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> / rezonans magnetyczny
NAF	<i>Nipple Aspiration Fluid</i> / płyn pozyskiwany z brodawki
NPV	<i>Negative Predictive Value</i> / ujemna wartość predykcyjna

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> / łańcuchowa reakcja polimerazy
PDL	<i>Pegylated Liposomal Doxorubicin</i> / Liposomalna Pochodna Doxorubicyny
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> / pozytronowa tomografia komputerowa
PND	<i>Pathological Nipple Discharge</i> / patologiczny wyciek z piersi
PNW	przewodowy nowotwór wewnątrz nabłonkowy / <i>Ductal Intraepithelial Neoplasia</i>
PPV	<i>Positive Predictive Value</i> / dodatnia wartość predykcyjna
PRL	<i>Prolactin</i> / Prolaktyna
pTNM	<i>stage according To pTNM UICC</i> / stopień zaawansowania patologicznego wg pTNM UICC
PWP	Patologiczny Wyciek z Piersi / <i>Pathological Nipple Discharge</i>
ROBE	<i>Routine Operative Brest Endoscopy</i> / zabiegi operacyjne piersi z udziałem endoskopii
RP	rak piersi / <i>Breast Cancer</i>
SD	<i>Standard Deviation</i> / odchylenie standardowe
SMA	<i>Smooth Muscule Actin</i> / aktyna mięśni gładkich
TDLU	<i>Terminal Ductal Lobular Unit</i> / końcowa jednostka przewodowo-zrazikowa
UDH	<i>Usual Ductal Hyperplasia</i> / zwykła hiperplazja przewodowa
VAS	<i>Visual Analogue Score</i> / skala wizualno-analogowa
WCO	<i>Pomeranian Oncology Center in Gdansk</i> / Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku
WHO	<i>World Health Organization</i> / Światowa Organizacja Zdrowia
WNB	wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowate / <i>Intraductal Papillary Neoplasms</i>
WZR	wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe / <i>Intraductal Proliferative Lesions</i>

1. WSTĘP

1.1. Uwagi ogólne dotyczące nowotworów piersi

Według danych polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym wśród kobiet (14.576 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi wynosiła w wymienionym roku 74 przypadków wśród 100.000 mieszkańców (wskaźnik surowy) oraz 47,1 przypadków (wskaźnik standaryzowany wiekiem) wśród 100.000 mieszkańców. Rak piersi jest również najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi u kobiet (5.362 zgonów w 2008 roku). Wskaźnik surowy umieralności na raka piersi w populacji polskiej w 2008 roku wynosił 27,2 wśród 100.000 mieszkańców, natomiast wskaźnik standaryzowany wiekiem 14,7 na 100.000 mieszkańców [226].

Rak piersi należy do najczęściej występujących nowotworów u kobiet na świecie (23%) i jest najczęstszą przyczyną zgonów (14%) [67]. Najwyższa zachorowalność na raka piersi dotyczy chorych z krajów uprzemysłowionych (Stany Zjednoczone, kraje Europy), a najmniejszą obserwuje się w krajach Afryki i Azji [67]. Od początku lat 90. obserwuje się zmniejszenie umieralności spowodowanej nowotworami piersi przy stale rosnącej zachorowalności. Fakt ten może świadczyć o pierwszych symptomach skuteczności profilaktyki wtórnej raka piersi na świecie i w Polsce. Wydaje się, że wprowadzenie w Polsce od 2006 roku populacyjnego programu badań przesiewowych poprawi jeszcze stale niezadawalające wyniki leczenia tego nowotworu w naszym kraju [102].

Nowotwory piersi u kobiet stanowią istotny problem w pracy lekarzy rodzinnych oraz specjalistów z dziedziny onkologii, ponieważ obserwuje się stale rosnącą zgłaszalność pacjentek wymagających diagnostyki oraz podejmowania właściwych decyzji terapeutycznych. W ośrodkach specjalistycznych zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorób piersi, w szczególności raka piersi, niezbędna jest ścisła współpraca specjalistów z dziedzin onkologii, chirurgii onkologicznej, patomorfologii oraz radiologii [103].

Wyniki leczenia raka piersi w Polsce są jeszcze niezadawalające. Przed wdrożeniem programu badań przesiewowych odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie chorych osiągnął 72% [224]. Poprawy wyników leczenia raka piersi należy się spodziewać w jego wczesnym rozpoznaniu. Rak rozpoznany we wczesnej fazie, gdy zmiana ma mniej niż 1 cm lub jest w fazie raka przedinwazyjnego staje się chorobą wyleczalną (ponad 90% 5-letnich przeżyć) [103].

Poznano wiele czynników mających wpływ na rokowanie u chorych na raka piersi. Wśród nich wymienia się czynniki prognostyczne oraz czynniki predykcyjne. Czynniki prognostyczne pozwalają na określenie rokowania niezależnie od stosowanego leczenia onkologicznego. Klasycznymi czynnikami prognostycznymi u chorych na raka piersi są wielkość guza pierwotnego, typ raka piersi, stopień złośliwości histologicznej, obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, a także wiek i stan hormonalny pacjentek. Czynniki predykcyjne pozwalają określić prawdopodobieństwo odpowiedzi na stosowane leczenie, chociaż wiedza na ten temat jest obecnie niewielka [102].

W celu poprawy rokowania szczególnie ważne wydaje się rozpoznawanie wczesnych postaci raka piersi wśród jak największej liczby kobiet. Możliwe jest to dzięki programom wczesnego wykrywania tej choroby zwłaszcza w grupach pacjentek obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania. Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na

nowotwory piersi zalicza się: stwierdzenie raka piersi w wywiadzie, rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa, obecność mutacji *BRCA1* i *BRCA2*, stwierdzenie atypowej hiperplazji wewnątrzprzewodowej, a także obecność atypowej hiperplazji zrazikowej [103, 184]. Dodatkowymi czynnikami oddziałującymi na gruczoł piersiowy są: endogenne i egzogenne hormony kobiety, wiek, zróżnicowanie geograficzne, czynniki reprodukcyjne, wiek pokwitania oraz styl życia. Złożony charakter etiologii chorób piersi jest powodem dużego zróżnicowania objawów klinicznych [103].

Najczęstszymi objawami nowotworów piersi są: stwierdzenie guza (36%), dolegliwości bólowe (3-5%) oraz wyciek z brodawki piersiowej (5-10%) [41, 83, 97, 137, 153, 191]. Obecności guza piersi może towarzyszyć wciągnięcie skóry wraz z jej deformacją. Jednak, z wyjątkiem wycieku z brodawki piersiowej, żaden z powyższych objawów nie jest patognomoniczny dla wczesnego stadium choroby nowotworowej piersi [103].

Obecność guza w badaniu fizykalnym piersi jest jednym z zasadniczych objawów chorób piersi. W przypadku już rozpoznanego raka piersi obecność guza może świadczyć o większym stopniu zaawansowania nowotworu. W diagnostyce wczesnego raka piersi badanie kliniczne ma ograniczone znaczenie, a jedynym objawem klinicznym choroby może być samoistny wyciek z brodawki sutkowej. U chorych, u których obserwuje się wyciek z brodawki sutkowej w 55% przypadków obecność guza stwierdzana jest wyłącznie w badaniu ultrasonograficznym lub mammograficznym [71].

Stwierdzenie wycieku z brodawki piersiowej stanowi istotny problem kliniczny i diagnostyczny. W takich przypadkach na podstawie objawów klinicznych oraz koloru wycieku uważa się, że można zakwalifikować chorobę do kategorii niskiego lub wysokiego ryzyka występowania zmian patologicznych w przewodach mlekowych [101]. Wycieki z brodawki można podzielić na trzy kategorie: fizjologiczny, parafizjologiczny oraz patologiczny [151]. Fizjologiczny wyciek z brodawki może być związany z okresem laktacji, natomiast para-fizjologiczny może być spowodowany: niedoczynnością tarczycy, gruczolakami przysadki, ektopicznie produkowaną prolaktyną (np. w rakach oskrzelopochodnych), chorobami podwzgórza, a także farmakoterapią (leki przeciwdepresyjne, H2 blokery, leki przeciwnadciśnieniowe oraz przeciwwymiotne). Zarówno wycieki fizjologiczne, jak i parafizjologiczne charakteryzują się występowaniem obustronnym z kilku przewodów mlekowych na brodawce [151]. Kamali i wsp. podają, że u 10% kobiet w okresie rozrodczym mogą występować wycieki fizjologiczne [105]. Do grupy wycieków z brodawki piersiowej określanych jako patologiczne należą wycieki jednostronne, samoistne oraz wycieki z pojedynczego przewodu mlekowego [84]. W tych przypadkach rokowanie pogarszają: obecność guza piersi, starszy wiek chorej oraz płeć męska [101, 187, 224]. W 40 – 70% przypadków patologiczny wyciek z piersi (PWP) jest związany z obecnością chorób piersi, wśród których wymienia się: duktektazję, zmiany włóknistopielowate w sutku, wewnątrzprzewodowe brodawczaki pojedyncze lub mnogie. W 10-23% objaw ten może towarzyszyć wczesnym postaciom raka przewodowego oraz zrazikowego [19, 83, 105, 121-123, 151, 174, 194]. Oddzielną grupę stanowią wycieki z przewodów mlekowych uzyskiwane w wyniku masowania gruczołu piersiowego u kobiet z grup o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka piersi lub u chorych z rakiem piersi, które nazywane są wyciekami wymuszonymi lub prowokowanymi [18, 30, 110, 156].

Stwierdzenie wycieku z brodawki piersiowej wraz z obecnością guza lub nieprawidłowościami w zakresie badań obrazowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi do 12,5% w porównaniu z grupą kobiet bez objawów klinicznych oraz

z prawidłowymi wynikami badań obrazowych [106, 107]. Według danych Montroni i wsp. około 20% raków piersi nie jest rozpoznawana w badaniu fizykalnym oraz niewi-doczniana w badaniach obrazowych [151]. Bridwell i wsp. podają, że ryzyko raka piersi u pacjentek z wyciekami patologicznymi z brodawki jest większe w przypadku kobiet powyżej 50. roku życia z jednoczesnym występowaniem zmian w obrazach mammogra-ficznych i ultrasonograficznych, wyczuwalnych klinicznie guzów i pozytywnych wyni-ków badania cytologicznego z brodawki [13].

Trzecim objawem klinicznym często towarzyszącym chorobom sutka są dolegliwo-ści bólowe. Stanowią one częstą przyczynę konsultacji lekarskich. U 20% chorych z bólami piersi konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki oraz leczenie. Jednak do naj-ważniejszych zadań dla lekarzy leczących kobiety z bólami piersi należy skierowanie do dalszej diagnostyki w szczególności tych pacjentek, u których istnieje podejrzenie cho-roby nowotworowej. Podaje się iż, w przypadku raka piersi bóle gruczołu piersiowego występują jedynie u 5% pacjentek [102].

1.2. Diagnostyka wczesnych nowotworów piersi

W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp związany z wprowadzeniem nowych technik diagnostycznych stosowanych do rozpoznawania wczesnych nowotworów pier-si. Wśród nich wymienia się nowoczesne metody: radiologiczne (mammografia cyfrowa, ultrasonografia wysokorozdzielcza, trzy teslowy rezonans magnetyczny), endoskopowe (technika wżernikowania przewodów mlekowych, zwana fiberoduktoskopia), genetycz-ne (oceniające stopień ryzyka wystąpienia raka piersi), immunologiczne oraz molekular-ne (umożliwiające prowadzenie badań nad angiogenezą nowotworów) [140, 141].

Wprowadzenie nowoczesnych metod obrazowania chorób przyczyniło się do wcze-snej wykrywalności nowotworów piersi. W oparciu o dane Międzynarodowej Agencji Badania Raka rozpowszechnienie badań przesiewowych piersi przyczyniło się do obniże-nia umieralności na raka piersi [91, 141]. Wykazano, że wprowadzenie programów skry-ningu raka piersi w grupie kobiet w wieku 50–74 lat spowodowało obniżenie umieralności z powodu tej choroby od kilku do 40% [141].

Czynnikiem dodatkowym sprzyjającym wczesnej rozpoznawalności raka piersi jest większa zgłaszalność pacjentek z samoistnymi wyciekami z brodawki sutkowej, którym można obecnie zaproponować nowe metody diagnostyczne, w tym między innymi fibe-roduktoskopię.

Patologiczny wyciek z piersi (PWP) może być wczesnym objawem nieinwazyjnych postaci raka piersi. W literaturze PWP określany jest jako wyciek jednostronny, samo-istny ograniczony do pojedynczego przewodu mlekowego [84]. Chociaż problem i przy-czyny PWP są znane od dawna stale poszukuje się nowych metod diagnostycznych pozwalających ocenić zmiany patologiczne w przewodach mlekowych. Galaktografia oraz ultrasonografia o wysokiej rozdzielczości cechujące się niską czułością są zastępo-wane przez fiberoduktoskopię. W piśmiennictwie anglosaskim wżernikowanie prze-wodów mlekowych występuje pod różnymi nazwami: *Mammary Ductoscopy* (MD), *Fibe-roptic Ductoscopy* (FDS) lub *Breast Duct Endoscopy* (BDE). Od kilkunastu lat trwają prace nad możliwościami wykorzystania tego badania w diagnostyce oraz leczeniu zmian wewnątrzprzewodowych gruczołu piersiowego [40, 49, 136, 162, 192]. U chorych

z PWP dzięki dokładnej ocenie położenia zmiany patologicznej w przewodzie mlekowym FDS umożliwia precyzyjne wycinanie pojedynczych przewodów mlekowych [40, 136, 161, 192].

W odróżnieniu od PWP uzyskiwanie wydzieliny z brodawki piersiowej w wyniku masowania gruczołu piersiowego jest nazywane wyciekem wymuszonym (*forced discharge*), rzadziej nazywane wyciekem prowokowanym. Uzyskiwanie wycieku z przewodów mlekowych w wyniku masowania gruczołu piersiowego stworzyło możliwości zastosowania fiberoendoskopii do diagnostycznego płukania przewodów mlekowych w celu wykonania badania cytologicznego w grupach o podwyższonym ryzyku RP, które zostały opracowane przez Breast Cancer Risk Assessment Working Group [18, 30, 110, 156].

W zależności od narastającego ryzyka RP wyróżniono grupy: średniego, wysokiego oraz bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi. Do grupy średniej należą chore z rozpoznaniem w biopsji zwykłej hiperplazji przewodowej, a do grupy o wysokim ryzyku rozwoju RP zalicza się rozpoznanie w biopsji atypowej hiperplazji przewodowej lub atypowej hiperplazji zrazikowej, komórek atypowych w płynie pozyskiwanym z brodawki piersiowej. Natomiast do grupy bardzo wysokiego ryzyka należą: rozpoznanie mutacji *BRCA 1* lub *BRCA 2* oraz historia rodzinnego raka piersi.

Wyróżnienie powyższych grup ryzyka rozwoju RP, umożliwiło podjęcie działań profilaktycznych uzależnionych od przynależności do jednej z nich. W grupie średniej działania profilaktyczne obejmują wykonywanie pierwszej mammografii od 40 roku życia z ponowną oceną ryzyka rozwoju RP co 2-3 lata. W grupie wysokiego ryzyka RP wraz z badaniem mammograficznym zaleca się diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych w celu oceny obecności komórek atypowych [91]. W grupie bardzo wysokiego ryzyka rozwoju raka piersi Hollingsworth i wsp. zalecają częstsze wykonywanie mammografii oraz powtarzanie 1-3 razy w roku diagnostycznego płukania przewodów mlekowych [91]. Dzięki dodatkowemu zastosowaniu FDS u kobiet obciążonych genetycznie rakiem piersi mogą zaistnieć wskazania do terapii hormonalnej wraz ze ścisłym nadzorem fiberoendoskopowym, zamiast wykonywania profilaktycznej mastektomii [106, 184].

Zgromadzone doświadczenie w wykorzystaniu FDS u chorych z PWP, umożliwiło podjęcie pierwszych badań u chorych z rozpoznaniem rakiem piersi. Celem fiberoendoskopii w tej grupie chorych było precyzyjne określenie lokalizacji zmian patologicznych w przewodach mlekowych w okolicy guza nowotworowego. Tego typu postępowanie pozwala na określenie zakresu nowotworu w przewodach mlekowych, co stanowi dodatkowy argument do zastosowania tej metody w czasie wykonywania zabiegów oszczędzających piersi (*Breast Conservation Therapy*, BCT) [51, 96].

1.3. Wybrane elementy dotyczące anatomii, histologii i fizjologii gruczołu piersiowego

1.3.1. Anatomia

Znajomość anatomii gruczołu piersiowego jest niezbędna w zrozumieniu etiologii, diagnostyki i leczenia guzów piersi.

Gruczoł piersiowy składa się z 15–20 stożkowatych płatów, które promieniście układają się dookoła brodawki sutkowej, a każdy z płatów posiada główny przewód

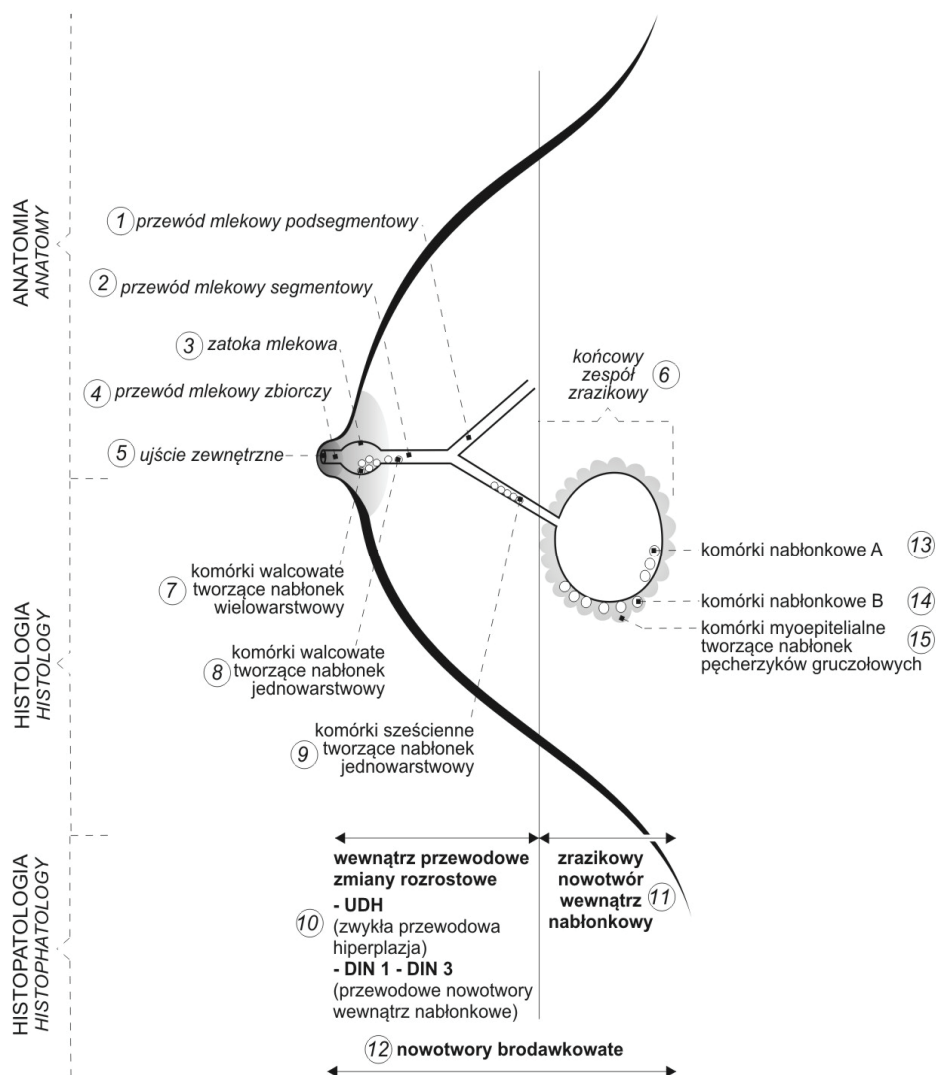
mleczny. Przewód główny składa się z przewodu zbiorczego (*Collecting Ducts*), zatoki mlekowej (*Lactiferous Sinus*), przewodów segmentowych (*Segmental Ducts*), przewodów podsegmentowych (*Subsegmental Ducts*), które następnie tworzą końcowy zespół zrazikowy TDLU (*Terminal Duct-Lobular Unit*). TDLU składa się z pozazrazikowych przewodów końcowych ETD (*Extralobular Terminal Ducts*) oraz śródzrazikowych przewodów końcowych ITD (*Intralobular Terminal Ducts*), które są zakończone przewodzikami (*Ductules*) nazywanym także płacikami (*Lobules*) (ryc. 1). W piśmiennictwie nazwy segment i płąt są stosowane zamiennie [30-35]. Na brodawce piersiowej znajduje się 8-12 ujść przewodów mlekowych (*Duct Orifices*). Natomiast położenie płatów w obrębie gruczołu piersiowego nie zawsze koreluje z położeniem ujścia przewodów mlekowych na brodawce [10].

Rosnące w ostatnim dziesięcioleciu zainteresowanie diagnostyką oraz leczeniem zmian wewnątrzprzewodowych gruczołu piersiowego przyczyniło się do przeprowadzenia powtórnej oceny anatomii przewodów mlekowych. Na podstawie badań opartych na specjalnych programach komputerowych z użyciem autofluorescencji gruczołów piersiowych poddanych mastektomii, stworzono modele wykorzystujące techniki 3D. Zastosowanie tych technik pozwoliło na wysunięcie przez Ginga i wsp. hipotezy tzw. „chorego jednego płata” (*sick lobe*). Według tej teorii stwierdzenie wycieku z pojedynczego ujścia na wzgórku brodawki sutkowej związane jest z „chorobą” jednego przewodu mlekowego, który zaopatruje jeden z płatów gruczołu piersiowego [76]. Powyższą hipotezę potwierdzają badania Flanagan i wsp., którzy wykluczyli obecność połączeń przewodów mlekowych pomiędzy sąsiadującymi ze sobą segmentami [70].

Przeprowadzono także badania dotyczące liczby i przebiegu przewodów mlekowych w obrębie brodawki piersiowej. Rusby na podstawie przebadanych pooperacyjnie 129 brodawek sutkowych obliczył, że mediana liczby przewodów na brodawce wynosi 23, a zakres 19–28 przewodów. Ponadto w powyższym badaniu autorzy opisali, że wiele przewodów mlekowych zaczynających się na brodawce, nie ma dalszego przebiegu [177]. W kolejnej pracy Love i wsp. opublikowali, że liczba ujść przewodów na brodawce jest mniejsza niż dotychczas sądzono [129]. W ponad 90% brodawek piersiowych obecnych jest od 5–9 ujść przewodów mlekowych, które występują w postaci przewodów położonych centralnie oraz obwodowo [128].

1.3.2. Histologia

W strukturze sutka wyróżnia się trzy rodzaje komórek nabłonkowych: komórki wyścielające powierzchnię światła pęcherzyka (A), komórki podstawne (B) i komórki myoepitelialne (C). Najczęściej nabłonek pęcherzyków gruczołowych jest kilkuwarstwowy. Komórki A wykazują właściwości wydzielnicze. Komórki B są komórkami macierzystymi dla komórek A i C. Nabłonek przewodów mlecznych zbudowany jest z ciemnych komórek z obecnością mikrokosmków i jasnych komórek podstawnych. W większych przewodach mlecznych nabłonek jest jednowarstwowy, zbudowany z komórek sześciennych, a w odcinkach końcowych i zatokach mlecznych z nabłonka walcowatego. W pobliżu ujścia przewodów mlecznych do zatoki mlecznej nabłonek ma charakter nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat przedstawiający anatomię i histologię gruczołu piersiowego oraz lokalizację zmian patologicznych w obrębie płata i zrazika (opracowanie własne).

Fig. 1. Schematic diagram of mammary gland anatomy and histology. Localization of pathological lesions within lobe and lobule is also shown (author's own diagram)

1 – Subsegmental Ducts; 2 – Segmental Ducts; 3 – Lactiferous sinus; 4 – Collecting Ducts; 5 – Duct Orifices; 6 – Terminal Duct-Lobular Unit; 7 – columnar stratified epithelium; 8 – simple columnar epithelium; 9 – simple cuboidal epithelium; 10 – Intraductal Proliferative Lesions; 11 – Lobular Intraepithelial Neoplasia; 12 – Papillary Neoplasms; 13 – epithelial cells type A; 14 – epithelial cells type B; 15 – myoepithelial cells;

Komórki myoepitelialne znajdują się wzdłuż pęcherzyków i małych kanalików mlecznych, które układają się wokół przewodów w kształcie koszyeczka (komórki koszyeczkowe Bolla). W czasie skurczu komórek myoepitelialnych dochodzi do zmniejszenia objętości pęcherzyków i ich skrócenia z jednoczesnym poszerzeniem średnicy przewodów kanalików. Aktywność tych komórek w czasie karmienia prowadzi do wyciśnięcia mleka do kanalików mlecznych i dalej do zatoki mlekowej [5, 6, 160, 165, 186, 188].

1.3.3. *Fizjologia*

W przewodach mlekowych obecna jest niewielka ilość płynu, w którym stwierdza się występowanie pojedynczych komórek (nabłonkowych, wydzielniczych, piankowatych, histiocytozów, komórek reakcji zapalnej), białek (w tym immunoglobulin), lipidów, cholesterolu, kwasów tłuszczowych, laktulozy, prolaktyny, naskórkowego czynnika wzrostu EGF (*Epidermal Growth Factor*), kalcytoniny oraz Katepsyny D [182, 188, 189]. Fizjologiczne poszerzenie przewodów mlekowych obserwuje się w ciąży i w okresie menopauzy, które najlepiej jest widoczne w badaniu ultrasonograficznym [10].

Obecnie trwają badania nad czynnikami zawartymi w płynie z przewodów mlekowych, które stymulują angiogenezę. Jednym z nich jest zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*). Wstępne badania wykazały podniesienie poziomu bFGF u pacjentek z rakiem piersi. Istnieje konieczność przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia [189].

1.4. Choroby przewodów mlekowych

1.4.1. *Duktektazja*

Duktektazja (*Ductectasia*) nazywana również zapaleniem zarostowym piersi jest określana jako choroba pozazrazikowych przewodów mlekowych, której towarzyszą nieregularne poszerzenia przewodów, okołoprzewodowe włóknienie i/lub stan zapalny [179, 163]. W anglosaskim piśmiennictwie duktektazja występuje pod kilkoma nazwami, opisującymi mechanizmy powstawania poszerzenia przewodów mlekowych (*Periductal Mastitis*, *Plasma Cell Mastitis*, *Comedo Mastitis*, *Mastitis Obliterans*) [179]. Podaje się, że przyczynami duktektazji mogą być: zaburzenia endokrynologiczne (hiperprolaktynemia), przebyte okołoprzewodowe stany zapalne, poszerzenie przewodu powstające wtórnie do położonego w części proksymalnej przewodów brodawczaka oraz zanik tkanki gruczołowej [10, 179]. Zasadniczo duktektazja przebiega bezobjawowo, a jedynie w około 20% przypadków ujawnia się jako PWP [143]. Uzyskiwany kolor wycieku z brodawki to najczęściej kolor żółty, zielony lub brązowy [15]. Obecność samej duktektazji nie wymaga leczenia chirurgicznego, a wskazaniami do leczenia operacyjnego są przypadki z obecnością guza piersi oraz obecność krwistego wycieku z brodawki [179].

1.4.2. Wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (WZR)

Wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (WZR – *Intraductal Proliferative Lesions*) najczęściej wywodzą się z końcowej jednostki przewodowo-zrazikowej TDLU (*Terminal Duct-Lobular Unit*) i związane są ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka naciekającego [143]. WZR mogą również dotyczyć większych przewodów mlekowych. Niektóre postacie raka *in situ*, należące do WZR mogą występować w całym segmencie piersi, z zajęciem brodawki sutkowej (choroba Pageta). Oddzielną grupę stanowią nowotwory zrazikowe oraz wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowate [23, 143, 163]. Do wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych należą: zwykła przewodowa hiperplazja, przewodowe nowotwory wewnątrznabłonkowe, wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowate oraz zrazikowy nowotwór wewnątrzprzewodowy (ryc. 2).

Zwykła przewodowa hiperplazja (*Usual Ductal Hyperplasia, Intraductal Hyperplasia, Ductal Hyperplasia of Usual Type, Ordinary Intraductal Hyperplasia, Epitheliosis*), jest rzadko widoczna w badaniu makroskopowym wykonywanym przez patologa i często towarzyszy zmianom włóknisto-torbielowatym w gruczole piersiowym. W badaniu mikroskopowym zwykła przewodowa hiperplazja jest opisywana jako heterogenna grupa komórek nabłonkowych oraz pleomorficznych komórek myoepitelialnych [143].

W 2003 roku została opublikowana nowa Klasyfikacja Guzów Piersi opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) (tab. 1), której powstanie uwarunkowane było rosnącym zainteresowaniem nowymi technikami diagnostycznymi, takimi jak: mammografia, ultrasonografia oraz fiberoendoskopia [206]. Postęp jaki dokonał się w zakresie technik diagnostycznych chorób piersi przyczynił się do zwiększonej wykrywalności zmian wewnątrzprzewodowych. Istniejące rozbieżności w terminologii oraz potrzeba stworzenia jednolitego języka służącego do opisu zmian wewnątrzprzewodowych, przyczyniły się do opracowania nowej klasyfikacji WZR przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Powstały dwa równoległe systemy nazewnictwa zmian wewnątrzprzewodowych. W pierwszej klasyfikacji podzielono zmiany na typowe, atypowe i raki *in situ*. W drugim systemie odchodzi się od stosowania określenia „rak” i wprowadza się pojęcie przewodowego nowotworu wewnątrznabłonkowego (*Ductal Intraepithelial Neoplasia, DIN*), który obejmuje dotychczasową atypową hiperplazję przewodową jak i raka *in situ*. DIN jest określany cyframi i literami tworząc kategorie korespondujące z pierwszym, tradycyjnym systemem [143].

Przewodowy nowotwór wewnątrznabłonkowy (PNW) w stopniu DIN 1a (*Ductal Intraepithelial Neoplasia*) w piśmiennictwie anglosaskim ma wiele synonimów (*Clinging Carcinoma In Situ-Azzopardi; Atypical Cystic Lobules; Atypical Lobules Type A; Atypical Columnar Changes; Columnar Cell Alteration with Atypia; Columnar Cell Hyperplasia with Atypia; Flat Epithelial Atypia*). Na podstawie wykonanych badań molekularnych, komórki atypowe stwierdzone w DIN 1a są identyczne lub podobne do wyników badań w DIN 1c i rakach przewodowych naciekających. Przewodowy nowotwór wewnątrznabłonkowy może dotyczyć kobiet w każdym wieku, a w szczególności poddanych hormonalnej terapii zastępczej [15]. PNW przebiega najczęściej bezobjawowo, a rozpoznawany jest przypadkowo. W badaniu mammograficznym może być widoczny pod postacią ogniskowych zagęszczeń lub niejednoznacznych mikrozwapnień [15]. Leczenie tej postaci nowotworu wzbudza wiele kontrowersji i wymaga prowadzenia dalszych badań nad optymalną strategią terapeutyczną w tych przypadkach. Wydaje się,

że miejscowe wycięcie z określeniem marginesów jest wystarczające z uwagi na fakt, że DIN 1a charakteryzuje się często rozwojem wieloogniskowym (ograniczonym do jednego kwadrantu gruczołu piersiowego [45]. Bridwell i wsp. uważają, że obecność DIN 1a związana jest z 1,5–2 raza większym ryzykiem nowotworu złośliwego [15].

Tabela 1. Klasyfikacja śródprzewodowych zmian rozrostowych bazująca na terminologii: tradycyjnej i opartej na pojęciu przewodowego nowotworu wewnątrznałonkowego (DIN) wg Światowej Organizacji Zdrowia z 2003 roku [206]

Table 1. Classification of intraductal proliferative lesions according to traditional and alterantive terminology based on concept of ductal intraepithelial neoplasia (DIN) proposed by World Health Organization [206]

Terminologia tradycyjna / Traditional terminology	Nowa terminologia / New terminology*
Zwykła hiperplazja przewodowa <i>Usual Ductal Hyperplasia (UDH)</i>	Zwykła hiperplazja przewodowa <i>Usual Ductal Hyperplasia (UDH)</i>
Płaska atypia nabłonkowa <i>Flat Epithelial Atypia</i>	PNW stopień 1a <i>DIN grade 1a (DIN 1a)</i>
Atypowa hiperplazja przewodowa <i>Atypical Ductal Hyperplasia (ADH)</i>	PNW stopień 1b <i>DIN grade 1b (DIN 1b)</i>
Rak przewodowy in situ, niski stopień <i>DCIS, low grade (G1)</i>	PNW stopień 1c <i>DIN grade 1c (DIN 1c)</i>
Rak przewodowy in situ, pośredni stopień <i>DCIS, intermediate grade (G2)</i>	PNW stopień 2 <i>DIN grade 2 (DIN 2)</i>
Rak przewodowy in situ, wysoki stopień <i>DCIS, high grade (G3)</i>	PNW stopień 3 <i>DIN grade 3 (DIN 3)</i>

DIN – *Ductal Intraepithelial Neoplasia*; DCIS – *Ductal Carcinoma In Situ*

* oparta na pojęciu przewodowego nowotworu wewnątrznałonkowego, PNW / *based on the concept of Ductal Intraepithelial Neoplasia, DIN*

Wewnątrznałonkowy nowotwór przewodowy w stopniu DIN 1b (*Ductal Intraepithelial Neoplasia*), który według dawnej terminologii odpowiada atypowej hiperplazji przewodowej (ADH) wiąże się z 4–5-krotnym ryzykiem rozwoju postaci inwazyjnej raka piersi. DIN 1b określany jest jako wzrost nabłonka przewodowego z cechami atypii, jednak nie spełnia wszystkich kryteriów charakterystycznych dla raka przewodowego *in situ*. W mammografii może przebiegać w postaci niecharakterystycznych zmian, mikrozwapnień, zaburzeń architektury lub w postaci guza [15]. Obciążenie rodzinne (wystąpienie raka piersi u matki lub siostry) zwiększa ponad 9-krotnie względne ryzyko rozwoju raka piersi [60, 64]. Podaje się, że w 10,3% przypadków ADH może rozwinąć się rak piersi [33, 40]. Rozpoznanie DIN 1b wymaga pełnego wycięcia zmiany z określeniem marginesów, jednak nie wymagana jest w tych przypadkach pooperacyjna radioterapia [206, 214, 219].

Wewnątrznałonkowe nowotwory przewodowe od stopnia 1c do stopnia 3 nazywane są także rakami przewodowymi *in situ* (*Ductal Carcinoma In Situ*, DCIS) lub rakami śródprzewodowymi (*Intraductal Carcinoma*). Charakteryzują się obecnością rozrostu nabłonka, bez przekraczania błony podstawnej przewodów i przewodzików. DCIS po-

wstaje w terminalnej jednostce przewodowo-zrazikowej i rozrasta się w przewodzie w kierunku brodawki. W większości przypadków DCIS przebiega bezobjawowo. Postacie objawowe DCIS charakteryzują się obecnością guza, samoistnego wycieku z brodawki piersiowej lub choroby Pageta. W postaciach bezobjawowych DCIS w badaniu mamograficznym u 80% chorych stwierdza się występowanie mikrozwapnień. DCIS może występować wieloogniskowo (w obrębie jednego kwadrantu) lub wielośrodkowo (więcej niż w jednym kwadrancie) [15]. Większość chorych, u których rozpoznano DCIS można poddać leczeniu oszczędzającemu. Znacznie rzadziej zachodzi konieczność wykonania mastektomii. Jednak podstawą wyboru jednej z powyższych metod jest rozległość zmiany oraz techniczna możliwość uzyskania odpowiednich marginesów i zadowalającego wyniku kosmetycznego [109, 146].

Wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowe (WNB) (*Intraductal Papillary Neoplasms*) stanowią grupę zmian rozrostowych, które posiadają włókno-naczyniowy zrąb podtrzymujący komórki nabłonkowe. WNB mogą powstawać w całym systemie przewodowym piersi, od brodawki sutkowej do końcowego zespołu zrazikowego (TD-LU). Obecnie obowiązujący podział WNB przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowe
Table 2. *Intraductal Papillary Neoplasms*

Podział wewnątrzprzewodowych nowotworów brodawkowych <i>Classification of Intraductal Papillary Neoplasms</i>	
Brodawczaki łagodne <i>Benign Papilloma</i>	Brodawczak centralny <i>Central Papilloma (syn. Macroscopic Papilloma, Gross Papilloma)</i>
	Brodawczak obwodowy <i>Peripheial Papilloma (syn. Microscopic Papilloma, Multiple Peripheial Papillomas, Papillomatosis)</i>
Brodawczaki atypowe <i>Atypical Papilloma</i>	Brodawczak atypowy <i>Atypical Papilloma</i>
Brodawczaki o cechach DCIS <i>DCIS-like papilloma</i>	Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy <i>Intraductal Papillary Carcinoma (syn. Noninvasive Papillary Carcinoma, Papillary DCIS)</i>
	Wewnątrztorbielowy rak brodawkowy <i>Intracystic Papillary Carcinoma</i>

Brodawczaki dotyczą najczęściej kobiet powyżej 50 roku życia i zlokalizowane są często w zaotoczkowej części przewodów mlekowych z towarzyszącym wyciekami krwistym z brodawki piersiowej. W piśmiennictwie opisuje się także występowanie brodawczaków w świetle torbieli [15].

Brodawczaki centralne stanowiące 70–90% WNB charakteryzują się tworzeniem guza i mogą być przyczyną patologicznego wycieku z piersi. Postacie obwodowe pod względem przebiegu klinicznego oraz badania cytologicznego są podobne do analogicznych postaci zmian wewnątrzprzewodowych typu: UDH, ADH, DCIS [84]. WNB przybierają kształty owalne lub okrągłe o wielkości 0,5–3 cm [15]. Brodawczaki centralne charakteryzuje występowanie wycieku z brodawki piersiowej u 52–100% chorych, natomiast brodawczaki obwodowe manifestują się obecnością wycieku z brodawki piersiowej jedynie u 20% cho-

rych, obecnością guza, obustronnym występowaniem oraz obarczone są większą liczbą wznów miejscowych po leczeniu chirurgicznym (24%) [15]. W przypadku brodawczaków mnogich położonych obwodowo ryzyko wystąpienia raka piersi oceniane jest na 10 – 33% oraz obarczone jest większym ryzykiem wznowy po zabiegu chirurgicznym [15]. Małe, przebiegające bezobjawowo WNB są niewidoczne w mammografii oraz ultrasonografii. W postaciach większych WNB z obecnością wycieków z brodawki piersiowej lub z obecnością guza badaniami umożliwiającymi przeprowadzenie diagnostyki są: ultrasonografia, galaktografia oraz fiberoendoskopia.

Wykonywanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej pod kontrolą ultrasonografii możliwe jest w przypadkach WNB z obecnością guza. W niewielkich WNB przebiegających z wyciekami z brodawki piersiowej jedynymi badaniami diagnostycznymi są galaktografia lub FDS, z czego to ostatnie badanie pozwala na pobranie materiału do oceny histopatologicznej [15]. Nie zaleca się usuwania brodawczaków widocznych w USG przy użyciu mammotomu, ponieważ tego typu diagnostyka wzbudza wiele kontrowersji z uwagi na niską czułość [15].

W przypadku pojedynczych brodawczaków łagodnych (centralnych i obwodowych) leczenie chirurgiczne ograniczone jest do wycięcia przewodu mlekowego (mikroductektomii), a w przypadku brodawczaków mnogich do wycięcia kilku przewodów mlekowych. Przypadki brodawczaków atypowych oraz brodawczaki o cechach DCIS wymagają odmiennego postępowania, polegającego na wykonaniu szerokiego miejscowego wycięcia lub w niektórych przypadkach mastektomii [121].

W zrazikowym nowotworze wewnątrz nabłonkowym (Lobular Intraepithelial Neoplasia, LIN) w odróżnieniu od raka przewodowego *in situ* w przypadku rozrostów zrazikowych nienaciekających odchodzi się od terminu rak *in situ*. Nowa kategoria nowotworu zrazikowego obejmuje zmiany określane dotychczas jako atypowa hiperplazja zrazikowa (*Atypical Lobular Hyperplasia*, ALH) oraz rak zrazikowy *in situ* (*Lobular Carcinoma In Situ*, LCIS) (tab. 3) [143]. W przypadkach zachorowań na atypową hiperplazję zrazikową względne ryzyko rozwoju raka piersi u chorych bez obciążeń rodzinnych (bez raka piersi u matki lub siostry) zwiększone jest prawie 5-krotnie, a w przypadkach obecności obciążeń rodzinnych względne ryzyko rozwoju raka piersi jest zwiększone 13-krotnie [60, 164]. LIN pod względem obrazu klinicznego oraz oceny badań obrazowych nie posiada cech charakterystycznych. W mammografii LIN może występować w postaci mikrozwapnień, guza lub zagęszczeń gruczołu piersiowego [15].

Tabela 3. Porównanie starej i nowej terminologii rozrostów zrazikowych nienaciekających
Table 3. Previous and current terminology of lobular intraepithelial neoplasia

Terminologia tradycyjna <i>Traditional terminology</i>	Nowa terminologia <i>Current Terminology</i>
Atypowa hiperplazja zrazikowa <i>Atypical Lobular Hyperplasia (ALH)</i>	Zrazikowy nowotwór wewnątrz nabłonkowy <i>Lobular Intraepithelial Neoplasia (LIN)</i>
Rak zrazikowy <i>in situ</i> <i>Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)</i>	

Zrazikowy nowotwór wewnątrznałonkowy (LIN) jest postacią nowotworu rzadko występującą, ponieważ stanowi 3 – 5% spośród wszystkich nowotworów piersi [99, 102]. W leczeniu chirurgicznym LIN większość ośrodków onkologicznych rekomenduje wykonanie biopsji wycinającej ze ścisłą obserwacją kliniczną oraz mammograficzną tych chorych [98, 205, 222].



Ryc. 2. Podział wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych

Fig. 2. Classification of intraductal proliferative lesions

DIN – Ductal Intraepithelial Neoplasia; UDH – Usual Ductal Hyperplasia; ADH – Atypical Ductal Hyperplasia; DCIS – Ductal Carcinoma In Situ; ALH – Atypical Lobular Hyperplasia; LCIS – Lobular Carcinoma In Situ; LIN – Lobular Intraepithelial Neoplasia;
() – terminologia tradycyjna / traditional terminology

1.5. Możliwości diagnostyczne wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych

1.5.1. Metody obrazowe

Wczesne rozpoznawanie wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych utrudnia w większości przypadków bezobjawowy przebieg kliniczny ponieważ tylko u 15–20% chorych stwierdza się objawy w postaci samoistnego wycieku z piersi. W przypadkach bezobjawowych jedynie mammografia pozwala na wykrycie wczesnych zmian wewnątrzprzewodowych [102].

Przed upowszechnieniem mammografii wczesne postacie raka piersi stanowiły około 1% wszystkich wykrytych raków piersi. Wprowadzenie mammografii w ramach badań przesiewowych przyczyniło się do zwiększenia częstości rozpoznawanych raków *in situ* z 5% do 20% przypadków, a po zastosowaniu mammografii cyfrowej wzrosła jedynie do 25,5% badanych [17, 78, 152, 157]. Dodatkowo badania przesiewowe przyczyniły się do zmniejszenia od kilku procent do 30% śmiertelności spowodowanej rakiem piersi [61, 72]. Korzyścią cyfrowej mammografii jest możliwość łatwiejszej archiwizacji, zastosowanie mniejszych dawek promieniowania oraz możliwości modyfikowania

uzyskanego obrazu w celu uzyskiwania bardziej czytelnych mammogramów [29, 103]. Jednak pomimo wprowadzenia nowoczesnej mammografii nie rozpoznaje się 10–40% wczesnych raków piersi, z uwagi na małą wielkość guzów piersi oraz trudności w interpretacji mammogramów piersi o dużej gęstości [44, 49, 182, 213].

Ultrasonografia stała się cennym uzupełnieniem badania mammograficznego. Wprowadzenie aparatów o wysokiej częstotliwości wynoszącej 10–13 MHz, poprawiło czułość tego badania w zakresie oceny zmian obecnych w przewodach mlekowych w okolicy okołobrodawkowej. W zakresie diagnostyki obwodowych przewodów mlekowych ultrasonografia jest zawodna [108]. Cilotti i wsp. w 66% przypadków uzyskał zgodność wyników oceny ultrasonograficznej okolicy podbrodawkowej w zakresie diagnostyki pojedynczych brodawczaków z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym [29].

Pod koniec lat 90. wielu autorów podkreślało ważną rolę galaktografii w diagnostyce pacjentów z wyciekami z piersi [29, 71, 83, 122, 196, 202]. Czułość galaktografii w diagnostyce zmian patologicznych w przewodach mlekowych oceniana jest w zakresie 50–70% [8, 34, 83, 202]. Jednak wraz z unowocześnieniem mammografii, ultrasonografii oraz metod wżernikowania przewodów mlekowych, rola galaktografii maleje [80, 161, 201]. Wskazaniem do galaktografii jest PWP, któremu mogą towarzyszyć zmiany wewnątrzprzewodowe [74, 189]. Interpretacja tego badania w przypadkach małych zmian wewnątrzprzewodowych oraz zmian rozwijających się obwodowo jest bardzo utrudniona [94].

Rezonans magnetyczny (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) jest badaniem, które obecnie należy do metod charakteryzujących się wysoką czułością do rozpoznawania raka przewodowego [181]. Badanie to jest szczególnie przydatne w przypadkach ujemnego wyniku ultrasonografii i mammografii oraz u chorych z piersiami o wysokiej ilości tkanki gruczołowej. Z powodu niższej swoistości istnieją trudności w interpretacji niewielkich wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w gruczole piersiowym [32, 103, 176, 208, 232].

Zastosowanie diagnostyki z użyciem izotopów, czyli mammoscintygrafii (*Mammoscintigraphy*), charakteryzuje się znaczną rozpiętością czułości: od 26% w przypadku guzów wielkości poniżej 0,5 cm do 97% dla guzów powyżej 2 cm [78]. Metoda ta nie należy do badań rutynowo wykonywanych w diagnostyce chorób piersi.

W diagnostyce zmian wewnątrzprzewodowych wykorzystywano także zjawisko fluorescencji, które nazywane jest badaniem autofluorescencyjnym przewodów mlekowych (*Autofluorescence Mammary Ductoscopy*, AMD). W tym badaniu jest wykorzystywana zdolność wychwytywania fotosensybilizatora (barwnika) kumulującego się w tkankach zmienionych nowotworowo, które absorbują światło o określonej długości. Do tej pory badania tego typu stosowano w diagnostyce chorób przewodu pokarmowego, oskrzeli oraz pęcherza moczowego. W pierwszych badaniach *ex vivo*, a następnie wykonanych *in vitro* potwierdzono możliwość wykonania tą metodą diagnostyki przewodów mlekowych. Jednak AMD charakteryzuje się niską czułością i specyficznością, co ogranicza możliwość jej stosowania w chorobach piersi [58, 100].

Emisyjna pozytonowa tomografia komputerowa (*Positron Emission Tomography*, PET) nie jest przydatna do wczesnej diagnostyki małych guzów gruczołu piersiowego. W ostatnim dziesięcioleciu prowadzono badania nad zastosowaniem emisyjnej tomografii pozytonowej w diagnostyce zmian wewnątrzprzewodowych gruczołu piersiowego. Okazało się, że badanie PET nie jest przydatne do wczesnej diagnostyki tych zmian

[195]. Opisywane badanie umożliwia rozpoznawanie guzów piersi powyżej 1 cm, co ogranicza użycie tej metody w rozpoznawaniu wczesnych zmian wewnątrzprzewodowych, które osiągają rozmiary poniżej 1 cm [195].

Poza możliwościami obrazowania wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych istotnym jest pozyskiwanie materiału do badania histopatologicznego. Technika biopsji stereotaktycznej umożliwia rozpoznanie wczesnych raków przewodowych, a czułość tego badania oceniana jest w przedziale 91–94%. Jednak jest ona wykonywana w przypadkach uwidocznienia guza w mammografii lub ultrasonografii, w tym zmian wewnątrzprzewodowych [109]. Guenin i wsp. przedstawili możliwości skojarzenia biopsji stereotaktycznej z badaniem galaktograficznym, co umożliwiło wykonywanie biopsji ze zmian wewnątrzprzewodowych [82].

1.5.2. *Fiberoduktoskopia (FDS)*

Duktoskopy, czyli urządzenia do wżernikowania przewodów mlekowych otworzyły nowe możliwości diagnostyczne wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Duktoskopia (fiberoduktoskopia, FDS) to małoinwazyjna metoda diagnostyczna, która pozwala na bezpośrednie uwidocznienie zmian wewnątrzprzewodowych. FDS poza możliwością bezpośredniej wizualizacji zmian w przewodach mlekowych, pozwala na pozyskiwanie materiału do badania cytologicznego (diagnostyczne płukanie) oraz histopatologicznego (możliwość pobierania wycinków) [62, 93, 117, 133, 136, 139]. Al. Sakakbi i wsp. oszacowali, że FDS 100 częściej umożliwia identyfikację zmian wewnątrzprzewodowych w porównaniu z badaniem mammograficznym oraz badaniem przy użyciu rezonansu magnetycznego [2, 3].

Technika wżernikowania przewodów mlekowych rozwinęła się w czasie ostatnich 20 lat. Pierwsze doniesienie dotyczące FDS pochodzi z 1988 roku, kiedy Teboul opublikował możliwości zastosowania sztywnego aparatu (Olympus Selfoscope, 1717-K) średnicy 1,7 mm do wżernikowania przewodów mlekowych. Jednak w celu poprawy dokładności wizualizacji zmian wewnątrzprzewodowych w badaniu posłużył się ultrasonografią [40, 134, 135].

Pierwszy giętki duktoskop, zwany fiberoduktoskopem (FVS-3000, Fujikura, Tokio, Japan) opisał i zastosował Okazaki w 1989 roku. Okazaki jest pionierem w zakresie wprowadzania nowych technik endoskopach do diagnostyki chorób piersi. Na początku giętkie urządzenia średnicy 0,45 mm umożliwiały wizualizację przewodów mlekowych, ponieważ były pozbawione kanału roboczego [162, 170]. Diagnostyczne płukanie przewodów wykonywano po usunięciu duktoskopu. Dodatkowo Okazaki i wsp. przedstawili dwie techniki umożliwiające dotarcie do przewodów mlekowych: przezskórna pod kontrolą ultrasonografii oraz z dostępu od strony brodawki. Rok później Makita zaprezentował urządzenie umożliwiające pobieranie materiału do badania histopatologicznego, przy użyciu aparatu sztywnego, składającego się z dwóch kaniul (łączna średnica 1,25 mm): węższej umożliwiającej właściwe wżernikowanie oraz szerszej, umożliwiającej pobieranie wycinków lub wykonanie płukania przewodów mlekowych [136].

Kolejne urządzenia dzięki postępowi technologicznemu osiągały coraz mniejszą średnicę. Obecnie produkowane duktoskopy zaopatrzone są w kanał diagnostyczny o średnicy około 1 mm. Fiberoduktoskopy posiadają kanał optyczny o średnicy 0,08 mm oraz kanał

roboczy o wymiarze 0,35 mm. Kanał roboczy umożliwia podawanie powietrza do przewodów w czasie badania, a także służy on do wykonania diagnostycznego płukania przewodów mlekowych w celu uzyskania materiału do badania cytologicznego. Według opinii Shao i Mokbela kanał roboczy umożliwia wprowadzenie niewielkiego lasera do światła przewodów mlekowych, a tym samym na usuwanie małych brodawczaków [148, 189]. W tabeli 4 zamieszczono kolejne unowocześnienia techniczne związane z powstawaniem duktoskopów.

Tabela 4. Rozwój fiberoduktoskopii
Table 4. Advancements in fiberoptic ductoscopy

Nazwisko <i>Name</i>	Literatura <i>Literature</i>	Data wprowadzenia <i>Date of first application</i>	Opis urządzenia <i>Apparatus</i>	Możliwości zastosowania <i>Application</i>
Teboul	[28]	1988	pierwszy sztywny aparat, bez kanału diagnostycznego	wziernikowanie przewodów mlekowych
Okazaki	[27]	1990	pierwszy giętki aparat, bez kanału diagnostycznego	wziernikowanie przewodów mlekowych
Makita	[85]	1991	pierwszy sztywny aparat z kanałem diagnostycznym	wziernikowanie i diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych
Dooley	[92]	2001	giętki aparat z kanałem diagnostycznym	propozycja chemoprewencji raka piersi w grupach o podwyższonym ryzyku RP
Hünerbein	[112]	2004	kaniula biopsyjna	pobieranie wycinków ze zmian patologicznych
Zieliński	[237]	2004	giętki aparat z kaniulą diagnostyczną	wziernikowanie przewodów mlekowych

Pionierami w opracowaniu technik umożliwiających badanie przewodów mlekowych, w tym opracowanie fiberoduktoskopii byli Japończycy. Następnie badania dotyczące technik fiberoduktoskopowych prowadzono na całym świecie [11, 40, 49, 57, 80, 94, 144].

Od momentu pojawienia się fiberoduktoskopów w wielu krajach trwały prace nad wykorzystaniem tych urządzeń nie tylko do oglądania zmian w przewodach mlekowych, ale także do poszerzonej diagnostyki chorób piersi. W 2006 roku w Europie skonstruowano specjalną kaniulę biopsyjną do pobierania wycinków ze zmian patologicznych z przewodów mlekowych. Wielkość uzyskiwanych wycinków umożliwiała przeprowadzenie badania histopatologicznego [95, 96]. Kolejnym unowocześnieniem było skonstruowanie przez firmę Storz specjalnego koszyka do pobierania wycinków ze zmian pato-

logicznych z przewodów mlekowych [159]. W tabeli 5 porównano czułość i swoistość FDS z innymi metodami diagnostycznymi.

Tabela 5. Porównanie czułości i swoistości fiberoduktoskopii z innymi metodami stosowanymi w diagnostyce patologicznego wycieku z piersi

Table 5. Sensitivity and specificity of fiberoptic ductoscopy compared with other diagnostic procedures used for evaluation of nipple discharge

Metoda diagnostyczna <i>Diagnostic procedure</i>	Czułość (%) <i>Sensitivity</i>	Swoistość (%) <i>Specificity</i>
Mammografia cyfrowa [80, 81] <i>Digital mammography</i>	37,9	92,3
Ultrasonografia wysokorozdzielcza [80, 81] <i>High-resolution ultrasonography</i>	75	61 – 100
Rezonans magnetyczny [73, 81, 100, 151, 181] <i>Magnetic resonance imaging</i>	65 – 89	20 – 80
Galaktografia [112, 116] <i>Galactography</i>	56 – 89	5,6 – 8,3
Fiberoduktoskopia [80, 81, 112, 116] <i>Fiberoptic ductoscopy</i>	53,3 – 96	61,5 – 100
Badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki piersiowej [80, 81] <i>Nipple Aspiration Fluid</i>	33,3 – 36,7	77,8

Pierwsze aparaty do fiberoduktoskopii służyły tylko do przeprowadzania diagnostyki zmian wewnątrzprzewodowych, a obecnie produkowane pozwalają na poszerzenie tej diagnostyki oraz umożliwiają wykonywanie zabiegów małoinwazyjnych.

Wziernikowanie przewodów mlekowych umożliwia ocenę wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych pod względem lokalizacji, liczby i charakteru.

Osiągnięciem metody fiberoduktoskopii jest możliwość wykonywania diagnostycznego płukania przewodów mlekowych, która pozwala na częstsze rozpoznawanie komórek atypowych i nowotworowych w przewodach u pacjentek z patologicznym wyciekiem z piersi, a także u kobiet należących do grup podwyższonego ryzyka raka piersi. Drugą rzadziej stosowaną metodą jest pozyskiwanie materiału do badania cytologicznego przy pomocy specjalnych szczoteczek wprowadzanych w czasie FDS do światła przewodów mlekowych.

W przypadkach pojedynczych wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych możliwe jest wykonanie zabiegów małoinwazyjnych takich jak usuwanie brodawczaków za pomocą kaniuli biopsyjnej. W ramach badań eksperymentów podejmowano próby niszczenia pojedynczych WZR przy użyciu laseroterapii. Wydaje się, że FDS w niedalekiej przyszłości stanie się niezbędnym elementem algorytmów postępowania w diagnostyce i leczeniu wczesnych nowotworów piersi (tab. 6).

Tabela 6. Rozwój diagnostyki wewnątrzprzewodowych chorób piersi z udziałem fiberoduktoskopii
 Table 6. Advancements in diagnostic management of mammary intraductal lesions using fiberoptic ductoscopy

Metody diagnostyczne <i>Diagnostic procedure</i>	Oceniane parametry <i>Parameters being assessed</i>
Oglądanie wnętrza przewodów mlekowych <i>Inspection of mammary ducts</i>	Ocena lokalizacji, liczby i charakteru zmian wewnątrzprzewodowych / <i>Evaluation of localization, number and characteristics of intraductal lesions</i>
Poszerzona diagnostyka <i>Expanded assessment</i>	• Płukanie przewodów mlekowych celem wykonania badania cytologicznego / <i>Ductal lavage cytology</i> • Wymaz szczoteczkowy z przewodów mlekowych <i>Intraductal swabs</i>
Zabiegi małoinwazyjne <i>Mini-invasive surgery</i>	• Pobieranie wycinków z brodawczaków / <i>Papilloma biopsy</i> • Zastosowanie lasera w leczeniu brodawczaków (badania eksperymentalne) / <i>Papilloma laserotherapy (experimental studies)</i>

1.5.3. *Możliwości pozyskiwania materiału do badania histopatologicznego w ramach poszerzonej diagnostyki wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych*

Obecnie jednym z najtrudniejszych zadań dotyczących diagnostyki wczesnych zmian rozwijających się w przewodach mlekowych jest uzyskiwanie materiału do badania cytologicznego i histopatologicznego. Szczególną uwagę poświęca się rozpoznawaniu i leczeniu niewyczuwalnych raków piersi. Wiąże się to z faktem, iż wczesne leczenie tego typu zmian umożliwia osiągnięcie odsetka 10-letnich przeżyć przekraczającego 85% [102].

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) (*Fine Needle Aspiration, FNA*) jest jednym z podstawowych badań w diagnostyce zmian wykrywanych w badaniu fizykalnym oraz zmian widocznych w badaniach obrazowych. Wadą tej metody jest brak możliwości precyzyjnego pobrania materiału z wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Czułość BAC w diagnostyce nieinwazyjnych postaci raka sutka (DCIS) wynosi 51–55%, jednak metoda ta nie umożliwia zróżnicowania raka wewnątrzprzewodowego i naciekającego [109, 110].

Biopsja gruboigłowa (BG) jest badaniem pozwalającym uzyskać tkankowy fragment, dzięki czemu możliwe jest przeprowadzenie szerszej oceny patomorfologicznej w porównaniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową. Ocena preparatów uzyskanych z biopsji gruboigłowej pozwala na określenie typu histologicznego nowotworu, ocenę stopnia złośliwości, a także określenie stanu receptorów steroidowych (estrogenowych i progesteronowych) i herceptynowych (HER2) [103]. Jednak badania BAC i BG są możliwe do wykonania w guzach wykrywalnych klinicznie lub widocznych w badaniach obrazowych. W przypadku niewielkich wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych powyższe metody mają ograniczone możliwości.

U pacjentek z samoistnym wyciekami z brodawki sutkowej wykonanie badania cytologicznego wydzieliny (*Nipple Aspiration Fluid, NAF*) jest bardzo proste i nie jest

czasochłonne [200]. Najczęściej wykonuje się je przed badaniem galaktograficznym lub fiberoendoskopowym. Uzyskaną z brodawki sutkowej wydzielinę umieszcza się na szkiełku podstawowym. Następnie utrwała się uzyskaną wydzielinę i wysyła do pracowni patomorfologicznej. W celu wykonywania dodatkowych badań molekularnych Sauter i wsp. zabezpieczali połowę uzyskanej wydzieliny z brodawki piersiowej w specjalnych kapilarach w temperaturze minus 80°C [182].

Wadą NAF jest niska czułość wynosząca 15–27% w diagnostyce zmian patologicznych w przewodach mlekowych oraz znaczny odsetek wyników fałszywie dodatnich (16–18%) [46, 51, 83, 105, 119, 123, 182, 208]. Kolejne doniesienia podają, że rozpoznawalność komórek atypowych osiągana jest w 67–78% przypadków zmian złośliwych w przewodach [95, 96]. Według niektórych źródeł podaje się, że u 55% pacjentek z PWP, u których w badaniu pooperacyjnym rozpoznano raka piersi możliwe było wykrycie komórek nowotworowych [59, 161, 200]. Według bardziej optymistycznego doniesienia Sautera i wsp. z 2009 roku skojarzenie oceny cytologicznej wydzieliny z brodawki z oceną aneuploidii i badaniem popłuczyn uzyskanych z przewodów mlekowych podczas badania fiberoendoskopowego pozwoliło na zwiększenie czułości i swoistości w rozpoznawaniu wczesnych postaci raka piersi u pacjentek z wyciekami samoistnymi w porównaniu z pacjentkami bez wycieku z brodawki piersiowej (odpowiednio 50% i 100% u pacjentek z wyciekami z brodawki piersiowej vs. 45% i 100% u pacjentek bez wycieku) [183].

Pierwsze próby diagnostycznego płukania przewodów mlekowych (*Ductal Lavage*, DL) rozpoczęto w latach 50. ubiegłego stulecia. Dopiero w 2001 roku Dooley i wsp. przedstawili istotne korzyści z DL w porównaniu z badaniem cytologicznym wydzieliny z brodawki piersiowej. Zastosowanie DL pozwala wg Dooleya i wsp. na uzyskanie średnio 13.500 komórek z jednego przewodu mlekowego w porównaniu z badaniem wydzieliny z przewodu mlekowego, z której uzyskiwano średnio 120 komórek nabłonkowych [54]. Jednak ograniczeniem metody DL jest jak do tej pory niska czułość w rozpoznawaniu komórek atypowych, która wynosi według różnych autorów 13–19% [18, 110, 131]. Sartorius i wsp. uważają, że przyczyną niskiej czułości w rozpoznawaniu komórek atypowych może być wzrost liczby raków inwazyjnych, w których dochodzi do zatknięcia przewodów mlekowych [182].

W 1982 roku Chaudary i wsp. opublikowali wyniki zastosowania testu na obecność krwi utajonej w badaniu wydzieliny z brodawki piersiowej. Do badania były kwalifikowane pacjentki z wyciekami z pojedynczego przewodu mlekowego bez towarzyszącego guza piersi. Zastosowanie tej prostej metody wykazało, że obecność krwi utajonej związana jest z częstszym występowaniem raka piersi [24, 161].

W celu poprawy wyników badania cytologicznego podejmowano próby zastosowania specjalnej szczoteczki służącej do pozyskiwania materiału z przewodów mlekowych [156, 162, 220]. Obecnie produkowane szczoteczki dzięki małej średnicy mogą być wprowadzane przez kanał biopsyjny fiberoendoskopu [159].

Przełomem w pozyskiwaniu materiału z WZR do badania histopatologicznego podczas fiberoendoskopii było wynalezienie różnych urządzeń. Pierwszy instrument do pobierania wycinków ze zmian wewnątrzprzewodowych zastosowali Makita i wsp. w 1991 roku [136]. Wspomniana technika badania polegała na uwidocznieniu miejsca patologicznego, a następnie dzięki specjalnemu mechanizmowi ssącemu usuwano fragment tkankowy do badania histopatologicznego [133, 136, 138]. W Japonii w 2004 roku Matsunaga i wsp. do pobierania wycinków z WZR użyli skonstruowanego przez siebie

urządzenia wykorzystującego również mechanizm ssący, które umożliwiało z 78% skutecznością pozyskiwanie materiału do badania histopatologicznego [162]. W tym samym roku w Europie skonstruowano kaniulę biopsyjną ze specjalnym otworem ścinającym, pozwalającą na pobieranie wycinków ze zmian wewnątrzprzewodowych wielkości około 1 mm [93].

Wydaje się, że rozwój urządzeń do wżernikowania przewodów mlekowych oraz udoskonalenie technik badania materiału pozyskiwanego w trakcie fiberoduktoskopii może istotnie przyczynić się do rozwoju tego badania w zakresie diagnostyki oraz leczenia chorób piersi.

W Polsce pierwsze badanie fiberoduktoskopowe wykonano w Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku (kierownik: prof. Andrzej Kopacz) w czerwcu 2004 roku [236].

2. CEL PRACY

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest ocena fiberoduktoskopii w tzw. poszerzonej diagnostyce zmian wewnątrzprzewodowych piersi. Uzasadnieniem podjęcia badań jest fakt, iż metoda ta w warunkach polskich jest mało znana oraz nie dysponujemy w chwili obecnej dobrymi metodami diagnostycznymi w rozpoznawaniu niewielkich zmian wewnątrzprzewodowych, którym towarzyszy wyciek z brodawki piersiowej.

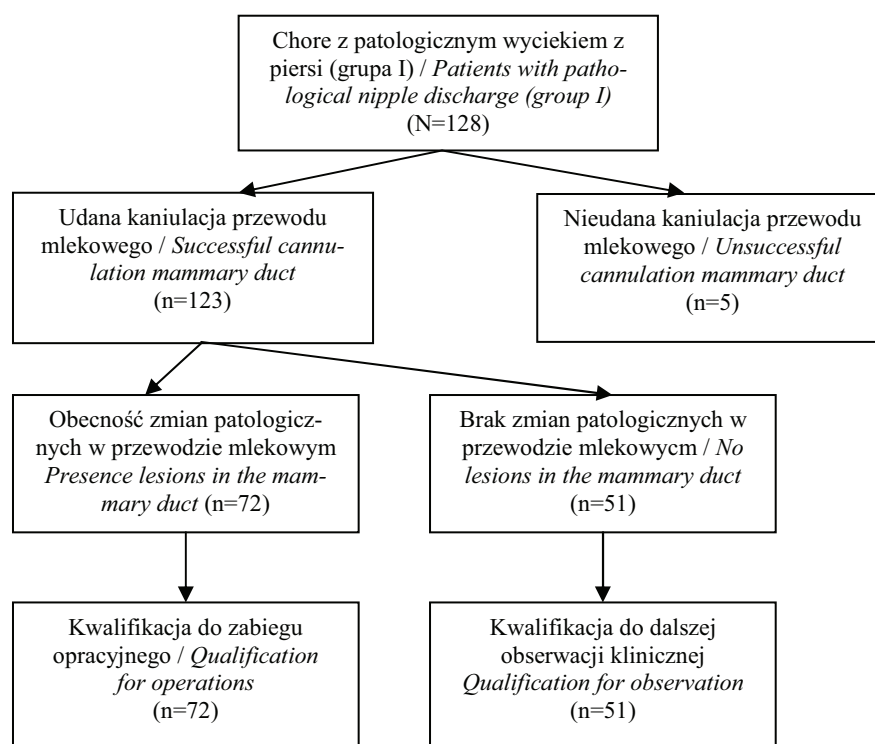
Celami szczegółowymi niniejszego opracowania były:

1. Opracowanie własnej metody fiberoduktoskopii w chorobach piersi ze szczególnym uwzględnieniem techniki badania oraz oceny charakteru zmian wewnątrzprzewodowych piersi.
2. Ocena fiberoduktoskopii w diagnostyce chorych z wyciekami patologicznymi z piersi oraz ocena przydatności tego badania w leczeniu operacyjnym wybranych zmian nowotworowych piersi.
3. Ocena bezpieczeństwa zastosowania fiberoduktoskopii u chorych z chorobami piersi w aspekcie powikłań wczesnych i późnych.
4. Ocena wybranych elementów jakości życia chorych poddanych fiberoduktoskopii w diagnostyce i leczeniu chorób piersi.
5. Opracowanie własnego algorytmu diagnostyczno-leczniczego u chorych z patologicznym wyciekami z piersi z zastosowaniem fiberoduktoskopii.
6. Analiza kosztów związanych z wprowadzeniem fiberoduktoskopii oraz kosztów związanych z wykonaniem jednego badania w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
7. Ocena możliwości rutynowego wprowadzenia fiberoduktoskopii w ośrodkach chirurgii onkologicznej w Polsce do procesu diagnostyczno-leczniczego na przykładzie Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

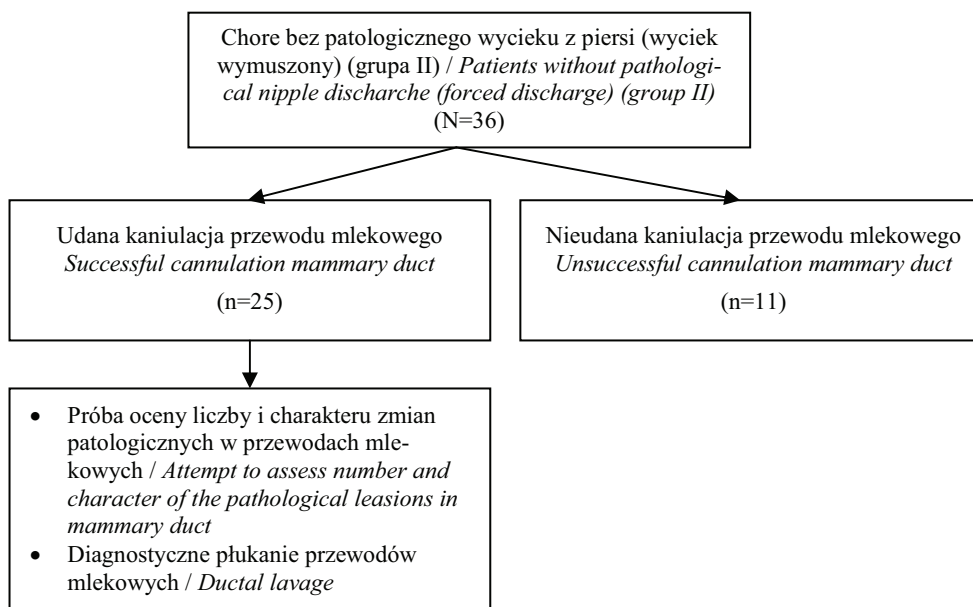
3. MATERIAŁ I METODA

3.1. Materiał

Materiał stanowi grupa 164 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. dr hab. Janusz Jaśkiewicz) w okresie od grudnia 2004 roku do lutego 2010 roku. Chore podzielono na dwie grupy. Do grupy pierwszej włączono 128 pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi. U 123 z nich przeprowadzono udaną kaniulację przewodów mlekowych z możliwością oceny zmian patologicznych w przewodach mlekowych oraz kwalifikacją do leczenia operacyjnego (ryc. 3). Grupa druga składała się z 36 chorych bez wycieku patologicznego (wyciek wymuszony) z rozpoznanymi przedoperacyjnie rakami piersi spośród których udana kaniulacja powiodła się u 25 badanych z oceną przewodów mlekowych w okolicy guza nowotworowego pod względem liczby i charakteru zmian patologicznych w przewodach mlekowych (ryc. 4). Dodatkowo w grupie pierwszej i drugiej przeprowadzono diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych w celu oceny cytologicznej.



Ryc. 3. Chore z patologicznym wyciekami z piersi badane fiberoduktoskopowo (grupa I)
Fig. 3. Patients with a pathological nipple discharge examined fiberoptic ductoscopy (group I)



Ryc. 4. Chore bez patologicznego wycieku z piersi (wyciek wymuszony) badane fiberoendoskopowo (grupa II)

Fig. 4. Patients without pathological nipple discharge (forced discharge) examined fiberoendoscopically (group II)

Do badania zakwalifikowano pacjentki:

1. z patologicznym wyciekem z piersi (PWP) definiowanym jako wyciek samoistny, jednostronny z pojedynczego przewodu mlekowego (grupa I) [25, 71, 101, 121] (ryc. 3)
2. bez wycieku patologicznego (wyciek wymuszony) z rozpoznaniem przedoperacyjnie rakiem piersi w BAC w I–II stopniu zaawansowania klinicznego według cTNM–UICC (grupa II) [18, 30, 110, 156, 197] (ryc. 4)

Z badania wykluczono pacjentki:

1. poniżej 20 roku życia
2. będące w okresie laktacji, z wyjątkiem przypadków krwawienia z brodawki
3. z wyciekem z kilku przewodów, będącym skutkiem ubocznym działania leków z grupy: psychotropowych (Phenothiazin, Sulpirid, Amitriptylin), nadciśnieniowych (Reserpin, Alpha-Methyldopa), przeciwwymiotnych (Metoclopramid, Cimetidin) oraz leków hormonalnych (Estrogeny) [97, 168]

Średni czas obserwacji (*follow up*) badanych fiberoendoskopowo chorych wynosił 12 miesięcy (zakres czasu obserwacji: 5–36 miesięcy).

U chorych z PWP oceniano fiberoendoskopoowo przewody mlekowe ze szczególnym uwzględnieniem charakteru i liczby wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. W grupie chorych bez wycieku patologicznego (wyciek wymuszony) celem FDS była ocena charakteru i liczby wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych znajdujących się w kwadrancie gruczołu piersiowego, w którym zlokalizowany był rak piersi.

Badania kontrolne w grupie chorych operowanych z powodu PWP lub zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego przeprowadzono po 6 i 12 miesiącach, w czasie których oceniano efekt kosmetyczny, dolegliwości bólowe, powikłania pooperacyjne w postaci infekcji rany oraz obecność wycieku z brodawki piersiowej.

W celu pełnej oceny wprowadzania fiberoendoskopii analizowany okres podzielono na 3 podokresy (etap 1: 12.2004 r. – 08.2005 r.; etap 2: 09.2005 r. – 05.2008 r.; etap 3: 06.2008 r. – 02.2010 r.).

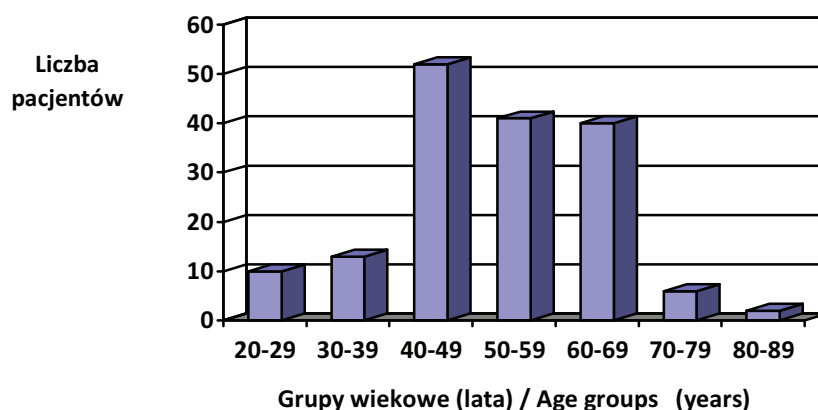
Charakterystyka demograficzno-kliniczna chorych

Pacjentki kierowane były do kliniki z poradni onkologicznych województwa pomorskiego z objawami patologicznego wycieku z brodawki sutkowej lub z rozpoznaniem rakiem piersi zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego – zmodyfikowanej radykalnej amputacji piersi.

W badanej grupie było 128 (78%) chorych z wyciekami patologicznymi z piersi oraz 36 (22%) chorych z wyciekami wymuszonymi z rozpoznaniem rakiem piersi. Średnia wieku dla całej grupy badanej wynosiła 52,2 lat, natomiast mediana wieku 53 lat (zakres wieku: 21–84 lata). Rozkład wieku chorych z podziałem na grupy wiekowe obejmujące przedziały 10-cioletnie ilustruje rycina 5. Średnia waga chorych w odniesieniu do całej grupy badanej wynosiła 70,2 kg, mediana 67,5 kg (zakres wagi: 49–112 kg), natomiast w zakresie wskaźnika masy ciała (*Body mass index*, BMI) średnia wynosiła 25,3 kg/m², mediana 24,3 kg/m² (zakres BMI 20–41 kg/m²). Zarówno średnia, jak i mediana wzrostu badanych pacjentek wynosiła 164 cm (zakres wzrostu: 149–178 cm) (tab. 7).

Tabela 7. Charakterystyka demograficzna chorych badanych fiberoendoskopoowo (N=164)
Table 7. Demographic characteristics patients undergoing fiberoptic ductoscopy (N=164)

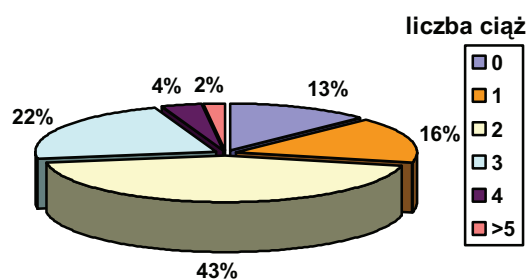
Parametr / Parameter	Średnia Mean	Mediana Median	Zakres Range
Wiek (lata) / Age (years)	52,2	53,0	21–84
Waga / Weight (kg)	70,2	67,5	49–112
Wzrost / Height (cm)	164	164	149–178
BMI / Body mass index (kg/m ²)	25,3	24,3	20–41



Ryc. 5. Rozkład wieku w badanej grupie (N=164)

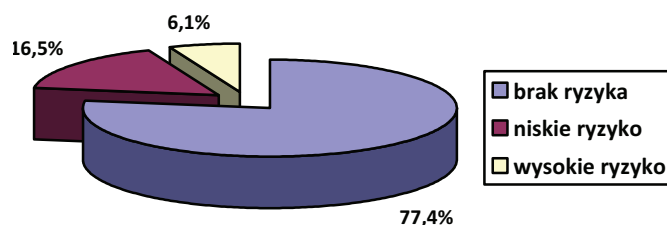
Fig. 5. Age distribution in the analyzed group (N=164)

W grupie 164 badanych fiberoendoskopoowo pacjentek 79 (48,2%) znajdowało się w okresie przedmenopauzalnym, a 85 (51,8%) w okresie pomenopauzalnym. Średnia wieku pojawienia się pierwszej miesiączki wyniosła 13,1 lat (zakres wieku 10–16 lat). Z grupy 164 chorych zakwalifikowanych do badania FDS fakt przebycia ciąży odnotowano u 143 (87%). Wśród badanych pacjentek fiberoendoskopoowo największą grupę stanowiły chore z 2 przebytymi ciążami, najmniejszą grupę stanowiły chore, które przeżyły 5 ciąż i więcej. Szczegółowe dane dotyczące rozkładu liczby ciąż w badanej fiberoendoskopoowo grupie przedstawia rycina 6.



Ryc. 6. Rozkład liczby przeżytych ciąż w badanej grupie (N=164)

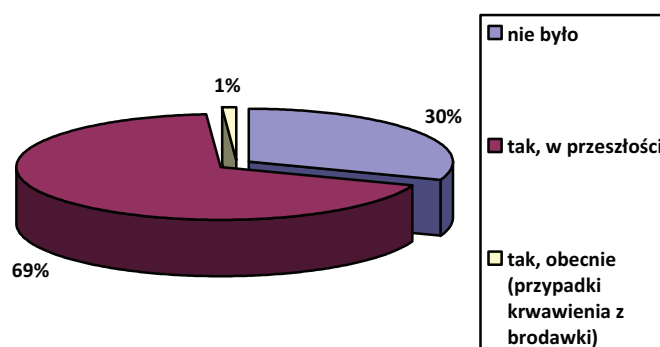
Fig. 6. Number of past pregnancies in the analyzed group (N=164), liczba ciąż – number of pregnancies



Ryc. 7. Ryzyko wystąpienia rodzinnego raka piersi w badanej grupie (N=164)

Fig. 7. Frequency of patients with positive family history for known risk factors in the analyzed group (N=164); brak ryzyka / no risk, niskie ryzyko / low risk, wysokie ryzyko / high risk

W wywiadzie dotyczącym występowania rodzinnego raka piersi brak ryzyka odnotowano u 127 (77,4%) chorych. W grupie niskiego ryzyka występowania rodzinnego raka piersi znajdowało się 27 (16,5%) chorych, a do grupy wysokiego ryzyka rodzinnego raka piersi należało 10 (6,1%) badanych pacjentek (ryc. 7). Z grupy pacjentek należących do grupy wysokiego ryzyka rodzinnego raka piersi jedynie 2 osoby zgłosiły się do Kliniki Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. Janusz Limon) celem wykonania badań genetycznych na obecność mutacji typu *BRCA1*. U obu badanych genetycznie pacjentek potwierdzono obecność mutacji.



Ryc. 8. Karmienie piersią w badanej grupie chorych (N=164)

Fig. 8. Frequency of breast-feeding patients in the analyzed group (N=164); nie było / negative, tak w przeszłości / yes, in the past, tak obecnie (przypadki krwawienia z brodawki) / yes, currently (episode of nipple bleeding)

Istotny z punktu widzenia badania FDS był wywiad dotyczący przebytego karmienia piersią, ponieważ istnieją przesłanki, iż przebycie laktacji związane jest z poszerzeniem przewodów mlekowych. Fakt ten może ułatwiać wykonanie kaniulacji w czasie badania fiberoduktoskopowego (tab. 8). Karmienie piersią w przeszłości odnotowano u 112 (69%) pacjentek, a 50 (30%) chorych nie karmiło piersią (ryc. 8). Ze względu na krwawienie z brodawki sutkowej u 2 (1%) pacjentek wykonano badanie FDS w okresie laktacji, które nie wykazało obecności wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych.

U 3 (1,9%) pacjentek z krwistym wyciekem z brodawki sutkowej zakwalifikowanych do badania FDS odnotowano niewielki wzrost poziomu prolaktyny (PRL) we krwi. Uzyskane poziomy prolaktyny (wykonane w innych niż Klinika Chirurgii Onkologicznej ośrodkach) u tych chorych znajdowały się na górnej granicy normy i wynosiły kolejno: 475 mU/l, 480 mU/l oraz 485 mU/l (zakres normy 40–470 mU/l). Po konsultacji endokrynologicznej w Poradni Endokrynologicznej w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym wykluczono przyczynę hormonalną wycieku z brodawki piersiowej i zakwalifikowano do badania FDS.

W grupie chorych bez wycieku patologicznego (n=36) chemioterapię neoadjuwantową zastosowano jedynie u 8 chorych. Żadna z pacjentek z PWP (n=128) nie była wcześniej leczona onkologicznie (tab. 8).

Spośród wszystkich badanych fiberoduktoskopowo kobiet w badaniu fizykalnym stwierdzano obecność guza u 30 (18,3%) pacjentek. Należy podkreślić, że wszystkie 30 pacjentek należało do grupy chorych z wyciekim wymuszonym z rozpoznany rakiem piersi (n=36). U żadnej z pacjentek z patologicznym wyciekim z piersi (n=128) nie odnotowano w badaniu klinicznym obecności guza piersi (tab. 9).

Tabela 8. Dane z wywiadu pacjentek zakwalifikowanych do fiberoduktoskopii (N=164)

Table 8. Patients qualified to fiberoptic ductoscopy medical histories (N=164)

Parametr / <i>Clinical parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Wyciek / <i>Discharge</i>	
Patologiczny wyciek z piersi <i>Pathologic Nipple Discharge</i>	128 (78)
Wymuszony wyciek z piersi u chorych z rakiem piersi <i>Forced discharge with breast cancer patients</i>	36 (22)
Stan hormonalny / <i>Hormonal status</i>	
Przedmenopauzalny / <i>Premenopausal</i>	79 (48,2)
Pomenopauzalny / <i>Postmenopausal</i>	85 (51,8)
Cięża / <i>Pregnancies</i>	
Brak / <i>None</i>	24 (14,6)
Przebyte / <i>Past</i>	140 (85,4)
Wywiad dotyczący rodzinnego raka piersi / <i>Family history of breast cancer</i>	
Brak ryzyka / <i>No risk</i>	127 (77,4)
Niskie ryzyko / <i>Low risk *</i>	27 (16,5)
Wysokie ryzyko / <i>High risk **</i>	10 (6,1)

Parametr / <i>Clinical parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Przebyte karmienie piersią / <i>Past history of breast – feeding</i>	
Nie było / <i>Negative</i>	50 (30)
Tak, w przeszłości / <i>Yes, in the past</i>	112 (69)
Tak, obecnie (przypadki krwawienia z brodawki) <i>Yes, currently (episode of nipple bleeding)</i>	2 (1)
Stosowane leki hormonalne / <i>Hormonal treatment</i>	
Brak / <i>None</i>	119 (72,5)
Antykoncepcja / <i>Oral contraceptives</i>	15 (9,1)
Hormonoterapia zastępcza / <i>Hormone replacement therapy</i>	4 (2,4)
Leki stymulujące wyciek z brodawki: psychotropowe, p/nadciśnieniowe, p/wymiotne, H2 blokery, leki hormonalne <i>Drugs stimulating nipple discharge: psychotropic, antihypertensive, antiemetics, H2 blockers, hormonal medications</i>	26 (15,9)
Chemioterapia w wywiadzie / <i>History of chemotherapy</i>	
Nie / <i>Negative</i>	156 (95,1)
Tak / <i>Positive</i>	8 (4,95)

* – krewni drugiego stopnia (dziadkowie, rodzeństwo rodziców i wnuki)

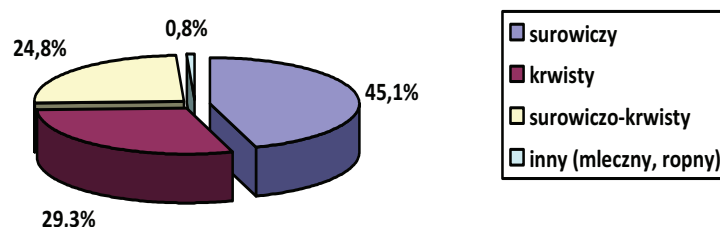
** – krewni pierwszego stopnia (rodzeństwo, rodzice i dzieci)

Tabela 9. Charakterystyka kliniczna pacjentek z wyciekami patologicznymi i wymuszonym z piersi leczonych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku w latach 2004–2010 (N=164)
 Table 9. Clinical characteristics of patients with pathological nipple discharge and forced discharge hospitalized in the Department of Oncological Surgery in Gdansk in the years 2004–2010 (N=164)

Charakterystyka kliniczna / <i>Clinical parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Strona, po której występował wyciek / <i>Side which has performed discharge</i>	
Lewa / <i>Left</i>	64 (39)
Prawa / <i>Right</i>	99 (60,4)
Obie / <i>Bilateral</i>	1 (0,6)
Guz w badaniu przedmiotowym / <i>Tumor on palpation</i>	
Niewyczuwalny / <i>Absent</i>	134 (81,7)
Wyczuwalny / <i>Palpable</i>	30 (18,3)
Kolor wycieku / <i>Color of discharge</i> (N=128)	
Surowiczy / <i>Serous</i>	58 (45,1)
Surowiczo - krwisty / <i>Seroso - sanguineous</i>	37 (29,3)
Krwisty / <i>Sanguineous</i>	32 (24,8)
Inny (mleczny, ropny) / <i>Other (milky, purulent)</i>	1 (0,8)
Czas trwania wycieku / <i>Duration of discharge</i> (N=131)	
<3 miesięcy / <i><3 months</i>	40 (30,5)
4–5 miesięcy / <i>4–5 months</i>	29 (22,2)
6–12 miesięcy / <i>6–12 months</i>	19 (14,5)
powyżej 12 miesięcy / <i>over 12 months</i>	43 (32,8)

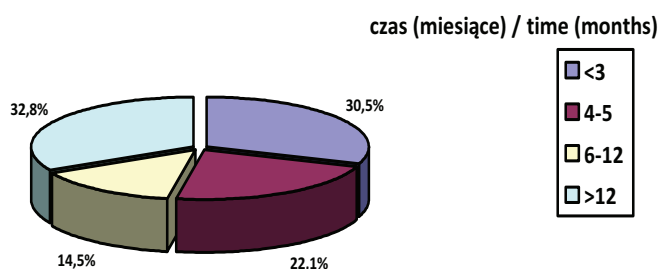
Charakterystyka kliniczna / <i>Clinical parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Badanie cytologiczne wycieku z brodawki / <i>Cytology of the nipple discharge*</i> (N=81)	
(C1) Nediagnostyczny / <i>Nondiagnostic</i>	2 (2,4)
(C2) Prawidłowe komórki nabłonka / <i>Normal epithelium</i>	8 (55,6)
(C3) Atypia niewielkiego stopnia (Łagodna) / <i>Mild atypia, MA</i>	45 (32,1)
(C4) Atypia średniego stopnia / <i>Severe atypia, SA</i>	26 (9,9)
(C5) Nowotwór złośliwy / <i>Malignancy</i>	0 (0)

* C1 – C5 ocena według patologicznej klasyfikacji cytologicznej [10] / *C1 – C5 assessed according to pathological classification for cytological specimens [10]*



Ryc. 9. Kolor wycieku u pacjentek z PWP badanych fiberoendoskopowo (N=128)

Fig. 9. Distribution of the types of pathological nipple discharge in patients undergoing FDS: surowiczy / serous, krwisty / sanguineous, surowiczo-krwisty / serosanguineous ; inne / (mleczny, ropny) / other (milky, purulent) (N=128)



Ryc. 10. Czas trwania wycieku z brodawki sutkowej u pacjentek z PWP (miesiące) (N=128)

Fig. 10. Duration of the nipple discharge in patients with PNP (months) (N=128)

Określenie koloru wycieku z brodawki dotyczyło jedynie pacjentek z patologicznym wyciekem z brodawki (n=128). U pacjentek oceniano kolor wycieku, przyjmując

następujący podział: surowiczy, krwisty, surowiczo - krwisty oraz inny (mleczny, ropny) [224]. Udział poszczególnych kolorów wycieków z brodawki w badanej grupie wynosił odpowiednio: 58 (45,1%), 37 (29,3%), 32 (24,8%), 1 (0,8%) (ryc. 9).

Szczegóły dotyczące czasu trwania wycieku przedstawia ryc. 10. Stwierdzono, że u większości pacjentek z PWP czas trwania wycieku z brodawki piersiowej do momentu badania FDS wynosił powyżej 12 miesięcy. Kolejną najliczniejszą grupę stanowiły pacjentki, u których czas trwania wycieku z brodawki wynosił do 3 miesięcy. Szczegółową charakterystykę kliniczną badanych pacjentek z wyciekami patologicznym i wymuszonym przedstawiono w tabeli 8 i 9.

3.2. Metoda badania

Podstawową metodą badania wszystkich chorych z PWP i z wyciekami wymuszonym z rozpoznaniem raka piersi była fiberoduktoskopia (FDS). Przed wykonaniem badania pacjentki spełniające kryteria włączenia były szczegółowo informowane na temat badania fiberoduktoskopowego, a następnie podpisywały świadomą zgodę na udział w tym badaniu (załącznik).

Pacjentki z PWP na podstawie badania FDS kwalifikowano do dalszej obserwacji klinicznej lub do zabiegu. W przypadkach nie uwidocznienia zmian patologicznych w przewodach mlekowych podczas badania FDS pacjentki z patologicznym wyciekami z piersi dyskwalifikowano z leczenia chirurgicznego i kierowano do stałej obserwacji w Poradni Onkologicznej Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku. Pozostałe pacjentki z PWP kwalifikowano do zabiegu operacyjnego polegającego na wycięciu przewodów mlekowych. Zakres zabiegu u 119 (92,4%) chorych z PWP określano na podstawie FDS i galaktografii, natomiast u pozostałych 9 (7,6%) chorych zakres wycięcia przewodów mlekowych określany był na podstawie samego badania FDS. W drugiej grupie badanej fiberoduktoskopowo rodzaj wykonywanego zabiegu u pacjentek z rakiem piersi uwarunkowany był stopniem zaawansowania miejscowego nowotworu oraz akceptacją przez chore proponowanego leczenia chirurgicznego. W grupie chorych z PWP oraz u pacjentek z wyciekami wymuszonym wykonywano diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych (*Ductal Lavage*, DL).

3.2.1. Ogólna budowa i funkcjonowanie zestawu do fiberoduktoskopii

W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego korzystano z zestawu do fiberoduktoskopii firmy Volpi AG (Szwajcaria) (ryc. 11).

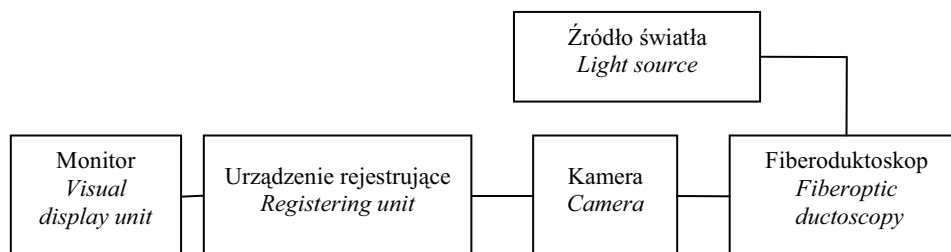
Zestaw do FDS przystosowany jest do pracy z komputerem, który umożliwia obserwację na monitorze wnętrza badanego przewodu mlekowego, jak również rejestrację w formie filmu lub zdjęć (Camos, DIGITAL TFT, Korea). Zainstalowany w komputerze program Total Media v.2.0 (ArcSoft Inc 2006, USA) umożliwia poza rejestracją przeprowadzonego badania wzornikowego także gromadzenie danych osobowych pacjentek.



Ryc. 11. Zestaw do fiberoduktoskopii (Fiberoductoscopy system, Volpi AG, Szwajcaria); 1 – komputer z programem do rejestracji danych, 2 – pakiet duktoskopowy, 3 – źródło światła, 4 – zestaw do badań cytologicznych

Fig. 11. Fiberoductoscopy system (Volpi, Szwajcaria), 1 – computer with a software for data collection, 2 – ductoscope set, 3 – light source, 4 – cytology set

Podstawowymi elementami zestawu do FDS są: fiberoduktoskop, źródło światła, kamera, urządzenie rejestrujące oraz monitor [162, 191] (ryc. 12).



Ryc. 12. Schemat przedstawiający podstawowe elementy zestawu do FDS

Fig. 12. Schematic diagram of main elements of fiberoptic ductoscopy system

Poza wyszczególnionymi elementami do wykonania wżernikowania przewodów mlekowych niezbędne są: pakiet duktoskopowy, którego zawartość opisano w tabeli 10 oraz program komputerowy umożliwiający prowadzenie niezbędnej dokumentacji z wykonywanych badań (Załącznik).

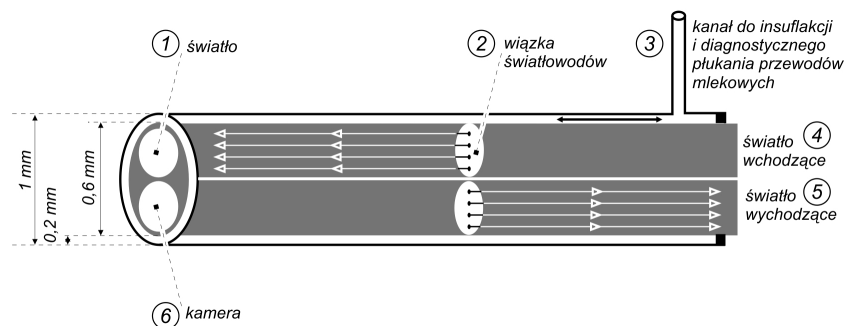
Fiberoduktoskop (Endoscope, Vopli AG, Szwajcaria) o średnicy 0,45–0,6 mm i długości 120 mm jest najważniejszym elementem umożliwiającym wykonywanie wżernikowania przewodów mlekowych (ryc. 13).



Ryc. 13. Fiberoduktoskop

Fig. 13. *Fiberoptic ductoscopy*

Przygotowany do badania aparat składa się z fiberoduktoskopu i kaniuli diagnostycznej lub biopsyjnej (łącznie średnica 1 mm). Dzięki dużej liczbie zastosowanych światłowodów w jednym urządzeniu możliwe jest uzyskanie obrazu o wysokiej rozdzielczości (do 10.000 pikseli). Jakość obrazu uzależniona jest od średnicy duktoskopu (0,55–1,1 mm), a tym samym od liczby zastosowanych światłowodów [5]. Schemat budowy fiberoduktoskopu przedstawiono na rycinie 14. Fiberoduktoskop zawiera wiązkę światłowodów, tworzących kanał prowadzący światło ksenonowe oraz drugiej wiązki światłowodów przewodzących światło odbite do kamery analizującej uzyskane obrazy. Przestrzeń pomiędzy fiberoduktoskopem, a kaniulą diagnostyczną stanowi kanał, dzięki któremu możliwe jest podawanie powietrza w czasie badania oraz podawanie soli fizjologicznej, która następnie może być poddawana badaniu cytologicznemu. Powyższy układ światłowodów pozwala na uzyskanie ogniskowej wielkości 2 mm, z możliwością regulacji ostrości obrazu.



Ryc. 14. Schemat przedstawiający fibero duktoskop z kaniulą diagnostyczną (opracowanie własne)
 Fig. 14. Schematic diagram of fiberoptic ductoscopy with diagnostic cannula (author's own diagram); 1 – light; 2 – beam of optical fibers; 3 – tube for insufflation and diagnostic lavage; 4 – light leaving xenon arc lamp; 5 – light entering camcorder; 6 – camera



Ryc. 15. Kaniula diagnostyczna
 Fig. 15. Diagnostic cannula

Po podłączeniu fibero duktoskopu do ręcznej kamery (Camera Handpiece, Szwajcaria), nakładana jest w pierwszej kolejności kaniula diagnostyczna (Trepan flushing canal, Szwajcaria), posiadająca większą średnicę od duktoskopu, a przestrzeń powstała między nimi umożliwia podawanie powietrza oraz płukanie diagnostyczne przewodów mlekowych solą fizjologiczną. Kaniula diagnostyczna posiada dodatkowy kanał umożliwiający połączenie ze strzykawką za pomocą cienkiego drenu tak jak przedstawiono na ryc. 15.



Ryc. 16. Kaniula biopsyjna

Fig. 16. Biopsy cannula

W przypadku stwierdzenia zmian rozrostowych w przewodzie mlekowym kwalifikujących się do pobrania wycinka, zakładano kaniulę biopsyjną (*Trepan flushing canal*, Szwajcaria). Wyglądem zewnętrznym przypomina ona kaniulę diagnostyczną, ale różni się od poprzedniej obecnością bocznego okienka kształtu owalnego, wielkości 3x0,5 mm o ściętych brzegach umożliwiającego pobieranie wycinków z wnętrza przewodów zmian rozrostowych obecnych w przewodzie mlekowym (ryc. 16). Kaniula biopsyjna została wyprodukowana i opatentowana w Niemczech (Charit'e Campus Berlin Buch, Helios Krankenhaus, Berlin, prof. Michael Hünerbein).

Do wykonania fiberoduktoskopii są niezbędne tzw. dilatatory (rozszeszać), które pozwalają na wykonanie poszerzenia ujścia przewodu mlekowego na brodawce piersiowej, bezpośrednio przed wprowadzeniem fiberoduktoskopu. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego stosuje się dwa rodzaje rozszeszać: średnicy 0,6 mm oraz 1,4 mm.

Fiberoduktoskopy wyprodukowane przez firmę Storz (Niemcy) o większej średnicy zaopatrzone są w kanał roboczy, umożliwiający wprowadzenie specjalnego koszyka biopsyjnego, kleszczyków biopsyjnych, szczoteczki do wymazów cytologicznych, a także niewielkiego lasera [105].

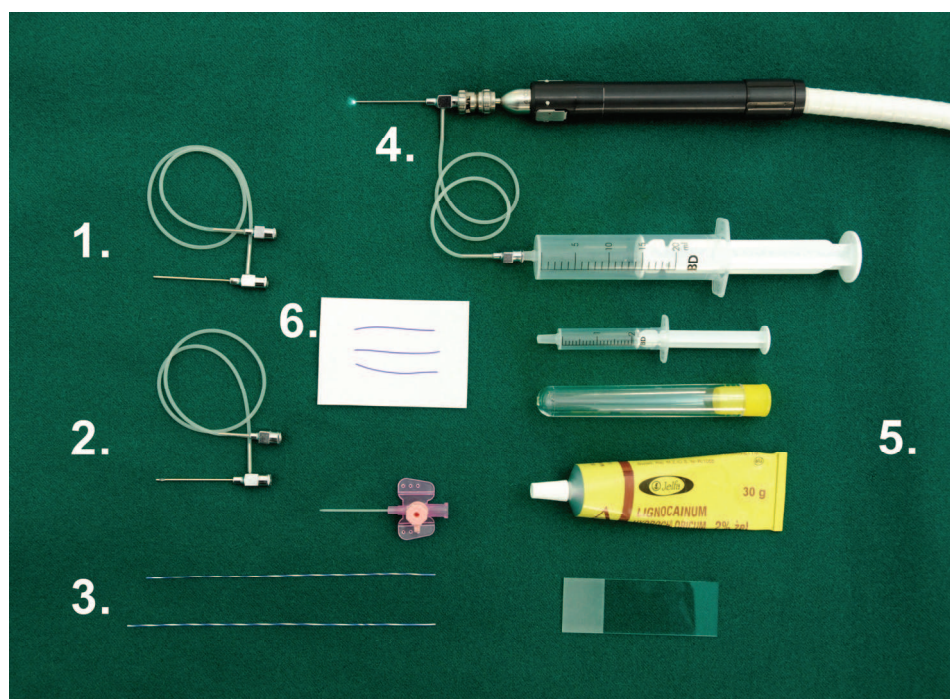
W tabeli 10 wyszczególniono elementy niezbędne do wykonania wzniętkowania przewodów mlekowych metodą FDS – pakiet fiberoduktoskopowy diagnostyczno-zabiegowy stosowany w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Pierwsze trzy z powyższej tabeli stosowane są wielokrotnie, gdyż poddaje się je sterylizacji gazowej lub w autoklawie. Pozostałe elementy stosuje się tylko jednorazowo. Warto zwrócić uwagę, iż szwy markujące powinny charakteryzować się określoną sztywnością oraz barwą.

Rycina 17 przedstawia przygotowany już pakiet fiberoduktoskopowy do diagnostyki, a następnie w razie potrzeby do przeprowadzenia poszerzonej diagnostyki lub zabiegu małoinwazyjnego.

Tabela 10. Diagnostyczno-zabiegowy pakiet fiberoendoskopowy
 Table 10. Fiberoendoscopic diagnostic operative package

Element <i>Component</i>	Charakterystyka <i>Characteristic</i>	Uwagi / Notes
Fiberoendoskop <i>Fiberoendoscopy</i>	Układ optyczny zawierający wiązkę światłowodów. Najważniejszy element urządzenia, który na czas badania jest połączony z kamerą.	Obecnie produkowane aparaty posiadają optykę zlokalizowaną na końcu, a uzyskiwana ogniskowa wynosi 2 mm, kąt nachylenia optyki wynosi 0. Zastosowana lampa ksenonowa (Solarc Sparelamp 24 W Wintralux Vision, Szwajcaria) wytwarza światło o długości 360-820 nm i natężeniu 520 lumenów. Sterylizacja gazowa lub w autoklawie umożliwia wielokrotne użycie fiberoendoskopu.
Kaniula diagnostyczna / <i>Diagnostic cannula</i>	Kaniula średnicy 1,0 mm pozwalająca na przeprowadzanie diagnostyki zmian wewnątrzprzewodowych.	Sterylizacja gazowa lub w autoklawie umożliwia wielokrotne użycie systemu do FDS.
Kaniula biopsyjna <i>Biopsy cannula</i>	Kaniula średnicy 1,0 mm posiadająca na końcu specjalne wcięcie pozwalające pobieranie materiału tkankowego ze zmian patologicznych.	Pozwala na pobieranie wycinka ze zmian wyniosłych typu brodawczak. Sterylizacja gazowa lub w autoklawie umożliwia wielokrotne użycie systemu do FDS.
Rozszerzadła <i>Dilators</i>	Rozszerzadła o różnych rozmiarach zewnętrznych od 0,6 mm do 1,4 mm.	Sprzęt jednorazowy.
Środek znieczulający miejscowo / <i>Local anesthesia agent</i>	LIDOKAINA w aerozolu (Lidocaini, Egis Pharmaceuticals Ltd, Węgry) lub EMLA (preparat złożony z lidokainy i prilokainy w postaci 5% kremu firmy Astra Zeneca Pharma, Polska).	Stosowane na 15 minut przed badaniem.
Zestaw do badania cytologicznego i tkankowego <i>Cytology and tissue samples set</i>	Utrwalacz badań cytologicznych Cytifix (SAMKO, Polska). Sprzęt jednorazowy, szkiełka podstawowe. Pojemniki z formaliną do utrwalania materiału tkankowego.	Niezbędne do utrwalania popłuczyn z przewodów lub zabezpieczenia pobranego wycinka.
Szwy markujące <i>Marking sutures</i>	Szwy monofilamentowe (np. PROLENE 1-0, firmy ETHICON).	Preferowane są szwy monofilamentowe w ciemnym kolorze, co umożliwia uwidocznienie oznaczonego przewodu mlekowego w czasie zabiegu mikroendotomii.

Rycina 17 przedstawia przygotowany już pakiet fiberoendoskopowy do diagnostyki, a następnie w razie potrzeby do przeprowadzenia zabiegu.



Ryc. 17. Pakiet fiberoduktoskopowy (Volpi AG, Szwajcaria); 1 – kaniula diagnostyczna, 2 – kaniula biopsyjna, 3 – rozszerzadła, 4 – fiberoduktoskop z kaniulą diagnostyczną, 5 – zestaw do badania cytologicznego, 6 – szwy do markowania przewodów mlekowych przed zabiegiem mikroduktektomii

Fig. 17. Fiberoductoscope diagnostic operative package (Volpi AG, Szwajcaria), 1 – Diagnostic cannula, 2 – Biopsy cannula, 3 – Dilator, 4 – Fiberoptic ductoscopy with diagnostic cannula, 5 – Cytology set, 6 – Sutures for marking mammary duct after microductectomy operation

3.2.2. *Uruchomienie zestawu do fiberoduktoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed*

Przygotowanie do rozpoczęcia wykonania badań fiberoduktoskopowych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed trwało łącznie 6 miesięcy. W tym okresie autor niniejszego opracowania odbył 4 tygodniowe szkolenie w ośrodku zajmującym się małoinwazyjną diagnostyką chorób piersi (m.in. fiberoduktoskopia w Charit'e Campus Berlin Buch, Helios Krankenhaus, Berlin, prof. Peter Schlag, prof. Michael Hünerbein. W czasie szkolenia z zakresu fiberoduktoskopii uczestnicy kursu brali udział w zajęciach przeprowadzania badania (20 kaniulacji oraz oceny wnętrza przewodów mlekowych), badań patomorfologicznych, w tym badań cytologicznych oraz badań molekularnych. Po uzyskaniu certyfikatu zaświadczonego o nabyciu umiejętności w zakresie mininwazyjnej diagnostyki chorób piersi rozpocząłem starania związane z pozyskaniem systemu do fiberoduktoskopii do Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej w Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny). Opracowano projekt badania

fiberoendoskopowego oraz złożono wniosek do Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Naukowych o zgodę na wykonywanie badania fiberoendoskopowego u pacjentek z wyciekami z piersi oraz u pacjentów z rakiem piersi. Po uzyskaniu zgody na wykonywanie badania fiberoendoskopowego w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej przeprowadzono pierwsze kaniulacje (10 pacjentek pod nadzorem osoby mającej doświadczenie w wykonywaniu badania tego typu (prof. Michael Hünerbein). W celu sprawnego wykonywania i prawidłowej oceny badania FDS stworzono zespół składający się z chirurga, pielęgniarki asystującej i lekarza patomorfologa. Zadaniem chirurga jest wykonanie kaniulacji ujścia przewodu mlekowego na brodawce piersiowej, wizualizacja wnętrza przewodów mlekowych oraz wykonanie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych, kwalifikacja pacjentki do zabiegu operacyjnego oraz oznaczenie przewodów mlekowych ze zmianami patologicznymi za pomocą szwów markujących. Rola pielęgniarki asystującej sprowadza się do podawania powietrza, w celu poszerzania badanych przewodów mlekowych w czasie trwania badania oraz podawania roztworu soli fizjologicznej celem uzyskania popłuczyn do badania cytologicznego. Patomorfolog odpowiada za opracowanie przesłanego materiału z przewodów mlekowych oraz ocenę cytologiczną preparatu.

3.2.3. *Procedura fiberoendoskopii stosowana w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed*

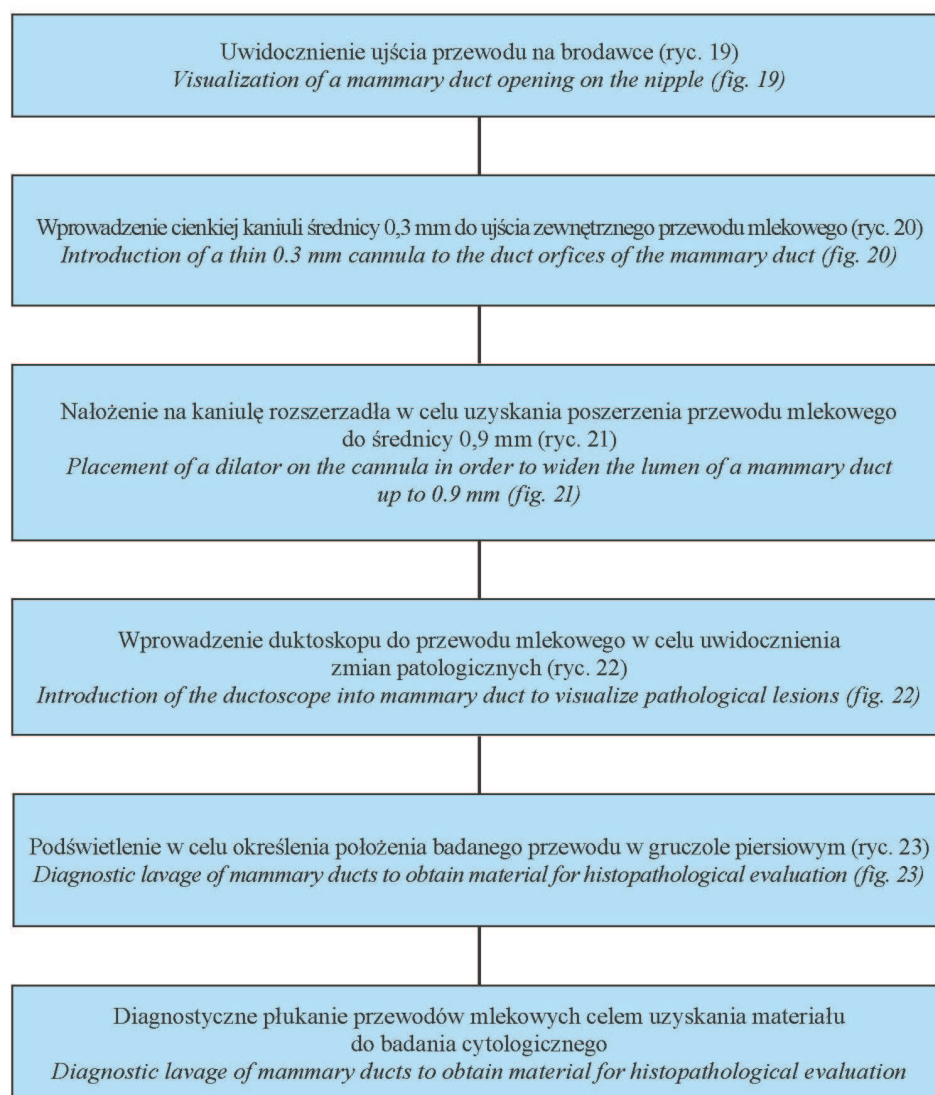
Wprowadzenie duktoskopii w 2004 roku w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (jedynej w Polsce ośrodek onkologiczny zajmujący się tym zagadnieniem) przebiegało w kilku etapach. Po odbyciu szkoleń w ośrodkach zajmujących się małoinwazyjną diagnostyką chorób piersi (Charité Campus Berlin Buch, Helios Krankenhaus, Berlin, prof. Peter. Schlag, prof. Michael Hünerbein) i po uzyskaniu certyfikatu na wykonywanie badania, opracowano projekt pracy własnej, który został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych (NKEBN/406/2004) przy Akademii Medycznej w Gdańsku 2 czerwca 2004 roku (Załącznik). Po zakupieniu urządzenia do wykonywania duktoskopii podjęto próbę zastosowania tego badania u pacjentek z województwa pomorskiego.

Wszystkie badania fiberoendoskopowe wykonywane były w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku. Pacjentki z patologicznym wyciekami z piersi oraz z wyciekami wymuszonym z rozpoznaniem rakiem piersi były przyjmowane do Kliniki. Po przeprowadzeniu wywiadu, badania fizykalnego oceniano wyniki badań obrazowych. Dane z wywiadu i badania przedmiotowego dokumentowano na specjalnie przygotowanym do tego celu formularzu. Z badań obrazowych wykonywano w obu grupach badanych (z wyciekami patologicznymi z piersi oraz z wyciekami wymuszonymi): mammografię (pacjentki powyżej 40 r.ż.) oraz ultrasonografię gruczołu piersiowego. Dodatkowo w grupie z PWP wykonywano galaktografię. Na tej podstawie kwalifikowano chore do badania FDS. Następnie po poinformowaniu chorych na temat badania FDS pacjentki podpisywały świadomą zgodę na udział w badaniu.

Badanie FDS odbywało się z udziałem dwóch osób: osoby wykonującej wzornikowanie oraz osoby asystującej. Podstawowe etapy z przebiegu badania FDS przedstawia rysunek 18. Na około 15 minut przed badaniem u pacjentek z PWP znieczulano okolice

brodawki przy użyciu lidokainy w aerosolu (Lidocaini, Egis Pharmaceuticals Ltd, Węgry) lub kremu miejscowo znieczulającego (preparat złożony z lidokainy i prilokainy w postaci 5% kremu firmy Astra Zeneca Pharma, Polska). U chorych z wyciekim wymuszonym FDS wykonywano po znieczuleniu ogólnym, przed przystąpieniem do mastektomii.

ETAPY BADANIA FDS / *Phases of FDS*

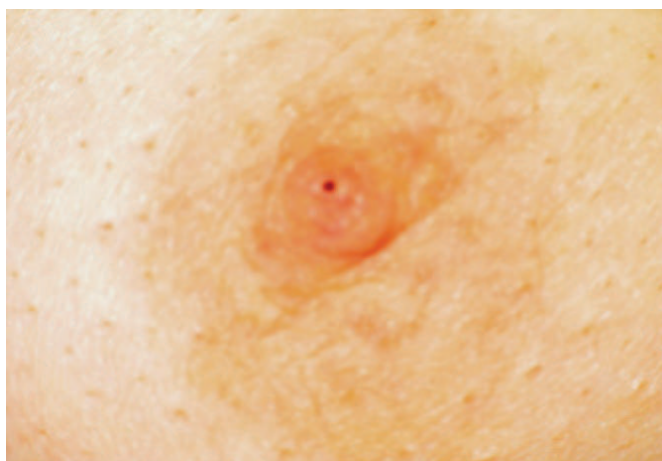


Ryc. 18. Etapy badania fiberoduktoskopowego (opracowanie własne)

Fig. 18. The phases of fiberoptic ductoscopy (author's own diagram)

W przypadku pacjentek z patologicznym wyciekem z brodawki piersiowej FDS wykonywano w ramach pobytu jednodniowego w warunkach aseptycznej sali zabiegowej w Klinice, natomiast u pacjentek z rakiem piersi badanie wykonywano na sali operacyjnej w dniu, w którym wykonywano zabieg mastektomii.

Pierwszym ważnym elementem badania fiberoduktoskopowego było uwidocznienie ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego na brodawce, a następnie wprowadzenie rozszerzadeł, które umożliwiają poszerzenie badanego przewodu mlekowego do średnicy fiberoduktoskopu. U chorych z PWP uwidocznienie ujścia zewnętrznego uzyskiwano dzięki delikatnemu uciskowi określonego kwadrantu gruczołu piersiowego w celu uzyskania wypływu niewielkiej ilości wydzieliny z brodawki. W grupie chorych z rakiem piersi ujście badanych przewodów mlekowych odnajdowano w wyniku masowania gruczołu piersiowego w okolicy guza. Wszystkie czynności związane z badaniem fiberoduktoskopowym były wykonywane ostrożne, gdyż istniało ryzyko uszkodzenia badanego przewodu mlekowego.

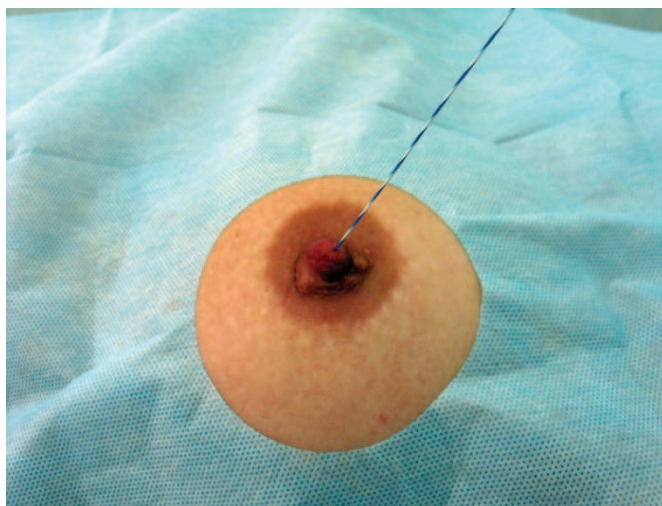


Ryc. 19. Uwidocznienie ujścia przewodu mlekowego na brodawce

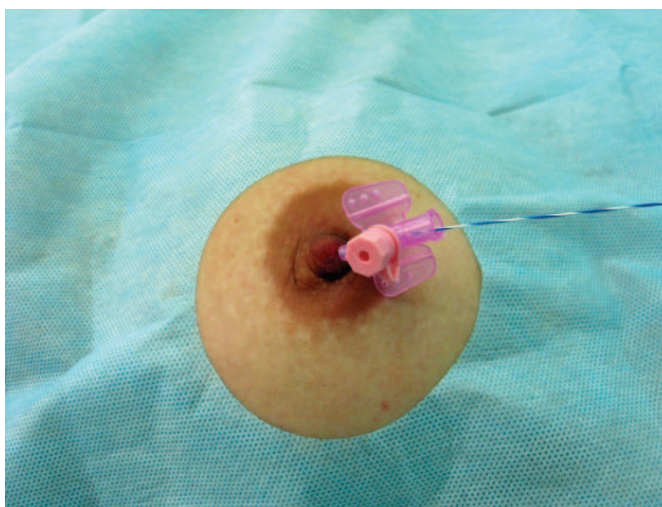
Fig. 19. Visualization of the mammary duct orfices on the nipple

Badanie fiberoduktoskopowe wykonywano w aseptycznej sali zabiegowej w ułożeniu na wznak z kończynami górnymi ułożonymi wzdłuż tułowia. Po odkażeniu badanej piersi zakładano jałową serwetę z otworem. Uwidocznienie ujścia zewnętrznego przeprowadzano przy użyciu lampy lekarskiej, którą wyłączano po wprowadzaniu fiberoduktoskopu do przewodu mlekowego. Dodatkowo po uzyskaniu wydzieliny określano kolor wycieku na białym jałowym gaziku (ryc. 19).

W pierwszej kolejności do uwidocznionego ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego wprowadzano cienką kaniulę średnicy 0,3 mm, a następnie na nią zakładano rozszerzadło średnicy 0,9 mm. Po wprowadzeniu rozszerzadła należy odczekać kilkanaście sekund aż do uzyskania adaptacji przewodu do rozszerzadła (ryc. 20 i ryc. 21).

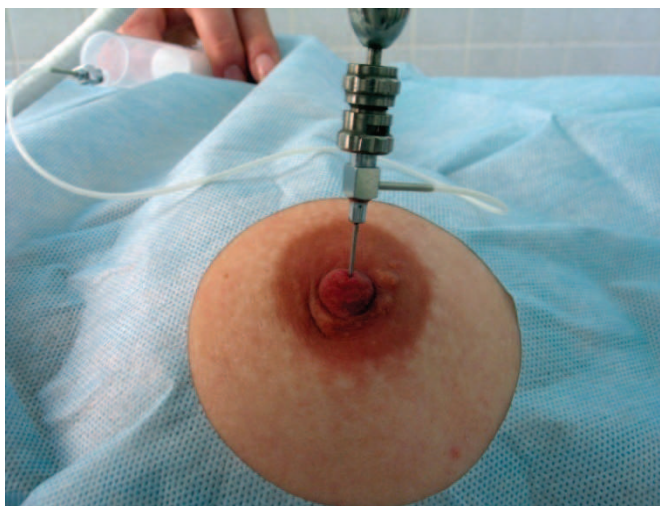


Ryc. 20. Kaniulacja ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego przy użyciu cienkiego dilatatora
Fig. 20. Cannulation of the duct orifices of a mammary duct using thin dilatator

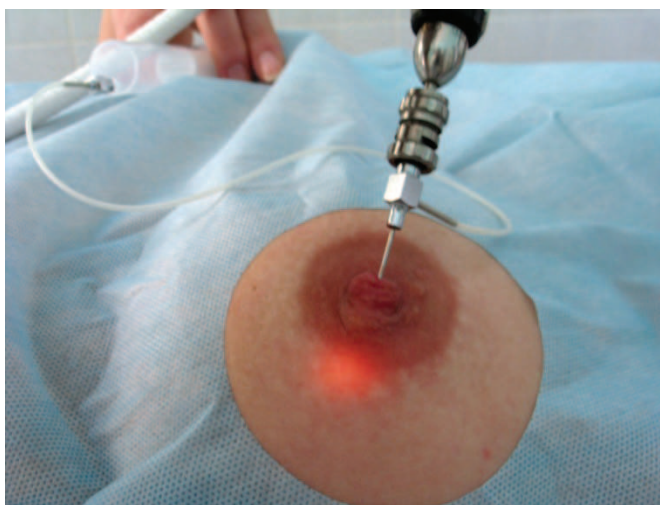


Ryc. 21. Dilatacja ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego do średnicy 0,9 mm
Fig. 21. Dilatation of duct orifices of a mammary duct up to 0.9 mm

Po wprowadzeniu fiberoduktoskopu do brodawki piersiowej podawano powietrze w celu łatwiejszego uwidaczniania światła badanego przewodu mlekowego (ryc. 22).



Ryc. 22. Fiberoduktoskop w badanym przewodzie mlekowym
Fig. 22. Fiberoptic ductoscopy placed in the mammary duct



Ryc. 23. Metoda poświetlania określająca położenie badanego przewodu w gruczole piersiowym (transiluminacja)
Fig. 23. Light transillumination identifies the localization of the analyzed mammary duct in the breast

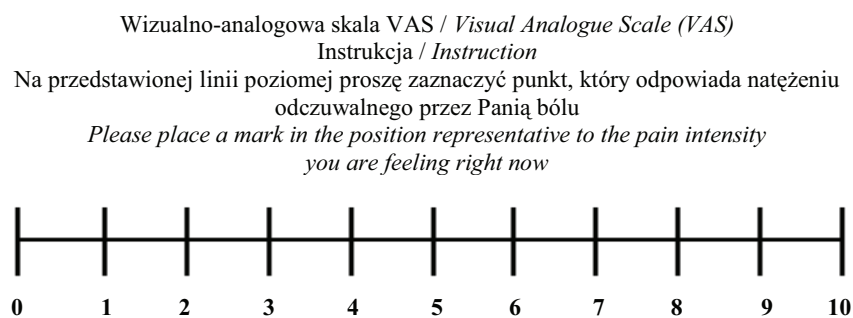
Po wykonaniu fiberoduktoskopii wynik badania wpisywano do dokumentacji (Załączniki), a dodatkowo przebieg badania przewodów mlekowych rejestrowano na nośnikach cyfrowych (DVD). O wynikach FDS informowano pacjentki proponując albo dalszą obserwację (Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku) albo wykonanie zabiegu

operacyjnego. Odnotowanie prawidłowych wyników badania klinicznego, cytologicznego wydzielin z brodawki, galaktograficznego, fiberoendoskopowego oraz popłuczyn z przewodów mlekowych było powodem dyskwalifikacji chorych z PWP z leczenia operacyjnego.

Wśród chorych z PWP zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego wyróżniano grupę z obecnością pojedynczych oraz mnogich wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. U pacjentek z pojedynczymi zmianami wewnątrzprzewodowymi pod koniec badania oznaczano obszar wymagający wycięcia za pomocą metody podświetlania tzw. transluminacji (ryc. 23). Metoda ta pozwala na precyzyjne określenie położenia badanego przewodu mlekowego oraz na właściwe zaplanowanie cięcia operacyjnego (ryc. 23). Tego typu postępowanie umożliwia chirurgowi dotarcie najkrótszą drogą do przewodu mlekowego z WZR co minimalizuje ryzyko uszkodzenia gruczołu piersiowego w czasie zabiegu operacyjnego. Dodatkowo w przypadku pojedynczych WZR w przewodach mlekowych, przed wykonaniem mikroduktektomii wprowadza się cienki monofilamentowy szew do badanego przewodu mlekowego celem łatwego odnalezienia oraz zminimalizowania uszkodzenia gruczołu piersiowego w czasie zabiegu operacyjnego. Po uwidocznieniu WZR usuwa się fiberoendoskop, a następnie przez kaniulę diagnostyczną wprowadza się szew markujący 1-0 PROLENE (ETHICON). Następnie delikatnie usuwa się kaniulę diagnostyczną. Zastosowanie powyższych metod oznaczania badanego przewodu mlekowego umożliwiało wykonywanie precyzyjnego zabiegu usunięcia pojedynczego przewodu mlekowego zwanego mikroduktektomią (*microductectomy*, *microdochectomy*, *ductogalactophorectomy*, *galactophorectomy*) [216].

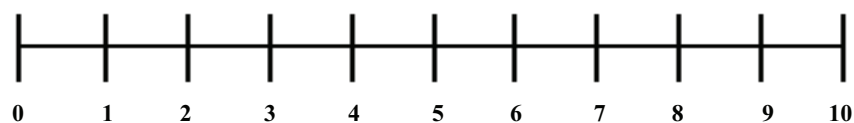
Natomiast w przypadku mnogich zmian wewnątrzprzewodowych posługiwano się tylko metodą podświetlania w celu właściwego zaplanowania cięcia operacyjnego.

Po badaniu FDS u chorych z PWP oceniano poziom bólu stosując wizualno-analogową skalę VAS (*Visual Analog Score*) oraz oceniono nasilenie przykrości wywołanej bólem [155]. Skala VAS ma charakter graficzny. Na poziomej linii o długości 10 cm pacjentka wskazywała stopień nasilenia bólu między wartościami 0 – „brak bólu” i 10 – „największy ból” (ryc. 24). Natomiast do oceny nasilenia przykrości zastosowano zmodyfikowaną skalę VAS [155]. Na poziomej linii o długości 10 cm pacjentka wskazywała stopień nasilenia przykrości między wartościami oznaczonymi 0 – „brak przykrości” oraz 10 – „maksymalne nasilenie przykrości” (ryc. 25).



Ryc. 24. Stopień nasilenia bólu wg skali VAS; 0 – bez bólu, 10 – maksymalne natężenie bólu
Fig. 24. Pain intensity according VAS score: 0 – no pain, 10 – highest pain intensity

Zmodyfikowana wizualno-analogowa skala VAS służąca do oceny nasilenia przykrości
Visual Analogue Scale (VAS) used for measuring level of distress
 Na przedstawionym wykresie proszę zaznaczyć nasilenie przykrości
 wywołanej percepcją bólu w czasie badania
*Please place a mark in the position representative to the amount of distress
 caused by pain sensation*



Ryc. 25. Ocena nasilenia przykrości według zmodyfikowanej wizualno-analogowej skali VAS; 0 – brak przykrości, 10 – maksymalne nasilenie przykrości

Fig. 25. Level of distress assessed using VAS score: 0 – no distress, utmost distress caused by pain sensation

Uzyskane wyniki nasilenia bólu według skali od 0 do 10 usystematyzowano wprowadzając cztery grupy (brak bólu dla VAS = 0; ból słaby dla VAS = 0 – 3; ból średni dla VAS = 4 – 6; ból bardzo silny dla VAS = 7 – 10).

Analogicznie wyniki nasilenia przykrości zaszeregowano do czterech grup (brak przykrości I grupa, gdy VAS=0; lekki stopień przykrości II grupa, gdy VAS=1 – 3; średni stopień przykrości III grupa, gdy VAS=4 – 6; znaczna przykrość uniemożliwiająca badanie, gdy VAS=7 – 10).

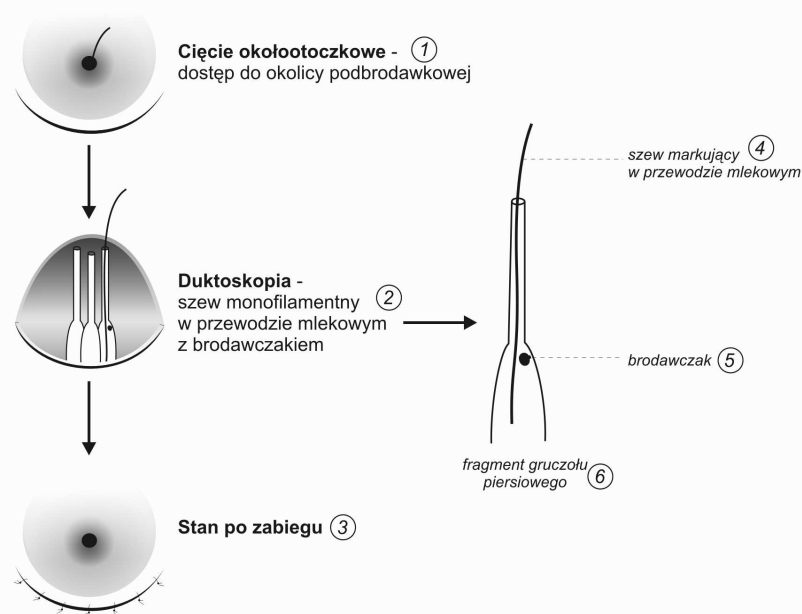
W grupie chorych bez wycieku patologicznego (wyciek wymuszony) z rozpoznany przedoperacyjnie rakiem piersi wykonywane badanie fiberoduktoskopowe miało na celu określenie charakteru i liczby wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w okolicy guza nowotworowego, jako przygotowanie się do określania zakresu wycięcia gruczołu piersiowego w czasie zabiegów oszczędzających. Podjęto również pierwsze próby przeprowadzenia diagnostycznego płukania przewodów mlekowych. Należy nadmienić, iż chore z rozpoznaniem rakiem piersi kwalifikowano *a priori* do zabiegu mastektomii.

Nabycie umiejętności w badaniu fiberoduktoskopowym w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego definiowano jako odsetek udanych kaniulacji przekraczający 80% spośród zakwalifikowanych chorych do badania. Jako kryterium udanej kaniulacji przyjęto wprowadzenie fiberoduktoskopu przynajmniej do zatoki mlekowej.

3.2.4. Zabiegi chirurgiczne u chorych badanych fiberoduktoskopowo

Chore z patologicznym wyciekami z piersi

Zakres zabiegu uzależniany był od liczby brodawczaków zdiagnozowanych w badanym przewodzie mlekowym uwidocznionym w czasie FDS. W przypadku pojedynczego brodawczaka zabieg ograniczano do selektywnego wycięcia przewodu mlekowego (mikroduktektomii) (n=25) [7, 216].



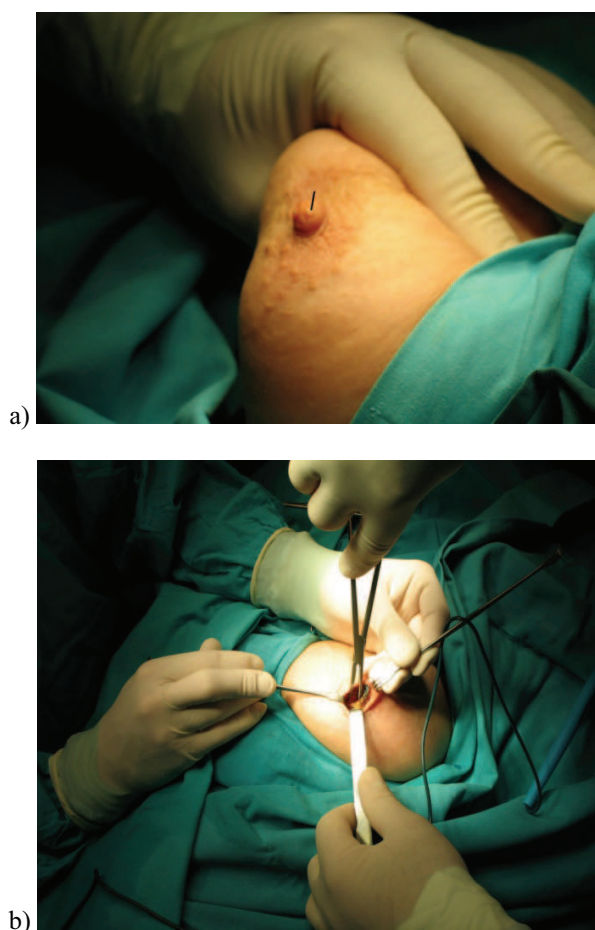
Ryc. 26. Własna metoda markowania i wycięcia przewodu mlekowego z pojedynczym brodawczakiem (mikroduktektomia) (opracowanie własne)

Fig. 26. Author's own method for marking and resecting a mammary duct with papilloma (microductectomy): 1 areola incision for access to subareolar area; 2 ductoscopy – monofilament suture placed in the mammary duct with a papilloma; 3 status post surgical intervention; 4 marking suture in the mammary duct; 5 papilloma; 6 a part of mammary gland; (author's own diagram)

W mnogich brodawczakach wykonywano wycięcie kilku przewodów w okolicy podbradawkowej ($n=45$) (*central duct excision; major duct excision*). Zakres wycięcia przylegającej tkanki gruczołowej uzależniano od ilości i położenia brodawczaków ocenianych w fiberoendoskopii [122]. Stosowano klasyczne cięcia okołotoczkowe, z których uwidaczniano okolicę podbradawkową [1, 71, 87, 212] (ryc. 26).

Rodzaj znieczulenia uzależniony był od zakresu planowanego zabiegu. Znieczulenie miejscowe nasiękowe stosowano u chorych operowanych z powodu pojedynczych brodawczaków oraz w przypadkach mnogich brodawczaków. U chorych zakwalifikowanych do kwadrantektomii stosowano znieczulenie ogólne.

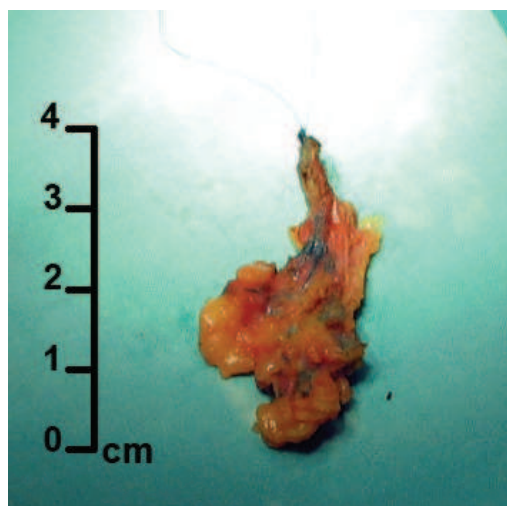
Na rycinie 27 pokazano etapy zabiegu operacyjnego wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego w znieczuleniu miejscowym.



Ryc. 27. Zabieg wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego; a) etap 1: brodawka piersiowa z zamarkowanym przewodem mlekowym w czasie FDS; b) etap 2: uwidocznienie w okolicy podbrodawkowej przewodu mlekowego (w świetle przewodu widoczny niebieski szew markujący)

Ryc. 27. Resection of a single mammary duct; a) step 1: nipple with the mammary duct marked beforehand during FDS, b) step 2: visualization of the mammary duct located in the area under nipple (in the lumen of the duct a blue marking suture is visible)

W przypadkach brodawczaków znajdujących się w obrębie brodawki piersiowej, wykonywano niewielkie cięcie przechodzące przez brodawkę. Odnalezienie przewodu mlekowego z brodawczakiem i szwem monofilamentowym zakładanym w czasie duktoskopii według metody własnej nie wiązało się z trudnościami. Wycięty przewód mlekowy wraz z fragmentem gruczołu piersiowego wysyłano do badania histopatologicznego [39, 63, 120, 150] (ryc. 28).



Ryc. 28. Zabieg wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego; etap 3: przygotowanie wyciętego przewodu mlekowego do badania histopatologicznego (szwem oznaczono przewód mlekowy okolicy podbrodawkowej)

Ryc. 28. Resection of a single mammary duct; step 3: preparation of the resected mammary duct for the histopathological evaluation (a blue marking suture marks mammary duct in subareolar area)

Chore bez patologicznego wycieku z piersi

Pacjentki zakwalifikowane do FDS z rozpoznaniem rakiem piersi *a priori* były kwalifikowane do mastektomii, a nie do leczenia oszczędzającego. Wykonanie mastektomii w tych przypadkach było uwarunkowane brakiem zgody na leczenie oszczędzające lub lokalizacją guza w okolicy okołobrodawkowej. Badanie fiberoduktoskopowe przeprowadzano na sali operacyjnej w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem do indukcji propofolu 2 mg/kg (Fresenius Kabi, Niemcy), fentanylu 2 µg/kg (WZF Polfa, Polska) i rokuronium 0,6 mg/kg (Organon, Holandia). W podtrzymaniu znieczulenia chorzy otrzymali mieszaninę oddechową tlenu (30%) z podtlenkiem azotu (70%) oraz 1–2% sewofluranem (Sevorane, Abbott, Polska).

Badanie FDS wykonywano z zachowaniem zasad aseptyki. Jednak badanie było trudniejsze niż u pacjentek z PWP ponieważ nie obserwowano u tych chorych wycieku samoistnego. Przed przystąpieniem do fiberoduktoskopii gruczoł piersiowy masowano przez 1 – 2 minut w celu uzyskania wypływu wydzieliny z przewodów mlekowych (wyciek wymuszony). Kaniulacje przewodów w przypadkach chorych z rakiem piersi uzależniano od położenia guza piersi w jednym z czterech kwadrantów gruczołu. W czasie FDS oceniano charakter wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych, ich liczbę oraz głębokość położenia. Po wziernikowaniu przewodów mlekowych wykonywano płukanie diagnostyczne w celu oceny cytologicznej. Po zakończeniu FDS przystępowano do wykonania zabiegu onkologicznego.

3.2.5. Wizyty kontrolne u chorych poddanych fiberoduktoskopii

Badania kontrolne przeprowadzano w Przychodni Przyklinicznej Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku w okresie od grudnia 2004 roku do lutego 2010 roku. Badania kontrolne odbywały się co 6 miesięcy.

3.2.6. Badania dodatkowe wykonywane przed fiberoduktoskopią

U pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi przed badaniem FDS wykonywano badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki oraz galaktografię. Badanie cytologiczne przeprowadzano w Zakładzie Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik: prof. Jan Biernat), zaś badania galaktograficzne w Zakładzie Radiologii AMG (kierownik: prof. Michał Studniarek) lub w Wojewódzkiej Poradni Onkologicznej w Gdańsku (kierownik: dr n. med. Ewa Solska).

Chore z rozpoznaniem rakiem piersi przed kwalifikacją do zabiegu operacyjnego miały wykonane badania obrazowe: ultrasonografia i mmografia oraz histopatologiczne: biopsja cienkoigłowa. Badania histopatologiczne, ultrasonograficzne oraz mammograficzne wykonywano w Poradniach Onkologicznych województwa pomorskiego.

Badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki

Wydzielinę z brodawki do badania cytologicznego (*Nipple Aspiration Fluid*, NAF) pozyskiwano bezpośrednio przed galaktografią. Wydzielinę z brodawki umieszczano na szkiełku podstawowym, a drugim szkiełkiem podstawowym lub nakrywkowym delikatnie rozprowadzano uzyskany materiał po powierzchni unikając jego zgniecenia lub rozmieszczenia na brzegach szkiełka. Natychmiast po sporządzeniu preparatu umieszczano go w płynie utrwalającym (minimum 70% alkohol) na 15–20 minut. W ostatniej fazie badania do utrwalania materiału stosowano preparat w aerozolu Cytofix (SAMKO, Polska) pozwalające w łatwy sposób zabezpieczyć uzyskany materiał. Utrwalone preparaty barwione były hematoksyliną i eozyną (H&E) i/lub metodą Papanicolaou [161]. Prawidłowe wykonanie badania cytologicznego pozwoliło zmniejszyć liczbę rozmazów nie-diagnostycznych.

W niniejszej pracy posłużono się następującą klasyfikacją do analizy badania cytologicznego, w której uzyskany materiał oceniano jako: C1 (materiał niediagnostyczny), C2 (prawidłowe komórki nabłonka), C3 (obecność atypii łagodnej lub atypii niewielkiego stopnia), C4 (obecność atypii średniego stopnia), C5 (obecność nowotworu złośliwego) [10].

Galaktografia

W celu wstępnej oceny charakteru, ilości oraz rozległości zmian patologicznych w przewodach mlekowych przed kwalifikacją do fiberoduktoskopii analizowano wyniki galaktografii (*Galactography*).

Badanie wykonywano za pomocą zestawu do lacrimografii składającego się z rozszerzacza, zagiętej igły lub cienkiego venflonu o średnicy 0,8 mm. Dwa mililitry wodnego trójjodowego środka cieniującego podawano do przewodu mlekowego do momen-

tu odczuwania przez pacjentkę bólu lub rozpierania w piersi. Następnie wykonywano zdjęcia mammograficzne w dwóch projekcjach: bocznej i kranio-kaudalnej. Badanie to wykonywano w Zakładzie Radiologii AMG (obecnie GUMed) oraz w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku. W latach 2004 – 2008 jako środka cieniującego używano jonowy preparat Uropolinum 60% (POLPHARMA, Polska), natomiast w latach 2009 – 2010 stosowano niejonowy preparat Omnipaque (NYCOMED IMAGING S.A., Ireland).

W pracy posłużono się klasyfikacją uwzględniającą następujące obrazy uzyskane w galaktografii: normalne przewody mlekowe, pojedyncze ubytki wypełnienia (brodawczaki), mnogie ubytki wypełnienia (mnogie brodawczaki), „stop” kontrastu (amputacje przewodu), okrężne zwężenia lub rozrosty, poszerzone przewody mlekowe, badanie nieudane z przyczyn technicznych oraz obraz niejednoznaczny [74, 175, 196, 201].

3.2.7. *Badania dodatkowe wykonywane w czasie fiberoduktoskopii*

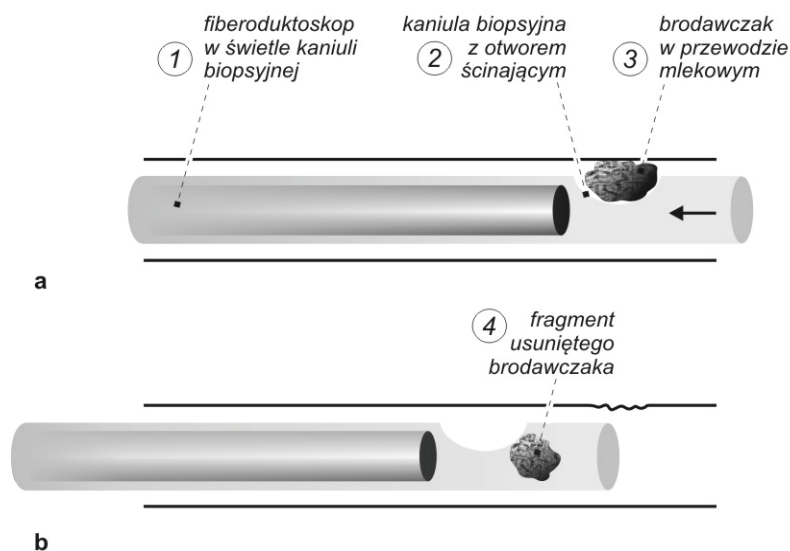
Spośród 148 (90%), u których kaniulacja ujścia przewodu mlekowego powiodła się przeprowadzono u 82 (50%) chorych diagnostyczne pobranie materiału z przewodów mlekowych w czasie badania FDS. W celu wykonania badania cytologicznego u 46 (28%) chorych wykonano diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych, a wymaz szczoteczkowy z przewodów mlekowych u 7 (4,3%). Pobranie wycinka lub usunięcie całego brodawczaka przeprowadzono u 13 (7,9%) badanych. Próbę oceny mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w popłuczynach z przewodów mlekowych przeprowadzono u 16 chorych z PWP (tab. 11).

Tabela 11. Diagnostyka materiału uzyskanego w czasie fiberoduktoskopii pacjentek z wyciekami patologicznymi i wymuszonym z piersi leczonej w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku w latach 2004–2010 (N=164)

Table 11. Diagnostic procedures performed on the material obtained during fiberoptic ductoscopy of patients with pathological nipple discharge and forced discharge hospitalized in the Department of Oncological Surgery in Gdansk in the years 2004–2010 (N=164)

Rodzaj badania / <i>Type of examination</i>		Pacjentki – Liczba <i>Patients – Number</i>
Badanie cytologiczne <i>Cytology examination</i>	Diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych w kierunku obecności komórek atypowych lub nowotworowych / <i>Diagnostic ductal lavage aimed at detection of atypical or neoplastic cells</i>	46
	Wymaz szczoteczkowy z przewodów mlekowych <i>Cytological analysis of the intraductal swabs</i>	7
Badanie histopatologiczne / <i>Histopathological examination</i>	Pobranie wycinka / <i>Biopsy specimen</i>	10
	Usunięcie całego brodawczaka / <i>Complete resection of papilloma</i>	3
Metody biologii molekularnej / <i>Molecular biology assays</i>	Ocena mutacji w kodonie 12 genu <i>KRAS</i> / <i>Mutational analysis of detection in codon 12 of KRAS gene</i>	16

Funkcjonowanie kaniuli biopsyjnej w czasie FDS polega w pierwszej kolejności na uwidocznieniu brodawczaka w przewodzie mlekowym, a następnie na usunięciu go w czasie wysuwania aparatu z badanej piersi (ryc. 29).



Ryc. 29. Funkcjonowanie kaniuli biopsyjnej w czasie fiberoduktoskopii
a – uwidocznienie brodawczaka w kaniuli biopsyjnej w czasie FDS; b. stan po usunięciu brodawczaka

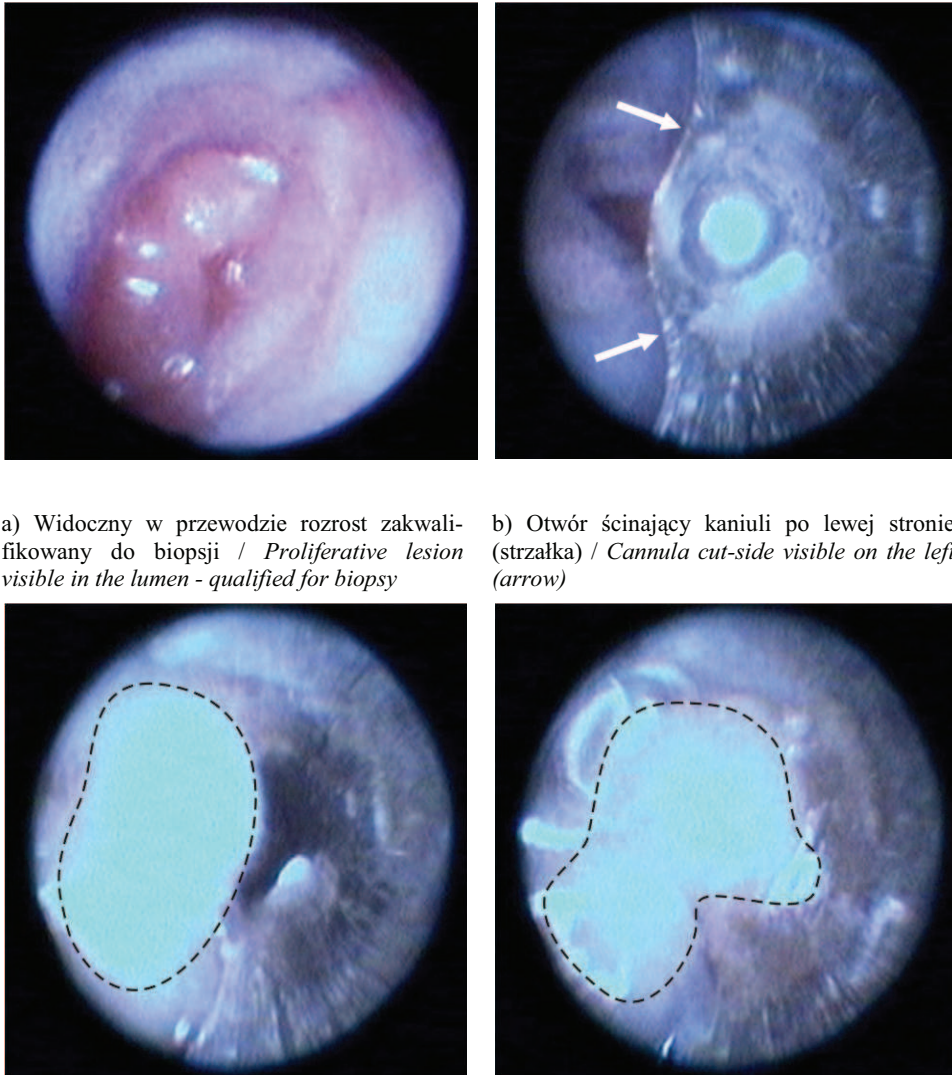
Fig. 29. Operation of the cannula biopsy during FDS

a. Visibility of the papilloma in cannula biopsy during FDS: 1 – Fiberoptic ductoscopy in the biopsy cannula; 2 – Cannula biopsy with cut-side visible; 3 – Papilloma in the mammary duct; b. State after the biopsy specimen; 4 – Biopsy specimen of papilloma

Uzyskane wycinki z brodawczaków przed badaniem histopatologicznym umieszczano na szkiełku podstawowym jak przedstawiono na rycinie 30.



Ryc. 30. Szkiełko podstawowe z fragmentami brodawczaka pobranymi w czasie fiberoduktoskopii
Fig. 30. Histopathological slide with biopsy specimen obtained during fiberoptic ductoscopy



a) Widoczny w przewodzie rozrost zakwalifikowany do biopsji / *Proliferative lesion visible in the lumen - qualified for biopsy*

b) Otwór ścinający kaniuli po lewej stronie (strzałka) / *Cannula cut-side visible on the left (arrow)*

c) Rozrost w świetle kaniuli biopsyjnej (Hist. – DCIS) / *Proliferative lesion in the lumen of the biopsy cannula (Hist. – DCIS)*

d) Fragment pobranego rozrostu w świetle kaniuli biopsyjnej (Hist. – DCIS) / *Fragment of the desected proliferative lesion visible in the lumen of the biopsy cannula (Hist. – DCIS)*

Ryc. 31. Kolejne etapy pobierania wycinka z brodawczaka (widok z kaniuli biopsyjnej)
Fig. 31. Subsequent phases of papilloma sampling (view as visible in the biopsy cannula)

Na rycinie 31 przedstawiono praktyczne zastosowanie kaniuli biopsyjnej podczas usuwania brodawczaka. Natomiast konstrukcja kaniuli zabiegowej nie pozwala na pobie-

ranie materiału histopatologicznego w przypadku zmian powierzchniowych oraz zmian z całkowitym zamknięciem przewodu mlekowego (amputacja przewodu mlekowego).

U 7 (4,3%) pacjentek podjęto próbę pobrania materiału do badania cytologicznego przy pomocy specjalnej szczoteczki, jednak uzyskany materiał cytologiczny okazał się niediagnostyczny w 4 przypadkach, a u 3 pacjentek stwierdzono prawidłowe komórki nabłonkowe.

Gen *KRAS* odpowiada za harmonijną proliferację komórek nabłonkowych. W przypadku mutacji w tym genie pojawia się skłonność do hiperplazji w nabłonkach i do pojawienia się nadmiernej ilości zdrowych fenotypowo komórek, które mogą w przewodach mlekowych podobnie jak w innych narządach, formować gruczolaki.

Plukanie przewodów mlekowych i badanie cytologiczne

W dostępnej literaturze opisano wiele metod pozyskiwania oraz badania płynu z przewodów mlekowych [46, 54, 156, 184, 228]. Poniżej opisano metodę pozyskiwania oraz badania płynu z przewodów mlekowych, którą posłużono się w niniejszej pracy.

Po wykonaniu diagnostycznej fiberoendoskopii przystępowano do diagnostycznego płukania przewodów mlekowych (*Ductal Lavage*, DL). Do badanego przewodu podawano roztwór soli fizjologicznej, do momentu uczucia rozpierania w piersi zgłaszanego przez pacjentkę. W tym celu najczęściej stosowano 2–4 ml roztworu soli fizjologicznej. Pozyskiwane w taki sposób połączyny przygotowywano do badania cytologicznego w czasie nie przekraczającym 15 minut od momentu pobrania.

Pozyskane połączyny wirowano przy użyciu wirówki (wirówka laboratoryjna MPW – 350R, Polska) wyposażonej w zestaw cytologiczny (CYTOSET, MPW, Polska). Uzyskany materiał wirowano z prędkością 800 obr/min w czasie 8–10 min. Miało to na celu rozdzielenie płynów ustrojowych na elementy drobnowidowe (m.in. komórki zawarte w przewodach mlekowych) od nadsączu (supernatantu). Elementy komórkowe osadzały się bezpośrednio na szkiełkach mikroskopowych, a nadsącz był gromadzony w specjalnych probówkach o pojemności 2,2 ml.

Uzyskiwane komórki barwiono H&E, a następnie oceniane były one przez patologa według metody Papanicolaou [72]. W pracy do analizy badania cytologicznego posłużono się analogiczną klasyfikacją zastosowaną w czasie badania cytologicznego wydzieliny z brodawki piersiowej, w której uzyskany materiał oceniano jako: C1 (materiał niediagnostyczny), C2 (obecność prawidłowych komórek nabłonkowych), C3 (obecność atypii łagodnej lub atypii niewielkiego stopnia), C4 (obecność atypii średniego stopnia), C5 (obecność nowotworu złośliwego) [10].

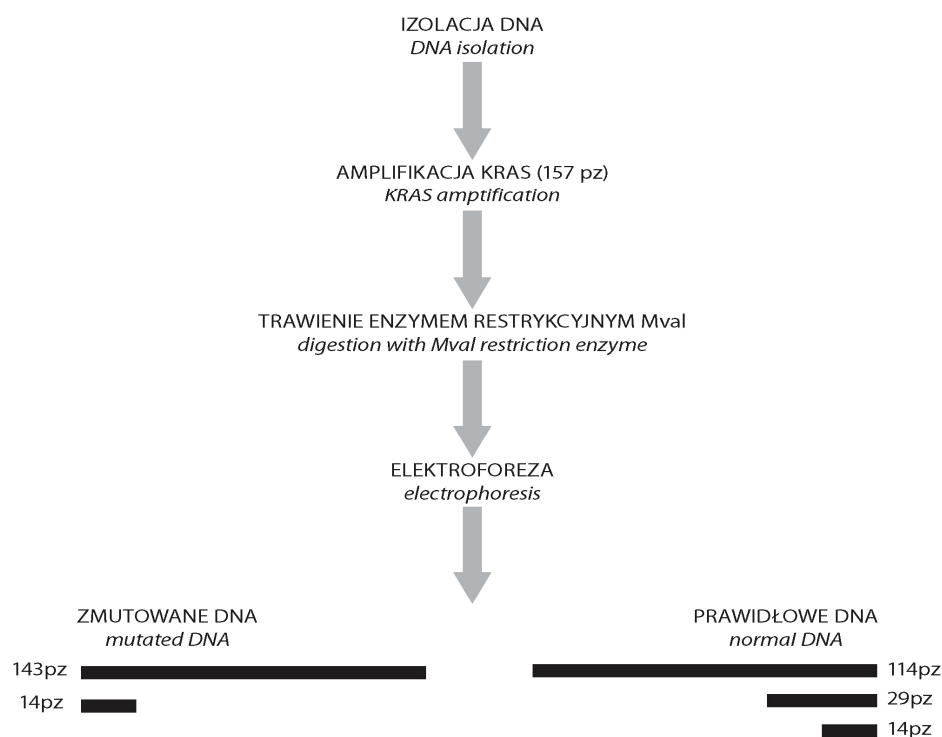
Badanie histopatologiczne

Do badania wycinków pobieranych z brodawczaka lub wyciętego fragmentu gruczołu piersiowego zastosowano klasyczne badanie histopatologiczne z barwieniem H&E i blochkami parafinowymi. Do pobierania wycinków z brodawczaków posłużono się specjalnie przygotowaną do tego celu kaniulą biopsyjną, która pozwala na uzyskiwanie materiału tkankowego wielkości ok. 1 mm [94]. U pacjentek zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego w celu oceny nieprawidłowości w przewodach mlekowych wykonywano standardowe badanie histopatologiczne. W tabeli 11 przedstawiono sposoby

uzyskiwania materiału do badania cytologicznego i histopatologicznego w czasie fibero-
duktoskopii [227].

***Badanie w kierunku mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w komórkach nabłonka
przewodów mlekowych***

Schemat analizy występowania mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* przedstawiono na ry-
cinie 32.



Ryc. 32. Schemat analizy występowania mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*
Fig. 32. Schematic diagram of mutation detection in codon 12 of *KRAS* gene

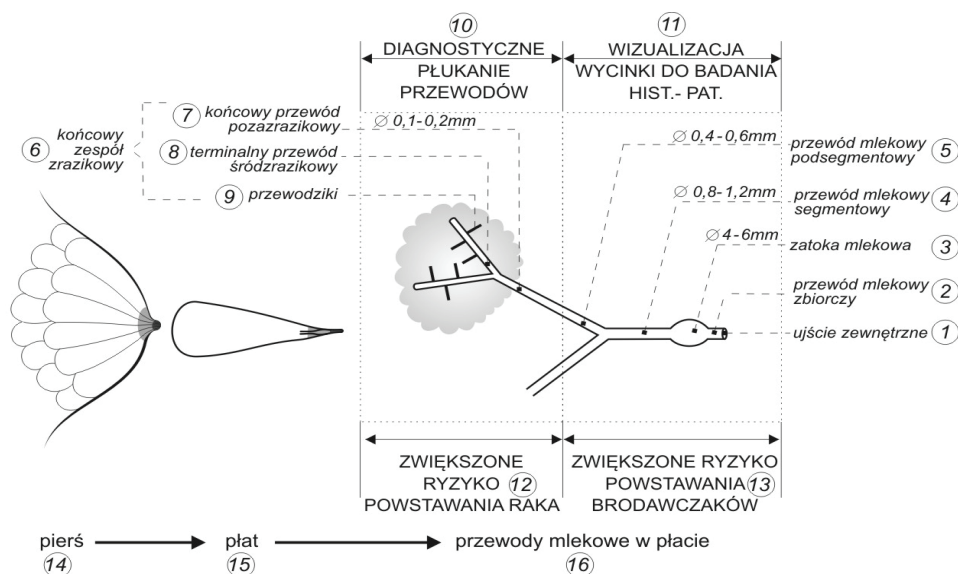
W grupie 16 pacjentek z PWP podjęto próbę oceny występowania mutacji w kodo-
nie 12 genu *KRAS*. Każdorazowo przed wykonaniem badania molekularnego pacjentki
wrażały dodatkowo świadomą zgodę na udział w badaniu genetycznym oceniającym
występowanie mutacji w genie *KRAS* w komórkach pozyskanych z przewodów mleko-
wych. W tej grupie chorych w czasie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych
pobierano dodatkowo materiał do badania molekularnego. Płyn o objętości 1,5–2,5 ml
uzyskany podczas płukania przewodów mlecznych umieszczano w jałowej probówce i

dodawano 0,5 ml buforu QuickExtract Solution (EPICENTRE Biotechnologies). Przygotowaną próbkę w ten sposób worteksowano 15 sekund, a następnie przenoszono do temperatury 65 °C i inkubowano przez 15 min. Następnie ponownie worteksowano przez 15 sekund i kolejno inkubowano 2 minut w temperaturze 98 °C. Materiał przechowywano w temperaturze -20 °C do czasu wykonania dalszych analiz. Czystość i stężenie izolowanego DNA oznaczano spektrofotometrycznie, poprzez pomiar absorbancji przy długościach fali 260 i 280 nm. Wykrywanie mutacji punktowej w kodonie 12 genu *KRAS* metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (*Polymerase Chain Reaction*, PCR-RFLP) zostało przeprowadzone zgodnie z procedurą opisaną w publikacji Hachischuga i wsp. [85].

3.2.8. Interpretacja obrazów fiberoduktoskopowych

Prawidłowe obrazy przewodów mlekowych widziane w czasie FDS

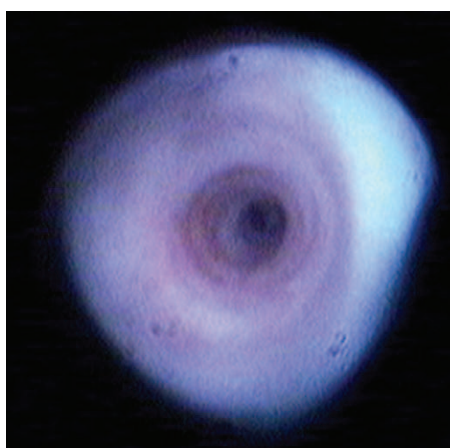
Po wprowadzeniu duktoskopu przez otwór zewnętrzny możliwe jest uwidocznienie: przewodu zbiorczego, zatoki mlekowej, przewodu płatkowego, a w niektórych przypadkach również przewodów międzypłatkowych. Na rycinie 33 przedstawiono schemat podziału przewodów mlekowych przebiegających w obrębie zrazika piersiowego i zakres możliwości wizualizacji przewodów mlekowych w czasie FDS.



Ryc. 33. Schemat przedstawiający podział przewodów mlekowych w gruczole piersiowym z uwzględnieniem możliwości diagnostycznych FDS (opracowanie własne)

Fig. 33. Author's schematic diagram showing distribution of mammary ducts in the breast with reference to diagnostic feasibilities of the FDS; 1 – Duct Orifices, 2 – Collecting duct, 3 – Lactiferous sinus, 4 – Segmental ducts, 5 – Subsegmental ducts, 6 – Terminal duct-lobular unit, 7 – Extralobular terminal ducts, 8 – Intralobular terminal ducts, 9 – Ductules (lobules), 10 – Ductal Lavage, 11 – Visualization mammary duct, 12 – High risk breast cancer, 13 – High risk papillomas, 14 – Breast, 15 – Lobus, 16 – Mammary duct in lobus

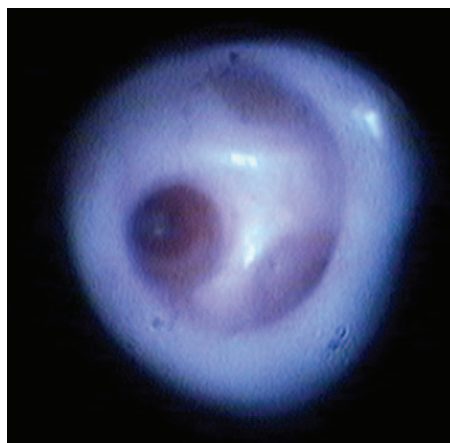
W przewodach mlekowych podsegmentowych, które jest trudniej uwidocznić z uwagi na średnicę fiberoduktoskopu większą rolę odgrywa diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych. Obrazy prawidłowych fiberoduktoskopowo przewodów mlekowych z badań wykonanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zamieszczono na rycinie 34.



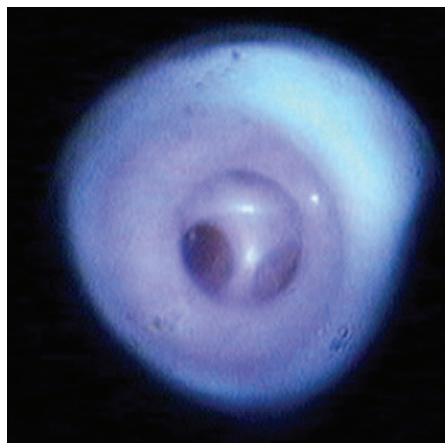
a) Prawidłowy przewód mlekowy / *Normal mammary duct*



b) Prawidłowe przewody mlekowe z widocznymi dwoma przewodami potomnymi / *Normal mammary duct subdividing into two ductules*



c) Prawidłowe przewody mlekowe z widocznymi trzema przewodami potomnymi / *Normal mammary duct subdividing into three ductules*



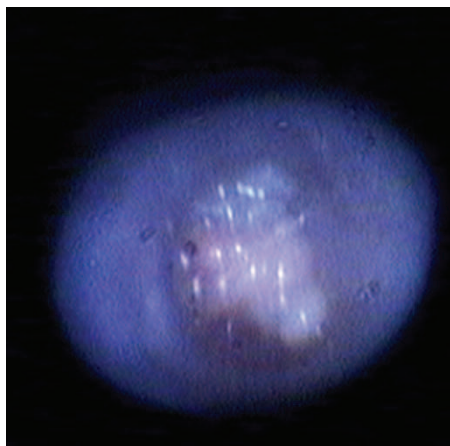
Ryc. 34. Prawidłowe przewody mlekowe uwidocznione w czasie badania fiberoduktoskopowego
Fig. 34. Normal mammary duct observed during fiberoptic ductoscopy procedure

Patologiczne obrazy w przewodach mlekowych widziane w czasie FDS

Od chwili pojawienia się wzornikowania przewodów mlekowych istnieje wiele klasyfikacji zmian patologicznych obserwowanych w czasie fiberoduktoskopii. Jednak nadal nie opracowano jednolitej akceptowalnej przez znawców duktoskopii klasyfikacji zmian obserwowanych wewnątrz przewodów mlekowych. W niniejszym opracowaniu zastosowano zmodyfikowaną klasyfikację, którą zaproponował Makita w 2002 roku w ramach Japanese Association of Mammary Ductoscopy (JAMD), wyróżniając: zmiany polipowate pojedyncze, polipowate mnogie, złożony typ oraz postacię powierzchniową występowania zmian łagodnych i złośliwych [211]. Zmiany polipowate są najczęściej łagodnymi rozrostami, natomiast zmiany polipowate mnogie oraz zmiany powierzchniowe mogą mieć w 65% charakter złośliwego rozrostu w przewodzie mlekowym [25].

W oparciu o przedstawioną powyżej klasyfikację zmian wewnątrzprzewodowych w niniejszym opracowaniu posłużono się następującym podziałem, w którym uwzględniono: obraz prawidłowy (norma), brodawczaki pojedyncze, brodawczaki mnogie, amputacje przewodów (całkowite zamknięcie przewodu mlekowego), okrężne zwężenia lub rozrosty, duktektazje, obraz niejednoznaczny (zaczerwienienie, czerwone plamki) oraz mikrozwapnienia. Powyższy podział zastosowano także do oceny galaktografii z wyjątkiem opisu mikrozwapnień. W celu poprawy wiarygodności oceny każde badanie było analizowane przez dwie osoby.

Przykładowe fotografie ze zmian patologicznych obserwowanych w materiale własnym przedstawiono na rycinach 35, 36 i 37.

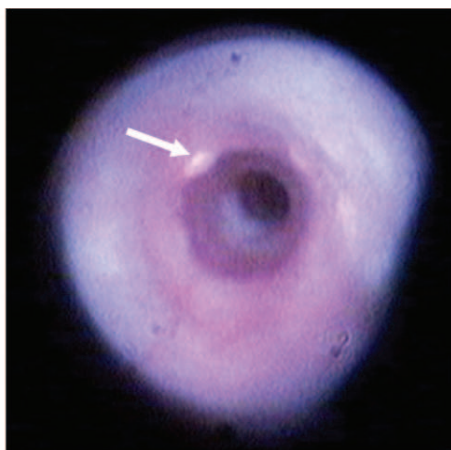


a) Polipowate twory barwy biało-różowej (Hist.-ADH) / *Pale pink polyp-like lesions (Hist.ADH)*

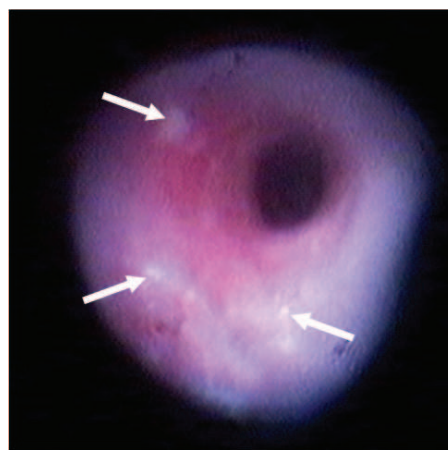


b) Zrosty w prawidłowym przewodzie mlekowym / *Adhesions in a normal mammary duct*

Ryc. 35. Nieprawidłowości zaobserwowane w czasie badania fiberoduktoskopowego
Fig. 35. Pathological lesions observed during fiberoptic ductoscopy

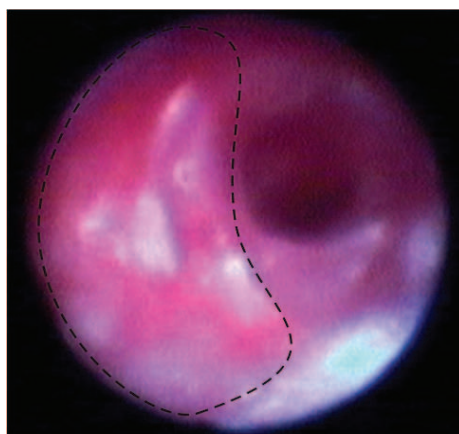


Mikrozwapnienie widoczne w przewodzie na godzinie 11 – strzałka (Hist.–mikrozwapnienie)
Microcalcification visible in the upper right sector – arrow (Hist. – microcalcification)

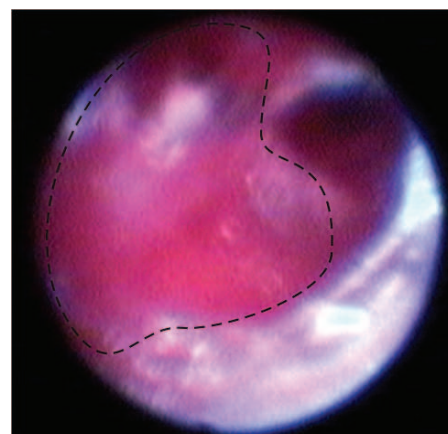


Mnogie mikrozwapnienia widoczne w przewodzie na godzinie 5, 8 i 11 – strzałki (Hist.–mikrozwapnienia) / Multiple microcalcifications visible in the upper and lower right sectors – arrows (Hist. – microcalcifications)

Ryc. 36. Mikrozwapnienia zaobserwowane w czasie badania fiberoduktoskopowego
Fig. 36. Microcalcifications observed during fiberoptic ductoscopy



Rozrost między godz. 6 i 12 (Hist.–DCIS)
Proliferative lesion visible in the right lower and upper sectors (Hist.–DCIS)



Rozrost między godz. 7 i 12 (Hist.–DCIS)
Proliferative lesion visible in the right lower and upper sectors (Hist.–DCIS)

Ryc. 37. Wczesne raki piersi zaobserwowane w czasie badania fiberoduktoskopowego
Fig. 37. Early breast cancer observed during fiberoptic ductoscopy procedure

3.2.9. Koszty badania fiberoduktoskopowego

Po przeprowadzeniu 164 badań fiberoduktoskopowych podjęto próbę oceny kosztów wykonania jednego badania. W analizie kosztów uwzględniono sprzęt jednorazowy, leki, koszt badania patologicznego (histopatologia wycinków, badanie cytologiczne) oraz koszty sterylizacji sprzętu. Dodatkowo do szacunkowych kosztów pojedynczego badania doliczono ustalone arbitralnie koszty 1 doby hospitalizacji jednego pacjenta oraz koszty hospitalizacji powyżej jednej doby ustalone przez Dział Kontrolingu Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

3.3. Metody statystyczne

Wszystkie dane dotyczące charakterystyki chorych i uzyskanych wyników zostały zakodowane i wprowadzone do komputerowej bazy danych opracowanej w programie Microsoft Excel z 2007 roku (Microsoft Inc, USA).

Dane o rozkładzie normalnym porównywano za pomocą testu t-Studenta po uprzednim sprawdzeniu normalności rozkładu za pomocą testu Kołmogorowa Smirnowa. Dane, które nie posiadały rozkładu normalnego analizowano za pomocą testów nieparametrycznych (U Mann-Whitney, Kruskal-Wallis). Dla zmiennych ciągłych podano wartość średnią, medianę oraz zakres.

Wartości zmienne kategoryzowane opisano za pomocą liczebności i odsetka w podgrupach, zaokrąglając wyniki do pierwszego miejsca po przecinku. Porównań zmiennych kategoryzowanych dokonano za pomocą testu chi-kwadrat wg Pearsona. W przypadku niskich liczebności w podgrupach zastosowano test z poprawką Yetsa i test dokładny Fishera. Korelacje pomiędzy wybranymi zmiennymi oceniono na podstawie współczynnika korelacji Pearsona.

Do obliczeń statystycznych posługiwano się programami statystycznymi SPSS v. 13.0 (SPSS Inc, USA) oraz Statistica v. 8.0 (Stat Soft Inc, USA).

Na podstawie uzyskanych wyników dla każdej z metod diagnostycznych: galaktografii, fiberoduktoskopii oraz badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych określono następujące parametry: czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną oraz ujemną wartość predykcyjną.

Wprowadzono następujące zmienne (kryteria oceny badania FDS):

- a – prawdziwie dodatnie (schorzenie istniało i zostało rozpoznane)
- b – prawdziwie ujemne (schorzenie nie istniało i nie zostało rozpoznane)
- c – fałszywie dodatnie (rozpoznano schorzenie nie istniejące)
- d – fałszywie ujemne (nie rozpoznano schorzenia istniejącego)

Poniżej podano definicje określanych w pracy wskaźników:

Czułość (*sensitivity*) jest miarą trafnych rozpoznań danego schorzenia. Pozwala odpowiedzieć na pytanie, w jakim odsetku przypadków dana metoda rozpoznaje istniejącą chorobę.

$$\text{czułość} = \frac{a}{a + d} \times 100\%$$

Swoistość, czyli wybiórczość (*specifity*) określa zdolność metody do wykluczenia zmian nieistniejących.

$$\text{swoistość} = \frac{b}{b + c} \times 100\%$$

Dodatnia wartość predykcyjna (*Positive Predictive Value*, PPV), czyli prawdopodobieństwo, że u osoby z dodatnim wynikiem badania choroba, którą ten test wykrywa, rzeczywiście występuje (odsetek osób z dodatnim wynikiem badania, u których dana choroba jest obecna).

$$PPV = \frac{a}{a + c} \times 100\%$$

Ujemna wartość predykcyjna (*Negative Predictive Value*, NPV), czyli prawdopodobieństwo, że u osoby z ujemnym wynikiem badania choroba, którą to badanie wykrywa, rzeczywiście nie występuje (odsetek osób z ujemnym wynikiem badania, u których dana choroba jest nieobecna).

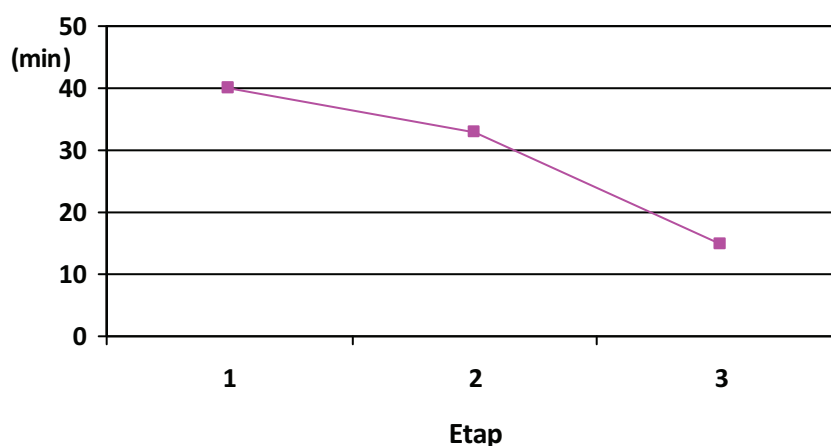
$$NPV = \frac{b}{b + d} \times 100\%$$

4. WYNIKI

4.1. Uruchomienie zestawu do fiberoendoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed

Średni czas trwania fiberoendoskopii spośród 164 zakwalifikowanych do badania chorych wynosił 26,5 min, a mediana badania wyniosła 25 min (zakres czasu trwania FDS: 10–65 min).

W dodatkowo wykonanej analizie oceniono średnie i mediany czasu trwania badania FDS w równych podokresach wprowadzania metody diagnostycznej (etap 1: 12.2004 r.– 08. 2005 r.; etap 2: 09.2005 r. – 05.2008 r.; etap 3: 06.2008 r.– 02.2010 r.). W pierwszym okresie wprowadzania metody mediana czasu trwania badania FDS wynosiła 40 min, natomiast w okresie drugim i trzecim mediany czasu trwania badania FDS wynosiły odpowiednio: 33 min i 15 min. Na rycinie 38 przedstawiono stopniowe skracanie się median czasu trwania FDS w miarę zdobywania doświadczenia. Czas trwania badania FDS różnił się istotnie statystycznie pomiędzy powyższymi okresami wprowadzania badania ($p < 0,001$). Natomiast średnie czasu trwania badania FDS w trzech kolejnych okresach wprowadzania badania fiberoendoskopii przedstawiono w tabeli 12. Czas badania FDS różnił się istotnie statystycznie pomiędzy powyższymi trzema okresami wprowadzania badania ($p < 0,001$). W analizie zmiennych kategoryzowanych i zmiennych ciągłych posłużono się nieparametrycznym testem Kruskal-Wallis.



Ryc. 38. Mediana czasu wykonywania fiberoendoskopii w trzech kolejnych etapach prowadzenia projektu (N=164)

Fig. 38. Median duration of fiberoendoscopy procedure at the consecutive phases of the project (N=164)

Tabela 12. Czas wykonywania badania fiberoduktoskopowego w kolejnych etapach wprowadzania metody w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej (N=164)

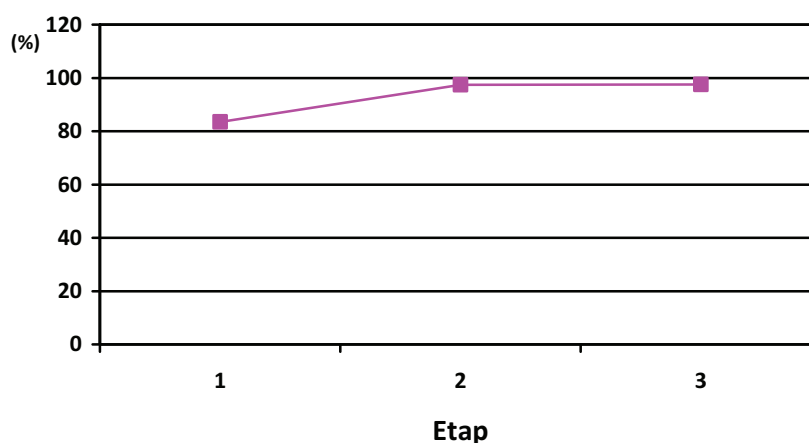
Table 12. Duration of the fiberoptic ductoscopy procedure in phases of the project in Department of Surgical Oncology (N=164)

Etapy wprowadzania badania FDS <i>Phases of the project</i>	Czas wykonywania badania (min) <i>Duration of the FDS procedure</i>			
	Średnia [min] <i>Mean</i>	SD [min]	95%CI	p*
1	32,8	10,6	30,5–35	p<0,001
2	22,9	11	19,3–26,4	
3	17	8,5	14,2–19,7	

Etapy wprowadzania badania: 1 etap: 12.2004 r. – 08.2005 r.; 2 etap: 09.2005 r. – 05.2008 r.; 3 etap: 06.2008 r. – 02.2010 r.;

SD – *Standard Deviation* / odchylenie standardowe; CI – *Confidence interval* / przedział ufności

* test Kruskal-Wallis



Ryc. 39. Procent udanych kaniulacji ujścia zewnętrznego brodawki piersiowej w FDS w trzech kolejnych etapach (1 etap: 12.2004 – 08.2005; 2 etap: 09.2005 – 05.2008; 3 etap: 06.2008 – 02.2010) (N=164)

Fig. 39. Percentage of successful cannulations of external orifice of mammary nipple during FDS at three consecutive phases of the project (N=164)

Analiza odsetka udanych kaniulacji w ocenianych podokresach wprowadzania metody wykazała stały wzrost odsetka udanych kaniulacji wraz z liczbą wykonywanych badań FDS (ryc. 39). Porównanie liczby nieudanych i udanych kaniulacji w trzech kolejnych etapach wprowadzania fiberoduktoskopii szczegółowo przedstawiono w tabeli 13. W pierwszym okresie wprowadzania projektu (1 etap: 12.2004 r. – 08.2005 r.) wśród 85 wykonanych badań FDS zaobserwowano 71 (83,5%) udanych kaniulacji oraz 14

(14,7%) nieudanych kaniulacji. W etapie 2 (2 etap: 09.2005 r. – 05.2008 r.) wykonano 39 badań FDS, uzyskując 38 (97,4%) udanych kaniulacji oraz 1 (2,6%) nieudaną kaniulację. Natomiast w 3 etapie (06.2008 r. – 02.2010 r.) wśród 40 FDS zaobserwowano 39 (97,5%) udanych kaniulacji oraz 1 (2,5%) nieudaną kaniulację. Uzyskano znamienne statystyczne różnice w odsetku udanych kaniulacji w stosunku do liczby wykonanych badań FDS w trzech kolejnych etapach projektu ($p=0,011$). W analizie statystycznej do porównania zmiennych kategorizowanych posłużono się testem chi-kwadrat Pearsona.

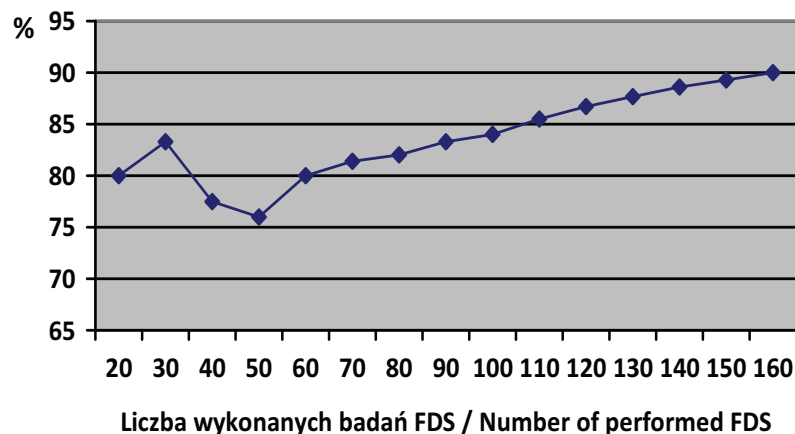
Tabela 13. Liczba udanych i nieudanych kaniulacji w kolejnych etapach wprowadzania fiberoduktoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku ($p = 0,011$) ($N=164$)

Table 13. Comparison of the number of unsuccessful vs. successful cannulations at consecutive phases of implementation of fiberopitic ductoscopy procedure in Department of Oncological Surgery in Gdansk ($p=0.011$) ($N=164$)

Etapy projektu */ Phases of the project	Udane kaniulacje Successful cannulations	Nieudane kaniulacje Unsuccessful cannulations	p**
1 etap	71 (83,5%)	14 (16,4%)	p=0,011
2 etap	38 (97,4%)	1 (2,6%)	
3 etap	39 (97,5%)	1 (2,5%)	

* 1 etap: 12.2004 r. – 08.2005 r.; 2 etap: 09.2005 r. – 05.2008 r.; 3 etap: 06.2008 r. – 02.2010 r.;

** test chi-kwadrat Pearsona



Ryc. 40. Diagram przedstawiający odsetek udanych kaniulacji ujścia przewodu mlekowego w zależności od liczby wykonanych badań FDS w przeciągu 6 lat w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed ($N=164$) (współczynnik korelacji Pearsona 0,865; $p<0,01$)

Fig. 40. Relation between percentage of successful cannulations of mammary ducts orifices and the number of performed cannulations in the Department of Oncological Surgery in GUMed ($N=164$) (correlation coefficient according to Pearson 0.865; $p<0.01$)

Na rycinie 40 przedstawiono wzrost odsetka udanych kaniulacji w zależności od liczby wykonanych badań fiberoendoskopowych. Zaobserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy liczbą wykrytych badań FDS, a odsetkiem udanych kaniulacji (współczynnik korelacji Pearsona 0,865; $p < 0,01$).

Od czasu uruchomienia zestawu do FDS zaobserwowano skracanie się czasu trwania badania, a także stopniowe zwiększanie liczby udanych kaniulacji. Zdobyte doświadczenie umożliwiło w grupie 123 chorych z PWP po udanej FDS zakwalifikowanie do zabiegu operacyjnego 72 (58,5%) pacjentki, a 51 (41,5%) badanych na odstąpienie od zabiegu operacyjnego z prowadzeniem dalszej obserwacji klinicznej (tab. 14).

Tabela 14. Kwalifikacja do zabiegu po udanej fiberoendoskopii u chorych z patologicznym wydzieleniem z piersi (N=123)

Table 14. Qualification to operations after successful fiberoptic ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge (N=123)

Kwalifikacja do zabiegu po FDS <i>Qualification to operations after FDS</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Obserwacja / <i>Observation</i>	51 (41,5)
Zabieg operacyjny / <i>Surgery</i>	72 (58,5)

Koszty badania FDS

W niniejszej pracy dokonano analizy kosztów związanych z wprowadzeniem badania fiberoendoskopowego w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Tabela 15. Koszty związane z zakupem zestawu do badania fiberoendoskopowego (dane z 2004 r.)

Table 15. Costs of introducing fiberoptic ductoscopy system (prices as from 2004 year)

Rodzaj kosztów / Type of costs	Koszt zakupu 1 sztuki <i>Single item cost</i>		Koszt 1 badania FDS (zł)** <i>Cost of the single FDS (zł)</i>
	Euro	zł*	
Fiberoendoskop <i>Fiberoptic ductoscopy</i>	818	3.272	39,90
Źródło światła z kamerą z wózkiem <i>Light source with camera with tray</i>	2.485	9.940	54,57
Kaniula diagnostyczna <i>Diagnostic cannula</i>	818	3.272	19,90
Komputer z oprogramowaniem <i>Computer and software</i>	1550	6200	8,79
Razem / <i>Total</i>	6.489	25.956	123.16

* – według danych z 2004 roku kurs 1 Euro wynosił 4 zł

** – obliczone przez Dział Kontrolingu Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z uwzględnieniem 164 badań wykonanych w ciągu 6 lat prowadzenia projektu

Łączny koszt zakupu urządzenia w 2004 roku wyniósł 25.956 zł (6,489 Euro). Najdroższymi elementami systemu do FDS są: źródło światła z kamerą (9.940 zł) i komputer z oprogramowaniem (6.200 zł). Fiberoduktoskop, którego koszt zakupu w 2004 roku wyniósł 3.272 zł jest najważniejszym elementem. Według danych firmy Volpi AG produkującej system do FDS trwałość fiberoduktoskopu pozwala na wykonanie 50 kaniulacji. Kaniule diagnostyczne i zabiegowe przeznaczone są do wykonania 150 badań FDS. W tabeli 15 przedstawiono rodzaje kosztów związane z zakupem systemu do FDS wraz z kosztami amortyzacji każdego z elementów systemu do FDS w okresie 6 lat eksploatacji. W okresie tym wykonano 164 badania. Dodatkowe zastosowanie kaniuli biopsyjnej dla jednego badania FDS związane jest ze zwiększeniem całkowitej amortyzacji systemu do fiberoduktoskopii o 19,90 zł, przy uwzględnieniu kosztu zakupu tej kaniuli wynoszącego 818 Euro (3.272 zł).

Tabela 16. Koszt jednego badania fiberoduktoskopowego z hospitalizacją jednodniową (dane z 2010 roku)

Table 16. Costs of a single fiberoptic ductoscopy procedure with one-day hospitalization (prices as from 2010 year)

Rodzaj kosztów / Type of costs		(zł)
Koszty sprzętu jednorazowego i leków / Equipment and medication costs		24,47
Koszty aparaturowe / Cost of equipment **		123,16
Koszty badania histopatologicznego <i>Histopathology costs</i>	Badanie histopatologiczne wycinka z brodawczaka <i>Histopathological examination papilloma specimen</i>	35
	Badanie cytologiczne popłuczyn z przewodów mlekowych / Ductal lavage <i>mammary ducts</i>	40
Koszty pracy personelu medycznego / The labor costs of medical personnel		55
Razem / Total		277,63

** Dział Kontrolingu Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z uwzględnieniem 6 lat prowadzenia projektu, w czasie którego wykonano 164 badania FDS

Koszt jednego badania FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego szacowany w 2010 roku wyniósł 277,63 zł dla pacjentów hospitalizowanych jednodniowo oraz 788,1 zł dla chorych hospitalizowanych powyżej 24 godzin, u których wykonano zabieg mikroduktektomi (tab. 17). Z uwagi, że badanie FDS w Polsce było wykonywane w ramach badania klinicznego nie figuruje ono w klasyfikacji JPG (Jednorodnych Grup Pacjentów). Natomiast w katalogu JPG znajduje się wycena dla leczenia guzów łagodnych i złośliwych piersi, którą stosowano do rozliczania fiberoduktoskopii. Choroby piersi łagodne wycenione są na 18 punktów (wg JPG-J07), a choroby złośliwe na 35 punktów (wg JPG – J08), co po przeliczeniu oznacza, że koszt leczenia chorób piersi mieści się w granicach: 918–1785 zł.

Tabela 17. Koszt jednego badania fiberoduktoskopowego z zabiegiem mikroduktektomii z hospitalizacją powyżej jednej doby (dane z 2010 roku) *

Table 17. Costs of a single fiberoptic ductoscopy with microductectomy procedure with over one day hospitalization (prices as from 2010 year)

Rodzaj kosztów / Type of costs		(zł)
Koszt 1 badania FDS / Costs of a single FDS		277,63
Koszt hospitalizacji powyżej jednej doby / The cost of hospitalization over one day hospitalization		376
Koszt zabiegu mikroduktektomii w znieczuleniu miejscowym The cost of the microductectomy under local anesthesia	Koszty sprzętu jednorazowego i leków / Equipment and Medication costs	44,47
	Koszty badania histopatologicznego Histopathology costs	35
Koszty pracy personelu medycznego / The labor costs of medical personnel		55
Razem / Total		788,1

* – Zabieg operacyjny wykonywano w aseptycznej sali zabiegowej w klinice

** – Dział Kontrolingu Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

4.2. Wykorzystanie fiberoduktoskopii w diagnostyce chorób piersi

4.2.1. Chore badane fiberoduktoskopowo w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed

Do badania fiberoduktoskopowego zakwalifikowano 164 pacjentki z wyciekami patologicznym i wyciekami wymuszonym, u których zastosowano dwa rodzaje znieczulenia. Znieczulenie miejscowe z użyciem lidokainy w aerosolu (Lidocaini, Egis Pharmaceuticals Ltd., Węgry) lub kremu miejscowo znieczulającego (EMLA: preparat złożony z lidokainy i prilokainy w postaci 5% kremu firmy Astra Zeneca Pharma, Polska) wykonano u 128 (79,9%) pacjentek. Znieczulenie ogólne z intubacją dotchawiczą wykonano u chorych z rozpoznaniem rakiem w 36 (20,1%) przypadkach (tab. 18). Ujście badanego przewodu mlekowego najczęściej położone było w części centralnej brodawki i uwidoczniłem je u 93 (56,7%) pacjentek. W pozostałych przypadkach ujścia zlokalizowane były w kwadrancie dolno-zewnętrznym u 33 (20,1%) chorych, górno-zewnętrznym u 24 (14,6%) pacjentek, a najrzadziej w kwadrantach wewnętrznych łącznie u 14 (8,6%) kobiet. W całej grupie chorych objętych badaniem (pacjentki z wyciekami patologicznym i wyciekami wymuszonym, czyli z rakiem piersi) kaniulacja ujścia przewodu mlekowego na brodawce powiodła się u 148 (90,2%) pacjentek, natomiast w 16 (9,8%) przypadkach badania nie wykonano z powodu braku możliwości wprowadzenia fiberoduktoskopu. Z grupy 128 pacjentek z PWP udanych kaniulacji było 123 (93,7%). W przypadku wykonywania badania FDS u pacjentek z rozpoznaniem przedoperacyjnie rakiem piersi (n=36) kaniulacja ujścia zewnętrznego powiodła się u 25 (77,7%) badanych. Nieudane kaniulacje u 16 badanych fiberoduktoskopowo spowodowane były: wąskimi przewodami mlekowymi u 8 (4,9%), brakiem uwidocznienia ujścia przewodu mlekowego na brodawce u 6 (3,7%) badanych oraz bezpośrednim umiejscowieniem WZR za otworem zewnętrznym przewodu mlekowego na brodawce piersiowej u 2 (3,7%) chorych.

Tabela 18. Wyniki fiberoendoskopii u chorych z PWP i wyciekim wymuszonym (N=164)
 Table 18. Results of the fiberoendoscope of the patients with PND and forced discharge (N=164)

Badany parametr / Analyzed parameter	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Zastosowane znieczulenie podczas FDS / Anesthesia during FDS	
Miejscowe / Local	128 (78)
Ogólne / General	36 (22)
Lokalizacja ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego ocenianego w FDS według własnej modyfikacji klasyfikacji UICC [197] Localization of the external opening on the nipple-in FDS by author's own modification of UICC classification [197] (N=164)	
Część centralna / Central part	93 (56,7)
Kwadrant górny-wewnętrzny / Upper-inner quadrant	6 (3,7)
Kwadrant dolny-wewnętrzny / Lower-inner quadrant	8 (4,9)
Kwadrant górny-zewnętrzny / Upper-outer quadrant	24 (14,6)
Kwadrant dolny-zewnętrzny / Lower-outer quadrant	33 (20,1)
Kaniulacja / Cannulation	
Udana / Successful	148 (90,2)
Nieudana / Unsuccessful	16 (9,8)
Liczba badanych przewodów / Number of analyzed ducts (N=164)	
1 przewód / duct	147 (89,6)
2 przewody / ducts	14 (8,6)
3 przewody / ducts	1 (0,6)
5 przewodów / ducts	2 (1,2)
Maksymalna głębokość do jakiej wprowadzono fiberoendoskop Maximal depth reached by the fiber ductoscopy (N=148)	
0 – 9 mm	14 (9,5)
10 – 19 mm	9 (6,1)
20 – 39 mm	63 (42,2)
40 – 59 mm	60 (40,8)
> 60 mm	2 (1,4)
Stwierdzona w czasie badania liczba bifurkacji / Number of bifurcations (N=148)	
Nie stwierdzono / None	12 (8,1)
Uwidoczniono I rz. p.m. / Visualized in main duct	66 (44,6)
Uwidoczniono II rz. p.m. / Visualized in lobar duct	51 (34,5)
Uwidoczniono III rz. p.m. / Visualized in interlobar duct	15 (10,1)
Uwidoczniono IV rz. p.m. / Visualized in terminal duct	4 (2,7)
Głębokość na jakiej uwidoczniono zmiany Depth on which a lesion was localized (N=83)	
0 – 9 mm	7 (8,3)
10 – 19 mm	13 (16,2)
20 – 39 mm	47 (56,0)
40 – 59 mm	10 (12)
> 60 mm	6 (7,5)

Badany parametr / <i>Analyzed parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Przebieg badanego przewodu w piersi ocenianego w FDS według własnej modyfikacji klasyfikacji UICC [197] <i>Localization of the duct in the breast according by author's own modification of UICC classification [197] (N=148)</i>	
Część centralna / <i>Central part</i>	72 (48,6)
Kwadrant górny-wewnętrzny / <i>Upper-inner quadrant</i>	5 (3,4)
Kwadrant dolny-wewnętrzny / <i>Lower-inner quadrant</i>	13 (8,8)
Kwadrant górny-zewnętrzny / <i>Upper- outer quadrant</i>	19 (12,8)
Kwadrant dolny-zewnętrzny / <i>Lower- outer quadrant</i>	39 (26,4)
Liczba uwidoczniionych zmian w przewodzie <i>Number of lesions found in the duct (N=148)</i>	
Pojedyncza / <i>Single</i>	130 (87,8)
Mnoga / <i>Multiple</i>	18 (12,2)
Oceniony charakter zmiany w FDS * / <i>Results: FDS (N=148)</i>	
Norma / <i>Normal</i>	65 (43,9)
Brodawczak pojedynczy / <i>Single papilloma</i>	13 (8,9)
Brodawczaki mnogie / <i>Multiple papilloma</i>	11 (7,4)
Amputacja przewodu / <i>Amputation of a duct</i>	23 (15,5)
Okrężne zwężenie lub rozrost / <i>Circular narrowing or hyperplasia</i>	11 (7,4)
Duktektazja / <i>Ductectasia</i>	1 (0,7)
Obraz niejednoznaczny (zaczerwienienie, czerwone plamki) <i>Ambiguous results (reddening, red spots)</i>	20 (13,5)
Mikrozwapnienia / <i>Microcalcifications</i>	4 (2,7)

I rz.p.m. – I rzędowy przewód mlekowy (główny) / *main duct*, II rz.p.m. – II rzędowy przewód mlekowy (segmentowy) / *lobar duct*, III rz.p.m. – III rzędowy przewód mlekowy (podsegmentowy) / *interlobar duct*, IV rz.p.m. – IV rzędowy przewód mlekowy (końcowy przewód pozazrazikowy) / *terminal duct*

* Zmodyfikowana klasyfikacja wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych z 2002 roku zaproponowana przez JAMD [104, 105] / *Modified classification of the intraductal proliferative lesions proposed by JAMD in 2002 [104, 105]*

Ocena liczby badanych przewodów w czasie FDS wykazała, że najczęściej badano jeden przewód mlekowy (89,6% całej grupy pacjentek). Natomiast 2, 3 lub 5 przewodów mlekowych zbadano odpowiednio u 14 (8,6%), 1 (0,6%) i 2 (1,2%) badanych chorych. W czasie FDS oceniano maksymalną głębokość na jaką wprowadzono fiberoduktoskop oraz głębokość na jakiej uwidaczniano wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe. Maksymalna głębokość widzianych przewodów mlekowych w FDS przekroczyła 60 mm u 2 chorych. W 83% przypadków fiberoduktoskop wprowadzano do głębokości 20–59 mm. Średnia liczba badanych przewodów w FDS wynosiła 1,2, a mediana 1,1 (zakres liczby badanych przewodów mlekowych: 1–5). Najczęściej uwidacznianymi przewodami podczas FDS były przewody mlekowe I i II rzędowe (przewody główne i segmentowe), które uwidoczniono w czasie badania FDS odpowiednio u 66 (44,6%) i 51 (34,5%) badanych pacjentek. Przewody III (podsegmentowe) i IV (końcowy przewód pozazrazikowy) rzędowe uwidoczniono natomiast odpowiednio u 15 (10,1%) i 4 (2,7%)

badanych FDS. U 47 (56%) badanych pacjentek wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe najczęściej rozpoznawano na głębokości 20–39 mm. Na głębokości do 9 mm WZR rozpoznano u 7 (8,3%) badanych, na głębokości 10–19 mm u 13 (16,2%), a na głębokości 40–59 mm u 10 (12%) chorych (tab. 18).

W czasie badania FDS u pacjentek z wyciekami patologicznym i wymuszonym oceniano kierunek przebiegu przewodu mlekowego w gruczole piersiowym. Z grupy 148 pacjentek z PWP i wyciekami wymuszonym centralne położenie stwierdzono u 72 (48,6%), u pozostałych 76 (51,4%) badanych przewód mlekowy przebiegał do jednego z czterech kwadrantów gruczołu piersiowego. U 39 (26,1%) przewód mlekowy znajdował się w kwadrancie dolno-zewnętrzny. Położenie przewodów w kwadrantach górno-zewnętrzny, dolno-wewnętrzny oraz górno-wewnętrzny znajdowały się odpowiednio: 19 (12,8%), 13 (8,8%) oraz 5 (3,4%) badanych pacjentek.

Spośród 148 udanych FDS u 130 (87,8%) badanych stwierdzono pojedyncze wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe w badaniu FDS, a mnogie WZR stwierdzono u 18 (12,2%) chorych. Nie stwierdzono zmian patologicznych w przewodach mlekowych u 66 (43,9%) pacjentek. Wśród wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych pojedyncze brodawczaki rozpoznano u: 13 (8,9%), a mnogie brodawczaki u 11 (7,4%). U 23 (15,5%) amputację przewodu mlekowego, a okrężne zwężenie lub rozrost u 11 (7,4%) chorych. Obraz niejednoznaczny (zaczerwienienie, plamki czerwone) oceniono u 20 (13,5%) pacjentek, a u 4 (2,7%) chorych uwidoczniło mikrozwężenie (tab. 18).

Wyniki diagnostycznego płukania przewodów mlekowych

Diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych wykonano u 46 (28,1%) chorych, w tym u 30 (18,3%) pacjentek z PWP oraz u 16 (9,8%) z rakiem piersi. Uzyskane popłuczyny z przewodów mlekowych badano w kierunku obecności komórek atypowych lub komórek nowotworowych. W grupie 12 (26%) pacjentek (10 chorych z PWP oraz 2 pacjentki z rakiem piersi) w badaniu cytologicznym z przewodów mlekowych stwierdzono prawidłowe komórki nabłonkowe. U jednej chorej z PWP stwierdzono atypię niewielkiego stopnia (2,2%). U 22 (48%) badanych fiberoendoskopo chorych (16 chore z PWP oraz 6 z rakiem piersi) w badaniu cytologicznym stwierdzono średniego stopnia atypię. U 5 (10,8%) pacjentek (2 chore z PWP oraz 3 chore z rakiem piersi) w badaniu cytologicznym popłuczyn z przewodów mlekowych stwierdzono komórki raka piersi (tab. 19).

U 2 pacjentek z PWP bez klinicznych objawów raka piersi stwierdzono obecność komórek nowotworowych w badaniu cytologicznym popłuczyn z przewodów mlekowych pozyskanych w czasie FDS. Co więcej również badania obrazowe (ultrasonografia, mammografia, galaktografia) nie wykazywały obecności raka piersi u tych chorych. U obu pacjentek zdecydowano o diagnostycznym usunięciu przewodów mlekowych. W badaniu FDS u jednej chorej uwidoczniło amputację przewodu mlekowego, a u drugiej stwierdzono obecność rozrostu w przewodzie mlekowym. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym u obu chorych potwierdzono rozpoznanie inwazyjnego raka piersi i obie chore zakwalifikowano do radykalnego leczenia onkologicznego. Należy podkreślić, iż na podstawie żadnego badania przedoperacyjnego (ultrasonografia, mammografia, galaktografia) nie wysunięto podejrzenia choroby nowotworowej. Jedynym niepokojącym pacjentki objawem był patologiczny wyciek z piersi, który był powodem wyko-

niania diagnostycznej fiberoduktoskopii. U obu opisywanych chorych zaobserwowano w FDS znaczne zmiany wewnątrzprzewodowe co skłoniło badaczy do wykonania badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych.

Tabela 19. Wyniki diagnostycznego płukania przewodów mlekowych w czasie badania fiberoduktoskopowego (N=46)

Table 19. Results of the ductal lavage during fiberoptic ductoscopy (N=46)

Badany parametr / <i>Analyzed parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>		
	Razem <i>Total</i> (N=46)	Chore z PWP <i>Patients with PND</i> (N=30)	Chore bez PWP <i>Patients without PND</i> (N=16)
(C1) Niediagnostyczny / <i>Nondiagnostic</i>	6 (13)	1 (2,2)	5 (10,8)
(C2) Prawidłowe komórki nabłonka / <i>Normal epithelium</i>	12 (26)	10 (21,7)	2 (4,3)
(C3) Atypia niewielkiego stopnia = Łagodna / <i>Mild Atypia, MA</i>	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0)
(C4) Atypia średniego stopnia / <i>Severe Atypia, SA</i>	22 (48)	16 (34,8)	6 (13,2)
(C5) Nowotwór złośliwy / <i>Malignancy</i>	5 (10,8)	2 (6,5)	3 (4,3)

*C1 – C5 ocena według patologicznej klasyfikacji dla preparatów cytologicznych [10]

*C1 – C5 assessed according to pathological classification for cytological specimens [10]

W badaniu pilotażowym u 16 pacjentek z rozpoznanym rakiem piersi (z 36 chorych z RP) w stopniu I-II zaawansowania klinicznego wykonano podczas badania FDS diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych w celu pobrania materiału do badania cytologicznego. Materiał niediagnostyczny uzyskano u 5 chorych, a prawidłowe komórki nabłonkowe u 2 chorych. Atypię średniego stopnia stwierdzono u 6 chorych, a komórki nowotworowe u 3 chorych (tab. 19).

Porównanie zmian patologicznych widzianych w czasie fiberoduktoskopii z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych

Z grupy 164 pacjentek zakwalifikowanych do FDS z uwagi na ograniczenia techniczne, diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych wykonano u 46 co stanowi 28,6% (tab. 20).

Spośród 17 (37%) chorych, u których w badaniu FDS stwierdzono obecność wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych badanie cytologiczne wykazało obecność komórek atypowych i nowotworowych u 4 (8,7%) pacjentek (wynik prawdziwie dodatni). U pozostałych 13 (28,3%) chorych pomimo stwierdzenia w badaniu FDS obecności

wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w badaniu cytologicznym nie odnotowano komórek atypowych i nowotworowych (wynik fałszywie dodatni).

Z grupy 29 (63%) pacjentek, u których w badaniu FDS nie stwierdzono wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych, badanie cytologiczne popłuczyn z przewodów mlekowych u 26 (59,5%) z nich nie wykazało obecności komórek atypowych oraz nowotworowych (wynik prawdziwie ujemny), natomiast u 3 (6,5%) pacjentek odnotowano obecność komórek atypowych i nowotworowych (wyniki fałszywie dodatnie).

Na podstawie uzyskanych danych dotyczących wyników FDS weryfikowanych wynikami badania cytologicznego popłuczyn uzyskanych z przewodów mlekowych, obliczono następujące parametry: czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną oraz ujemną wartość predykcyjną, które wyniosły odpowiednio: 57%, 66%, 23% oraz 89,7% (tab. 20).

Tabela 20. Ocena czułości, swoistości, PPV, NPV fiberoendoskopii w porównaniu z badaniem cytologicznym popłuczyn z przewodów mlekowych

Table 20. Comparison of sensitivity, specificity, PPV and NPV of fiberoptic ductoscopy against cytology of ductal lavage

		Wynik badania cytologicznego <i>Results of cytology</i>		Razem / Total
		+	–	
Wynik badania fiberoendoskopowego <i>Result of fiberoptic ductoscopy</i>	+	4 (8,7%)	13 (28,3%)	17 (37%)
	–	3 (6,5%)	26 (59,5%)	29 (63%)
Razem Total		7 (15,2%)	39 (84,8%)	46 (100%)

(+) Wynik nieprawidłowy / *Pathological data*, (–) Wynik prawidłowy / *Normal data*;

Czułość / *Sensitivity* – 57%; Swoistość / *Specificity* – 66%;

PPV – 23%; NPV – 89,7%

Porównanie wyników badania cytologicznego popłuczyn przewodów mlekowych z wynikami pooperacyjnego badania histopatologicznego

Z grupy 164 pacjentek zakwalifikowanych do badania fiberoendoskopowego u 46 (28%) było możliwe porównanie wyników badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych z wynikami pooperacyjnego badania histopatologicznego (tab. 21).

Spośród 10 (21,8%) chorych, u których w badaniu cytologicznym stwierdzono obecność atypii średniego stopnia, atypii lub komórek nowotworowych pooperacyjne badanie histopatologiczne wykazało obecność brodawczaków, DCIS, LCIS lub komórek raka inwazyjnego u 9 (19,6%) pacjentek (wynik prawdziwie dodatni). U jednej chorej (2,2%) pomimo stwierdzenia w badaniu cytologicznym obecności atypii średniego stopnia, atypii lub komórek nowotworowych w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym nie wykazano obecności brodawczaków, DCIS, LCIS lub komórek raka inwazyjnego (wynik fałszywie dodatni).

Z grupy 36 (78,2%) pacjentek, u których w badaniu cytologicznym nie stwierdzono obecności atypii średniego stopnia, atypii lub komórek nowotworowych u 26 (56,5%)

pooperacyjne badanie histopatologiczne wykazało obecność brodawczaków, DCIS, LCIS lub komórek raka inwazyjnego (wynik fałszywie ujemny). U pozostałych 10 (21,7%), u których w badaniu cytologicznym nie stwierdzono obecności atypii średniego stopnia, atypii lub komórek nowotworowych, również w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym nie wykazano obecności brodawczaków, DCIS, LCIS lub komórek raka inwazyjnego (wynik prawdziwie ujemny).

Czułość badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych weryfikowaną pooperacyjnym badaniem histopatologicznym wynosiła 26%. Swoistość badania cytologicznego wynosiła 90%. Uzyskana dodatnia wartość predykcji badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych weryfikowana pooperacyjnym badaniem histopatologicznym wynosiła 90%, natomiast ujemna wartość predykcji wynosiła 28% (tab. 21).

Tabela 21. Ocena czułości, swoistości, PPV, NPV uzyskanych w badaniu cytologicznym popłuczyn z przewodów mlekowych w porównaniu z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym
Table 21. Comparison of sensitivity, specificity PPV and NPV of DL against postoperative histopathological evaluation

		Wynik badania histopatologicznego / Results of histopathology		Razem / Total
		+	–	
Wynik badania cytologicznego Results of cytology	+	9 (19,6%)	1 (2,2%)	10 (21,8%)
	–	26 (56,5%)	10 (21,7%)	36 (78,2%)
	Razem Total	35 (76,1%)	11 (23,9%)	46 (100%)

(+) Wynik nieprawidłowy / Pathological data, (–) Wynik prawidłowy / Normal data;

Czułość / Sensitivity – 26%; Swoistość / Specificity – 90%;

PPV – 90%; NPV – 28%

4.2.2. Chore z patologicznym wyciekem z piersi

Spośród 164 badanych FDS pacjentek u 128 (78%) chorych obserwowano patologiczny wyciek z piersi. Wszystkie badania fiberoduktoskopowe u chorych z PWP wykonano w znieczuleniu miejscowym (tab. 22). Ujście badanego przewodu mlekowego najczęściej położone było w części centralnej brodawki i uwodoczniłem je u 71 (55,5%) pacjentek. W pozostałych przypadkach ujścia zlokalizowane były w kwadrancie dolno-zewnętrznym u 26 (20,3%) chorych, górno-zewnętrznym u 20 (15,6%) pacjentek, a najrzadziej w kwadrantach wewnętrznych łącznie u 11 (9,6%) kobiet.

W całej grupie chorych z patologicznym wyciekem z piersi kaniulacja ujścia przewodu mlekowego na brodawce powiodła się u 123 (90,2%) pacjentek, natomiast u 5 (9,8%) pacjentek badania nie wykonano z powodu braku możliwości wprowadzenia fiberoduktoskopu. Pod względem liczby badanych przewodów z całej grupy pacjentek z PWP najczęściej badano jeden przewód mlekowy (89,4%). Natomiast 2, 3 lub 5 przewodów mlekowych zbadano odpowiednio u 10 (8,1%), 1 (0,8%) i 2 (1,7%) badanych chorych.

Podczas badania FDS oceniano maksymalną głębokość na jaką wprowadzono fibero-
duktoskop oraz głębokość na jakiej uwidoczniano wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe.

Tabela 22. Wyniki badania fiberoendoskopowego pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi
(N=128)

Table 22. Results of the fiberoptic ductoscopy patients with pathological nipple discharge (N=128)

Badany parametr / Analyzed parameter	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Zastosowane znieczulenie / Anesthesia	
Miejscowe / Local	128 (78)
Lokalizacja ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego ocenianego w FDS według własnej modyfikacji klasyfikacji UICC [197] <i>Localization of the external opening on the nipple rated according to author's own modification of UICC classification [197] (N=128)</i>	
Część centralna / Central part	71 (55,5)
Kwadrant górny-wewnętrzny / Upper-inner quadrant	5 (3,9)
Kwadrant dolny-wewnętrzny / Lower-inner quadrant	6 (4,7)
Kwadrant górny-zewnętrzny / Upper-outer quadrant	20 (15,6)
Kwadrant dolny-zewnętrzny / Lower-outer quadrant	26 (20,3)
Kaniulacja / Cannulation	
Udana / Successful	123 (90,2)
Nieudana / Unsuccessful	5 (9,8)
Ilość badanych przewodów / Number of analyzed ducts (N=123)	
1 przewód / duct	110 (89,4)
2 przewody / ducts	10 (8,1)
3 przewody / ducts	1 (0,8)
5 przewodów / ducts	2 (1,7)
Maksymalna głębokość do jakiej wprowadzono fiberoendoskop <i>Maximal depth reached by the fiberoptic ductoscopy (N=123)</i>	
0 – 9 mm	12 (9,5)
10 – 19 mm	8 (6,1)
20 – 39 mm	51 (42,2)
40 – 59 mm	50 (40,8)
> 60 mm	2 (1,4)
Stwierdzona w czasie badania liczba bifurkacji / Number of bifurcations (N=123)	
Nie stwierdzono / None	10 (8,2)
Uwidoczniono I rz. p.m. / Visualized in main duct	54 (43,9)
Uwidoczniono II rz. p.m. / Visualized in lobar duct	42 (34,1)
Uwidoczniono III rz. p.m. / Visualized in interlobar duct	12 (9,8)
Uwidoczniono IV rz. p.m. / Visualized in terminal duct	5 (4)
Głębokość na jakiej uwidoczniono zmiany <i>Depth on which a lesion was localized (N=123)</i>	
0 – 9 mm	5 (4)
10 – 19 mm	25 (20,5)
20 – 39 mm	69 (56)
40 – 59 mm	15 (12)
> 60 mm	9 (7,5)

Badany parametr / Analyzed parameter	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Przebieg badanego przewodu w piersi ocenianego w FDS według własnej modyfikacji klasyfikacji UICC [197] <i>Localization of the duct in the breast rated according to author's own modification of UICC classification [197] (N=123)</i>	
Część centralna / <i>Central part</i>	61 (49,3)
Kwadrant górny-wewnętrzny / <i>Upper-inner quadrant</i>	4 (3,5)
Kwadrant dolny-wewnętrzny / <i>Lower-inner quadrant</i>	10 (8,5)
Kwadrant górny-zewnętrzny / <i>Upper-outer quadrant</i>	17 (12,7)
Kwadrant dolny-zewnętrzny / <i>Lower-outer quadrant</i>	31 (26)
Liczba uwidoczniionych zmian w przewodzie <i>Number of lesions found in the duct (N=123)</i>	
Pojedyncza / <i>Single</i>	110 (89,4)
Mnoga / <i>Multiple</i>	13 (10,6)
Oceniony charakter zmiany w FDS * / <i>Results: FDS (N=123)</i>	
Norma / <i>Normal</i>	55 (44,5)
Brodawczak pojedynczy / <i>Single papilloma</i>	11 (8,8)
Brodawczaki mnogie / <i>Multiple papilloma</i>	9 (7,3)
Amputacja przewodu / <i>Amputation of a duct</i>	23 (18,6)
Okrężne zwężenie lub rozrost / <i>Circular narrowing or hyperplasia</i>	9 (7,6)
Duktektazja / <i>Ductectasia</i>	1 (0,8)
Obraz niejednoznaczny (zaczerwienienie, plamki czerwone) <i>Ambiguous results (reddening, red spots)</i>	14 (11,6)
Mikrozwapnienia / <i>Microcalcifications</i>	1 (0,8)

I rz.p.m. – I rzędowy przewód mlekowy (główny) / *main duct*, II rz.p.m. II rzędowy przewód mlekowy (segmentowy) / *segmental duct*, III rz.p.m. III rzędowy przewód mlekowy (podsegmentowy) / *subsegmental duct*, IV rz.p.m. IV rzędowy przewód mlekowy (końcowy przewód pozazrazikowy) / *terminal duct*

* Zmodyfikowana klasyfikacja wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych z 2002 roku zaproponowana przez JAMD [104, 105] / *Modified classification of the intraductal proliferative lesions proposed by JAMD in 2002 [104, 105]*

U 101 (83%) badanych z PWP fiberoduktoskop wprowadzono do głębokości 20–59 mm. Najczęściej uwidacznianymi przewodami u chorych z PWP podczas FDS były przewody mlekowe I i II rzędowe (przewody główne i segmentowe), które uwidoczniiono w czasie badania FDS odpowiednio u 54 (43,9%) i 42 (34,1%) badanych pacjentek. Przewody III (podsegmentowe) i IV (końcowy przewód pozazrazikowy) rzędowe uwidoczniiono natomiast odpowiednio u 12 (9,8%) i 5 (4%) badanych FDS. U 69 (56,1%) badanych pacjentek wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe najczęściej rozpoznawano na głębokości 20–39 mm. Na głębokości do 9 mm WZR rozpoznano u 5 (4%) badanych, na głębokości 10–19 mm u 25 (20,5%), a na głębokości 40–59 mm u 15 (12%) chorych. W czasie badania FDS u pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi oceniano kierunek przebiegu przewodu mlekowego w gruczole piersiowym. Z grupy 123 pacjentek z PWP centralne położenie badanego przewodu mlekowego stwierdzono u 61 (49,3%). U pozostałych 62 (50,7%) badanych przewód mlekowy przebiegał do jednego z czterech kwadrantów gruczołu piersiowego.

Spośród 123 chorych z PWP u 110 (89,4%) stwierdzono pojedyncze wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe w badaniu FDS, a mnogie WZR stwierdzono u 13 (10,6%) badanych. Nie stwierdzono zmian patologicznych w przewodach mlekowych u 55 (44,5%) pacjentek. Wśród wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych pojedyncze brodawczaki rozpoznano u: 11 (8,8%), a mnogie brodawczaki u 9 (7,3%). U 23 (18,6%) uwidoczniło amputację przewodu mlekowego, a okężne zwężenie lub rozrost u 9 (7,6%) chorych. Obraz niejednoznaczny (zaczerwienienie, plamki czerwone) oceniono u 14 (11,6%) pacjentek, a u 1 (0,8%) chorej uwidoczniło mikrozwapnienia.

Porównanie wyników badania FDS z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym możliwe było u 72 chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego (tab. 23). Spośród 47 (65,3%) chorych, u których w badaniu FDS stwierdzono zmiany patologiczne, u 42 (58,3%) potwierdzono ich obecność w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (wyniki prawdziwie pozytywne). Natomiast u pozostałych 5 (7%) chorych widziane w FDS zmiany patologiczne w przewodach mlekowych nie potwierdziły się w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (wyniki fałszywie pozytywne). Brak zmian patologicznych w przewodach mlekowych w badaniu FDS potwierdzono w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym u 17 (23,6%) pacjentek (wyniki prawdziwie negatywne).

Tabela 23. Ocena czułości, swoistości, PPV, NPV uzyskanych w badaniu fiberoduktoskopowym w porównaniu z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym

Table 23. Comparison of sensitivity, specificity, PPV and NPV of fiberoptic ductoscopy against postoperative histopathological evaluation

		Wynik badania histopatologicznego / Results of histopathology		Razem / Total
		+	–	
Wynik badania fiberoduktoskopowego Result of fiberoptic ductoscopy	+	42 (58,3%)	5 (7%)	47 (65,3%)
	–	8 (11,1%)	17 (23,6%)	25 (34,7%)
Razem / Total		50 (69,4%)	22 (30,6%)	72 (100%)

(+) Wynik nieprawidłowy / Pathological data, (–) Wynik prawidłowy / Normal data

Czułość / Sensitivity – 68,1%; Swoistość / Specificity – 77,3%

PPV – 90,4%; NPV – 44%

Na podstawie uzyskanych danych dotyczących wyników FDS weryfikowanej wyniki pooperacyjnego badania histopatologicznego obliczono, że czułość fiberoduktoskopii wynosi 68,1%, a swoistość 77,3%, dodatnia wartość predykcyjna – 90,4%, ujemna wartość predykcyjna – 44,1% (tab. 23).

Z grupy 128 pacjentek z PWP badanie galaktograficzne wykonano u 119 (92,4 %) chorych (tab. 24). U pozostałych 9 (7,6%) kobiet z wyciekami z brodawki piersiowej badania galaktograficznego nie wykonano z powodu trudności technicznych spowodowanych brakiem możliwości kaniulacji ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego, uczulenia na środki kontrastowe (Uropolinum, POLPHARMA, Polska lub Omnipaque,

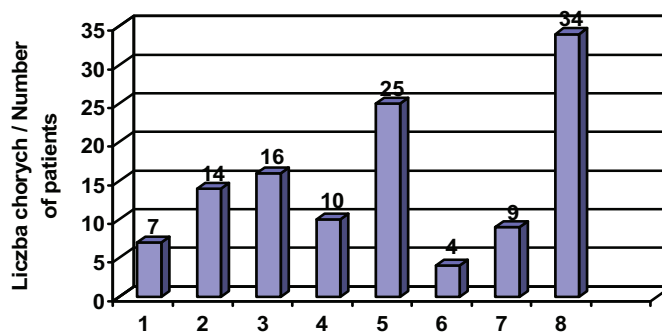
NYCOMED IMAGING S.A., Ireland) lub braku dostępności do wykonania tego typu diagnostyki. Ocena lokalizacji przewodu mlekowego w gruczole piersiowym w badaniu galaktograficznym wykazała, że wśród 164 chorych najczęściej przewód mlekowy znajdował się w części centralnej gruczołu piersiowego (u 60 co stanowi 50,4%) pacjentek. Pozostałe umiejscowienia dotyczyły obszarów: kwadrantów: dolno-wewnętrzny 29 (24,4%), dolno-zewnętrzny 14 (11,8%), górno-zewnętrzny 11 (9,2%) oraz górno-wewnętrzny 5 (4,2%).

U 60 (50,4%) chorych w badaniu galaktograficznym wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe znajdowały się na głębokości 10–19 mm. Na głębokości 20–39 mm rozpoznano WZR u 31 (26,1%) badanych. Spośród całej grupy badanych w galaktografii u 34 (28,6%) zaobserwowano obrazy niejednoznaczne. U 25 (21%) pacjentek uwidoczniło się w badanym przewodzie mlekowym okrężne zwężenie lub rozrost. Brodawczaki pojedyncze i mnogie stwierdzono odpowiednio u 14 (11,8%) i u 16 (13,4%) badanych (ryc. 41).

Tabela 24. Wyniki badania galaktograficznego u pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi (N=119)

Table 24. Characteristics of the pathologic nipple discharge patients in view of the results of galactography (N=119)

Badany parametr / Analyzed parameter	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Lokalizacja przewodu ocenianego w galaktografii według własnej modyfikacji klasyfikacji UICC [197] <i>Localization of the duct according to galactography rated according to author's own modification of UICC classification [197] (N=119)</i>	
Część centralna / Central part	60 (50,4)
Kwadrant górny-wewnętrzny / Upper-inner quadrant	5 (4,2)
Kwadrant dolny-wewnętrzny / Lower-inner quadrant	29 (24,4)
Kwadrant górny-zewnętrzny / Upper-outer quadrant	11 (9,2)
Kwadrant dolny-zewnętrzny / Lower-outer quadrant	14 (11,8)
Oceniana głębokość zmian patologicznych <i>Estimated depth of the pathological lesions (N=119)</i>	
0–9 mm	21 (17,6)
10–19 mm	60 (50,4)
20–39 mm	31 (26,1)
40–59 mm	5 (4,2)
> 60 mm	2 (1,7)



Ryc. 41. Wyniki badania galaktograficznego u pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi (N=119): 1 – norma; 2 – brodawczaki pojedyncze; 3 – brodawczaki mnogie; 4 – amputacja przewodu; 5 – okrężne zwężenie lub rozrost; 6 – duktektazja; 7 – badanie nieudane z przyczyn technicznych; 8 – obraz niejednoznaczny

Fig. 41. Characteristics of the pathological nipple discharge patients in view of the results of galactography (N=119); 1 – normal; 2 – single papilloma; 3 – multiple papilloma; 4 – amputation of a duct; 5 – circular narrowing or hyperplasia; 6 – ductectasia; 7 – no result due to technical difficulties; 8 – ambiguous results

Z grupy 128 pacjentek z PWP u 60 możliwe było porównanie obrazów badania galaktograficznego z wynikami pooperacyjnego badania histopatologicznego (tab. 25). Wśród 26 (43,3%) chorych z widocznymi zmianami patologicznymi uwidocznionymi w galaktografii u 17 (28,3%) badanych potwierdzono ich obecność w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym po zabiegu operacyjnym (wynik prawdziwie dodatni), natomiast u 9 (15%) chorych pooperacyjne badanie histopatologiczne nie potwierdziło obecności zmian patologicznych w przewodach mlekowych (wynik fałszywie dodatni). W grupie 34 (56,7%) chorych z ujemnym wynikiem galaktografii u 24 (40%) badanych stwierdzono w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym zmiany patologiczne w przewodach mlekowych (wynik fałszywie ujemny), zaś u 10 (16,7%) chorych również w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym nie potwierdzono obecności zmian patologicznych w przewodach mlekowych (wynik prawdziwie ujemny).

Na podstawie uzyskanych danych obejmujących wyniki galaktografii weryfikowanej pooperacyjnym badaniem histopatologicznym, obliczono następujące parametry: czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną oraz ujemną wartość predykcyjną dla badania galaktograficznego, które wyniosły odpowiednio: 41,5%, 52,6%, 65,4% oraz 29,4% (tab. 25).

Tabela 25. Ocena czułości, swoistości, PPV, NPV galaktografii w porównaniu z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym

Table 25. Comparison of sensitivity, specificity, PPV and NPV of galactography against results of histopathology

		Wynik badania histopatologicznego / Results of histopathology		Razem / Total
		+	–	
Wynik badania galaktograficznego Result of galactography	+	17 (28,3%)	9 (15%)	26 (43,3%)
	–	24 (40%)	10 (16,7%)	34 (56,7%)
	Razem / Total	41 (68,3%)	19 (31,7%)	60 (100%)

(+) Wynik nieprawidłowy / Pathological data, (–) Wynik prawidłowy / Normal data

Czułość / Sensitivity – 41,5%; Swoistość / Specificity – 52,6%

PPV – 65,4%; NPV – 29,4%

W wyniku przeprowadzonego porównania badania FDS i galaktografii w diagnostyce wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych stwierdzono wyższą czułość i swoistość wziernikowania przewodów mlekowych nad badaniem radiologicznym odpowiednio (68,1% vs. 41,5% i 77,3% vs. 52,6%). Dodatkowo zaobserwowano wyższą dodatnią wartość predykcijną (90,4% vs. 65,4%) oraz wyższą ujemną wartość predykcijną w przypadku FDS w porównaniu z galaktografią odpowiednio (44% vs. 29,4%).

Szczegółowy opis chorej z patologicznym wyciekem z piersi

W celu zobrazowania roli fiberoduktoskopii w diagnostyce PWP przedstawiono w tabeli 26 opis kliniczny chorej (przypadek kliniczny 1).

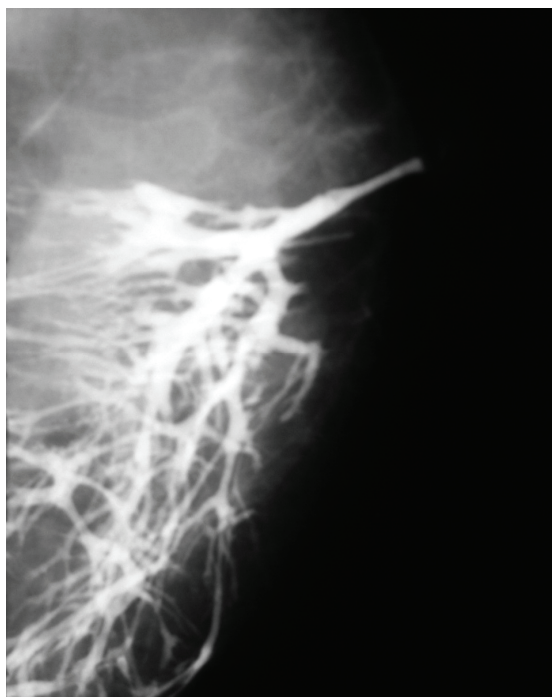
Tabela 26. Opis kliniczny pacjentki z wyciekem z brodawki piersiowej z obecnością prawidłowych przewodów mlekowych (przypadek kliniczny 1)

Table 26. Clinical case of a patient with nipple discharge and normal mammary ducts (clinical case 1)

Pacjentka lat 60 zgłosiła się do Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej GUMed z powodu samoistnego, jednostronnego surowiczego wycieku z piersi prawej trwającego od 5 miesięcy. W badaniu klinicznym, mammograficznym i ultrasonograficznym nie stwierdzono obecności guza piersi. W galaktografii w odległości 22–25 mm od brodawki wykazała obraz niejednoznaczny w postaci zalegania w przewodzie mlekowym gęstej wydzieliny lub obecności rozrostu. Pacjentkę zakwalifikowano do badania FDS. W uwidocznionych w czasie FDS przewodach mlekowych nie stwierdzono obecności zmian patologicznych. W badaniach kontrolnych nie zaobserwowano nawrotu wycieku z brodawki piersiowej.

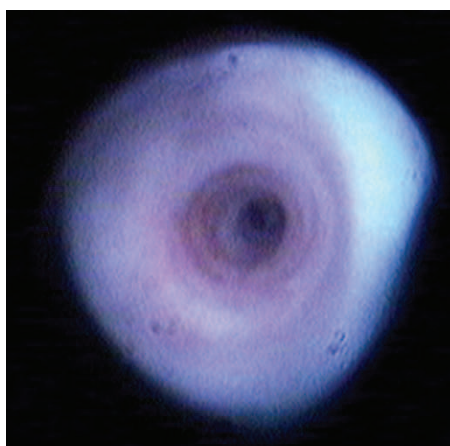
Wniosek. Fiberoduktoskopia w niektórych przypadkach klinicznych pozwala na wykluczenie zmian patologicznych w przewodach mlekowych, a tym samym na odstąpienie od zabiegu operacyjnego.

Dodatkowo zamieszczono zdjęcie z galaktografii (ryc. 42) i obrazy widziane podczas badania FDS (ryc. 43).



Ryc. 42. Obraz galaktograficzny z prawidłowym przewodem mlekowym (przypadek kliniczny 1)

Fig. 42. Galactographic image with normal mammary ducts (clinical case 1)

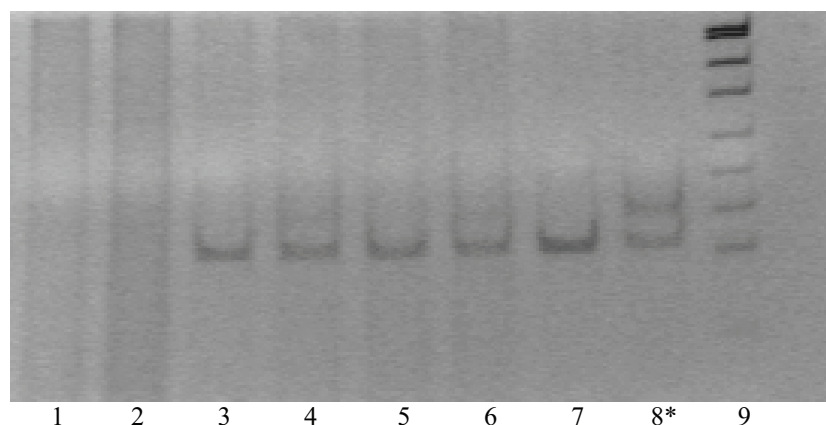


Ryc. 43. Prawidłowy przewód mlekowy w czasie badania fiberoduktoskopowego (przypadek kliniczny 1)

Fig. 43. Normal mammary duct during fiberoptic ductoscopy (clinical case 1)

Próba wykorzystania diagnostycznego płukania przewodów mlekowych z udziałem FDS do oceny obecności mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* – badanie pilotażowe

Po opanowaniu techniki badania FDS u chorych z PWP kolejnym etapem było opracowanie właściwej metody pozyskiwania popłuczyn z przewodów mlekowych wraz z oceną cytologiczną uzyskanego materiału. Diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych przeprowadzono łącznie u 30 chorych z PWP. Rozpoznanie komórek nowotworowych u 2 chorych bez objawów klinicznych, ani podejrzenia raka piersi w badaniach obrazowych jest wynikiem istotnym dla tej grupy pacjentów. Szczegółowy opis chorych z rozpoznaniem RP na podstawie FDS z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych przedstawia ryc. 50. W pozostałej grupie chorych u 10 chorych z PWP uzyskano prawidłowe komórki nabłonkowe, u 1 badanej stwierdzono atypię niewielkiego stopnia oraz u 16 odnotowano atypię średniego stopnia.



Ścieżka <i>Lane</i>	Pacjent <i>Case (initials)</i>	Izolacja DNA <i>DNA isolation</i>	Mutacja w kodonie 12 genu <i>KRAS</i> <i>KRAS codon 12</i> <i>mutational analysis</i>
1	C.S.	Nieudana / <i>Unsuccessful</i>	–
2	D.K.	Nieudana / <i>Unsuccessful</i>	–
3	L.M.	Udana / <i>Successful</i>	Brak mutacji / <i>No mutation</i>
4	D.S.	Udana / <i>Successful</i>	Brak mutacji / <i>No mutation</i>
5	M.G.	Udana / <i>Successful</i>	Brak mutacji / <i>No mutation</i>
6	B.B.	Udana / <i>Successful</i>	Brak mutacji / <i>No mutation</i>
7	H.A.	Udana / <i>Successful</i>	Brak mutacji / <i>No mutation</i>
8	–	Kontrola pozytywna / <i>Positive control</i>	Mutacja / <i>Mutation</i>
9	Marker masowy M1 / <i>Size marker</i>	–	–

Ryc. 44. Przykładowy rozdział elektroforetyczny fragmentów kodonu 12 genu *KRAS*

Fig. 44. An example of an electrophoresis gel showing results of *KRAS* codon 12 mutational analysis

Uzyskiwanie wysokiego odsetka komórek prawidłowych lub komórek z atypią średniego stopnia w popłuczynach z przewodów mlekowych przyczyniło się do przeprowadzenia pierwszego w świecie badania pilotażowego na obecność mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w komórkach uzyskiwanych z połączyn z przewodów mlekowych u pacjentek z PWP. Badanie dotyczyło 16 pacjentek z PWP. W powyższej grupie chorych materiał z diagnostycznego płukania przewodów mlekowych pobierano do dwóch pojemników, z których w jednym wykonywano badanie cytologiczne, a w drugim oceniano obecność mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*. Przeprowadzenie badania na obecność mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* było możliwe u 9 pacjentek, ponieważ u pozostałych 7 uzyskane popłuczyny nie zawierały komórek nabłonkowych. W grupie 9 pacjentek nie stwierdzono w żadnej obecności mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*. Przykładowy rozdział elektroforetyczny fragmentów kodonu 12 genu *KRAS* dla 7 pacjentek przedstawiono na rycinie 44. Dodatkowo wykonano badanie kontrolne testu ceniąjącego obecność mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w postaci kontroli pozytywnej oraz badanie markera masowego.

4.2.3. Chore z wymuszonym wyciekaniem z piersi

U 36 chorych z wyciekaniem wymuszonym z rozpoznany rakiem piersi badanie fiberoendoskopowe wykonano w celu oceny charakteru i liczby wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w okolicy guza, jako przygotowanie do zastosowania tej metody do określenia zakresu wycięcia miejscowego guza piersi w zabiegach oszczędzających. Dodatkowo podjęto pierwsze kroki w zakresie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych w tej grupie chorych.

Średnia wieku pacjentek z rakiem piersi wynosiła 48 lat, a mediana 48,7 lat (przedział wieku: 24–67 lat). U 17 (47,2%) chorych stwierdzono I stopień zaawansowania klinicznego według cTNM–UICC, natomiast u 19 (52,8%) II stopień. W ocenie pooperacyjnej zweryfikowano stopnie zaawansowania i u 18 (50%) pacjentek stwierdzono I stopień zaawansowania patologicznego według pTNM–UICC, natomiast u 16 (42,8%) II stopień oraz u 2 (7,2%) III stopień (ryc. 45). Każda z chorych miała wykonywane badanie mammograficzne i ultrasonograficzne. W mammografii u 28 (77,8%) chorych stwierdzono zmiany o wysokim prawdopodobieństwie złośliwości (BIRADS 5), a u 26 (72,2%) w ultrasonografii opisywano obecność guzów podejrzanych o proces nowotworowy złośliwy. U jednej chorej z BIRADS 0 podjęto decyzję o wykonaniu mastektomii z uwagi na rozpoznanie raka piersi w biopsji cienkoigłowej oraz stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym guza o wysokim stopniu złośliwości. Szczegółową charakterystykę kliniczno-patologiczną chorych na raka piersi przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 27. Charakterystyka kliniczno-patologiczna pacjentek z wyciekami wymuszonym (rak piersi), u których wykonano fiberoendoskopię (N=36)

Table 27. Clinical and pathological characteristics of patients with forced discharge (breast cancer) who underwent fiberoendoscopy (N=36)

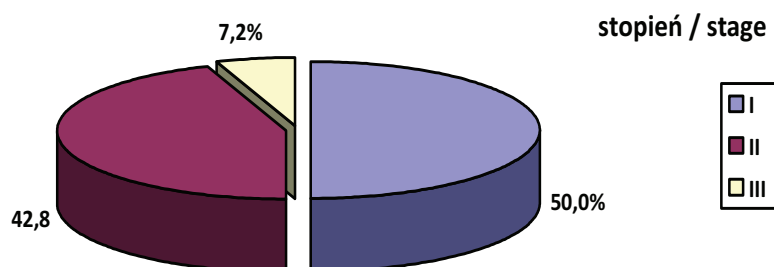
Charakterystyka kliniczna / <i>Clinical parameter</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Guz w badaniu przedmiotowym / <i>Tumor on palpation</i>	
Niewyczuwalny / <i>Absent</i>	6 (83,3)
Wyczuwalny / <i>Palpable</i>	30 (16,7)
Kliniczna klasyfikacja cechy T / <i>Clinical classification T category</i>	
cT1	26 (72,3)
cT2	9 (25)
cT3	1 (2,7)
Kliniczna klasyfikacja cechy N / <i>Clinical classification N category</i>	
cN0	24 (66,7)
cN1	12 (33,3)
Stopień zaawansowania klinicznego wg cTNM – UICC <i>Stage according cTNM – UICC [196]</i>	
I	17 (47,2)
II	19 (52,8)
Klasyfikacja patologiczna cechy T / <i>Pathological classification T category</i>	
pT1	18 (50)
pT2	17 (47,2)
pT3	1 (2,8)
Klasyfikacja patologiczna cechy N / <i>Pathological classification N category</i>	
pN0	21 (58,3)
pN1	10 (27,8)
pN2	5 (13,9)
Badanie MM (BIRADS) / <i>Mammography (BIRADS)</i>	
0	1 (2,8)
1	3 (8,3)
2	3 (8,3)
3	0 (0)
4	1 (2,8)
5	28 (77,8)

BIRADS – *Breast Imaging Reporting and Data System* / system oceny i gromadzenia badań mammograficznych wg American College of Radiology

MM – Mammografia / *Mammography*

cTNM UICC – Stopień zaawansowania klinicznego wg cTNM – UICC [197] / *Stage according cTNM – UICC [197]*

pTNM UICC – Stopień zaawansowania patologicznego wg pTNM – UICC [197] / *Stage according pTNM – UICC [197]*



Ryc. 45. Stopień zaawansowania patologicznego pacjentek z rakiem piersi wg pTNM–UICC (N=36)

Fig. 45. Distribution of pathological stages of breast cancer according to pTNM–UICC classification (N=36)

Tabela 28. Ogólne wyniki badania fiberoendoskopowego chorych z wyciekim wymuszonym (rak piersi) (N=36)

Table 28. General results of fiberoptic ductoscopy in patients with forced discharge (breast cancer) (N=36)

Badany parametr / Analyzed parameter	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Zastosowane znieczulenie / Anesthesia	
Ogólne / General	36
Lokalizacja przewodu ocenianego w FDS według własnej modyfikacji klasyfikacji UICC [197] Localization of the duct according FDS rated according to author's own modification of UICC classification [197] (N=36)	
Część centralna / Central part	0 (0)
Kwadrant górny-wewnętrzny / Upper-inner quadrant	1 (2,8)
Kwadrant dolny-wewnętrzny / Lower-inner quadrant	5 (13,9)
Kwadrant górny-zewnętrzny / Upper-outer quadrant	28 (77,7)
Kwadrant dolny-zewnętrzny / Lower-outer quadrant	2 (5,6)
Kaniulacja / Cannulation (N=36)	
Udana / Successful	25 (77,7)
Nieudana / Unsuccessful	11 (22,3)
Ilość badanych przewodów / Number of analyzed ducts (N=25)	
1 przewód / duct	21 (84)
2 przewody / ducts	2 (8)
3 przewody / ducts	1 (4)
5 przewodów / ducts	1 (4)

Tabela 29. Szczegółowe wyniki badania fiberoduktoskopowego u pacjentek z wyciekami wymuszonym (rak piersi) (N=36)

Table 29. Detailed results of fiberoptic ductoscopy in patients with forced discharge (breast cancer) (N=36)

Badany parametr / Analyzed parameter	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Maksymalna głębokość do jakiej wprowadzono fiberoduktoskop <i>Maximal depth reached by the fiberoptic ductoscopy (N=25)</i>	
0 – 9 mm	0 (0)
10 – 19 mm	11 (46,5)
20 – 39 mm	6 (23,2)
40 – 59 mm	2 (6,6)
> 60 mm	6 (23,7)
Głębokość na jakiej uwidoczniło się zmiany <i>Depth on which a lesion was localized (N=10)</i>	
0 – 9 mm	2 (18,2)
10 – 19 mm	1 (9,1)
20 – 39 mm	6 (63,6)
40 – 59 mm	1 (9,1)
> 60 mm	0 (0)
Liczba uwidoczniło się zmian w przewodzie <i>Number of lesions found in the duct (N=10)</i>	
Pojedyncza / Single	8 (80)
Mnoga / Multiple	2 (20)
Oceniony charakter zmiany w FDS * / Results: FDS (N=25)	
Norma / Normal	15 (60)
Brodawczak pojedynczy / Single papilloma	0 (0)
Brodawczaki mnogie / Multiple papilloma	0 (0)
Amputacja przewodu / Amputation of a duct	3 (12)
Okrężne zwężenie lub rozrost / Circular narrowing or hyperplasia	4 (16)
Duktektazja / Ductectasia	0 (0)
Obraz niejednoznaczny (zaczerwienienie plamki czerwone) <i>Ambiguous results (reddening, red spots)</i>	3 (12)
Mikrozwapnienia / Microcalcifications	0 (0)

* Zmodyfikowana klasyfikacja wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych z 2002 roku zaproponowana przez JAMD [104, 105]

Modified classification of the intraductal proliferative lesions proposed by JAMD in 2002 [104, 105]

U wszystkich chorych z rakiem piersi zastosowano znieczulenie ogólne. Lokalizacja badanych ujść przewodów mlekowych u tych chorych związana była z położeniem guza piersi i najczęściej dotyczyła kwadrantu górno-zewnętrznego – 28 (77,7%) chorych. Pozostałe ujścia przewodów mlekowych zlokalizowane były w okolicy kwadrantu dolno-wewnętrznego u 5 (13,9%) pacjentek, w okolicy kwadrantu dolno-zewnętrznego u 2 (5,6%) chorych, a najrzadziej w kwadrancie górno-wewnętrznym – 1 (2,8%) pacjentka. W całej grupie chorych z rakiem piersi kaniulacja ujścia zewnętrznego przewodu mle-

kowego powiodła się u 25 (77,7%) badanych, natomiast u 11 (22,3%) nie wykonano FDS z powodu braku możliwości uzyskania wycieku wymuszonego, a tym samym prawidłowego wprowadzenia fiberoduktoskopu do ujścia zewnętrznego przewodu mlekowego. Ocena liczby badanych przewodów u pacjentek z rakiem piersi wykazała, że najczęściej badano 1 przewód mlekowy, a najrzadziej zbadano 3 i 5 przewodów mlekowych (tab. 28).

W czasie FDS oceniano maksymalną głębokość wprowadzenia fiberoduktoskopu u chorych z RP. Fiberoduktoskop wprowadzano na głębokość w zakresie 10–19 mm u 11 (46,5%) chorych, a na głębokość przekraczającą 60 mm u 6 (23,7%) badanych. Zmiany patologiczne w przewodach mlekowych u pacjentek z rakiem piersi znajdowały się w zakresie głębokości 20–39 mm u 6 (63,6%) chorych. U 8 (80%) badanych fiberoduktoskopowo stwierdzono pojedyncze zmiany patologiczne, natomiast mnogie u 2 (20%). Prawidłowe, wolne od cech patologii przewody mlekowe stwierdzono u 15 (60%) pacjentek z tej grupy chorych. Wśród wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych u: 3 (12%) chorych rozpoznano amputację przewodu mlekowego, a u 4 (16%) okrężne zwężenie, a u 3 (12%) pacjentek stwierdzono obraz niejednoznaczny (tab. 29).

W tabeli 30 przedstawiono opis kliniczny pacjentki z rakiem piersi – uwzględniono: dane z wywiadu i badania fizykalnego oraz wyniki badań obrazowych z galaktografii, ultrasonografii oraz mammografii. Dodatkowo przedstawiono zdjęcie z galaktografii na rycinie 46 oraz obraz wnętrza przewodu mlekowego ze zmianą patologiczną u tej chorej na rycinie 47.

Tabela 30. Opis kliniczny pacjentki z rakiem piersi i wymuszonym wyciekem z brodawki piersiowej (przypadek kliniczny 2)

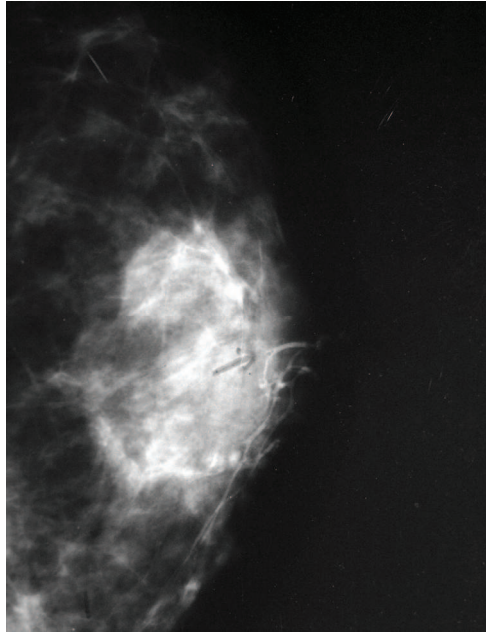
Table 30. Clinical case of a patient with breast cancer and pathological nipple discharge (clinical case 2)

Pacjentka 63 lat zgłosiła się do kliniki z powodu wymuszonego, jednostronnego krwistego wycieku z brodawki piersiowej po stronie prawej, trwającego od 3 miesięcy. Wyciek dotyczył jednego z przewodów położonego w centralnej części brodawki.

W badaniu fizykalnym nie stwierdzano obecności guza. W badaniu mammograficznym odnotowano obraz prawidłowy (BIRADS 0). W wykonanym dodatkowo badaniu galaktograficznym rozpoznano rozrost rozpoczynający się od głębokości 7 mm od podstawy brodawki, położony w części centralnej. W ultrasonografii stwierdzano guz wielkości 10 mm o nierównych granicach. W BAC stwierdzono pojedyncze komórki nowotworowe. Pacjentkę zakwalifikowano do badania FDS. W fiberoduktoskopii stwierdzono prawie całkowite zamknięcie światła przewodu mlekowego. W wycinku pobranym w czasie FDS stwierdzono obecność prawidłowych komórek, bez cech atypii. Chorą zakwalifikowano do zabiegu w znieczuleniu miejscowym polegającym na wycięciu przewodu mlekowego położonego w części centralnej brodawki piersiowej, po uprzednim wprowadzeniu szwu markującego do przewodu.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano raka przewodowego z ogniskiem mikroinwazji. Na proponowane leczenie oszczędzające pacjentka nie wyraziła zgody. Wykonano mastektomię. Przebieg gojenia w okresie pooperacyjnym niepowikłany.

Wniosek: Rozpoznanie amputacji przewodu mlekowego w czasie fiberoduktoskopii może sugerować rozrost złośliwy.



Ryc. 46. Obraz galaktograficzny z rozrostem w przewodzie mlekowym w pobliżu ujścia przewodu na brodawce (przypadek kliniczny 2)

Fig. 46. Galactographic image with intraductal hyperplasia located near to the duct orifices on the nipple (clinical case 2)



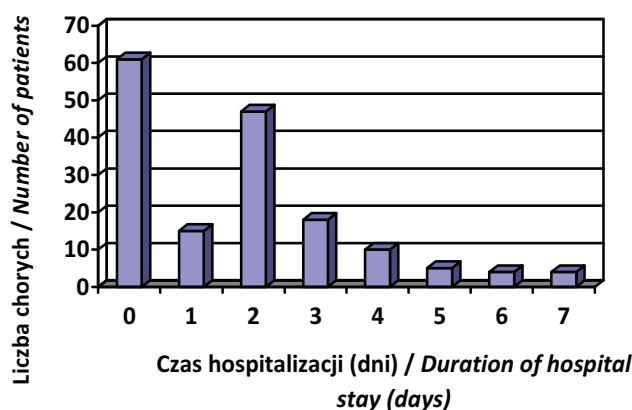
Ryc. 47. Obraz fiberoduktoskopowy z całkowitym zamknięciem przewodu mlekowego przez rozrost (przypadek kliniczny 2) (Hist.–DCIS)

Fig. 47. Fiberoductoscopic image of complete occlusion of a duct by a proliferative lesion (clinical case 2) (Hist.–DCIS)

4.3. Wykorzystanie fiberoduktoskopii podczas leczenia chorób piersi

4.3.1. Czas hospitalizacji i typy operacji u chorych badanych fiberoduktoskopowo

Wśród 164 chorych zakwalifikowanych do FDS z wyciekem patologicznym i bez wycieku patologicznego (wyciek wymuszony) leczenie chirurgiczne przeprowadzono u 108 (65,8%) badanych. Z całej grupy 128 chorych z patologicznym wyciekem z piersi u 123 w czasie badania FDS oceniano obecność wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych i ich charakter. Ostatecznie do operacji zakwalifikowano 72 (58,5%) pacjentek z PWP. Wykonanie zabiegu mastektomii u 36 (21,9%) pacjentek z rakiem piersi było zaplanowane w dniu przyjęcia do kliniki, a wykonywane badanie FDS w tej grupie chorych miało na celu określenie charakteru zmian patologicznych w przewodach mlekowych, ocenę położenia badanego przewodu mlekowego w stosunku do guza oraz wykonanie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych.



Ryc. 48. Zależność pomiędzy liczbą pacjentów badanych FDS, a czasem pobytu szpitalnego (N=164)

Fig. 48. Duration of hospital stay of the patients undergoing fiberoptic ductoscopy (N=164)

U większości ze 164 pacjentek poddanych badaniu FDS czas hospitalizacji ograniczony był do hospitalizacji jednodniowej, w czasie której wykonywano diagnostykę wraz z kwalifikacją do zabiegu operacyjnego w postaci wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego lub kilku przewodów mlekowych. Pobyt szpitalny przekraczający 24 godziny dotyczył pacjentek poddanych zabiegom kwadrantektomii lub mastektomii (ryc. 48).

Analiza czasu hospitalizacji wykazała, że w badanej grupie średni czas pobytu w szpitalu wynosił 1,87 dni, z medianą wynoszącą 2 dni (zakres czasu hospitalizacji: 0–8 dni). W grupie pacjentek po mastektomii średni czas pobytu wynosił 1,75, mediana 1,9 dni (zakres czasu hospitalizacji: 0 – 8 dni, natomiast u pacjentek z PWP średni czas pobytu szpitalnego wynosił 1,2 dni, a mediana 1,3 dni (zakres pobytu szpitalnego: 0–3 dni) Zastosowanie badania FDS w diagnostyce i leczeniu pacjentek z PWP przyczyniło

się do zwiększenia odsetka chorych, których hospitalizowano w trybie pobytu jednodziennego (ryc. 48).

Rodzaje wykonanych zabiegów wśród chorych z PWP zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego na podstawie FDS oraz chorych z RP przedstawia tabela 31.

Tabela 31. Typy operacji u pacjentek z wyciekami patologicznymi i wymuszonym (rak piersi), u których wykonano badanie fiberoendoskopowe (N=108)

Table 31. Type of surgery of patients with pathological nipple discharge and forced discharge (breast cancer) (N=108)

Typ operacji / Type of surgery	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Wycięcie pojedynczego przewodu / Microductectomy*	25 (23,1)
Wycięcie kilku przewodów / Resection of ducts**	45 (41,7)
Kwadrantektomia / Quadrantectomy	2 (1,9)
Mastektomia / Mastectomy	36 (33,3)

* – u jednej chorej po zabiegu rozpoznano raka piersi, wykonano zabieg oszczędzający pierś (BCT)

** – u jednej chorej po zabiegu rozpoznano raka piersi, wykonano zabieg mastektomii

W grupie chorych z wyciekami patologicznymi z piersi badanych uprzednio w FDS w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym prawidłowe przewody mlekowe rozpoznano u 18 (16,7%) chorych, brodawczaki pojedyncze u 23 (21,5%) pacjentek, a brodawczaki mnogie u 23 (21,5%) chorych. Raki przedinwazyjne DCIS/LCIS rozpoznano w 2 (1,9%) przypadkach z PWP. W 6 (5,6%) przypadkach u pacjentek operowanych z powodu PWP rozpoznano duktektazję. Wśród chorych z wyciekami wymuszonymi rozpoznano w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym u 1 (0,9%) chorej raka przedinwazyjnego DCIS, a u 35 (42,4%) operowanych inwazyjne raki piersi (tab. 32).

Tabela 32. Wyniki badania histopatologicznego po leczeniu chirurgicznym chorych z wyciekami patologicznymi i wymuszonym (rak piersi), u których wykonano badanie fiberoendoskopowe (N=108)

Table 32. Results of histopathology after surgical treatment of patients with pathological nipple discharge and forced discharge (breast cancer) who underwent fiberoptic ductoscopy (N=108)

Wyniki badania histopatologicznego / Histopathology	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Obraz prawidłowy / Normal tissue	18 (16,7)
Brodawczak / Papilloma	23 (21,5)
Brodawczaki mnogie / Multiple papillomas	23 (21,5)
DCIS/LCIS / Ductal Carcinoma In Situ / Lobular Carcinoma In Situ	3 (2,8)
Inwazyjny rak piersi / Carcinoma invasivum	35 (32,4)
Duktektazja / Ductectasia	6 (5,1)

W grupie 108 pacjentek operowanych z powodu PWP oraz raka piersi u 7 (6,5%) doszło do pooperacyjnych powikłań infekcyjnych (tab. 33). U 4 (3,7%) pacjentek po zabiegu wycięcia przewodów mlekowych infekcje przebiegały łagodnie w postaci zaczerwienienia rany pooperacyjnej oraz niewielkiej bolesności. Opisywane objawy ustąpiły po kilkudniowej antybiotykoterapii. U 3 (2,8%) pacjentek po mastektomii stwierdzono w okresie pooperacyjnym cechy infekcji rany pooperacyjnej w postaci zaczerwienienia, podwyższenia temperatury ciała oraz nacieku zapalnego, wymagające interwencji chirurgicznej w postaci drenażu rany i kilkudniowej antybiotykoterapii.

Tabela 33. Powikłania po leczeniu chirurgicznym u pacjentek leczonych z powodu wycieku patologicznego i wycieku wymuszonego (rak piersi) (N=108)

Table 33. Results of surgical treatment of patients with pathological nipple discharge and forced discharge (breast cancer) (N=108)

Powikłania po zabiegu / <i>Complications</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
Bez powikłań / <i>None</i>	101 (93,5)
Infekcja / <i>Infection</i>	7 (6,5)

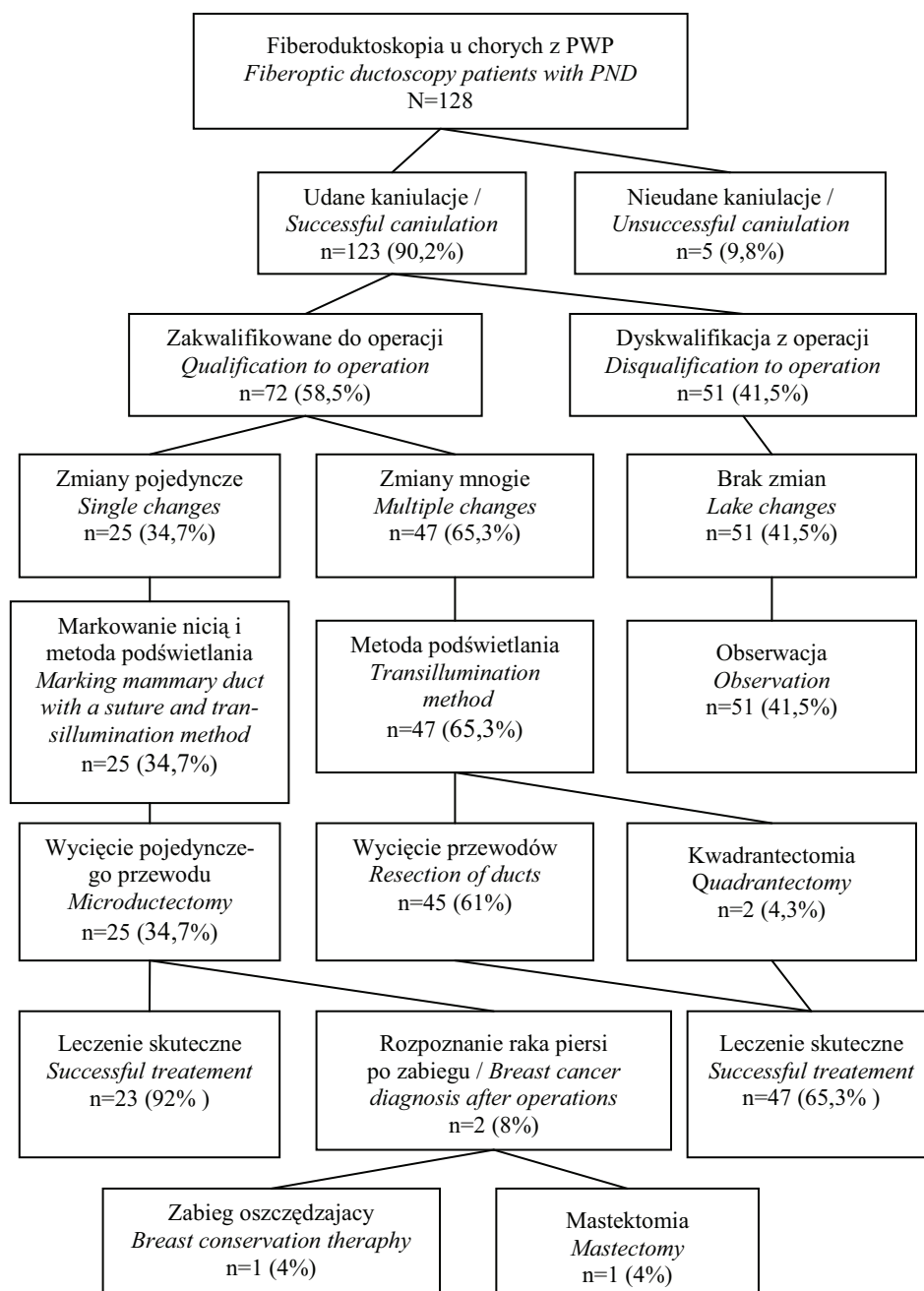
Na podstawie przeprowadzonych badań kontrolnych u 108 chorych operowanych z powodu PWP i wycieku wymuszonego z RP u wszystkich chorych osiągnięto bardzo dobry efekt kosmetyczny oraz nie zaobserwowano występowania późnych dolegliwości bólowych. Jedynie u 2 chorych po zabiegach mikroduktektomii po 3 miesiącach obserwacji stwierdzono nawrót wycieku z brodawki piersiowej. Chore ponownie zakwalifikowano do fiberoendoskopii, w czasie której oznaczono podejrzany przewód mlekowy, a następnie wykonano kolejny zabieg mikroduktektomii, po którym objawy ustąpiły.

4.3.2. Chore z patologicznym wyciekem z piersi

Wśród 123 pacjentek po udanej kaniulacji przewodu mlekowego z wyciekami patologicznymi 72 (58,5%) chore zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. Pozostałe 51 (41,5%) pacjentek zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego proponując dalszą obserwację kliniczną w ramach Przychodni Przyklinicznej (ryc. 49).

Do zabiegu kwalifikowano chore, u których w badaniu FDS stwierdzano obecność wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. W czasie FDS oznaczano głębokość zmiany patologicznej, markowano nicią badany przewód mlekowy oraz stosowano metodę podświetlania gruczołu piersiowego. Dodatkowo analizowano dane z wywiadu oraz wynik badania galaktograficznego. Wśród grupy pacjentek zakwalifikowanych do operacji na podstawie FDS pojedyncze wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe rozpoznano u 25 (34,7%) chorych, u których zastosowano markowanie nicią wraz z metodą podświetlania w celu ułatwienia wykonania zabiegu mikroduktektomii.

U pozostałych 47 (65,3%) badanych rozpoznano mnogie wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe, wśród których a u 45 (61%) wykonano operację wycięcia kilku przewodów mlekowych, a tylko u 2 (4,3%) chorych przeprowadzono zabieg kwadrantektomii z powodu obecności mnogich zmian rozrostowych (tab. 34).



Ryc. 49. Znaczenie fiberoduktoskopii w leczeniu chirurgicznym chorych z patologicznym wycieku z piersi (N=72)

Fig. 49. Assessment of fiberoptic ductoscopy in surgical treatment patients with pathological nipple discharge (N=72)

Spośród 72 chorych operowanych z powodu PWP u 64 (88,9%) zastosowano znieczulenie miejscowe, a u pozostałych 8 (11,1%) znieczulenie ogólne. Związane to było z brakiem zgody na znieczulenie miejscowe lub z powodu zakwalifikowania chorych do kwadrantektomii.

Tabela 34. Rodzaje wykonywanych zabiegów chirurgicznych u pacjentek z wyciekami patologicznymi z piersi, u których wykonano fiberoptyczną duktoskopię (N=72)

Table 34. Types of surgery in patients undergoing fiberoptic ductoscopy procedure with pathological nipple discharge (N=72)

Typ operacji / Type of surgery	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Wycięcie pojedynczego przewodu / Microductectomy *,**	25 (19)
Wycięcie przewodów / Resection of ducts	45 (46,1)
Kwadrantektomia / Quadrantectomy	2 (1,6)

* u jednej chorej po zabiegu rozpoznano raka piersi, u pacjentki tej wykonano zabieg oszczędzający pierś (BCT)

** u jednej chorej po zabiegu rozpoznano raka piersi, u pacjentki tej wykonano zabieg mastektomii

Zestawienie wyników badania histopatologicznego u chorych z patologicznym wyciekami z piersi, u których wykonano zabiegi wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego, wycięcia kilku przewodów mlekowych oraz zabiegi kwadrantektomii przedstawia tabela 35. Spośród 72 chorych z PWP leczonych chirurgicznie w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym obraz prawidłowy odnotowano u 19 (26,4%) operowanych, brodawczaki pojedyncze u 22 (30,6%) i brodawczaki mnogie odpowiednio po 23 (31,9%). U pozostałych operowanych w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym duktektazję rozpoznano u 6 (8,3%), a wczesne raki *in situ* u 2 (2,8%) pacjentek.

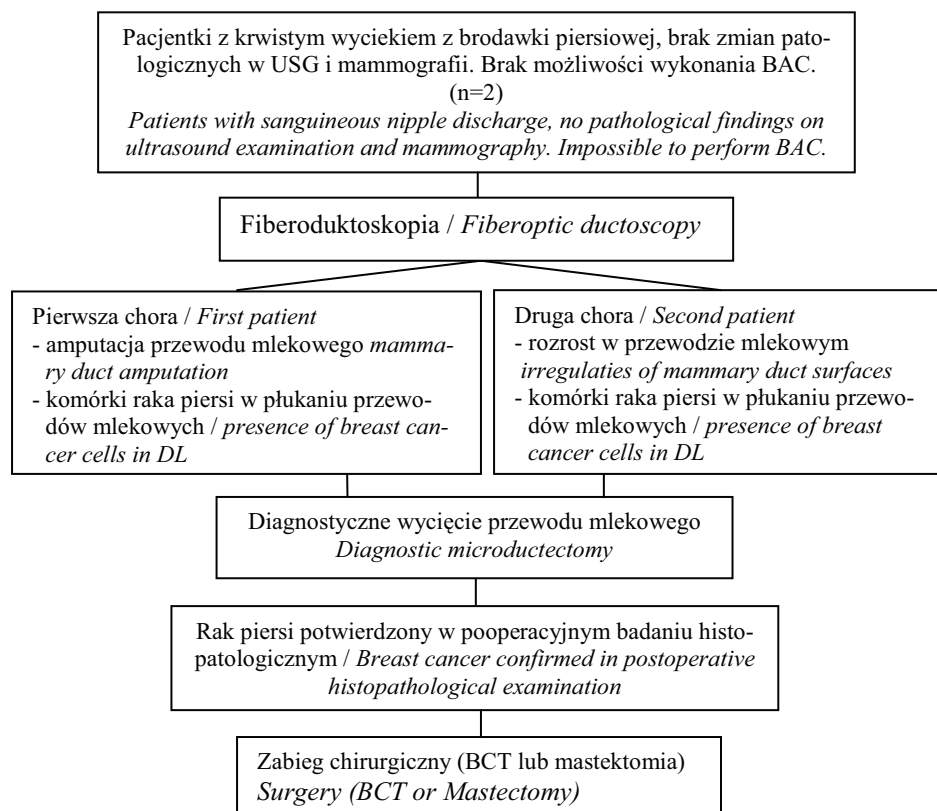
Tabela 35. Zestawienie wyników badania histopatologicznego u pacjentek leczonych z powodu patologicznego wycieku z piersi (N=72)

Table 35. Histopathological diagnosis in patients with pathological nipple discharge after surgical treatment (N=72)

Wyniki badania histopatologicznego po zabiegu Histopathology	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Obraz prawidłowy / Normal tissue	19 (26,4)
Brodawczak pojedynczy / Single papilloma	22 (30,6)
Brodawczaki mnogie / Multiple papillomas	23 (31,9)
DCIS / LCIS / Ductal Carcinoma In Situ / Lobular Carcinoma In Situ	2 (2,8)
Duktektazja / Ductectasia	6 (8,3)

Szczegółowy opis dwóch chorych z patologicznym wyciekaniem z piersi

U 2 chorych z PWP z wyciekaniem krwistym z piersi dodatkowo wykonane diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych pozwoliło na rozpoznanie raka piersi. Uzyskanie w popłuczynach z przewodów mlekowych komórek raka piersi miało wpływ na podjęcie decyzji o dalszym leczeniu operacyjnym. U obu chorych wykonano diagnostyczne wycięcie markowanych przewodów mlekowych. W obu przypadkach rozpoznano histopatologicznie raka piersi. Obie chore zakwalifikowano do radykalnego leczenia chirurgicznego. U jednej chorej wykonano zabieg oszczędzający, a u drugiej chorej zabieg mastektomii jak przedstawiono na rycinie 50.



Ryc. 50. Wykorzystanie fiberoduktoskopii i płukania przewodów mlekowych do diagnozowania chorych z krwistym wyciekaniem z brodawki piersiowej, u których stwierdzono raka piersi

Fig. 50. Assessment of fiberoptic ductoscopy and ductal lavage in treatment patients with sanguineous nipple discharge with breast cancer; DL – Ductal lavage / diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych

Szczegółowe dane z wywiadu, wykonanych badań obrazowych oraz przebieg leczenia chirurgicznego u pierwszej chorej opisano w tabeli 36, a obrazy z galaktografii oraz fiberoduktoskopii przedstawiono na rycinach 51 i 52.

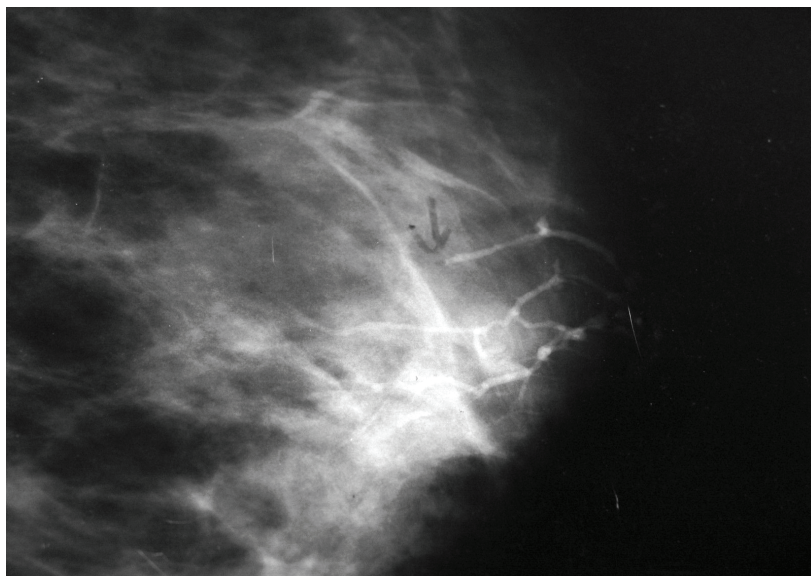
Tabela 36. Opis kliniczny chorej pierwszej, u której stwierdzono obecność rozrostu w przewodzie mlekowym, zakwalifikowanego do wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego (mikroduktektomii), a następnie do zabiegu oszczędzającego pierś

Table 36. Clinical case of a patients with proliferative lesion in mammary duct qualified for microductectomy, than for breast conservation therapy

Pacjentka lat 54 zgłosiła się do kliniki z powodu samoistnego, jednostronnego krwistego wycieku z piersi prawej trwającego od ponad roku.

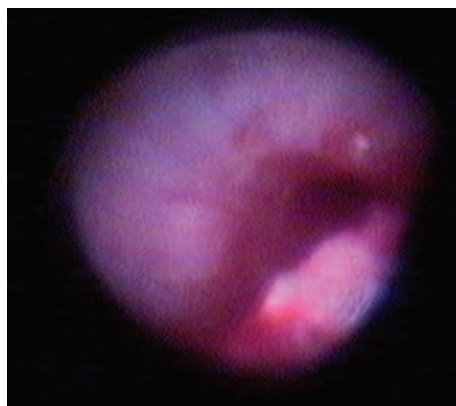
Nie stwierdzono obecności guza w badaniu klinicznym, mammografii, ani w ultrasonografii. W badaniu cytologicznym wydzieliny z brodawki piersiowej stwierdzono jedynie obecność makrofagów i pojedynczych erytrocytów. W badaniu galaktograficznym rozpoznano rozrost. Pacjentkę zakwalifikowano do FDS. W przebiegu badania stwierdzono rozrost w badanym przewodzie mlekowym na głębokości 3–4 cm. Pacjentkę zakwalifikowano do mikroduktektomii. Dodatkowo wykonano diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych, w którym stwierdzono obecność komórek nowotworowych. Do przewodu mlekowego przed zabiegiem wprowadzono markujący szew. Przebieg gojenia rany był niepowikłany. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono raka piersi. Chorą ponownie zakwalifikowano do zabiegu radykalnego – zabieg oszczędzający pierś. W badaniach kontrolnych przeprowadzonych po 7 dniach i po 6 miesiącach od zabiegu zaobserwowano niepowikłany przebieg gojenia rany.

Wniosek: Fiberoduktoskopia w skojarzeniu z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych umożliwiła rozpoznanie raka piersi u chorej z wyciekem krwistym oraz wdrożenie radykalnego leczenia chirurgicznego.



Ryc. 51. Obraz galaktograficzny z pojedynczym ubytkiem wypełnienia sugerujący rozrost wewnątrzprzewodowy (przypadek kliniczny 3)

Fig. 51. Galactographical image with single filling defect suggestive of a proliferative intraductal lesion (clinical case 3)



Ryc. 52. Fiberoduktoskopowy obraz rozrostu w przewodzie mlekowym na godzinie 4 pod postacią nieregularnej ściany przewodu mlekowego (przypadek kliniczny 3) (Hist. – rak piersi)

Fig. 52. Fiberoductoscopy image with proliferative lesion in the duct in the lower right sector (clinical case 3) (Hist. – breast cancer)

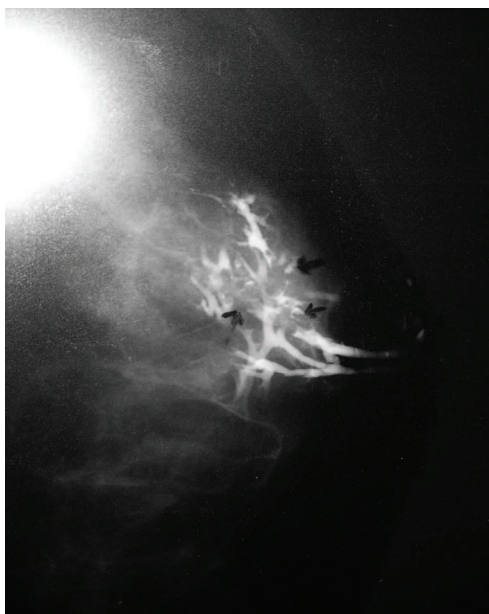
W tabeli 37 zaprezentowano opis przypadku klinicznego drugiej chorej z krwistym wyciekami z brodawki piersiowej. Na rycinie 53 przedstawiono obraz galaktograficzny licznych ubytków wypełnienia sugerujących obecność mnogich rozrostów wewnątrzprzewodowych w piersi. W badaniu FDS przed zabiegiem operacyjnym zaobserwowano amputację przewodu mlekowego sugerującego zmianę złośliwą (ryc. 54).

Tabela 37. Opis kliniczny drugiej chorej, u której stwierdzono obecność amputacji w przewodzie mlekowym, zakwalifikowanego do wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego (mikroductektomii), a następnie do zabiegu mastektomii (przypadek kliniczny 4)

Table 37. Clinical case of a patient with an amputation in mammary duct qualified for microductectomy, then for mastectomy (clinical case 4)

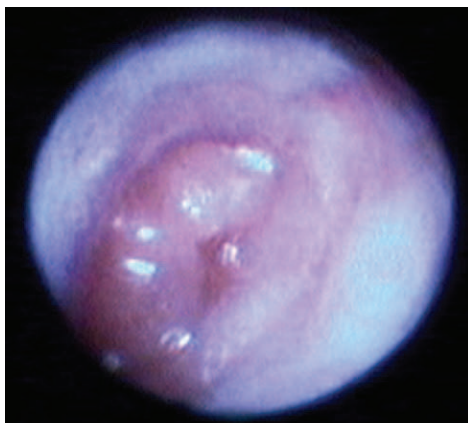
Pacjentka lat 49 zgłosiła się do kliniki z powodu samoistnego, jednostronnego i krwistego wycieku z piersi lewej trwającego 3 miesiące. Nie stwierdzono obecności guza w badaniu klinicznym. W mammografii oraz w ultrasonografii stwierdzono obecność pojedynczych torbieli wielkości do 10 mm. W badaniu galaktograficznym rozpoznano liczne ubytki wypełnienia. Pacjentkę zakwalifikowano do FDS. Stwierdzono obecność licznych rozrostów na głębokości od 3 cm. Zmiany obejmowały ½ przekroju światła przewodów mlekowych. Wykonano płukanie przewodów mlekowych, w którym stwierdzono obecność komórek nowotworowych. Pacjentkę zakwalifikowano do wycięcia kilku przewodów mlekowych w znieczuleniu miejscowym. Przebieg gojenia pooperacyjnego niepowikłany. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność raka piersi. Chorą zakwalifikowano do zabiegu mastektomii, z uwagi na brak zgody chorej na leczenie oszczędzające. Przebieg gojenia po mastektomii niepowikłany. W badaniach kontrolnych po upływie u 7 dni i 6 miesięcy nie stwierdzono żadnych dolegliwości.

Wniosek: Fiberoduktoskopia w skojarzeniu z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych umożliwiła rozpoznanie raka piersi u chorej z wyciekami krwistymi oraz wdrożenie radykalnego leczenia chirurgicznego.



Ryc. 53. Obraz galaktograficzny licznych ubytków wypełnienia sugerujących obecność mnogich rozrostów wewnątrzprzewodowych piersi (przypadek kliniczny 4)

Fig. 53. Galactographical image with multiple filling defects suggestive of a presence of multiple proliferative intraductal lesions (clinical case 4)



Ryc. 54. Obraz fiberoduktoskopowy amputacji przewodu mlekowego na godzinie 7 pod postacią nieregularnej ściany przewodu mlekowego (przypadek kliniczny 4) (Hist. – rak piersi)

Fig. 54. Fiberoductoscopic image of a amputation in mammary duct in the lower left sector (clinical case 4) (Hist. – breast cancer)

4.3.3. Chore z wymuszonym wyciekami z piersi

U 36 chorych z wyciekami wymuszonym z rozpoznaniem rakiem piersi w celu określenia charakteru i liczby zmian w przewodach mlekowych oraz oceny położenia badanego przewodu mlekowego w stosunku do guza piersi wykonano śródoperacyjnie fiberoendoskopię. W tej grupie zmiany patologiczne w FDS zauważono u 10 (27,8%) chorych, z których u 3 (12%) badanych amputację przewodu mlekowego odnotowano u 3 (12%) badanych, okrężne zwężenie i rozrost u 4 (16%) pacjentek oraz obraz fiberoendoskopowy w postaci zaczerwienienia wnętrza przewodów mlekowych u 3 (12%). Pod względem liczby wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych pojedyncze zmiany zaobserwowano u 8 (48%) badanych, a mnogie u 2 (52%) pacjentek.

Jakkolwiek wykonane badanie FDS u chorych z rakiem piersi nie miało wpływu na rodzaj wykonywanego zabiegu, u 7 (19,4%) chorych z grupy 36 zakwalifikowanych do badania FDS zaobserwowano, iż lokalizacja wżernikowanych przewodów mlekowych odpowiadała położeniu guza piersi stwierdzanego w badaniu fizycznym lub przedoperacyjnych badaniach obrazowych.

Szczegółowy opis chorej z wymuszonym wyciekami piersi

Poniżej przedstawiono opis kliniczny pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi, u której podczas FDS uwidoczniła obecność patologicznej zmiany w przewodzie mlekowym (ryc. 55). Szczegółowe dane z wywiadu, badania fizycznego i badań obrazowych wykonanych przedoperacyjnie u opisywanej chorej przedstawiono w tabeli 38.

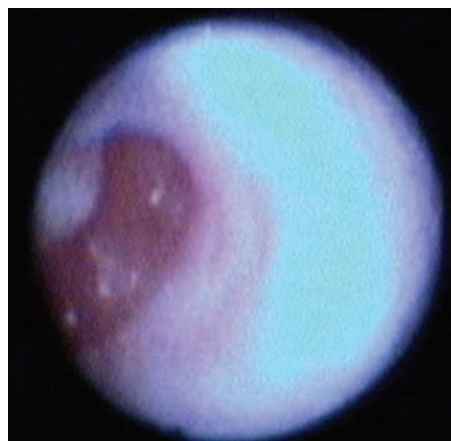
Tabela 38. Opis kliniczny pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi, u której podczas fiberoendoskopii uwidoczniła obraz amputacji przewodu mlekowego (przypadek kliniczny 5)

Table 38. Clinical case of patient with breast cancer diagnosis with fiberoptic ductoscopy picture mammary duct amputation (clinical case 5)

Pacjentka lat 62 została przyjęta do kliniki z rozpoznaniem przypadkowo guzem piersi. W badaniu klinicznym stwierdzono obecność guza w kwadrancie górno-zewnętrzny piersi lewej wielkości około 2-3 cm. W mammografii uwidoczniła guz wielkości 11 x 10 mm o nieokreślonym charakterze. W ultrasonografii stwierdzono obecność guza o nieokreślonym charakterze. W wykonanej biopsji gruboigłowej rozpoznano utkanie raka wewnątrzprzewodowego.

Pacjentkę zakwalifikowano do śródoperacyjnej fiberoendoskopii. Zaobserwowano całkowite zamknięcie przewodu mlekowego na głębokości 3 cm. W wycinkach pobranych z badanego przewodu stwierdzono obecność grup komórek nabłonka przewodów z ogniskową atypią średniego i dużego stopnia. Chorej zaproponowano zabieg oszczędzający pierś, na co nie wyraziła zgody. Pacjentkę zakwalifikowano do mastektomii. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany.

Wniosek: Rozpoznanie amputacji przewodu mlekowego w fiberoendoskopii może sugerować rozrost złośliwy.



Ryc. 55. Obraz fiberoduktoskopowy amputacji przewodu mlekowego (przypadek kliniczny 5) (Hist. – DCIS)

Fig. 55. Fiberoductoscope image amputation of mammary duct (clinical case 5) (Hist. – DCIS)

4.4. Bezpieczeństwo zastosowania fiberoduktoskopii u chorych z chorobami piersi

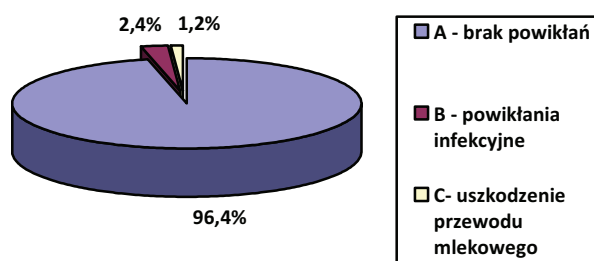
Wśród 164 chorych zakwalifikowanych do FDS powikłania stwierdzono jedynie u 6 (3,6%) badanych (tab. 39). Wczesne powikłania (ujawnione w czasie badania FDS) w postaci uszkodzenia przewodu mlekowego stwierdzono u 2 (1,2%) pacjentek. Oba powikłania odnotowano w pierwszym etapie wprowadzania FDS w klinice. Powikłania późne odnotowano w czasie wizyt kontrolnych po wykonaniu FDS pod postacią miejscowego stanu zapalnego w miejscu kaniulacji przewodów mlekowych u 4 (2,4%). Objawami towarzyszącymi u wszystkich chorych, u których wystąpiło powikłanie późne było zaczerwienienie okolicy brodawki oraz dolegliwości bólowe. Po włączeniu kilkudniowej szerokospektralnej antybiotykoterapii dolegliwości ustąpiły.

U pacjentek, u których wykonano FDS, a następnie zabieg wycięcia przewodu mlekowego lub przewodów mlekowych przeprowadzano badania kontrolne po 6 miesiącach i po 12 miesiącach. Jedynie u 2 chorych po zabiegach mikroduktektomii po 3 miesiącach obserwacji stwierdzono nawrót wycieku z brodawki piersiowej. Po przeprowadzeniu ponownego badania fiberoduktoskopowego, w czasie którego oznaczono podejrzany przewód mlekowy zakwalifikowano do zabiegu mikroduktektomii, po którym objawy ustąpiły. U pozostałych chorych nie obserwowano nawrotu wycieku z brodawki piersiowej, ani zmiany jakości życia.

Również w grupie pacjentek badanych fiberoduktoskopo zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego w przeprowadzonych badaniach kontrolnych (6 miesięcy i 12 miesięcy) nie zaobserwowano zmiany jakości życia. Jedynie u jednej chorej zaobserwowano utrzymywanie się wycieku z brodawki piersiowej po 6 miesiącach od pierwszego badania FDS. Chorą zakwalifikowano do zabiegu mikroduktektomii. W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po 6 kolejnych miesiącach u opisywanej chorej nie stwierdzono nawrotu wycieku z brodawki piersiowej.

Tabela 39. Powikłania po badaniu fiberoduktoskopowym (N=164)
 Table 39. Complications after fiberoptic ductoscopy (N=164)

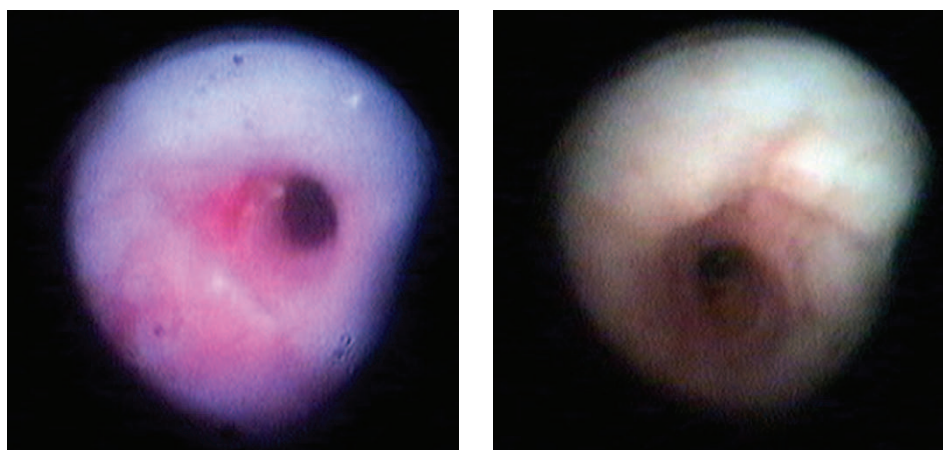
Powikłania po fiberoduktoskopii / Complications after fiberoptic ductoscopy	Pacjentki – Liczba (%) Patients – Number (%)
Bez powikłań / None	158 (96,4)
Powikłania infekcyjne / Infection	4 (2,4)
Uszkodzenia przewodów mlekowych / Mammary ducts injury	2 (1,2)



Ryc. 56. Powikłania po fiberoduktoskopii

Fig. 56. Complications after fiberoptic ductoscopy; A – no complication, B – infection, C – mammary duct injury

Zdobyte doświadczenie w badaniu FDS umożliwiło również rozpoznawanie jatrogenie powstałych powierzchniowych uszkodzeń przewodów mlekowych w postaci plamistych zaczerwienień, które nie są zaliczane do powikłań (ryc. 57).



Ryc. 57. Jatrogenie powstałe zaczerwienienie w prawidłowym przewodzie mlekowym w czasie badania fiberoduktoskopowego

Fig. 57. Iatrogenic reddening in a normal mammary duct during fiberoptic ductoscopy procedure

4.5. Wybrane elementy jakości życia chorych poddanych fiberoduktoskopii

W grupie 128 pacjentek z PWP, u których wykonywano badanie FDS w znieczuleniu miejscowym oceniano dolegliwości bólowe oraz natężenie odczuwanych przez chore przykrych objawów i dolegliwości. Poziom bólu oceniano w oparciu o wizualno-analogową skalę VAS. Natomiast poziom nasilenia przykrości analizowano na podstawie zmodyfikowanej skali VAS podzielonej na cztery poziomy.

4.5.1. Poziom bólu w czasie badania fiberoduktoskopowego

U pacjentek, u których badanie FDS wykonywano w znieczuleniu miejscowym oceniono występowanie dolegliwości bólowych za pomocą skali wzrokowo-analogowej VAS (VAS 0 – brak bólu, VAS 10 – ból nie do wytrzymania). Średnia nasilenia bólu wśród badanych pacjentek wynosiła 1,5 (mediana 1,6) według skali VAS. Dolegliwości bólowe odczuwało 55 (42,9%) pacjentek. Ból niewielki zgłosiło 49 (38,3%) badanych, a na ból średni skarżyło się 24 (18,8%) kobiet (tab. 40).

Tabela 40. Ocena natężenia bólu podczas badania fiberoduktoskopowego wg skali VAS (N=128)
Table 40. Pain intensity during fiberoptic ductoscopy performed in local anesthesia (N=128)

Ocena natężenia bólu wg skali VAS ¹ <i>Pain intensity according to VAS¹</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
VAS 0	55 (42,9)
VAS 1–3	49 (38,3)
VAS 4–6	24 (18,8)
VAS 7–10	0 (0)

¹ Ocena natężenia bólu według skali wizualno-analogowej (VAS) w czasie badania fiberoduktoskopowego wykonanego w znieczuleniu miejscowym: VAS 0 – bez bólu, VAS 1–3 – ból słaby, VAS 4–6 – ból umiarkowany, VAS 7–10 – ból silny

¹ *Pain intensity during FDS performed in local anesthesia according to VAS: VAS 0 – no pain, VAS 1–3 ból – weak pain, VAS 4–6 – mild pain, VAS 7–10 – severe pain*

4.5.2. Poziom przykrości wywołanej bólem w czasie badania fiberoduktoskopowego

U 128 pacjentek z wyciekiem patologicznym, u których wykonywano badanie FDS w znieczuleniu miejscowym analizowano stopień nasilenia przykrości wywołanej bólem w czasie badania FDS. Średnia stopnia nasilenia przykrości wynosiła 1,6 (mediana 1,7). U 60 (46,9%) badanych pacjentek z PWP nie stwierdzono przykrości i dyskomfortu wywołanego badaniem FDS, natomiast u 52 (40,6%) chorych odnotowano lekki stopień przykrości. Jedynie u 16 (12,5%) badanych pacjentek stwierdzono średni stopień przy-

krości, którego obecność nie była powodem odstąpienia od wykonania badania FDS (tab. 41).

Tabela 41. Stopień nasilenia przykrości wywołanej badaniem fiberoendoskopowym (N=128)
Table 41. Distress intensity during fiberoptic ductoscopy performed in local anesthesia (N=128)

Stopień nasilenia przykrości wywołanej badaniem FDS <i>Distress intensity during FDS performed in local anesthesia</i>	Pacjentki – Liczba (%) <i>Patients – Number (%)</i>
I (VAS 0) / <i>level I</i>	60 (46,9)
II (VAS 1–3) / <i>level II</i>	52 (40,6)
III (VAS 4–6) / <i>level III</i>	16 (12,5)
IV (VAS 7–10) / <i>level IV</i>	0 (0)

I (0) brak przykrości / *no distress*, II (1–3) – lekki stopień przykrości / *weak distress*, III (4–6) – średni stopień przykrości / *mild distress*, IV (7–10) – znaczna przykrość, uniemożliwiająca wykonanie badania / *unbearable distress*

Analiza poziomu bólu według skali VAS oraz ocena stopnia nasilenia przykrości wykazała, że badanie FDS było dobrze tolerowane przez pacjentki. U żadnej z badanych nasilenie bólu, ani poziom przykrości nie był powodem odstąpienia od badania.

5. DYSKUSJA

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. W 2008 roku stwierdzono 1,38 miliona zachorowań na tę chorobę, co stanowiło 23% wszystkich rozpoznanych nowotworów złośliwych [68]. Ustawiczne dążenie do poprawy wciąż niezadowolających wyników leczenia tej choroby przejawia się między innymi poszukiwaniem coraz doskonalszych metod rozpoznawania zmian nowotworowych w piersi. Ma to na celu rozpoznanie choroby w jak najwcześniejszym stopniu zaawansowania. Zważywszy, że około 80% raków piersi powstaje w nabłonku przewodów mlekowych, z którego poprzez stadium raka wewnątrzprzewodowego ostatecznie rozwija się z nich inwazyjny rak przewodowy. Wskazuje to na celowość poszukiwania nowych metod diagnostycznych na poziomie przewodów mlekowych. Jedną z opcji diagnostycznych jest fiberoendoskopia [62, 149]. Twórcom metody zapewne przyświecała idea, że na poziomie brodawki piersiowej w przewodach mlekowych rozwijają się brodawczaki okolicy podbrodawkowej oraz rak Pageta. Leżące tuż za brodawką zatoki mlekowe to częste miejsce rozwoju duktektazji. Leżące tuż za nimi przewody segmentalne to najczęstszy obszar tworzenia się pojedynczych brodawczaków. Przewody podsegmentalne dają początek gruczolakowłóknikom i łagodnym torbielom, ale także są miejscem nieprawidłowych podziałów komórek nabłonkowych i miejscem rozwoju większości raków piersi.

5.1. Ocena zastosowania fiberoendoskopii w diagnostyce chorób piersi

Po wprowadzeniu pierwszych fiberoendoskopów na świecie w latach 90. ubiegłego stulecia i opanowaniu techniki wykonywania badania podejmowano próby wykorzystania tych urządzeń w diagnostyce chorób piersi. Jednym z pierwszych wskazań do FDS był wyciek z brodawki piersiowej [95]. Następnie podjęto próby wykorzystania tego badania u chorych z rakiem piersi [40, 49]. Kolejnym krokiem rozwoju badania FDS było wprowadzenie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych, które stanowi cenne uzupełnienie klasycznej duktoskopii [46, 57, 184, 228, 237].

5.1.1. *Możliwości zastosowania fiberoendoskopii w diagnostyce chorych z patologicznym wyciekem z piersi*

PWP stanowi 1,8–8,9% wszystkich chorób piersi. Do najczęstszych przyczyn PWP należą brodawczaki (*intraductal papilloma*) 57,4%, inne zmiany łagodne (*ductectasie*) 23%, a także rak piersi *in situ* (DCIS), który stanowi 3–20% [2, 3, 27, 105, 121]. Jakkolwiek coraz częściej rozpoznawane i leczone są wczesne zmiany powstające w przewodach mlekowych to jednak istniejące metody diagnostyczne nie są wystarczające w przygotowaniu przedoperacyjnym pacjentek. Wprowadzona w latach 60. galaktografia jest badaniem, które należy do pośrednich metod diagnostycznych i nie pozwala w sposób jednoznaczny na ustalenie planu leczenia chirurgicznego [83]. Dopiero wprowadzenie w 1991 roku urządzeń do bezpośredniej wizualizacji przewodów mlekowych pozwo-

liło na dokładniejszą diagnostykę wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych oraz planowanie małoinwazyjnych metod leczenia pacjentek z PWP [136, 162].

Badania pośrednie stosowane w diagnostyce PWP

Poszukuje się nowych metod diagnostycznych pozwalających ocenić zmiany patologiczne w przewodach mlekowych, a w przypadkach nie wymagających leczenia operacyjnego umożliwiających ich stałą kontrolę. Galaktografia była pierwszą metodą zastosowaną do badania przewodów mlekowych. Mokbel i wsp. wykazali mniejszą czułość (75%) galaktografii w porównaniu z badaniem FDS (88%), wykazując małą przydatność galaktografii w przypadku małych brodawczaków lub zmian powierzchownych [148]. W innym badaniu Kapenhas-Valdes i wsp. wykazali niską czułość i swoistość galaktografii, podkreślając coraz rzadsze wykonywanie tego badania w diagnostyce przedoperacyjnej u pacjentek z PWP [107]. Podobnie, zastosowanie ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości cechuje się niską czułością (67%) w wykrywaniu zmian wewnątrzprzewodowych, co sprawia, że metoda ta ma ograniczone możliwości w diagnostyce wąskich przewodów mlekowych i małych zmian wewnątrzprzewodowych [81]. Wprowadzenie i rozpowszechnienie przesiewowej mammografii, w tym mammografii cyfrowej (*full field digital mammography*) spowodowało, że częstość wykrywania raka przewodowego *in situ* wśród wszystkich rozpoznanych raków piersi zwiększyła się z 1% w latach 70. do około 25% obecnie [146, 152, 180]. Metoda ta ma jednak ograniczone możliwości w rozpoznawaniu wczesnych zmian w przewodach mlekowych. Próby zastosowania badania tomografii rezonansu magnetycznego (MRI) w diagnostyce PWP ze względu na niską czułość okazały się nieskuteczne [103, 143, 181]. Natomiast Yücesoy i wsp. wykorzystali badanie MRI do badania przewodów mlekowych po podaniu do nich środka kontrastowego (*MR Contrast Galactography*). Jednak prezentowane badanie oparte jest na małej grupie pacjentek liczącej 16 chorych, z których jedynie u 11 chorych przeprowadzono pooperacyjną weryfikację histopatologiczną. Obliczona swoistość badania wynosiła 46% [233].

W diagnostyce niewielkich zmian wewnątrzprzewodowych opisane powyżej metody radiologiczne nawet z jednoczasowo wykonywanym badaniem cytologicznym wydzieliny z brodawki są zawodne [105]. Charakteryzują się one niską czułością oraz niską swoistością w porównaniu z FDS [28]. Przeprowadzona w niniejszej pracy ocena badania galaktograficznego weryfikowana pooperacyjnym badaniem histopatologicznym potwierdziła niską czułość (41,5%), niską swoistość (52,6%) oraz niską ujemną wartość predykcyjną wynoszącą 29,4% tej metody. Kolejnym ograniczeniem w wykonaniu galaktografii był brak możliwości wykonania badania u 7,6% naszych chorych. Spośród przyczyn należy wymienić trudności techniczne, uczulenie na środki kontrastowe oraz brak dostępności chorych do tego typu procedur. Spośród przeprowadzonych galaktografii niepokojący był wysoki odsetek (28,6%) opisów niejednoznacznych. W tych przypadkach dalsze decyzje diagnostyczno-terapeutyczne wynikały przede wszystkim z przeprowadzonego badania fiberoendoskopowego.

Udział badania FDS w diagnostyce polega na rozpoznaniu WZR, w szczególności w przypadku niewielkich zmian w przewodach mlekowych niewidocznych w konwencjonalnych badaniach takich jak: galaktografia, ultrasonografia i mammografia [191].

Badania bezpośrednie stosowane w diagnostyce PWP

Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania FDS w diagnostyce PWP pochodzą z Japonii i Chin [72]. Shen i wsp. w 2001 roku przedstawili wyniki przeprowadzonego badania FDS u 415 chorych z PWP. Porównanie wyników badania FDS z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym potwierdziło wysoką czułość (73%); swoistość (99%); dodatnią wartość predykcyjną (80%) oraz ujemną wartość predykcyjną (98%) [105, 191].

W 2006 roku Makita i wsp. przedstawili wyniki badania fiberoduktoskopowego u 405 chorych z wyciekami z piersi. W badaniu tym autorzy wykazali korzyść z FDS polegającą na roli tego badania w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych na podstawie koloru, kształtu i liczby zmian w przewodach mlekowych. W kolejnym badaniu Kamali i wsp. po wykonaniu 249 fiberoduktoskopii wykazali znaczenie tego badania w diagnostyce pojedynczych brodawczaków, które usuwano za pomocą specjalnego koszyka [105]. W naszym materiale FDS była również szczególnie pomocna w przypadku wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych ograniczonych do pojedynczego przewodu mlekowego. W tych przypadkach możliwe było precyzyjne oznaczenie badanego przewodu mlekowego przed zabiegiem operacyjnym, aczkolwiek tego typu procedurę wykonano u 25 (34,7%) badanych.

Fiberoduktoskopia jest metodą umożliwiającą wykonanie bezpośredniego badania przewodów mlekowych. W przypadku chorych, u których wykrywano brodawczaki okazała się bardzo pomocna przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [125]. U chorych z PWP, u których w badaniu FDS nie stwierdzono zmian patologicznych w przewodach mlekowych wydaje się, że można odstąpić od zabiegu operacyjnego. Opisuje się, że dzięki badaniu FDS możliwe jest zmniejszenie liczby zabiegów o około 40% [125]. W naszym materiale z grupy 128 pacjentek z PWP zakwalifikowanych do badania dzięki zastosowaniu FDS odstąpiono od zabiegu operacyjnego u 51 (41,5%) pacjentek. W grupie chorych zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego w pierwszym okresie wdrażania badania prowadzono dalszą obserwację fiberoduktoskopową.

Duktoskopia poza możliwością uwidocznienia nieprawidłowości w przewodach mlekowych pozwala w wybranych przypadkach na wykonanie ich diagnostycznego płukania w celu wykonania badania cytologicznego. Dzięki temu badaniu istnieje możliwość wykrycia pojedynczych komórek atypowych (np. w zmianach przednowotworowych), a w przypadkach przewodowego raka piersi także komórek nowotworowych [162, 184, 185, 191, 217, 223]. Fakt możliwości rozpoznania raka piersi na podstawie wykonanych popłuczyn z przewodów mlekowych u chorych z wyciekami krwistymi z brodawki piersiowej potwierdzają dwie nasze chore, które po przeprowadzeniu fiberoduktoskopowej diagnostyki poddano leczeniu operacyjnemu w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed.

Wprowadzenie markerów genetycznych (zwanymi molekularnymi) pozwoliło na ocenę zmian w strukturze, sekwencji i ekspresji materiału genetycznego komórek przewodów mlekowych. Markery molekularne znajdują zastosowanie w ocenie predyspozycji zachorowania na nowotwory oraz w diagnostyce chorób nowotworowych. W przeciwieństwie do tradycyjnych technik histochemicznych biologia molekularna dzięki zastosowaniu techniki łańcuchowej reakcji polimerazy (*Polymerase Chain Reaction, PCR*) pozwala na wykrywanie zmian DNA, RNA i białek w pojedynczych komórkach pozy-

skiwanych z różnych narządów [9]. Wykorzystanie technik molekularnych stanie się możliwe w onkologii po opanowaniu metod, które pozwolą na pozyskanie komórek nabłonkowych. Obecność złuszczonych komórek nabłonkowych badano w wielu narządach takich jak: pęcherz moczowy, jelito grube, płuco, gruczoł piersiowy oraz prostata. W tabeli 42 przedstawiono możliwości pozyskiwania komórek nabłonkowych do badania cytologicznego [35].

Tabela 42. Źródła pozyskiwania komórek nabłonkowych
Table 42. Sources of epithelial cells acquisition

Komórki nabłonkowe <i>Epithelial cell</i>	Źródło materiału biologicznego <i>Source of biological sample</i>
Pęcherz moczowy / <i>Bladder</i>	Mocz / <i>Urine</i>
Policzek / <i>Buccal</i>	Popłuczyny jamy ustnej / <i>Mouth washing</i>
Jelito grube / <i>Colon</i>	Stolec, popłuczyny żołądkowe / <i>Stool, Gastric lavage</i>
Płuco / <i>Lung</i>	Plwocina, popłuczyny oskrzelowe / <i>Sputum, Bronchoalveolar lavage</i>
Gruczoł piersiowy <i>Mammary gland</i>	Wyciek z brodawki, popłuczyny, wydzielina mleczna <i>Nipple aspirate, Ductal lavage, Breast milk</i>
Prostata / <i>Prostate</i>	Nasienie / <i>Semen</i>

Badania cytologiczne wydzieliny z brodawki piersiowej u pacjentek z PWP wykonywane są od dawna, czego dowodem są publikacje pochodzące z wczesnych lat 90. Pierwsze badania miały charakter badań retrospektywnych, przeprowadzanych na dużych grupach pacjentek jednak wykrywalność komórek nowotworowych dotyczyła jedynie 5% badanych [38]. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Wrensch i wsp. wykazano, że badanie cytologiczne jest ważnym czynnikiem prognostycznym w rozpoznawaniu raka piersi, ale u chorych z obecnością komórek atypowych. Ryzyko wystąpienia komórek nowotworowych w badaniu cytologicznym u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi może wynosić w zależności od źródeł 51–80% [33, 190, 228]. W naszym materiale spośród 81 wykonanych badań cytologicznych wydzieliny z brodawki piersiowej w żadnym nie wykryto obecności komórek nowotworowych, co spowodowane mogło być przeprowadzeniem badania jedynie u części badanych fiberoendoskopowo (63,3%) oraz wysokim odsetkiem wyników niediagnostycznych (20% badanych), a ponadto nie dotyczyło w żadnym przypadku chorych z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

Wprowadzenie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych, w odróżnieniu od klasycznego badania wydzieliny z brodawki, zwiększyło trzykrotnie liczbę wykrywanych komórek atypowych i/lub komórek raka piersi [54, 95, 96]. Pomimo zachęcających wyników badania popłuczyn z przewodów mlekowych, istnieją różnice w interpretacji uzyskanych danych [21, 184]. W literaturze podaje się, że skuteczność badania cytologicznego w przypadkach PWP u pacjentek z rakiem piersi osiąga czułość wynoszącą 46,5%, swoistość 99,5%, dodatnią wartość predykcyjną 87,5%, a ujemną wartość predykcyjną 95,5%. W badaniach Kapenhas-Valdesa, Grovesa oraz Knighta badano także zależność pomiędzy wynikiem badania cytologicznego wydzieliny z brodawki, a ostateczną oceną histopatologiczną po zabiegu. U pacjentek z brodawczakami czułość, swo-

istość, dodatnia wartość predykcyjna oraz ujemna wartość predykcyjna badania wynosiły odpowiednio: 7%, 93,5%, 63,5% oraz 93% [79, 106, 107, 116]. W niniejszej pracy dokonano porównania wyniku badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych z pooperacyjnym badaniem histopatologicznym u 46 chorych. Uzyskana czułość badania wynosząca 26% jakkolwiek wyższa niż opisuje się w literaturze, wymaga poprawienia metodologii badania. Natomiast uzyskana wysoka swoistość badania wynosząca 90% nie odbiega od wyników innych autorów [107, 116].

Badano także ilość komórek jaką można pozyskać z diagnostycznego płukania przewodów mlekowych. Yamamoto i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych u 417 pacjentek wykazali 3,2 raza większą średnią ilość pozyskiwanych komórek nabłonkowych po wykonaniu diagnostycznego płukania przewodów mlekowych w porównaniu ze zwykłym badaniem cytologicznym wydzieliny z brodawki piersiowej [230]. Fung i wsp. w grupie 176 pacjentek z PWP w badaniu cytologicznym wykonanym przed operacją wycięcia przewodów mlekowych uzyskali wysokie wartości czułości i swoistości w wykrywaniu komórek raka w popłuczynach wynoszące odpowiednio 67% i 96% [73]. Z przeglądu literatury wynika, że metoda diagnostycznego płukania przewodów mlekowych jest bardziej skuteczna od tradycyjnego badania cytologicznego wydzieliny z brodawki piersiowej, ponieważ pozwala na uzyskiwanie większej ilości komórek nabłonkowych, a tym samym na prowadzenie badań cytologicznych z użyciem metod biologii molekularnej. W naszym badaniu nie oceniano liczby komórek nabłonkowych uzyskiwanych z popłuczyn z przewodów mlekowych. Natomiast według naszych obserwacji zastosowanie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych przyczyniło się do 1,5-krotnego zwiększenia odsetka komórek z obecnością atypii niewielkiego oraz średniego stopnia w porównaniu z cytologicznym badaniem wydzieliny z brodawki piersiowej. Zwiększoną skuteczność diagnostycznego płukania przewodów mlekowych w porównaniu z badaniem cytologicznym wydzieliny z brodawki piersiowej podkreśla wielu autorów [93, 95, 229, 230].

W piśmiennictwie stosuje się różne kryteria oceny płynu uzyskiwanego z brodawki sutkowej [33]. Poniżej przedstawiono wybrane klasyfikacje, które są stosowane do oceny cytologicznej wydzieliny z piersi. Pritt i wsp. opisywali uzyskiwane z przewodów mlekowych popłuczyny jako ujemne, atypowe, podejrzan o komórki raka oraz komórki raka [167]. Sartorius i wsp. uwzględnili w badaniu cytologicznym obecność komórek: prawidłowych, komórek z cechami hyperplazji, komórek z cechami atypowej hiperplazji oraz komórek podejrzan o raka piersi [182]. Natomiast Redlich i wsp. do oceny badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych zastosowali podział, w którym uzyskiwany wynik opisywany był jako: nieadekwatny, z obecnością komórek łagodnych, ze średniego stopnia atypią, ze znacznego stopnia atypią oraz z obecnością komórek złośliwych [173]. Z przedstawionych powyżej podziałów wynika, że ocena cytologiczna uzyskiwanych komórek z płukania przewodów mlekowych jest podobna, aczkolwiek pojawiają się trudności w interpretacji form pośrednich między komórkami prawidłowymi, a komórkami raka.

W niniejszym materiale dokonano oceny zgodności opisywanych obrazów w FDS w stosunku do wyników badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych, w których czułość badania FDS weryfikowana badaniem cytologicznym wyniosła 57%, swoistość 66%, dodatnia wartość predykcyjna 23%, a ujemna wartość predykcyjna 89,7%. Dodatkowo w niniejszym badaniu oceniono wartości FDS poprzez porównanie obecności zmian patologicznych w przewodach mlekowych z pooperacyjnym badaniem

histopatologicznym. Spośród 47 (65,3%) pacjentek badanych FDS obecność zmian patologicznych w przewodach mlekowych w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono u 42 (58,3%) chorych. Wyniki fałszywie dodatnie odnotowano u 5 (7%) pacjentek. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono brak zmian patologicznych w przewodach mlekowych u 17 (23,6%) chorych. Na podstawie uzyskanych danych dotyczących wyników FDS weryfikowanych wynikami pooperacyjnego badania histopatologicznego, obliczono następujące parametry: czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną oraz ujemną wartość predykcyjną, które wyniosły odpowiednio: 68,1%, 77,3%, 90,4% oraz 44%. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za najlepszą metodę oceny jakości badania fiberoendoskopowego i badania cytologicznego przyjęto weryfikację wyników pooperacyjnym badaniem histopatologicznym. Jest to zgodne z opiniami innych autorów [39, 95, 105, 136, 162].

W niniejszym materiale u 2 pacjentek z PWP, u których przed wykonaniem FDS w badaniu klinicznym i w badaniach obrazowych (ultrasonografia, mammografia i galaktografia) nie podejrzewano raka piersi, na podstawie badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych w czasie FDS rozpoznano raka piersi. Dodatkowo w czasie fiberoendoskopii w przewodach mlekowych uwidoczniono zmiany patologiczne. Na tej podstawie zakwalifikowano obie chore do diagnostycznego wycięcia przewodów mlekowych. Pooperacyjne badanie histopatologiczne potwierdziło u obu chorych obecność raka piersi i obie pacjentki zakwalifikowano do radykalnego leczenia chirurgicznego. Przykład powyżej przedstawionych pacjentek z PWP podkreśla znaczącą rolę badania FDS z badaniem cytologicznym popłuczyn we wczesnej diagnostyce raka piersi. Dlatego też, u każdej pacjentki z PWP bez podejrzenia raka piersi w innych badaniach dodatkowych powinno się wykonywać FDS, a w przypadku uwidocznienia zmian patologicznych należy bezwzględnie wykonać diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych. Takie postępowanie może doprowadzić do wczesnego wykrywania raka piersi. Według danych z piśmiennictwa ryzyko rozpoznania raka piersi u pacjentek z PWP bez zmian patologicznych w badaniach obrazowych może wynosić 3–20% [2].

W diagnostyce PWP wykonywanie badania cytologicznego wydzieliny z brodawki piersiowej pozwala ocenić prawdopodobieństwo obecności zmian patologicznych w przewodach mlekowych. Podaje się, że krwisty wyciek z piersi może być związany z obecnością brodawczaków (35–48%), duktektazji (17–36%), a także z występowaniem raka piersi (5–21%) [4, 119, 170]. Także Kilgore i wsp. wykazali, że obecność krwistego wycieku z brodawki związana może być z częstszym występowaniem brodawczaków i wczesnych raków piersi [111]. Natomiast według Devitta i wsp. krwisty wyciek towarzyszy częściej zmianom łagodnym w przewodach mlekowych [37]. Według Vargasa i wsp. występowanie wycieku z brodawki piersiowej, któremu towarzyszy obecność guza piersi jest czynnikiem pogarszającym rokowanie pacjentek. U tych chorych zwiększone jest prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi [216]. U badanych FDS pacjentek w niniejszej pracy wyciek krwisty bez obecności guza piersi stwierdzono u 33 (24,8%) chorych. Wśród 164 chorych badanych FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego obecność guza w badaniu klinicznym stwierdzono u 30 (18,3%) pacjentek. Według Jaźwca i wsp. u ponad 80% kobiet z wyciekami z piersi nie stwierdza się obecności guzów piersi [104]. Według Vargasa i wsp. zaobserwowano, iż ryzyko raka piersi u pacjentek z krwistym wyciekaniem bez obecności

guza piersi w badaniu klinicznym wynosi 3–6%, natomiast u pacjentek z obecnością guza w badaniu klinicznym wynosi ono 27–67% [216].

W badanej FDS grupie 164 chorych badanie cytologiczne z popłuczyn z przewodów mlekowych wykonano u 46 pacjentek. Prawidłowe komórki nabłonkowe stwierdzono u 12 (26%) pacjentek, atypię niewielkiego stopnia u 1 (2,2%) chorej, atypię średniego stopnia u 22 (48%) chorych, natomiast komórki raka piersi u 5 (10,8%). Użyte wyniki z badania cytologicznego stanowią nowy element diagnostyki chorób piersi w Polsce. Czułość tej metody weryfikowanej pooperacyjnym badaniem histopatologicznym wynosiła 26%, natomiast swoistość 90%. Dodatnia wartość predykcyjna wynosiła 90%, a ujemna wartość predykcyjna tego badania wynosiła 28%. Według danych z piśmiennictwa podaje się, że w tych przypadkach ryzyko wystąpienia raka piersi u pacjentek z PWP jest niewielkie, gdyż wynosi w zależności od źródła 3–20% [2]. W niniejszym materiale spośród 30 chorych z PWP, u których wykonano diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych u 6,5% badanych rozpoznano raka piersi.

Badanie FDS ma oczywiście swoje ograniczenia. Przeciwwskazaniami bezwzględnymi do wykonania tego badania jest obecność stanu zapalnego gruczołu piersiowego lub stwierdzona obecność w badaniu cytologicznym wydzieliny z brodawki piersiowej komórek reakcji zapalnej. Względne przeciwwskazania mogą wynikać z trudności technicznych spowodowanych wąskimi przewodami mlekowymi lub deformacją brodawki piersiowej. Jednak tego typu ograniczenia dotyczą tylko 5–8% pacjentek [95].

Uzyskana w niniejszym badaniu niska ujemna wartość predykcyjna FDS wynosząca 44% wskazuje, że w przypadku ujemnego wyniku badania u części pacjentek bez stwierdzanych zmian patologicznych w przewodach mlekowych istnieje możliwość przeoczenia istniejących wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Wydaje się, że przyczyną tego stanu rzeczy mogła być jeszcze zbyt mała liczba wykonanych badań FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ponieważ w ośrodkach wiodących na świecie, w których wykonywano ponad 400 tego rodzaju badań osiągnięta ujemna wartość predykcyjna wynosiła 80% [192].

W niniejszej pracy podjęto próbę przeprowadzenia badania pilotażowego w kierunku obecności mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w komórkach uzyskiwanych z połączeń z przewodów mlekowych. Do tej pory badano mutacje w zakresie genu *KRAS* w nabłonkach narządów takich jak: jelito grube, macica, trzustka oraz gruczoł piersiowy. W wyniku przeprowadzonych badań w zakresie raka jelita grubego stwierdzono, iż brak mutacji w genie *KRAS* umożliwia zastosowanie terapii celowanej z użyciem przeciwciał skierowanych przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) [86, 90, 124, 199]. Wprowadzenie w tych przypadkach terapii celowanej w postaci przeciwciał monoklonalnych (Cetuksymab), może w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów nie posiadających mutacji w genie *KRAS* [124].

W badaniu pilotażowym 16 pacjentek z PWP podjęto próbę oceny występowania mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*, z czego określenie mutacji w było możliwe u 9 z nich. W 7 przypadkach uzyskanie niediagnostycznego materiału z płukania przewodów mlekowych uniemożliwiło wykonanie badania mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*. Prawdopodobną przyczyną uzyskania niediagnostycznego materiału było pobranie zbyt małej ilości materiału z popłuczyn z przewodów mlekowych. U żadnej z pacjentek badanych nie stwierdzono mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*. Wydaje się, że prawdopodobnymi przyczynami nie wykrycia mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* była mała grupa badana, w której znajdowały się pacjentki z PWP, u których ryzyko wystąpienia raka piersi jest

bardzo małe. Ponadto w literaturze podkreśla się, że mutacje w zakresie genów *KRAS* dotyczą częściej pacjentów z nowotworami złośliwymi innych narządów, a w szczególności w raku jelita grubego [124]. Natomiast w guzach piersi, w którym rozpoznano raka piersi obecność mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* stwierdza się w 25% przypadków [236].

Porównanie przydatności fiberoduktoskopii i galaktografii w diagnostyce chorych z wyciekami z piersi

Pierwszym badaniem umożliwiającym wykonanie diagnostyki u pacjentek z wyciekami z brodawki piersiowej była galaktografia. Celem badania była ocena zmian patologicznych w przewodach mlekowych, ze szczególnym uwzględnieniem ich wielkości i lokalizacji. Jednak wykonywanie galaktografii związane było z ograniczeniami i wadami tego badania. Obecność wąskich przewodów mlekowych może być przyczyną trudności w czasie wprowadzania cewnika do przewodów mlekowych, a tym samym może być powodem odstąpienia od wykonania badania. Kolejnym ograniczeniem metody może być uczulenie na jod zawarty w uropolinie – roztworze stosowanym w celu uzyskania zakontrastowania przewodów mlekowych. Do wad galaktografii należy zaliczyć również brak możliwości prawidłowej interpretacji badania w przypadku obecności artefaktów, które trudno jest odróżnić od niewielkich zmian wewnątrzprzewodowych. Ponadto badanie to nie pozwala na zróżnicowanie zmian łagodnych od zmian złośliwych.

W 1997 roku Van Zee i wsp. porównali wyniki galaktografii klasycznej (z użyciem uropolicy) z galaktografią uzupełnioną o podanie mieszaniny uropolicy i błękitu metylenowego, wykonywanej w dniu zabiegu [213]. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym wyciętych przewodów mlekowych, wykazano wyższość jednoczesnego badania radiologicznego przewodów mlekowych z podaniem błękitu metylenowego wykonywanego w dniu zabiegu ($p=0,009$). Jednak według opinii autora niniejszego opracowania podanie błękitu metylenowego do przewodów mlekowych związane jest z wybarwieniem całego płata gruczołu piersiowego, co może stanowić utrudnienie dla chirurga wykonującego wycięcie pojedynczego przewodu mlekowego.

W 2003 roku Funovics i wsp. dokonali oceny opisów galaktografii weryfikowanej pooperacyjnym badaniem histopatologicznym wyciętych przewodów mlekowych u 134 chorych z wyciekami z brodawki piersiowej. Czułość i swoistość galaktografii w odniesieniu do wszystkich zmian patologicznych w przewodach mlekowych wynosiły odpowiednio 78% i 92%. Jednakże dodatkowa analiza opisów galaktografii z uwzględnieniem rodzaju zmian patologicznych w przewodach mlekowych wykazała mniejszą skuteczność galaktografii w rozpoznawaniu zmian powierzchniowych (czułość 55,6% i swoistość 62%) oraz w przypadku całkowitego zamknięcia przewodu mlekowego (czułość 5,6% i swoistość 77,6%). Według opinii wielu autorów uważa się, że galaktografia w przypadku powierzchniowych i niewielkich zmian wewnątrzprzewodowych ma ograniczoną wartość, z uwagi na możliwość przeoczenia opisywanych zmian [82, 197]. Guenin i wsp. w celu poprawy skuteczności galaktografii u opisywanych chorych wykonywali stereotaktyczną biopsję mammotomiczną. Jednak tego typu postępowanie jest możliwe jedynie u chorych, u których obecność zmian patologicznych w gruczole piersio-

wym uwidoczniło w badaniu mammograficznym. Dodatkową wadą tego opracowania była mała grupa badanych, u których zastosowano galaktografię i stereotaktyczną biopsję mammotomiczną do diagnostyki zmian wewnątrzprzewodowych.

W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego czułość i swoistość badania galaktograficznego, które weryfikowano pooperacyjnym badaniem histopatologicznym wynosiły odpowiednio 41,5% i 52,6% (tab. 25). Dodatkowo zaobserwowano niski odsetek wyników fałszywie dodatnich galaktografii stanowiących 15% badanych przypadków. Na podstawie uzyskanych wyników galaktografii pacjentek z PWP leczonych operacyjnie w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego można przyjąć, że jest to badanie uzupełniającym w stosunku do fiberoendoskopii. Podkreśla się, że podczas wykonywania badania galaktograficznego bardzo ważne jest usunięcie pęcherzyków powietrza ze strzykawki zawierającej środek kontrastowy. Pęcherzyki powietrza mogą przyczynić się do powstawania artefaktów, a tym samym do opisywania zmian patologicznych w przewodach mlekowych, które nie potwierdzają się w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (wyniki fałszywie dodatnie) [201].

W 2007 roku Grunwald i wsp. po raz pierwszy w literaturze dokonali porównania wyników galaktografii z wynikami fiberoendoskopii. Obie metody weryfikowano pooperacyjnym badaniem histopatologicznym. Uzyskano wyższą czułość i swoistość galaktografii w porównaniu z fiberoendoskopią (odpowiednio 56,3% i 100% vs. 55,2% i 61,5%). Jednakże według opinii autora niniejszego opracowania uzyskanie 100% swoistości badania galaktograficznego może być skutkiem badania stosunkowo małej grupy pacjentek, która liczyła zaledwie 19 chorych w porównaniu z grupą 71 badanych fiberoendoskopowo [81]. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego uzyskano wyższą czułość i swoistość fiberoendoskopii w porównaniu z galaktografią (odpowiednio 68,1% i 77,3% vs. 41,5% i 52,6%) (tab. 23 i tab. 25). W 2001 roku Yamamoto i wsp. wykazali, że fiberoendoskopia jest badaniem bardziej użytecznym u pacjentek z PWP w porównaniu z badaniem galaktograficznym. Na grupie 65 pacjentek z PWP, u których wykonano fiberoendoskopię i galaktografię wykazano wyższą dodatnią wartość predykcyjną i ujemną wartość predykcyjną z różnicą istotną statystycznie ($p < 0,05$) [231]. U pacjentek, u których badanie FDS wykonano w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego ujemna wartość predykcyjna badania fiberoendoskopowego wyniosła 44%. Wydaje się, że uzasadnione jest w przypadkach ujemnego wyniku FDS wykonywanie u tych chorych galaktografii w celu wykluczenia obecności zmian patologicznych w przewodach mlekowych. W algorytmie zaproponowanym i stosowanym w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (ryc. 60) galaktografię wykonywano u pacjentek z wyciekami z piersi i z prawidłowym wynikiem badania fiberoendoskopowego. Wydaje się, że takie postępowanie jest właściwe, gdyż rozpoznanie wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w galaktografii może stanowić wskazanie do zabiegu operacyjnego.

5.1.2. *Możliwości zastosowania fiberoduktoskopii w diagnostyce chorych z rakiem piersi*

Rak przewodowy *in situ* jest przedinwazyjną postacią raka piersi, którego wykrywanie zwiększyło się w okresie dwóch ostatnich dekadach. Jedną z przyczyn wczesnej rozpoznawalności DCIS jest prowadzony skryning mammograficzny, oparty o stosowanie mammografii cyfrowej pozwalającej częściej rozpoznawać podejrzone obszary mikrozwapnień u 10% badanych kobiet [109, 110]. W tych przypadkach możliwe jest zaproponowanie biopsji stereotaktycznej gruboigłowej, której czułość w diagnostyce wczesnych zmian wewnątrzprzewodowych wynosi 91–94% [109, 110]. Jednak wadą biopsji stereotaktycznej jest fakt, iż w niektórych przypadkach zmiany wewnątrzprzewodowe nie są widoczne w mammografii, ani w ultrasonografii.

Opanowanie techniki badania fiberoduktoskopowego w zakresie diagnostyki zmian łagodnych przyczyniło się do podejmowania prób w zakresie rozpoznawania nowotworów złośliwych piersi. Rola fiberoduktoskopii może dotyczyć przypadków raka piersi z towarzyszącym wyciekami z brodawki, pacjentek z rakiem piersi bez wycieku z brodawki oraz kobiet należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi.

Uzasadnieniem prowadzenia badań dotyczących roli FDS w diagnostyce raka piersi jest fakt, iż około 80% tych nowotworów rozwija się z nabłonka przewodów mlekowych. Dodatkowe wprowadzanie dłuższych fiberoduktoskopów o mniejszej średnicy oraz zastosowanie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych może prowadzić do częstszego rozpoznawania wczesnych postaci raka piersi.

W literaturze dotyczącej fiberoduktoskopii najwięcej uwagi poświęcono zagadnieniom diagnostyki wczesnych postaci raka piersi z towarzyszącym wyciekami z brodawki piersiowej [127, 191]. W publikacji z 2001 roku Shen i wsp. opublikowali wyniki dotyczące pacjentek z PWP, u których rozpoznano raka piersi na podstawie wizualizacji zmian patologicznych w przewodach mlekowych po wykonywaniu biopsji z tych zmian oraz na podstawie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych. Postępowanie tego typu umożliwiło rozpoznanie wczesnych raków przewodowych u 2,7% pacjentek [191]. Czułość fiberoduktoskopii w diagnostyce DCIS wynosiła 90%, natomiast swoistość 73%. W kolejnym badaniu Dietz i wsp. w 2002 roku opublikowali wyniki wykorzystania badania fiberoduktoskopowego u 119 pacjentek z PWP. U 4,8% badanych rozpoznano przewodowego raka piersi w postaci *in situ*. Natomiast Hünerbein i wsp. w 2003 roku wśród 49 pacjentek z PWP u 16% postavili rozpoznanie wczesnego raka piersi. Uzyskanie tak dobrych wyników wynikało z dużego doświadczenia badaczy w wykonywaniu fiberoduktoskopii oraz z opanowaniem techniki pobierania wycinków ze zmian patologicznych obecnych w przewodach mlekowych.

Na podstawie 128 badań FDS wykonanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego u pacjentek z PWP w 2 przypadkach rozpoznano wczesnego raka piersi. W tych przypadkach rozpoznanie uzyskano w oparciu o wynik diagnostycznego płukania przewodów mlekowych, w którym rozpoznano komórki raka piersi. Wydaje się, że zdobycie doświadczenia w zakresie techniki fiberoduktoskopii, opanowanie techniki pobierania wycinków ze zmian patologicznych w przewodach mlekowych oraz prawidłowe wykonywanie badania cytologicznego pozwoli na częstsze rozpoznawanie wczesnych raków piersi.

Zastosowanie fiberoendoskopii u pacjentek z rozpoznanyim wczesnym rakiem piersi bez towarzyszącego wycieku z brodawki związane jest z licznymi trudnościami. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego podjęto próbę wykonania FDS u pacjentek z rozpoznanyim rakiem piersi w I i w II stopniu zaawansowania klinicznego według cTNM–UICC [197]. Z grupy 36 pacjentek z rakiem piersi kaniulacja ujścia przewodów mlekowych powiodła się u 25 badanych (69,4%). Wybór miejsca kaniulacji uzależniano od kwadrantu, w którym zlokalizowany był guz piersi. Liczba kaniulowanych przewodów mlekowych u pacjentek z rakiem piersi badanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego u większości chorych (86,3%) ograniczona była do jednego przewodu mlekowego. Natomiast pod względem charakteru zmian wewnątrzprzewodowych najczęściej rozpoznawano amputację przewodu mlekowego lub jego okężne zwężenie. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów [95, 96].

Badanie FDS u chorych z wyciekim wymuszonym z rozpoznanyim rakiem piersi prowadzone w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego miało charakter badania pilotażowego i miało być pierwszym etapem przed prowadzeniem badań przesiewowych u kobiet z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz określenia zakresu wycięcia miejscowego guza piersi w zabiegach oszczędzających. Wydaje się, że u chorych z rakiem piersi bez wycieku z brodawki piersiowej badanie wżiernikowe przewodów mlekowych wraz z badaniem cytologicznym z przewodów mlekowych może odgrywać większą rolę w planowaniu zabiegów oszczędzających. Znajduje to poparcie w dostępnej literaturze [51, 96].

5.2.4. *Możliwości pozyskiwania materiału z przewodów mlekowych do badania cytologicznego*

Wczesna diagnostyka i płukanie diagnostyczne przewodów mlekowych

W latach 1999–2009 w Stanach Zjednoczonych na zjazdach dotyczących diagnostyki i leczenia wczesnych postaci raka piersi (*International Symposium on the Intra-ductal Approach to Breast Cancer*) poświęcono wiele uwagi diagnostyce i leczeniu niewielkich zmian wewnątrzprzewodowych. Wydaje się, że takie metody jak: badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki piersiowej (NAF), płukanie diagnostyczne przewodów mlekowych (DL) oraz FDS wykonane w grupie pacjentek o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka piersi pozwolą w przyszłości na częstsze rozpoznawanie tej choroby już na etapie wewnątrzprzewodowym [49, 57, 113].

Opanowanie techniki badania duktoskopowego oraz udoskonalenie metod badania cytologicznego sprawiły, że podjęto również próby zastosowania FDS u bezobjawowych pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia raka piersi [129, 173]. Głównym celem wykonywania FDS u tych pacjentek jest próba wykrycia komórek atypowych lub pojedynczych komórek raka piersi. W doświadczonych ośrodkach zajmujących się zagadnieniem badania cytologicznego popłuczyn z przewodów obecność komórek nabłonkowych jest stwierdzana w 83%, a w grupach wysokiego ryzyka występowania raka

piersi komórki łagodne występowały w 54%, komórki atypowe w 17%, a komórki raka piersi w 7% przypadków [53, 55, 144, 147].

Przeprowadzenie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych, w którym rozpoznano komórki atypowe w przewodach mlekowych pozwoliło na ocenę ryzyka wystąpienia raka piersi. Według doniesienia Page stwierdzenie atypii w biopsji związane jest z 5,3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju inwazyjnej postaci raka piersi [164]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Wrenscha i wsp. rozpoznanie komórek atypowych w popłuczynach z przewodów mlekowych u kobiet z wyciekami z brodawki piersiowej związane jest z 4,9-krotnie większym ryzykiem rozwoju raka piersi w porównaniu z grupą kobiet bez obecności wycieku z brodawki piersiowej [228]. Dlatego wydaje się, że FDS wraz z DL należy do bardzo istotnych elementów badań profilaktycznych pozwalających ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi [91]. W tych przypadkach stwierdzenie nieprawidłowości, polegających na wykryciu komórek atypowych w przewodach mlekowych może być wskazaniem do zastosowania profilaktycznej hormonoterapii lub wykonania profilaktycznej mastektomii [46, 113].

W publikacji Kinga i wsp. wykazano, że wadą diagnostycznego płukania przewodów mlekowych u pacjentek z rakiem piersi jest niska czułość badania cytologicznego oraz możliwość wykonania DL zaledwie u 20% kobiet badanych [113]. Niektórzy autorzy w celu poprawy wyników badania cytologicznego w diagnostyce zmian wewnątrzprzewodowych dodatkowo wykorzystują badanie rezonansu magnetycznego w celu określenia przebiegu przewodów mlekowych w gruczole piersiowym i ocenę możliwości przeprowadzenia DL. Jednak ocena przebiegu przewodów mlekowych jest możliwa jedynie w 30 do 50% przypadków [113]. Z punktu widzenia wczesnego wykrywania raka piersi opublikowane niedawno wyniki dotyczące zróżnicowanego przebiegu przewodów mlekowych w obrębie brodawki oraz w gruczole piersiowym mogą tłumaczyć trudności związane z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych [55, 74, 76].

W celu pozyskiwania większej ilości wydzieliny z brodawki sutkowej do badania cytologicznego w niektórych ośrodkach wprowadza się specjalne, małoinwazyjne urządzenia podciśnieniowe lub stosuje się stymulację hormonalną (Oxytocyna) [55, 97]. Powyższe metody pozwalają na uzyskanie wydzieliny z brodawki w 50–90% przypadków badanych kobiet. Zastosowanie powyższych metod dotyczy zarówno kobiet z wyciekami samoistnym, jak również pacjentek bez obecności wycieku z brodawki piersiowej [188, 189]. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2004–2010 nie stosowano wyżej wymienionych metod oczekując publikacji na ten temat w 2011 roku z nadzieją, że wyniki tych badań będą decydowały o celowości stosowania wyżej wymienionych metod.

Koncepcja diagnostycznego płukania przewodów mlekowych u kobiet o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka piersi opiera się na pozyskiwaniu komórek atypowych lub komórek raka. Wprowadzenie podziału pacjentek na trzy grupy ryzyka zachorowania na raka piersi stało się pomocne w podejmowaniu działań profilaktycznych polegających na zastosowaniu terapii hormonalnej (Tamoxifen) lub wykonywaniu profilaktycznej mastektomii [91].

W literaturze wyróżnia się kilka klasyfikacji, które dzielą pacjentki na grupy ryzyka występowania raka piersi z podziałem na grupy o bardzo wysokim, wysokim oraz średnim ryzyku zachorowania na RP [89, 91].

Wysokie ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy piersi dotyczy kobiet, które spełniają kryteria rodzinnego RP (3 lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub jajnika, w tym jedno <50 roku życia, u krewnych w I i II stopniu pokrewieństwa, przynajmniej w dwóch pokoleniach) lub charakteryzują się występowaniem mutacji w obrebie genów *BRCA1* lub *BRCA 2* [142, 158]. Dotychczasowe leczenie pacjentek z grup wysokiego ryzyka ograniczono do: profilaktycznej mastektomi i/lub owariektomi oraz chemioprewencji. Jednak według obecnych danych jedyną wystarczającą metodą zmniejszającą o około 70% występowanie raka piersi jest profilaktyczne usunięcie jajników. Profilaktyczna mastektomia nie jest postępowaniem wystarczającym, ponieważ nie zapobiega zachorowaniom na raka jajnika. Również podawanie profilaktyczne antyestrogenów w u kobiet z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory piersi nie dało oczekiwanych wyników [89]. Jednak wadą powyższej klasyfikacji jest brak stosowania u tych chorych diagnostycznego płukania przewodów mlekowych.

W tabeli 43 przedstawiono kolejną klasyfikację, w której przedstawiono grupy ryzyka zachorowania na raka piersi z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego w kierunku nowotworów piersi [218]. Berner i wsp. wyróżnili grupę kobiet bez ryzyka, grupę kobiet o nieco zwiększonym ryzyku oraz grupę kobiet o dużym ryzyku zachorowania na raka piersi. Jednak podstawą prezentowanej klasyfikacji jest zbieranie wywiadu, bez uwzględnienia innych czynników takich jak diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych [13]. Badania przeprowadzone przez Gaila i wsp. dotyczące grup ryzyka wystąpienia raka piersi uwzględniały tylko dane z wywiadu i nie uwzględniały badania cytologicznego z przewodów mlekowych [65, 75].

Tabela 43. Ryzyko względne zachorowania na raka piersi w zależności od typu zmiany wewnątrzprzewodowej oraz wywiadu rodzinnego w kierunku raka piersi [13]

Table 43. Relative risk of breast cancer in relation to histological type of intraductal lesion and family history of breast cancer [13]

Stopień ryzyka <i>Risk level</i>	Rozpoznanie histopatologiczne <i>Histopathology</i>	Wywiad rodzinny w kierunku raka piersi <i>Family history of breast cancer</i>	Ryzyko względne rozwoju raka piersi <i>Relative risk of breast cancer</i>
Grupa bez ryzyka / <i>No risk</i>	Duktektazja / <i>Duktectasia</i>	(–)	1 – 1,3
		(+)	1,4 – 2,7
Grupa nieco zwiększonego ryzyka / <i>Moderate risk</i>	Zwykła hiperplazja przewodowa <i>Usual Ductal Hyperplasia, UDH</i>	(–)	1,5 – 2
		(+)	2,7
	Brodawczaki wewnątrzprzewodowe / <i>Intraductal Papilloma</i>	(–)	1,5 – 2
		(+)	2,7
Grupa dużego ryzyka / <i>High risk</i>	Atypowa hiperplazja przewodowa <i>Atypical ductal hyperplasia, ADH</i>	(–)	5
		(+)	11
	Atypowa hiperplazja zrazikowa <i>Atypical lobular hyperplasia, ALH</i>	(–)	5
		(+)	11

W 2004 roku Hollingsworth i wsp. przedstawili podział grup ryzyka występowania raka piersi (grupa bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego oraz średniego ryzyka), w którym po raz pierwszy uwzględniono zastosowanie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych. W grupie pacjentek z bardzo wysokim oraz z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi płukanie przewodów mlekowych stanowiło ważny element diagnostyczny. W przypadku wykrycia komórek atypowych z przewodów mlekowych Hollingsworth i wsp. rekomendowali profilaktyczne stosowanie tamoxifenu. Natomiast u kobiet, u których nie wykrywano komórek atypowych wykonywano kontrolne diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych w okresie od roku do trzech lat [91].

Opublikowane w 1998 roku dane z przeprowadzonego randomizowanego badania grupy Breast Cancer Prevention (NSABP P 1), potwierdziły słuszość działań profilaktycznych polegających na stosowaniu tamoxifenu u kobiet, u których w popłuczynach z przewodów mlekowych uzyskiwano komórki atypowe. Uzyskano 49% zmniejszenie występowania nieinwazyjnych oraz inwazyjnych postaci raka piersi u pacjentek posiadających ryzyko 1,66% według modelu Gaila w przedziale wieku 35–59 lat oraz leczonych uprzednio z powodu raka zrazikowego piersi *in situ* (LCIS) [69, 218].

W 2004 roku grupa amerykańskich badaczy zajmująca się występowaniem ryzyka raka piersi u kobiet (*Breast Cancer Risk Assessment Working Group*) przedstawiła algorytm diagnostyczno-terapeutyczny. W grupie kobiet o podwyższonym i wysokim ryzyku zachorowania na raka piersi wykonywano diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych. Obecność komórek atypowych u tych pacjentek wykrywano u 20% badanych. Natomiast stwierdzenie komórek atypowych w grupach o podwyższonym ryzyku była związana z wysoką częstością występowania raka piersi [228]. W przypadku obecności komórek atypowych w przewodach u tych chorych autorzy cytowanego opracowania rekomendowali profilaktyczne podawanie tamoxifenu [91]. Według danych Wrensch'a i wsp. z 2001 roku kobiety z obecnością komórek atypowych w badaniu cytologicznym popłuczyn z przewodów mlekowych mają o 30% wyższe ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu z kobietami z prawidłowym badaniem cytologicznym popłuczyn [229].

Ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi u kobiet po mastektomii określa się na 0,5–0,8% rocznie i jest kilkakrotnie wyższe niż w zdrowej populacji [102]. W związku z tym chore po mastektomii wykonanej z powodu RP zalicza się do grupy kobiet o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi strony zdrowej. Podejmowano próby wykorzystania wykonywania FDS wraz z DL w tej grupie pacjentek. Jednak opublikowane do tej pory wyniki badań okazały się niezadawalające, ponieważ z grupy 24 pacjentek komórki atypowe uzyskano jedynie u 3 badanych (12,5%) [28]. Według opinii autora niniejszej pracy opanowanie techniki płukania przewodów mlekowych w przyszłości pozwoli na uzyskiwanie lepszych wyników badania cytologicznego u pacjentek, u których wykonano amputację drugiej piersi z powodu raka piersi.

W Polsce jak do tej pory nie przeprowadzano badań przesiewowych z udziałem FDS i diagnostycznego płukania przewodów mlekowych u kobiet należących do grup podwyższonego ryzyka wystąpienia raka piersi. Niniejsze badania dotyczące roli FDS i DL nie miały charakteru badania przesiewowego. Dotyczyły pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi w I i II stopniu zaawansowania klinicznego według cTNM – UICC. W czasie wykonywania badania fiberoendoskopowego u pacjentek z rakiem piersi autor niniejszej pracy zaobserwował trudności w przeprowadzaniu kaniulacji u tych chorych. Kolejnym utrudnieniem było pozyskanie prawidłowego materiału z połączyn przewo-

dów mlekowych. Wydaje się, że przyczyną powyższych kłopotów był fakt, iż badania te wykonywano w pierwszym etapie wprowadzania techniki FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jednak uzyskanie w 3 etapie wprowadzania badania fiberoduktoskopowego wysokiego odsetka kaniulacji oraz opracowanie algorytmu pozyskiwania popłuczyn z przewodów mlekowych oraz badania cytologicznego wskazuje, że należy kontynuować badania u kobiet z grup wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Wydaje się, że w celu poprawy złych wyników leczenia raka piersi w Polsce jest niezbędne powstawanie oddziałów posiadających możliwość wykonywania poszerzonej diagnostyki chorób piersi, w tym również wykonywanie badania fiberoduktoskopowego z pełnym wykorzystaniem tej metody. Leczenie tych chorych w oddziałach zajmujących się pełnoprofilowym leczeniem nowotworów piersi (Breast Unit) może przyczynić się do wczesnego rozpoznawania raka piersi, a także do optymalnego leczenia chorych z już rozpoznany rakiem piersi. Tylko podejście interdyscyplinarne, z udziałem chirurga onkologicznego, onkologa, patologa, radiologa oraz genetyka może przyczynić się do poprawy wyników leczenia raka piersi w Polsce, które obecnie oceniane jest na 50% 5-letnich przeżyć [102].

5.2. Ocena zastosowania fiberoduktoskopii w leczeniu chorób piersi

Postęp technologiczny w zakresie produkcji nowoczesnych systemów do fiberoduktoskopii oraz zdobyte doświadczenie ośrodków stosujących FDS w diagnostyce chorób piersi stały się podstawą do prowadzenia dalszych badań w zakresie leczenia niektórych chorób piersi [39]. W pierwszej kolejności posłużono się badaniem fiberoduktoskopowym w kwalifikacji chorych do zabiegu operacyjnego u pacjentek z wyciekami z piersi. Następnie FDS wykorzystywano do oceny zakresu wycięcia gruczołu piersiowego u tych chorych. Dooley i wsp. opublikowali pierwsze doniesienie w świecie dotyczące zastosowania FDS w określaniu zakresów wycięcia gruczołu piersiowego podczas zabiegów oszczędzających piersi [48, 96].

5.2.1. *Udział fiberoduktoskopii w kwalifikacji chorych z patologicznym wyciekami z piersi do zabiegu operacyjnego*

Ocena zastosowania FDS w leczeniu chirurgicznym brodawczaków

Wydaje się, że FDS może mieć znaczenie w planowaniu zabiegu w chirurgii piersi. Podkreśla się, że fiberoduktoskopia może być użyteczna w czasie zabiegów wycięcia przewodów mlekowych. FDS dzięki możliwości wybiórczego oznaczenia przewodu mlekowego z widocznym brodawczakiem pozwala na ograniczenie zakresu wycięcia gruczołu piersiowego [39].

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki potwierdzają opinie innych autorów, że FDS pozwala na odpowiednie zaplanowanie zabiegu operacyjnego u chorych z brodawczakami. Dokładne określenie liczby i lokalizacji brodawczaków pozwala na właściwe

zaplanowanie linii cięcia chirurgicznego oraz zmniejszenie zakresu przeprowadzanego zabiegu [20, 39, 62, 64, 150]. Dodatkowym ułatwieniem przed zabiegami wycięcia pojedynczych brodawczaków jest markowanie nicią monofilamentową wycinanego przewodu przy użyciu FDS, według własnej metody. Przed wprowadzeniem metody markowania nicią przewodów mlekowych z wewnątrzprzewodowymi zmianami rozrostowymi usuwano większy obszar gruczołu piersiowego [1, 71, 87, 115, 212]. Natomiast wprowadzenie w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego własnej metody markowania przewodu mlekowego z brodawczakiem pozwoliło na zmniejszenie zakresu wykonywanego zabiegu. Niektórzy autorzy w celu wydawać by się mogło łatwiejszego uwidocznienia przewodów mlekowych w czasie zabiegu podawali do nich błękit metylenowy bezpośrednio przed zabiegiem. Zastosowanie metody z barwieniem przewodów błękitem metylenowym związane jest z wycięciem dużego obszaru piersi z uwagi na wybarwienie całego płata gruczołu, w odróżnieniu od metody markowania nicią przewodu mlekowego umożliwiającej wycięcie fragmentu piersi z pojedynczym przewodem [25, 120, 178, 239]. Oznaczanie przewodów mlekowych błękitem metylenowym według opinii autora niniejszego opracowania może mieć znaczenie jedynie w przypadku mnogich brodawczaków zajmujących cały zrazik gruczołu piersiowego.

W 2009 roku opublikowano pierwsze doniesienie dotyczące techniki usuwania brodawczaków w całości w czasie FDS przy użyciu koszyka biopsyjnego. Kamali i wsp. opublikowali wyniki usunięcia duktoskopowego pojedynczych brodawczaków u 24 pacjentek. W ostatecznym badaniu histopatologicznym potwierdzono u 17 pacjentek pełne wycięcie brodawczaka, a u pozostałych 7 stwierdzono częściowe usunięcie brodawczaków, wymagające wykonania klasycznego zabiegu [105]. Całkowite duktoskopowe usunięcie brodawczaków dotyczyło 70,8% chorych i pozwoliło na uniknięcie w tej grupie pacjentów klasycznego zabiegu. Pomimo, że badanie przeprowadzone przez Kamali i wsp. było doniesieniem pionierskim stale trwają badania dotyczące wykorzystania małoinwazyjnych metod nie tylko w diagnostyce, ale także leczeniu WZR. Jedną z wad publikacji Kamaliego i wsp. jest brak informacji o zastosowanej technice usuwania brodawczaków [105].

Zgodnie z panującymi trendami, dąży się do selektywnego wycinania przewodów mlekowych z obecnymi w nich zmianami wewnątrzprzewodowymi. W przypadku pojedynczego brodawczaka zabieg ogranicza się do selektywnego wycięcia przewodu (mikroduktektomii). W piśmiennictwie wycięcie przewodu mlekowego określane jest również jako *microdochectionia*, *ductogalactophorectomia* lub *galactophorectomia* [216]. Według Leisa i wsp. w przypadku mnogich brodawczaków należy wykonywać wycięcie przewodów w okolicy podbrodawkowej (*central duct excision*; *major duct excision*). Natomiast zakres wycięcia przylegającej tkanki gruczołowej uzależniano od ilości i położenia brodawczaków ocenianych w fibero-duktoskopii [122]. Stosowano klasyczne cięcie okołootoczkowe, z którego osłaniano okolicę podbrodawkową [1, 71, 87, 212]. Jakkolwiek zastosowanie wycinania wszystkich przewodów mlekowych okolicy okołobrodawkowej zapobiega nawrotom wycieku z brodawki, to obecnie dąży się do ograniczania zakresu wycięcia do usuwania wyłącznie przewodów ze stwierdzonymi fibero-duktoskopowo zmianami patologicznymi. W materiale przedstawionym w niniejszej pracy stosowano podobną strategię, polegającą na wnikliwej przedoperacyjnej diagnostyce zmian wewnątrzprzewodowych, a w przypadku zmian pojedynczych zabieg minimalizowano do wycinania pojedynczego przewodu mlekowego.

5.2.2. *Możliwości zaplanowania zakresu wycięcia gruczołu piersiowego u chorych zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego z powodu brodawczaków*

W nielicznych publikacjach przedstawiono metody markowania przewodów mlekowych przed zabiegami operacyjnymi wycięcia fragmentu gruczołu piersiowego z powodu brodawczaków [25, 42, 92, 109]. Pierwszą techniką jaką zastosowano w celu określenia zakresu wycięcia przewodów mlekowych było wybarwienie wycinanych przewodów mlekowych za pomocą błękitu metylenowego. Bezpośrednio na sali operacyjnej przed rozpoczęciem zabiegu przez ujście zewnętrzne na brodawce piersiowej podawano barwnik do przewodu mlekowego w ilości 2–3 ml. Niebiesko zabarwione przewody mlekowe ułatwiały chirurgowi wycięcie płata gruczołu piersiowego [25, 120, 178]. Technika znakowania przewodów mlekowych jest stosowana powszechnie w ośrodkach zajmujących się leczeniem operacyjnym patologicznych wycieków z piersi. Jednak stosowanie tej techniki ma znaczenie w przypadku obecności mnogich wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Natomiast nie ma ona praktycznego znaczenia w przypadku obecności pojedynczych wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych, ponieważ w metodzie tej wybarwieniu ulegają wszystkie przewody w obrębie płata i znalezienie w wyciętym przewodzie mlekowym pojedynczego brodawczaka staje się niemożliwe. Metoda ta nie pozwala na dokładne określenie zakresu zabiegu operacyjnego w przypadku pojedynczych brodawczaków.

Pierwsze doniesienie dotyczące zastosowania FDS w celu oznaczenia przewodu mlekowego u pacjentek zakwalifikowanych do zabiegu wycięcia pojedynczych brodawczaków opublikowano w 1999 roku [42]. Zastosowana technika markowania przewodu mlekowego polegała na wprowadzaniu cienkiej nici monofilamentowej przez kanał roboczy fiberoendoskopu do ujścia zewnętrznego na brodawce. Szew ten pozostawiano do momentu wykonania zabiegu operacyjnego. Zabieg operacyjny ograniczano do wycięcia oznaczonego szwem przewodu mlekowego [42].

W metodzie własnej markowania przewodu mlekowego stosowanej przez autora niniejszej pracy, poza pozostawianiem nici monofilamentowej w przewodzie mlekowym, dodatkowo określano także głębokość położenia zmian wewnątrzprzewodowych w stosunku do ujścia na brodawce oraz stosowano metodę podświetlania gruczołu piersiowego w czasie FDS. Wprowadzenie powyższych zmian w czasie badania FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego umożliwiało zaplanowanie cięcia chirurgicznego oraz określenie głębokości wycięcia przewodu mlekowego. Powyższe informacje były szczególnie istotne w zmianach wewnątrzprzewodowych zlokalizowanych w obrębie brodawki piersiowej, gdyż w tych przypadkach stosowano mniej traumatyczne cięcie na brodawce, zamiast cięcia okołootoczkowego.

Kolejne doniesienie dotyczące oznaczenia przewodu mlekowego u pacjentek zakwalifikowanych do zabiegu wycięcia brodawczaków opublikowali Escobar i wsp. w 2006 roku. W celu oznaczenia badanego przewodu mlekowego autorzy tego opracowania podawali błękit metylenowy przez fiberoendoskop [62]. Wydaje się, że znakowanie przewodu błękitem metylenowym nie jest metodą precyzyjną, gdyż nie pozwala na wybiórcze wybarwienie pojedynczego przewodu mlekowego.

Hahn i wsp. w 2009 roku opublikowali zastosowanie metody selektywnego wycinania pojedynczych przewodów mlekowych w oparciu o badanie FDS. U pacjentek zakwa-

likowanych do zabiegu wycięcia przewodu mlekowego w znieczuleniu ogólnym na sali operacyjnej wykonywano FDS. Następnie przez kanał roboczy w czasie zakładano nicię markującą [203]. Pomimo, że idea wycinania oznaczonego przewodu piersiowego zaprezentowana przez Hahna i wsp. była zbliżona do prezentowanej w niniejszej pracy, jednak wykonywanie tego typu zabiegów w znieczuleniu ogólnym wydaje się mało uzasadnione. W niniejszym badaniu wśród 72 pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z patologicznym wyciekami z piersi znieczulenie miejscowe wykonano u 64 (88,9%) chorych, a jedynie u 8 (11,1%) zastosowano znieczulenie ogólne.

Własna metoda markowania pojedynczego przewodu mlekowego przedstawiona w niniejszej pracy obejmowała wykonanie kilku procedur, które były niezbędne do poprawnego wykonania mikroduktektomii (ryc. 61). W przypadkach pojedynczych wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w przewodach mlekowych oceniano charakter tych zmian, ich głębokość w stosunku do ujścia zewnętrznego na brodawce piersiowej oraz stosowano metodę podświetlania, pozwalającą określić kierunek przebiegu przewodu mlekowego w gruczole piersiowym. Jednak najważniejszym elementem powyższego algorytmu było oznaczenie przewodu mlekowego nicią zakładaną podczas badania FDS. Oznaczony w ten sposób przewód mlekowy jest łatwy do odnalezienia w czasie operacji. Zastosowanie metody skojarzonego oznaczania przewodu mlekowego (markowanie nicią, podświetlanie, określanie głębokości zmian patologicznych) pozwala na ograniczenie zakresu operacji oraz uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego.

Na podstawie uzyskanego doświadczenia w wykonywaniu badania FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wydaje się, że wszystkie pacjentki z PWP, u których na podstawie badań obrazowych wykluczono obecność guza piersi, powinny być kwalifikowane do badania wżernikowego przewodów mlekowych. W przypadku ujawnienia WZR w przewodach mlekowych pacjentki kwalifikowano do zabiegu operacyjnego. Zakres wycięcia przewodów mlekowych oraz zaopatrywanego przez nie gruczołu piersiowego uzależniano od ilości zmian wewnątrzprzewodowych. U pacjentek z obecnością pojedynczych zmian stosowano opracowaną w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego metodę markowania przewodu piersiowego nicią. W przypadkach prawidłowego obrazu przewodów mlekowych w badaniu FDS z powodu małej ujemnej wartości predykcijnej wynoszącej 44%, pacjentkom proponowano wykonanie badania galaktyograficznego. Stwierdzenie w badaniu galaktyograficznym obecności WZR powinno być wskazaniem do zabiegu operacyjnego. Natomiast w przypadkach braku zmian patologicznych w galaktyografii pacjentki kwalifikowano do okresowych badań kontrolnych, w czasie których wykonywano ponownie FDS. Chore z ujemnym wynikiem FDS, u których nie stwierdzono WZR w czasie wżernikowania przewodów mlekowych ani w galaktyografii, kwalifikowano do dalszej obserwacji klinicznej. W przypadku krwistego wycieku z brodawki piersiowej kontrolne FDS wykonywano po upływie 2 miesięcy, ponieważ w grupie chorych z krwistym wyciekami istnieje zwiększone ryzyko występowania raka piersi [231]. Kontrolne badanie FDS u pacjentek z surowiczym wyciekami z brodawki sutkowej wykonywano po upływie 6 miesięcy. Propozycję własnego algorytmu diagnostyczno-leczniczego u pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi z zastosowaniem fiberoendoskopii przedstawiono na rycinie 58.

Uzyskana w niniejszej pracy niska ujemna wartość predykcijna badania FDS wynosząca 44% wskazuje, że w przypadku braku rozpoznania WZR w fiberoendoskopii

istnieje możliwość przeoczenia zmian w przewodach mlekowych. W literaturze opisuje się ujemną wartość predykcijną FDS na poziomie 80% [192]. Rozbieżności w wartościach NPV mogą być związane z małą liczbą badań wykonanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

5.2.3. Zastosowanie fiberoduktoskopii w leczeniu chorych z rakiem piersi

Udział fiberoduktoskopii w leczeniu operacyjnym wczesnego raka piersi (lumpektomia)

W opublikowanych na początku lat 90. w 6 randomizowanych badaniach klinicznych takich jak: Milan I, Instytut Gustave-Roussy, NSABP B 06, National Cancer Institute, EORTC oraz Danish Breast Group dokonano porównania odległych wyników leczenia raka piersi w I i II stopniu zaawansowania klinicznego. U pacjentek zakwalifikowanych do badania wykonano zmodyfikowaną radykalną mastektomię lub zabieg oszczędzający pierś [152]. W przypadkach terapii oszczędzającej w powyższych trialach stosowano napromienianie w zakresie 45–50 Gy. W wyniku przeprowadzonych triali w 4 z 6 nie wykazano znamiennej statystycznych różnic w liczbie wznów miejscowych. Tylko w dwóch trialach (National Cancer Institute i EORTC) wykazano większą częstość wznów miejscowych w przypadku zastosowania leczenia oszczędzającego ($p=0,01$) [152]. Korzyść z zastosowania leczenia oszczędzającego u pacjentek w I i II stopniu zaawansowania wykazano także w kilkunastu badaniach nierandomizowanych, w których w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu uzyskano 67–88% 10-letnich przeżyć odległych. W przypadku guzów piersi o wielkości większej niż 5 cm zaobserwowano 8–18% wznów miejscowych po leczeniu oszczędzającym. Z powyższych badań wynika, że najbardziej istotnym czynnikiem decydującym o wykonaniu zabiegu BCT jest wielkość guza pierwotnego.

Zachęcające wyniki leczenia oszczędzającego oraz stały rozwój diagnostyki mało-inwazyjnej w postaci fiberoduktoskopii przyczyniły się do prowadzenia badań, w których FDS wykorzystywano do oceny rozległości wczesnych postaci raka piersi. Określenie rozległości wczesnych postaci przewodowego raka piersi pozwoliło na zmniejszenie zakresu wycinanej tkanki gruczołowej [51].

Pierwsze doniesienie pochodzi ze Stanów Zjednoczonych, gdzie Dooley i wsp. przedstawili zalety badania FDS w ocenie marginesów wycięcia raka piersi w czasie zabiegów oszczędzających pierś [46, 51, 95, 96]. Z grupy 201 pacjentek zakwalifikowanych do badania FDS u 150 (74,6%) kaniulacja przewodu mlekowego powiodła się. U 83 (41%) chorych, u których wykonano badanie FDS stwierdzono wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe zlokalizowane poza guzem pierwotnym. Śródoperacyjne zastosowanie badania fiberoduktoskopowego u pacjentek z rakiem piersi lub zwykłą atypową hiperplazją pozwoliło na zmniejszenie odsetka dodatnich nowotworowo marginesów wycięcia guza z 23,5% do 5%. W powyższym badaniu nie zaobserwowano różnic w częstości występowania dodatkowych wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych pomiędzy ADH, DCIS oraz postacią inwazyjną raka piersi [51]. Jednak dzięki zastosowaniu FDS do określenia zakresu wycięcia wczesnych postaci raka piersi Dooley i wsp. uzyskali w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym mniej wznów miejscowych u

pacjentek po zabiegach oszczędzających w porównaniu z grupą chorych po lumpektomii wykonywanej bez udziału wziernikowania przewodów mlekowych [52].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano istotną korzyść z zastosowania śródoperacyjnej fiberoendoskopii pod postacią oceny marginesu wycięcia raka piersi. Spośród 30 pacjentek włączonych do badania dodatkowe nieprawidłowości w przewodach mlekowych rozpoznano u 15 chorych. Jednak pomimo rozpoznania WZR w przewodach mlekowych przylegających do guza tylko u 47% badanych FDS trafnie pozwoliło określić marginesy wycięcia. Wadą cytowanych powyżej analiz była zbyt mała liczba badanych pacjentek, co uniemożliwiło pełną ocenę przydatności FDS w ocenie marginesów wycięcia guza [112].

W badaniu z 2005 roku Hünerbein i wsp. opublikowali wyniki śródoperacyjnego zastosowania FDS u 54 pacjentek, z czego u 50 z nich w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano raka piersi. Rozpoznane fiberoendoskopowo zmiany w przewodach mlekowych określano jako: plamiste zaczerwienienie, całkowite zamknięcie przewodu mlekowego oraz mikrozwężenia. Stwierdzenie w badaniu FDS mikrozwężeń związane było z obecnością zmian wielomiejscowych u wszystkich badanych pacjentek. W 70% przypadków obecność zmian wielomiejscowych związana była z widocznym w FDS całkowitym zamknięciem przewodów mlekowych lub obecnością plamistych zaczerwienień. Cytowane badanie podkreśla ważną rolę śródoperacyjnej fiberoendoskopii w określaniu marginesów wycięcia w czasie zabiegów BCT, a w szczególności u kobiet, u których stwierdzono mikrozwężenia [95].

W ośrodkach posiadających duże doświadczenie w wykonywaniu FDS możliwe jest określenie zakresu wycięcia guza piersi z dokładnością do około 1 cm w 50–70% przypadków [46, 62, 64, 112, 113, 166]. Korzyścią tego typu postępowania jest zmniejszenie zakresu wykonywanego zabiegu i zmniejszenie ryzyka powtórnych operacji, wynikających z braku uzyskania prawidłowych marginesów wycięcia nowotworu [202]. Dodatkowo tego typu postępowanie zmniejsza ryzyko wznów miejscowych [43–48, 50, 56, 57, 211, 213]. Podaje się, że śródoperacyjna FDS jest szczególnie ważna u pacjentek z mikrozwężeniami oraz w przypadkach, w których badanie mammograficzne z powodu wysokiej gęstości tkanki gruczołowej jest niediagnostyczne [96]. Zachęcające wyniki uzyskane w przedstawionych powyżej badaniach wymagają potwierdzenia w wielośrodkowych prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych.

Wykonanie 164 fiberoendoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pozwoliło na opanowanie techniki badania oraz na poznanie możliwości zastosowania urządzenia w leczeniu operacyjnym zmian łagodnych piersi. Według doświadczenia autora niniejszego manuskryptu zastosowanie FDS okazało się pomocne w 2 przypadkach chorych z towarzyszącym wyciekami patologicznym, u których dzięki badaniu FDS rozpoznano raka piersi ograniczonego do przewodu mlekowego. W opisywanych przypadkach chorych badanie FDS wraz z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych pozwoliło na postawienie rozpoznania raka piersi, a także na zaplanowanie leczenia oszczędzającego piersi.

Wykonanie 36 badań FDS w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego u chorych z wyciekami wymuszonym z rozpoznaniem już rakiem piersi miało charakter badania pilotażowego, które może stanowić podstawę do dalszych badań z wykorzystaniem możliwości określania zakresów wycinanego gruczołu piersiowego u pacjentek zakwalifikowanych do zabiegów oszczędzających. Dodat-

kową korzyścią podkreślaną w wielu publikacjach jest minimalizacja zabiegu operacyjnego, lepszy efekt kosmetyczny i pozytywny wpływ na jakość życia pacjentek zarówno w okresie okołoperacyjnym jak i w obserwacji odległej.

5.3. Ocena bezpieczeństwa zastosowania fiberoduktoskopii u chorych z chorobami piersi, ze szczególnym uwzględnieniem powikłań wczesnych i późnych

Pomimo ukazania się w minionych dwóch dekadach wielu publikacji dotyczących FDS, bardzo mało uwagi poświęcono powikłaniom oraz ograniczeniom związanym z wykonywaniem tej procedury. Kamali i wsp. ocenili badanie FDS pod względem przydatności w diagnostyce chorych z PWP, a z drugiej strony dokonali analizy powikłań związanych z wykonywaniem tego badania. U 43 chorych nie ukończono FDS z powodu: uszkodzenia przewodu mlekowego u 9 (20,9%) pacjentek, deformacji brodawki piersiowej u 5 (11,6%), obecności owrzodzenia na brodawce u jednej pacjentki (2,3%), silnego bólu uniemożliwiającego badanie u 2 (4,6%) chorych, przemieszczonego (ektopicznego) przewodu mlekowego u jednej (2,3%) oraz wąskiego ujścia przewodu mlekowego na brodawce piersiowej aż u 25 (5,8%) badanych [105].

W niniejszej pracy dokonano oceny bezpieczeństwa badania FDS oraz powikłań z nim związanych. Wśród grupy 164 pacjentek badanych fiberoduktoskopowo w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej GUMed zaobserwowano, że jednym z czynników utrudniających lub uniemożliwiających wykonanie FDS był brak możliwości wprowadzenia fiberoduktoskopu do badanego przewodu. Przyczynami nieudanej kaniulacji u 16 (9,8%) chorych było: stwierdzenie wąskich przewodów mlekowych u 8 (4,9%) pacjentek, brak wyraźnego uwidocznienia otworu zewnętrznego na brodawce u 6 (3,7%) oraz umiejscowienie zmian patologicznych bezpośrednio za otworem zewnętrznym na brodawce u 2 (1,2%) pacjentek. W tym ostatnim przypadku położenie wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w przewodach w obrębie brodawki piersiowej uniemożliwia podanie powietrza w czasie badania, które według autora niniejszego opracowania jest niezbędne do bezpiecznego wykonania badania FDS. Brak możliwości uwidocznienia dalszej części badanego przewodu mlekowego grozi jego uszkodzeniem. Kolejnym czynnikiem utrudniającym wykonanie FDS są nieudane kaniulacje spowodowane wąskim ujściem przewodu mlekowego na brodawce. Jednak wprowadzanie nowoczesnych cienkich endoskopów umożliwiło przeprowadzenie FDS u części pacjentek z wąskimi przewodami mlekowymi.

Wśród 164 pacjentek zakwalifikowanych do badania FDS powikłania zaobserwowano u 6 (3,7%) chorych. W grupie pacjentek z PWP w czasie wykonywania FDS u 4 (2,45%) odnotowano miejscowy stan zapalny, który ustąpił po kilkudniowej antybiotykoterapii. Uszkodzenie przewodu mlekowego w trakcie badania FDS zaobserwowano u 2 (1,2%) pacjentek. Wystąpienie tego powikłania związane było obecnością wąskich przewodów mlekowych. Wydaje się, że w przypadkach wąskich przewodów mlekowych z jednoczesną obecnością wycieku krwistego z brodawki piersiowej wskazane byłoby odstępowanie od badania FDS z zaleceniem wykonania zabiegu operacyjnego.

W nielicznych publikacjach dotyczących powikłań związanych z FDS oceniano również wpływ tego badania na uszkodzenia nabłonka przewodów mlekowych. W pracy

Tresserra porównano wyniki badania histopatologicznego przewodów mlekowych grupy chorych po FDS z grupą bez wykonanego badania FDS zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego. W badaniu histopatologicznym pacjentek badanych FDS stwierdzono niewielkie zmiany w zakresie nabłonka przewodów mlekowych, ale nie mające większego znaczenia klinicznego. Powyższe badanie dowodzi, że FDS jest metodą bezpieczną i co stanowi kolejny argument za wprowadzeniem tej metody jako postępowania standardowego w ramach poszerzonej diagnostyki niektórych chorób piersi [42].

Pomimo dużego entuzjazmu zastosowania fiberoduktoskopii w PWP, metoda ta ma również ograniczenia i wady. Ograniczeniem metody FDS, jest nadal stosunkowo duża średnica produkowanych duktoskopów, nie pozwalająca na uwidocznienie dystalnego odcinka przewodu mlekowego, w którym może dochodzić do rozwoju raka [133]. Również zbyt wąskie ujście przewodu mlekowego na brodawce lub brak jego uwidocznienia sprawia, że wykonanie fiberoduktoskopii nie jest możliwe. W niniejszej pracy po wykonaniu 164 duktoskopii osiągnięto 90,2% udanych kaniulacji, co umożliwiło uwidocznienie badanych przewodów mlekowych. Podstawową zasadą wykonania badania FDS jest uwidocznienie ujścia przewodu mlekowego na brodawce, a następnie stopniowe poszerzanie ujścia przewodu umożliwiające wprowadzenie fiberoduktoskopu. Jednak w przypadkach wąskiego ujścia na brodawce należy odstąpić od badania FDS, ponieważ grozi to uszkodzeniem przewodu mlekowego. Do wad badania FDS zalicza się: brak możliwości pobrania wycinka z powierzchownych zmian rozrostowych.

Tabela 44. Powikłania fiberoduktoskopii w literaturze światowej

Table 44. Complications of fiberoptic ductoscopy in literature

Autor / Author	Literatura Literature	Liczba pacjentów Number of patients	Udane kaniulacje (%) Successful cannulations	Powikłania Complications
Okazaki 1991	[162]	41	90,4	Nie zaobserwowano / none
Makita 1991	[136]	22	100	Nie zaobserwowano / none
Dooley 2000	[57]	55	85,5	Nie zaobserwowano / none
Shen 2001	[191]	415	–	Nie zaobserwowano / none
Dietz 2002	[39]	119	88	Nie zaobserwowano / none
Makita 2006	[133]	405	100	Nie zaobserwowano / none
Hünebrein 2006	[95]	92	97	Nie zaobserwowano / none
Kamali 2009	[105]	249	94,8	3,8% powikłań / complications
Zieliński 2010	[237]	164	90,2	2% powikłań / complications

Od wczesnych lat 90. po pierwszym zastosowaniu fiberoendoskopu badacze oceniali bezpieczeństwo metody na podstawie liczby powikłań. Jednak w ośrodkach zajmujących się chorobami piersi nie obserwowano powikłań. Wyjątkiem są: praca opublikowana przez Kamaliego oraz doświadczenia przedstawione w niniejszej rozprawie. Porównanie wstępnych wyników zastosowania FDS na podstawie piśmiennictwa obejmującego lata 1990–2010 przedstawiono w tabeli 44.

5.4. Ocena wybranych elementów jakości życia pacjentek badanych fiberoendoskopowo

W niniejszej pracy dokonano oceny jakości życia pacjentek poddanych fiberoendoskopii z uwzględnieniem oceny poziomu bólu w czasie badania FDS oraz oceny stopnia odczuwanej przykrości wywołanej bólem. W nielicznych publikacjach dokonano oceny bólu w czasie fiberoendoskopii, natomiast do tej pory w literaturze nie oceniano stopnia odczuwanej przykrości związanej z wykonywaniem tego badania.

5.4.1. Poziom ból w czasie fiberoendoskopii

Zografos i wsp. oceniali dolegliwości bólowe w czasie wykonywania badania FDS. Do znieczulenia brodawki piersiowej stosowano znieczulenie miejscowe nasiękowe okolicy brodawki z użyciem 10 ml 1% lignokainy z epinefryną. Następnie pacjentki były pytane o nasilenie bólu w czasie trwania badania FDS od momentu wprowadzenia aparatu do zakończenia badania – poziom bólu oceniano według skali VAS. Zaobserwowano, iż największe nasilenie bólu w czasie badania FDS miało miejsce podczas poszerzania zwieraczy brodawki piersiowej, a średni poziom bólu wynosił 5,8 według 10-cio stopniowej skali VAS [238].

W niniejszej pracy u pacjentek z PWP zakwalifikowanych do badania FDS wykonywano znieczulenie miejscowe w postaci lignokainy w areosolu, a następnie oceniono występowanie dolegliwości bólowych za pomocą skali VAS. U 55 (43,1%) badanych pacjentek nie stwierdzono żadnych dolegliwości bólowych (VAS 0). Natomiast niewielki ból (VAS 0-3) zgłosiło 49 (38,7%) badanych, a na ból średniego stopnia (VAS 4-6) skarżyło się 24 pacjentek (18,1%). Na podstawie oceny bólu towarzyszącego badaniu FDS można stwierdzić, iż przez większość pacjentek badanie FDS jest dobrze tolerowane. Wydaje się, że zastosowanie środków miejscowo znieczulających w postaci lignokainy w areozolu jest wystarczające do bezbolesnego wykonywania badania FDS.

5.4.2. Poziom przykrości wywołanej bólem w czasie fiberoendoskopii

Jednocześnie wraz z badaniem bólu wg skali VAS oceniano u chorych z PWP stopień dyskomfortu podczas badania, co pozwoliło na dodatkową analizę stopnia odczuwanej przykrości u badanych. Okazało się, że z 128 (78%) chorych, u których wykonywano badanie FDS, 60 (46,8%) pacjentek z PWP nie odczuwało przykrości i dyskomfortu wywołanego badaniem FDS, natomiast 52 (40,8%) chore odczuwały lekki stopień przykrości. Jedynie 16 (11,4%) badanych pacjentek odczuwało średni stopień przykrości.

ści, którego obecność nie była powodem odstąpienia od wykonania badania FDS. Brak oceny jakości życia pacjentek, w tym stopnia przykrości w czasie badania FDS w literaturze nie pozwala na dokonanie porównania z opiniami innych autorów.

Przeprowadzone badania dotyczące poziomu bólu oraz oceny dyskomfortu chorych poddawanych FDS należą do nielicznych badań przeprowadzonych na świecie. Uzyskane wyniki wskazują, że FDS jest badaniem, któremu towarzyszy niewielki stopień nasilenia dolegliwości bólowych i odczuwanego dyskomfortu. Odczuwane dolegliwości bólowe są na tyle małe, że żadna z badanych pacjentek nie zgłaszała chęci przerwania badania. Na podstawie naszych obserwacji takie czynniki jak: prawidłowa kwalifikacja do badania FDS, dokładne objaśnienie etapów wykonywanego badania FDS, wnikliwa analiza wyników badania galaktograficznego, zastosowanie znieczulenia miejscowego oraz wykonywane FDS w odpowiednio przygotowanej do badania aseptycznej sali zabiegowej mogą mieć wpływ na komfort pacjentek poddanych temu badaniu.

5.5. Opracowanie algorytmu diagnostyczno-leczniczego u chorych z wyciekami z piersi z zastosowaniem fiberoendoskopii

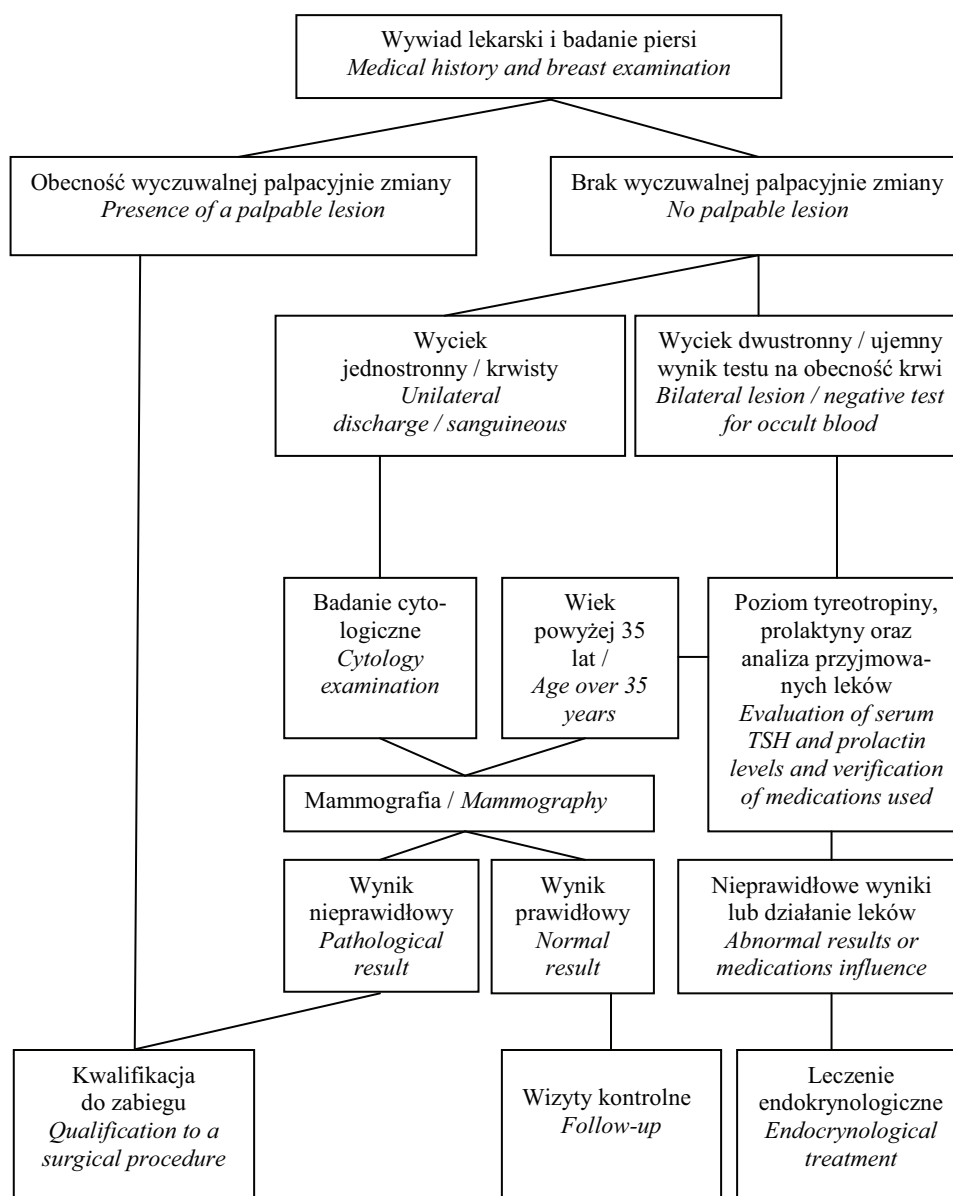
W przypadkach wycieku z brodawki piersiowej stworzono wiele algorytmów postępowania, dzięki którym możliwe jest dokonywanie odpowiedniej kwalifikacji do grupy pacjentów wymagających jedynie obserwacji lub do grupy wymagającej leczenia chirurgicznego [30, 71, 97, 224]. Z praktycznego punktu widzenia najbardziej istotny jest podział pacjentek z wyciekami z brodawki piersiowej na chore z wyciekami fizjologicznymi i patologicznymi. Z punktu widzenia diagnostyki i leczenia pacjentek z PWP ważne jest wyróżnienie chorych bez i z obecnością guza piersi w badaniu klinicznym [71].

Ze względu na złożoność patogenez wycieków z brodawki piersiowej w podejmowaniu decyzji dotyczącej diagnostyki oraz dalszego postępowania terapeutycznego jest wymagany udział kilku specjalistów, takich jak: endokrynolog, ginekolog, radiolog oraz chirurg. Pacjentki kwalifikowane są do zabiegu operacyjnego natychmiastowo jedynie w przypadkach jednoczesnego występowania guza piersi z wyciekami z brodawki piersiowej. Natomiast w przypadku wycieków z brodawki piersiowej bez obecności guza piersi podział na grupy z wyciekami obustronnymi oraz z wyciekami jednostronnymi jest najbardziej praktyczny. W piśmiennictwie podkreśla się, że w przypadku wycieków obustronnych z kilku przewodów mlekowych wskazane jest wykonanie badań hormonalnych oraz przeprowadzanie konsultacji endokrynologicznej. Pacjentki z wyciekami jednostronnymi, samoistnymi z pojedynczego przewodu mlekowego w skojarzeniu ze starszym wiekiem stanowią grupę chorych o podwyższonym ryzyku obecności wewnętrznych zmian rozrostowych, w tym raka piersi.

Wprowadzenie nowych metod diagnostycznych w badaniu przewodów mlekowych, takich jak FDS, przyczyniło się do zmiany już istniejących algorytmów postępowania u chorych z piersią wydzielającą. Ponadto wprowadzenie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych stwarza szanse u pacjentek należących do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia raka piersi na wczesne wykrycie komórek atypowych w przewodach mlekowych, a tym samym na rozpoznanie RP w stadium inwazyjnym [91].

W schemacie postępowania zaproponowanym przez Hussaina i wsp. [97] pacjentki z obecnością guza piersi kierowane były do leczenia chirurgicznego. U pacjentek z wy-

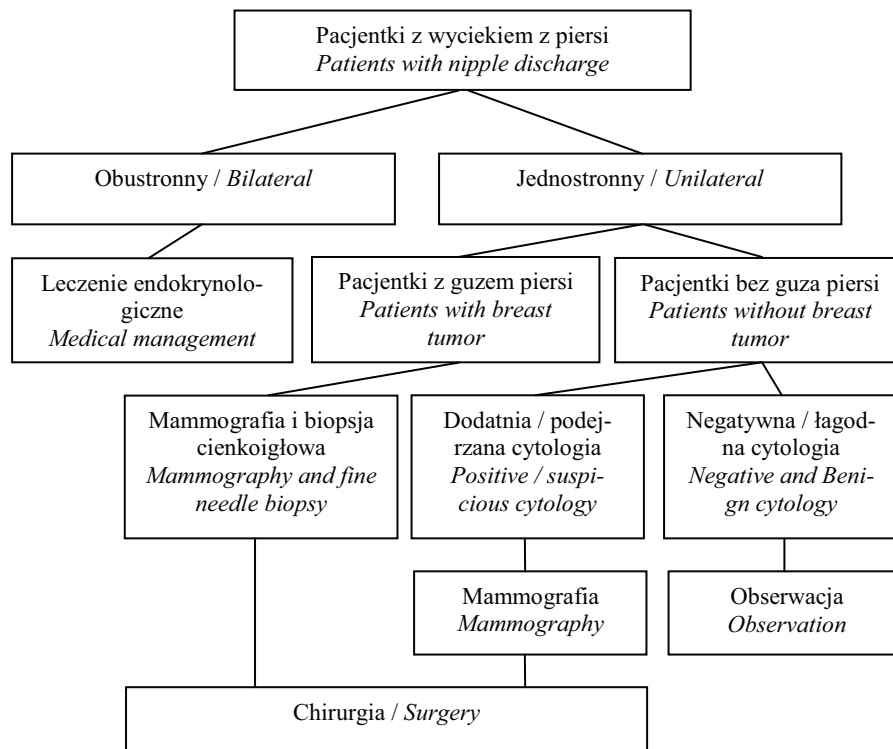
ciekiem jednostronnym wykonywano badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki piersiowej oraz badanie mammograficzne.



Ryc. 58. Algorytm zaproponowany przez Husseina i wsp. dotyczący postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjentek z wyciekami z brodawki piersiowej [97]

Fig. 58. Diagnostic and therapeutic algorithm for patients with nipple discharge proposed by Hussein et al. [97]

W przypadku obecności zmian patologicznych rozpoznawanych w powyższych badaniach wykonywano zabieg operacyjny. W grupie chorych z wyciekami obustronnymi przeprowadzano konsultację endokrynologiczną [97, 230]. Wydaje się, że w przedstawionym algorytmie brakuje badania ultrasonograficznego, gdyż istnieje ryzyko obecności zmian ogniskowych w piersi u pacjentek, u których badanie mammograficzne może okazać się niediagnostyczne. Ponadto algorytm Hussaina i wsp. nie uwzględnia badania fiberoduktoskopowego, które według opinii autora niniejszego opracowania jest istotnym badaniem uzupełniającym diagnostykę zmian wewnątrzprzewodowych. Algorytm zaproponowany przez Hussaina i wsp. przedstawiono na rycinie 58.



Ryc. 59. Algorytm zaproponowany przez Florio i wsp. dotyczący postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjentek z wyciekami z brodawki piersiowej [71]

Fig. 59. Diagnostic and therapeutic algorithm for patients with nipple discharge proposed by Florio et al. [71]

W kolejnym algorytmie dotyczącym postępowania z pacjentkami z wyciekami z brodawki piersiowej zaproponowanym przez Czekanowskiego i wsp. w 2003 roku wyróżnia się wycieki z brodawki jednostronne i obustronne. W przypadku jednostronnego samoistnego lub wymuszonego wycieku z brodawki jest zalecane wykonanie badania cytologicznego. Stwierdzenie komórek zapalnych w wycieku z brodawki piersiowej

według Czekanowskiego i wsp. jest wskazaniem do antybiotykoterapii, a u chorych z obecnością ropnia do ewentualnego postępowania chirurgicznego. Natomiast w przypadkach stwierdzenia wydzieliny bez cech zapalenia lub wycieku wymuszonego wykonywano badanie mammograficzne w celu wykluczenia obecności zmian ogniskowych w piersi [30].

W 1999 roku Florio i wsp. zaproponowali algorytm postępowania, którym posługiwano się w diagnostyce i leczeniu 1200 pacjentek z wyciekami z piersi [109]. W pierwszej kolejności dokonywano podziału pacjentek na grupy z wyciekami dwustronnym oraz z wyciekami jednostronnym. U chorych z wyciekami obustronnym wykonywano endokrynologiczne badania laboratoryjne, a dalsze postępowanie uzależniano od decyzji endokrynologa. Pacjentki z jednostronnymi wyciekami z brodawki piersiowej kwalifikowano do dwóch podgrup, w których znajdowały się chore z towarzyszącym guzem piersi oraz chore bez guza. Pacjentkom z guzem piersi wykonywano mammografię oraz biopsję cienkoigłową, a następnie kwalifikowano do operacji. U pacjentek bez guza piersi w badaniu klinicznym oraz z wynikiem badania cytologicznego wskazującym na obecność komórek atypowych lub nowotworowych wykonywano badanie galaktograficzne, a następnie diagnostyczne wycięcie kwadrantu piersi zaopatrywanego przez badane przewody mlekowe. W przypadkach ujemnego wyniku badania cytologicznego przeprowadzano badania kontrolne polegające na powtórnym badaniu cytologicznym wraz z galaktografią. W opisywanym algorytmie, który przedstawiono na rycinie 59 podkreślono ważność wykonywania badania cytologicznego wraz z badaniem galaktograficznym [71]. Jednak wadą opisywanego algorytmu jest brak zastosowania badania ultrasonograficznego oraz badania FDS w diagnostyce pacjentek z piersiami wydzielającymi. Badania te mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z wyciekami z piersi, u których nie obserwuje się zmian patologicznych w badaniu mammograficznym (ryc. 59).

Kliniczny podział wycieków z piersi na fizjologiczne i patologiczne wydaje się być bardziej praktyczny niż podział wycieków na wycieki obustronne i jednostronne. Do grupy wycieków fizjologicznych zalicza się między innymi przypadki wycieków wywołanych lekami przeciwdepresyjnymi, H2 blokerami, lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz lekami przeciwwymiotnymi. Wycieki fizjologiczne dotyczą najczęściej kilku przewodów mlekowych oraz występują obustronnie.

Zgodnie z definicją podaną przez Winchestera i wsp. wyciek patologiczny określany jest jako wyciek spontaniczny, jednostronny, dotyczący pojedynczego przewodu mlekowego, z obecnością guza piersi, krwisty oraz występujący u starszych kobiet [224]. W grupie kobiet z wyciekami patologicznymi podkreśla się ważność badania mammograficznego, badania wydzieliny z brodawki na obecność krwi utajonej oraz galaktografii. Badania te pozwalają na określenie charakteru wycieku z brodawki, lokalizacji zmian wewnątrzprzewodowych oraz wykluczenie obecności guza piersi. Uważa się, że badanie cytologiczne ze względu na niską czułość ma ograniczoną wartość diagnostyczną. W niniejszej pracy posłużono się definicją wycieku patologicznego zamieszczoną w doniesieniu Winchestera i wsp. [224]. Według niej wyciek patologiczny to wyciek jednostronny, samoistny oraz dotyczący pojedynczego przewodu mlekowego [224]. Wadą algorytmu zaproponowanego przez Winchestera jest brak uwzględniania w diagnostyce wycieków patologicznych ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości oraz fiberoendoskopii.

Pojęcie tzw. „chirurgicznego” wycieku z brodawki piersiowej wprowadzili Sakorafas i wsp. w 2001 roku. Do grupy wycieków wymagających leczenia chirurgicznego należą wycieki jednostronne i samoistne z pojedynczego lub z kilku przewodów mlekowych. Autor powyższej publikacji dokonał podziału pacjentek na grupy z obecnością lub bez obecności guza piersi. Przypadki guzów piersi z towarzyszącym wyciekami z brodawki sutkowej z rozpoznaniem raka piersi kwalifikowano do zabiegów mastektomii lub do zabiegów oszczędzających. Natomiast u pacjentek bez stwierdzonego guza piersi wykonywano wycięcie pojedynczego przewodu lub kilku przewodów [179].

Udział FDS w algorytmie diagnostyczno-terapeutycznym dotyczącym chorych z piersią wydzielającą przedstawili Falkenberry i wsp. w 2002 roku. Skoncentrowano się w nim na wyciekach z pojedynczego przewodu mlekowego lub z kilku przewodów mlekowych bez obecności guza piersi. W diagnostyce wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych z pojedynczego przewodu mlekowego powinno wykonywać się takie badania dodatkowe jak: galaktografia, fiberoendoskopia oraz badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki. Umożliwiają one ocenę charakteru i liczbę zmian wewnątrzprzewodowych. U chorych, u których występuje wyciek z kilku przewodów mlekowych jest wskazane oznaczanie poziomu takich hormonów jak TSH oraz PRL, w celu wykluczenia etiologii endokrynologicznej, nie wymagającej leczenia chirurgicznego [66]. Jednak powyższy algorytm jest bardziej schematem diagnostycznym, aniżeli terapeutycznym ponieważ nie uwzględnia między innymi wskazań do postępowania chirurgicznego.

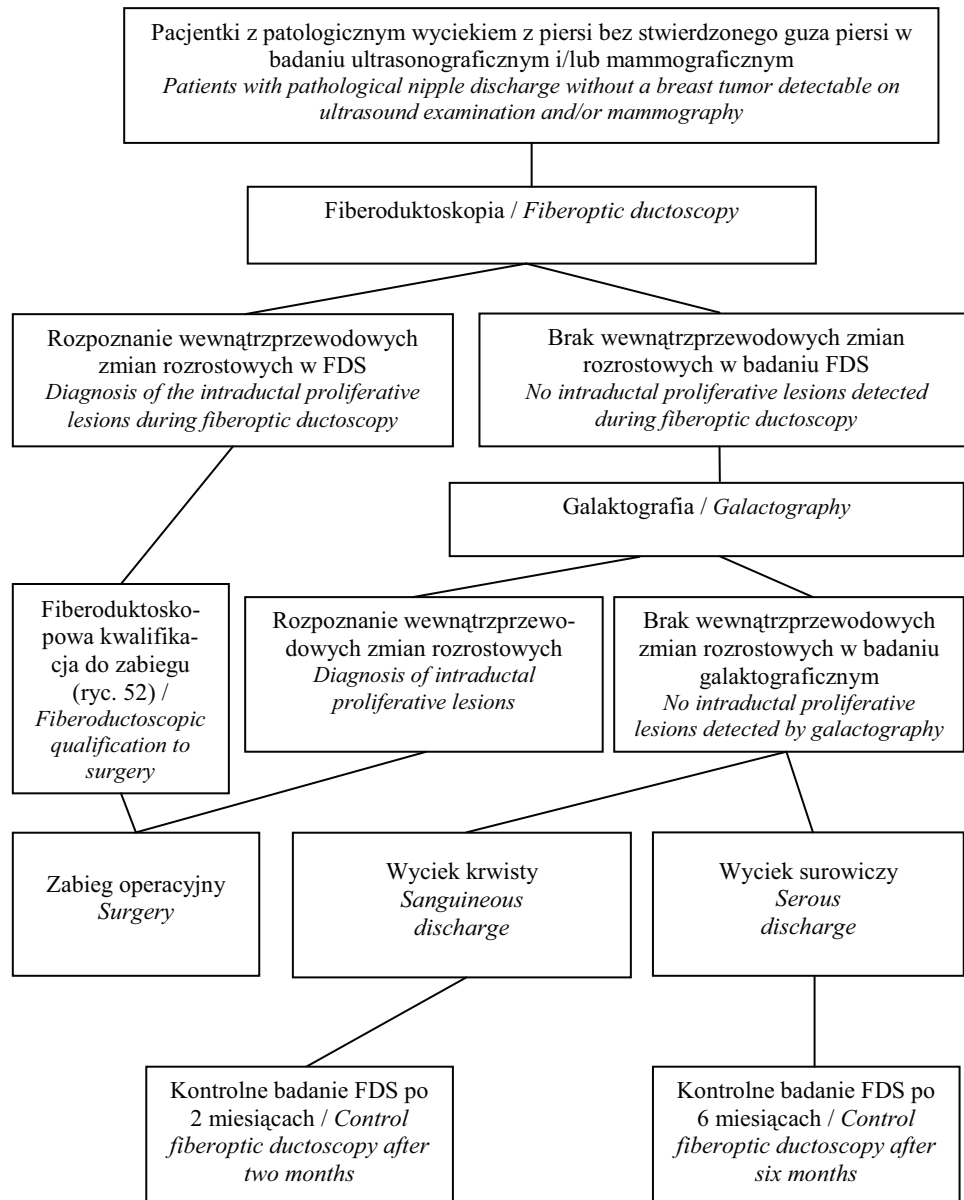
W 2003 roku przedstawiono algorytm postępowania z chorymi z wyciekami z piersi autorstwa Al Sarakbi i wsp. [3]. Uwzględnił on w diagnostyce i leczeniu pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi badanie FDS, diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych, badanie ultrasonograficzne oraz badanie rezonansu magnetycznego piersi [3]. Pierwszymi badaniami niezbędnymi w diagnostyce PWP są: mammografia, ultrasonografia oraz badanie cytologiczne wydzieliny z brodawki. Wykonanie powyższych badań pozwala na rozpoznanie mikrozwężeń, wykrycie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie z brodawki piersiowej lub guza piersi. W takich przypadkach Al Sarakbi i wsp. zalecają wykonywanie biopsji mammotomicznej, MRI oraz FDS z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych. Stwierdzenie obecności raka piersi w powyższych badaniach stanowi wskazanie do wykonania zabiegu oszczędzającego piersi ze śródoperacyjną oceną zakresu wycięcia nowotworu lub wykonanie mastektomii. Wykluczenie nowotworu złośliwego w piersi w badaniach: mammografii, ultrasonografii, FDS oraz w diagnostycznym płukaniu przewodów mlekowych, przy obecności wycieku z brodawki stanowi wskazanie do wycięcia miejscowego przewodu mlekowego. Powyższy algorytm jest pierwszym nowoczesnym schematem postępowania z udziałem nowoczesnej diagnostyki WZR z udziałem FDS oraz z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych. Pomimo, iż przedstawiony przez Al Sarakbi i wsp. algorytm jest bardzo szczegółowy brakuje w nim informacji dotyczących leczenia chirurgicznego pacjentek z piersią wydzielającą. Nie wspomina on także o możliwościach markowania przewodów mlekowych przed ich wycięciem. Według opinii autora niniejszego opracowania przedoperacyjne markowanie przewodów mlekowych pozwala na minimalizację zakresu wycięcia przewodów mlekowych.

Nowoczesny algorytm diagnostyczno-terapeutyczny opublikowali Liu i wsp. Autorzy uznali zastosowanie ultrasonografii, mammografii, badania FDS oraz oceny cytologicznej wydzieliny z brodawki piersiowej u pacjentek z piersią wydzielającą za niezbęd-

ne [126]. Pacjentki z wyciekami z brodawki i z guzami piersi lub z nieprawidłowościami w badaniu ultrasonograficznym lub mammografii kwalifikowano do biopsji. Natomiast w grupie pacjentek bez zmian ogniskowych w gruczole piersiowym kwalifikacja do zabiegu oparta była na wynikach FDS oraz na wynikach badania cytologicznego. Obecność wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w FDS oraz obecność zmian w badaniu cytologicznym (stwierdzone komórki nowotworowe lub komórki atypowe) stanowiły wskazanie do wykonania zabiegu mikroduktektomii [126]. Powyższy algorytm poza badaniem FDS nie uwzględnia galaktografii, która pomimo mniejszej czułości w stosunku do badania wzornikowego przewodów mlekowych u części pacjentek stanowi ważne badanie uzupełniające.

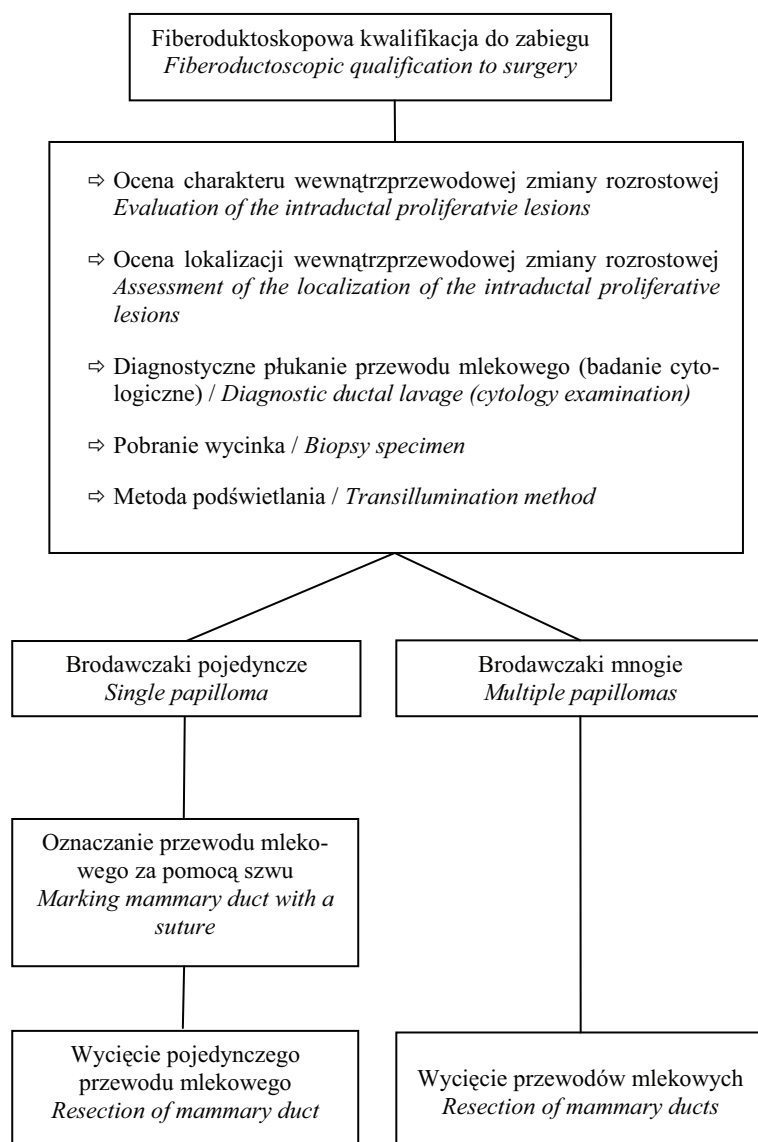
Przegląd przedstawionych algorytmów dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z piersią wydzielającą wskazuje, że do tej pory nie ustalono jednolitych standardów postępowania w tej grupie pacjentek. Zdobyte w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku doświadczenie w zakresie FDS pozwoliło na stworzenie dwóch własnych algorytmów postępowania u chorych z PWP. Pierwszy dotyczy diagnostyki u pacjentek z patologicznym wyciekami z brodawki piersiowej (ryc. 60) natomiast drugi dotyczy postępowania chirurgicznego z już rozpoznanymi wewnątrzprzewodowymi zmianami rozrostowymi (ryc. 61).

Wprowadzenie w 2004 roku fiberoendoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przyczyniło się do zmiany algorytmu postępowania z pacjentkami zgłaszającymi się na konsultacje z wyciekami z brodawki piersiowej. Na podstawie przeprowadzonego wywiadu, badania fizykalnego oraz badań dodatkowych (mammografia, ultrasonografia, galaktografia) do dalszej diagnostyki w klinice kwalifikowano pacjentki z wyciekami patologicznymi (samoistnymi, jednostronnymi) oraz nie związanymi z obecnością guza piersi. W trakcie badania wzornikowego wykonywano diagnostykę FDS w celu oceny wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Po rozpoznaniu w badaniu fiberoendoskopowym wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych wykonywano poszerzoną diagnostykę przewodów mlekowych (ryc. 61), opartą na diagnostycznym płukaniu przewodów mlekowych lub pobraniu wycinka. Po uzyskaniu wyników badania cytologicznego lub histopatologicznego pacjentki kwalifikowano do dalszej obserwacji (brak zmian w galaktografii, brak zmian FDS oraz brak obecności komórek atypowych lub nowotworowych w badaniu cytologicznym) lub do zabiegu operacyjnego. W przypadkach kwalifikacji do zabiegu operacyjnego badanie wykonywano ponownie w dniu zabiegu operacyjnego, w czasie którego oceniano zakres WZR. Metodą podświetlania określano kierunek przebiegu przewodów mlekowych oraz określano głębokość położenia zmian wewnątrzprzewodowych. Dodatkowo w przypadku pojedynczych zmian w przewodach mlekowych pod koniec badania umieszczano w nim cienką nić monofilementową. Wydaje się, że wprowadzenie tego typu postępowania jest cennym uzupełnieniem uprzednio przedstawionych algorytmów. Zastosowanie własnej metody oznaczania przewodu mlekowego poprawiło skuteczność mało inwazyjnych metod leczenia chorób piersi (ryc. 61). W niniejszej pracy z grupy 72 (65,3%) leczonych operacyjnie pacjentek z powodu PWP wycięcie pojedynczego przewodu mlekowego wykonano w 25 (34,7%) przypadkach. Dodatkowo w leczeniu chirurgicznym PWP zastosowane znieczulenie miejscowe pozwoliło na wykonywanie tego typu zabiegów w ramach chirurgii jednego dnia oraz ograniczyło koszty leczenia.



Ryc. 60. Własny algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjentek z patologicznym wyciekem z brodawki piersiowej z wykorzystaniem fiberoduktoskopii

Fig. 60. Author's own diagnostic and therapeutic algorithm for patients with pathological nipple discharge using fiberoptic ductoscopy



Ryc. 61. Algorytm fiberoduktoskopowej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego (opracowanie własne)

Fig. 61. Author's algorithm of fiberoendoscopic qualification to surgery

5.6. Możliwości wprowadzenia fiberoduktoskopii w Polsce

Wprowadzenie fiberoduktoskopii w 2004 roku w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (jedynej w Polsce ośrodek onkologiczny zajmujący się tym zagadnieniem) przebiegało w kilku etapach. Po odbyciu szkoleń w ośrodkach zajmujących się małoinwazyjną diagnostyką chorób piersi (Charité Campus Berlin Buch, Helios Krankenhaus, Berlin, prof. Peter Schlag, prof. Michael Hünerbein) i uzyskaniu certyfikatu na wykonywanie badania podjęto próbę wprowadzenia fiberoduktoskopii w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w diagnostyce pacjentek z chorobami piersi województwa pomorskiego.

Początkowo uzyskiwano 83,5% udanych kaniulacji przewodów mlekowych, aczkolwiek wydaje się, że sprawne wykonywanie tego badania i osiągnięcie stałych wysokich odsetków udanych kaniulacji możliwe jest po wykonaniu około 100 fiberoduktoskopii (*learnig curve*) [57]. Zagouri i wsp. próbowali wskazać liczbę badań wymaganą do opanowania metody FDS. W tym celu wykonywali badanie fiberoduktoskopowe na gruczołach piersiowych po wykonaniu mastektomii (*ex vivo*) celem opanowania techniki wziernikowania przewodów mlekowych. Wyżej wymienieni autorzy oszacowali, że wykonanie przynajmniej 20 badań pozwala na opanowanie techniki wziernikowania przewodów mlekowych, przy zdefiniowaniu opanowania metody jako 90% udanych kaniulacji [234]. Różnice wyników z cytowanego badania, a wynikami uzyskanymi w Katedrze i Klinice Chirurgii GUMed wynikają z istotnych różnic w metodologii. Wadą pracy przeprowadzonej przez Zagouri i wsp. było badanie wykonane na małej grupie badanych. Ponato autorzy powyższej publikacji nie przedstawili wyników badania fiberoduktoskopowego badanych gruczołów piersiowych. W naszym materiale 90% udanych kaniulacji (licząc od pierwszej udanej kaniulacji) zostało osiągnięte po wykonaniu 160 badań, natomiast do opanowania metody w ramach krzywej uczenia niezbędne jest wykonanie 20 – 40 fiberoduktoskopii. W przypadku innych procedur chirurgicznych takich jak na przykład oznaczanie węzła wartowniczego w raku piersi lub czerniaku uważa się, że do opanowania metody w ramach krzywej uczenia niezbędne jest wykonanie około 40 procedur. W przypadku biopsji cienkoigłowej uważa się, że liczba ta wynosi około 20 badań [203]. Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz wyników własnych stwierdzono, że opanowanie techniki wziernikowania fiberoduktoskopowego nie jest trudne.

Po opanowaniu techniki kaniulacji kolejną trudnością napotykaną w początkowym okresie wdrażania metody jest prawidłowa umiejętność interpretacji widzianych zmian w przewodach mlekowych. Do tej pory nie ustalono jednolitej, obowiązującej klasyfikacji zmian wewnątrzprzewodowych. W związku z faktem, iż metoda fiberoduktoskopii jest dostępna od kilku lat brakuje publikacji obejmujących duże grupy chorych.

Od chwili wprowadzenia wziernikowania przewodów mlekowych do praktyki klinicznej pojawiło się wiele klasyfikacji zmian patologicznych ocenianych w czasie duktoskopii. Pierwszą z nich zaproponował Makita i wsp. w 2002 roku w ramach Japońskiego Towarzystwa Badań Duktoskopowych (*Japanese Association of Mammary Ductoscopy*, JAMD). Autorzy tej publikacji zaproponowali następujący podział zmian wewnątrzprzewodowych na: zmiany polipowate pojedyncze, zmiany polipowate mnogie, zmiany złożone oraz zmiany przebiegające powierzchownie [132]. Do grupy zmian

polipowatych zaliczano zmiany rozrostowe przybierające postać okrągłą, uszypułowaną oraz półkolistą. Postacie złożone określano jako łączne występowanie zmian polipowatych i powierzchniowych. Do rozrostów wewnątrzprzewodowych powierzchniowych według klasyfikacji JAMD zaliczano nieregularności, zaczerwienienia oraz owrzodzenia ścian przewodów mlekowych. Zaletą klasyfikacji zaproponowanej przez JAMD jest możliwość oceny prawdopodobieństwa występowania zmian łagodnych i złośliwych [211]. Według Makity zmiany polipowate były najczęściej rozrostami łagodnymi, natomiast zmiany polipowate złożone oraz zmiany powierzchniowe miały częściej charakter rozrostu złośliwego w przewodzie mlekowym i występowały u 69% badanych chorych [132].

W 2006 roku Kothari i wsp. zaprezentowali odmienną klasyfikację zmian wewnątrzprzewodowych. Uwzględniała ona następujące cechy zmian wewnątrzprzewodowych: całkowite zamknięcie przewodu mlekowego, zmiany powierzchniowe, brodawczaki, zrosty oraz zwapnienia [118]. W tym samym roku Sarakbi i wsp. przedstawili podział zmian wewnątrzprzewodowych oparty na obrazach widzianych w czasie duktoskopii oraz na wynikach badania cytologicznego popłuczyn z przewodów mlekowych. Badanie FDS pacjentek opisywano jako: badanie nieudane (D0), prawidłowy obraz (D1), typowy obraz łagodny (D2), prawdopodobnie łagodny (D3), podejrzany o złośliwy (D4), podejrzany o złośliwy z cytologią z komórkami raka (D5) [88, 89]. Natomiast w 2007 roku Hünerbein i wsp. przedstawili podział zmian w przewodach mlekowych uwzględniający takie cechy jak: czerwone plamy (*red spots*), zamknięcie przewodu mlekowego, mikrozwapnienia oraz obraz prawidłowy [93]. W 2009 roku opublikowano sześciostopniową klasyfikację zmian wewnątrzprzewodowych opartą tylko na obrazach duktoskopowych, gdzie: 0 – oznaczało badanie nieudane, 1 – obraz prawidłowy (włączając duktektazję), 2 – obraz zmian łagodnych, 3 – obraz zmian prawdopodobnie łagodnych, 4 – obraz zmian podejrzanych o nowotwór złośliwy (zawierający jedną ze zmian patologicznych: nierówność ścian, owrzodzenie, brodawczaki), 5 – obraz zmian bardzo podejrzanych o nowotwór złośliwy (zawierające dwie z trzech zmian patologicznych: nieregularność ścian, skręcenie przewodu mlekowego, mikrozwapnienia) [125]. Pomimo tego, iż istnieją liczne klasyfikacje zmian wewnątrzprzewodowych jak do tej pory nie przyjęto jednolitego akceptowalnego przez klinicystów stosujących FDS podziału tych zmian.

W niniejszej pracy posłużono się klasyfikacją zaproponowaną przez Makitę i wsp. w 2002 roku, którą zmodyfikowano dodając dodatkowe grupy zmian wewnątrzprzewodowych takie jak: amputacja przewodu mlekowego, okrężne zwężenie lub rozrost, duktektazja oraz mikrozwapnienie. Wydaje się, że klasyfikacja opisowa pozwala na bardziej rzetelną charakterystykę zmian widzianych w przewodach mlekowych. Dodatkową korzyścią zastosowanego w niniejszym opracowaniu podziału jest przystosowanie go do zmian opisywanych w galaktografii. Pozwoliło to na porównanie obu metod pod kątem czułości i swoistości.

Po nabyciu doświadczenia w zakresie diagnostyki polegającej na ocenie lokalizacji i charakteru zmian patologicznych w przewodach mlekowych, przystąpiono do wdrażania poszerzonej diagnostyki chorób piersi u chorych z patologicznym wyciekami z piersi oraz z rakiem piersi. Celem poszerzonej diagnostyki fiberoduktoskopowej było pozyskiwanie materiału do badania histopatologicznego. Pierwsze próby wykonywania diagnostycznego płukania przewodów mlekowych (*Ductal Lavage*, DL) kończyły się niepowodzeniem. Jedną z najważniejszych przyczyn była zbyt mała ilość pozyskiwanego

materiału do badania cytologicznego. Wprowadzenie od 2008 roku dodatkowych czynności w czasie DL takich jak: masowanie piersi przed badaniem oraz udoskonalenie procedury wykonywania badania cytologicznego (wirowanie uzyskanych popłuczyn w czasie pierwszych 15 minut od pobrania materiału z przewodów mlekowych z prędkością 800 obrotów na minutę) pozwoliło na częstsze rozpoznawanie komórek prawidłowych lub atypowych. W wybranych przypadkach większych zmian wewnątrzprzewodowych możliwe jest pobieranie wycinków przy użyciu kaniuli biopsyjnej.

Głównymi wadami fiberoduktoskopów stosowanych na początku lat 90. były niska jakość uzyskiwanych obrazów oraz podatność światłowodów na uszkodzenie. Pierwsze fiberoduktoskopy umożliwiały wykonanie jedynie około 20 badań [161], podczas gdy obecnie produkowane aparaty pozwalają przy umietytnym wykonywaniu procedury na przeprowadzenie około 50–100 badań [95, 96]. W niniejszym badaniu do przeprowadzenia 164 FDS wykorzystano dwa fiberoduktoskopy.

Wraz z upowszechnianiem FDS oraz wprowadzaniem nowych technologii związanych ze światłowodami możliwe jest uwidocznienie przewodów proksymalnych u 80% badanych, natomiast wizualizacja przewodów dystalnych jest osiągalna w 50% kaniulacji [40, 145]. Niestety w czasie FDS nie jest możliwe uwidocznienie przewodów mlekowych poniżej 0,6 mm średnicy, co w praktyce może wiązać się z przeoczeniem wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych w wąskich przewodach mlekowych podsegmentowych oraz w końcowym zespole zrazikowym [149]. Brak możliwości uwidocznienia obwodowo położonych przewodów mlekowych wymaga uzupełnienia FDS o dodatkowe wykonywanie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych. Na podstawie badań Denewera i wsp. najczęściej w czasie FDS badane są przewody mlekowe w zakresie głębokości od 20 do 40 mm od ujścia przewodu na brodawce [36]. Z badań przeprowadzonych przez autora niniejszego opracowania wynika, że u większości badanych pacjentek wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe rozpoznawano na podobnej głębokości tj. od 20 do 39 mm.

Powodzenie wykonania FDS uzależnione jest od znieczulenia okolicy brodawki. Niektórzy badacze po wprowadzeniu ostatniego rozszerzadła podają do przewodu mlekowego środek miejscowo znieczulający taki jak na przykład żel z 1% lignokiną wraz z epinefryną [40, 51, 134]. Jednak w niniejszej pracy nie stosowano środków miejscowo znieczulających podawanych do światła przewodów, ponieważ znieczulenie zewnętrzne przy użyciu kremu znieczulającego (EMLA, Astra, Polska) lub lignokainy w aerozolu (Lidocain, Węgry) przeprowadzone na około 15 minut przed badaniem duktoskopowym pozwalało na bezpieczne i bezbolesne wykonanie badania, ze średnią VAS wynoszącą 1,5. Dodatkowe zastosowanie środka znieczulającego podawanego do przewodu mlekowego według autora niniejszego opracowania może być powodem pojawienia się artefaktów w czasie wziernikowania przewodów mlekowych. Niektórzy autorzy przed wykonywaniem FDS stosują sedację doustną w postaci 7,5 mg *dormicum* (*Midazolam*) podawanego na 30 minut przed badaniem. Dostępne są opisy stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii przed badaniem fiberoduktoskopowym [161], jednak większość ośrodków wykonujących to badanie nie stosuje takiego postępowania [40, 94, 51]. Podobnie w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przed badaniem FDS nie stosowano profilaktycznej antybiotykoterapii.

Zdaniem niektórych autorów założenie dwóch szwów w okolicy brodawki w celu dokonania trakcji umożliwia lepszą wizualizację przewodów mlekowych w czasie FDS [159]. Doświadczenia własne autora niniejszej pracy wskazują, że nie ma konieczności

stosowania tej techniki. Zastosowanie szwów trakcyjnych może być powodem dodatkowej traumatyzacji brodawki piersiowej oraz przyczyną infekcji tej okolicy. Może to utrudnić późniejsze wykonanie zabiegu wycięcia przewodów mlekowych. Stosowano jedynie delikatne pociąganie ku górze brodawki piersiowej, co pozwoliło na łatwiejsze przeprowadzanie badania. Umożliwia to bezpieczne wprowadzanie aparatu do ujścia przewodu na brodawce oraz pozwala uniknąć uszkodzenia badanego przewodu mlekowego. Jedynie u 4 (2,45%) chorych po badaniu FDS zaobserwowano miejscowy stan zapalny, który ustąpił po zastosowaniu antybiotykoterapii.

W piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących analizy kosztów związanych z badaniem FDS. Ważną zaletą FDS jest możliwość wykonywania badania u pacjentów ambulatoryjnych, co pozwala na zmniejszenie kosztów związanych z wykonywaniem tego badania. W katalogu JPG (Jednorodnych Grup Pacjentów) znajduje się wycena dla leczenia guzów łagodnych i złośliwych piersi. Choroby piersi łagodne wycenione są na 18 punktów (wg JPG–J07), a choroby złośliwe na 35 punktów (wg JPG – J08), co po przeliczeniu oznacza, że koszt leczenia chorób piersi mieści się w granicach: 918–1785 zł. Jednak z uwagi na fakt, iż FDS ma w Polsce charakter badania klinicznego, w klasyfikacji JPG fiberoendoskopia przewodów mlekowych nie figuruje na liście JGP. Dodatkowe wykonywane takich badań, jak diagnostyczne płukanie przewodów mlekowych do badania cytologicznego lub badanie histopatologiczne wycinka pobranego z wewnątrzprzewodowej zmiany rozrostowej są wyceniane odpowiednio na 40 zł i na 35 zł, zgodnie z obowiązującym cennikiem badań histopatologicznych Działu Kontrolingu Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Zestawienie kosztów zakupu systemu do fiberoendoskopii wraz z uwzględnieniem amortyzacji urządzenia liczonego w ciągu 6 lat prowadzenia projektu umożliwiło oszacowanie kosztu jednego badania FDS. Dla pacjentek hospitalizowanych jednodniowo koszt badania wynosił 277,63 zł, a 788,1 zł dla chorych hospitalizowanych powyżej 24 godzin z wykonaniem zabiegu mikroduktektomii. Z przedstawionych powyżej kosztów badania FDS wynika, iż wykonywanie tej procedury może dawać korzyści nie tylko kliniczne, ale również ekonomiczne.

5.7. Próba oceny potencjalnych możliwości technicznych i diagnostycznych fiberoendoskopii oraz kierunków rozwoju tego badania

W momencie wprowadzania FDS w pierwszych latach 90. uwaga badaczy skupiona była przede wszystkim na możliwościach wykonywania badania. Następnie podejmowano próby interpretacji oglądanych obrazów. Dopiero po opanowaniu techniki badania wprowadzano metody umożliwiające pobieranie materiału do badania histopatologicznego w postaci wycinków z brodawczaków oraz uzyskiwania popłuczyn z przewodów mlekowych do badania cytologicznego. Opanowanie techniki prawidłowego uzyskiwania komórek z przewodów mlekowych oraz pojawienie się nowoczesnych metod biologii molekularnej stworzyło nowe możliwości w diagnostyce patomorfologicznej chorób piersi, w tym również wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych.

Wydaje się, że wprowadzenie metod biologii molekularnej do badania komórek i tkanek uzyskanych z płukania przewodów mlekowych w czasie fiberoendoskopii po-

zwoli na wprowadzenie cytologicznego badania przesiewowego umożliwiającego wykrywanie wczesnych postaci raka piersi w szczególności u pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka. W tej grupie chorych byłoby możliwe prowadzenie profilaktycznej hormonoterapii lub chemoprewencji. Istnieje więc, potrzeba przeprowadzenia badań wieloośrodkowych, których celem byłaby ocena przydatności badań cytologicznych przesiewowych, które jak do tej pory mają charakter badań klinicznych.

W tabeli 45 przedstawiono przegląd piśmiennictwa obejmujący lata 1990–2010 dotyczący wskazań do FDS. Według większości znawców tematu wskazaniem bezwzględnym do wykonywania FDS jest patologiczny wyciek z piersi czego potwierdzeniem są liczne publikacje ukazujące się od wczesnych lat 90. [39, 40, 49, 52, 54, 57, 112, 132, 134-136, 145, 161, 162, 192, 231].

Kolejnym wskazaniem do wykonywania FDS jest śródoperacyjne określanie rozległości wczesnych postaci przewodowego raka piersi. Jednak badania tego typu przeprowadzono jedynie w dwóch ośrodkach onkologicznych w Stanach Zjednoczonych przez Dooleya i wsp. oraz Europie Zachodniej przez Hünerbeina i wsp. [21, 96]. W przypadku raków przewodowych dzięki FDS możliwe jest określenie rozległości nowotworu w przewodach mlekowych, co u niektórych chorych umożliwia wykonanie zabiegu oszczędzającego piersi w bezpiecznych granicach tkanek zdrowych.

Opanowanie techniki FDS oraz zdobyte doświadczenia w zakresie diagnostycznego płukania przewodów mlekowych do badań cytologicznych, pozwoliło na prowadzenie nowych badań klinicznych. Na ich podstawie określono grupy podwyższonego ryzyka występowania raka piersi. Kwalifikacja pacjentek do określonej grupy ryzyka przyczyniła się do opracowania algorytmów postępowania u badanych kobiet. Głównym elementem algorytmów są diagnostyczne płukania przewodów mlekowych w celu stwierdzenia lub wykluczenia obecności komórek atypowych i/lub nowotworowych.

Tabela 45. Współczesne wskazania do fiberoendoskopii – przegląd literatury
Table 45. Current indications to fiberoptic ductoscopy – literature review

Autor <i>Author</i>	Literatura <i>Literature</i>	Patologiczny wyciek z piersi <i>Pathological nipple discharge</i>	Śródoperacyjna ocena marginesów wycięcia w zabiegach BCT <i>Intraoperative assessment of the resection margins during breast conservation therapy</i>	Grupa podwyższonego ryzyka raka piersi <i>Group with an increased risk of breast cancer</i>
Makita 1991	[26]	+		
Dooley 2003	[93]	+	+	+
Hünerbein 2006	[112]	+	+	
Makita 2006	[85]	+		
Okazaki 1991	[27]	+		

W przypadku niewielkich zmian nowotworowych, przy małej masie guza, analizy morfologiczne oraz cytologiczne są często niewystarczające do zidentyfikowania niewielkiej grupy zmienionych nowotworowo komórek (ocena kształtu i wielkości). Podobnie zawodne są badania immunohistochemiczne. Dopiero wprowadzenie metod biologii molekularnej pozwala na wykrycie zmian w zakresie DNA, RNA i białek z pojedynczej komórki. Opracowanie techniki łańcuchowej reakcji polimerazy (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) umożliwiło wykrywanie w stosunkowo prosty sposób obecności mutacji charakterystycznych dla danego typu nowotworu (określenie zaburzeń w zakresie metylacji DNA). Pozyskanie nawet pojedynczych komórek z moczu, płwociny, kału lub wydzieliny z brodawki piersiowej jest wystarczające, aby metodą PCR rozpoznać mutacje genetyczne [236]. Zastosowanie w FDS diagnostycznego płukania przewodów mlekowych (DL) przyczyniło się do zwiększenia liczby pozyskiwanych komórek nabłonkowych w porównaniu z badaniem wydzieliny z brodawki (NAF), co z kolei zwiększa możliwości przeprowadzenia badania metodą PCR [94].

Tabela 46. Diagnostyka różnicowa wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych z udziałem badań immunohistochemicznych [103]

Table 46. Differential diagnosis of intraductal lesions using immunohistochemical studies [103]

Badanie w kierunku obecności komórek myoepitelialnych w badaniu IHC z użyciem przeciwciał SMA <i>Detection of myoepithelial cells using IHC analysis performed with SMA antibody</i>		
Rak <i>in situ</i> / <i>In situ carcinoma</i>	+	
Rak naciekający / <i>Infiltrating carcinoma</i>	–	
Brodawczak / <i>Papilloma</i>	+	
Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy <i>Intraductal papillary carcinoma</i>	–	
Badania z użyciem przeciwciał w kierunku obecności kadheryny nabłonkowej oraz ciężkiej cytokeratyny <i>IHC analysis performed with e-cadherin and high molecular weight cytokeratin antibodies</i>		
	E – kadheryna <i>E-cadherin</i>	HMW – CK <i>High Molecular Weight Cytokeratin</i>
Nowotwory przewodowe: ADH i DCIS / <i>Ductal neoplasia</i>	+	– u większości / <i>generally</i>
Nowotwory zrazikowe: ALH i LCIS / <i>Lobular neoplasia</i>	–	+ u większości / <i>generally</i>

SMA – *Smooth Muscle Actin* / aktyna mięśni gładkich, E-kadheryna – kadheryna nabłonkowa / *E-cadherin*; HMW-CK – *High Molecular Weight Cytokeratin* / ciężkie cytokeratyny; ADH – *Atypical Ductal Hyperplasia* / atypowa zwykła hiperplazja, DCIS – *Ductal Carcinoma In Situ* / śródprzewodowy rak piersi, ALH – *Atypical Lobular Hyperplasia* / atypowa hiperplazja zrazikowa, LCIS – *Lobular Carcinoma In Situ* / zrazikowy rak *in situ*.

Dodatkowe zastosowanie metod immunohistochemicznych (IHC) do oceny pobranych wycinków ze zmian wewnątrzprzewodowych w czasie FDS pozwala na przeprowadzenie diagnostyki różnicowej (tab. 46) [31, 103, 143]. Wykazano podwyższenie poziomu aktyny mięśni gładkich (*Smooth Muscle Actin*, SMA) u chorych z wczesnymi

postaciami raka piersi oraz u chorych z brodawczakami obecnymi w przewodach mlekowych. Ponadto użycie przeciwciał w kierunku obecności kadheryny nabłonkowej oraz ciężkiej cytokeratyny, umożliwia przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w zakresie nowotworów przewodowych i zrazikowych. Wykazano podwyższenie poziomu kadheryny nabłonkowej (*E-cadherin*) w nowotworach przewodowych, a podwyższenie wartości ciężkiej cytokeratyny (*High Molecular Weight Cytokeratin*, HMW-CK) w nowotworach zrazikowych [103].

Dodatkowo poszukiwano metod, które pozwoliłyby na uzyskiwanie wydzieliny nie tylko z jednego przewodu mlekowego, ale również z kilku przewodów mlekowych. Do tej pory podejmowano próby wprowadzenia metod mechanicznej stymulacji wydzieliny z brodawki piersiowej takich jak system VACCUM (wykorzystujący działanie masażu, temperatury, podciśnienia) oraz metod stymulacji hormonalnej oksytocyną (*Syntocinon*, Novartis Pharma GmbH, Austria). Jednak nie opublikowano w piśmiennictwie danych dotyczących stosowania powyższych metod zwiększających ilość wydzieliny z brodawki piersiowej.

Prowadzone są także badania jakościowe dotyczące genów: *RASSF1 α*, *CCND 2*, *RAR β*, *p16*, *CST 6*, *GSTP 1*, *E Cad*, *ER*, *PTEN*, *HIB 1* [203]. W badaniu porównującym zaburzenia metylacji w zakresie zdrowej tkanki gruczołu piersiowego z tkanką zmienioną nowotworowo, wykazano znamienne statystyczne różnice w zakresie 4 genów: *CCND 2*, *p16*, *RAR β*, *RASSF 1 α* [236]. W badaniu pilotażowym wykonanym u pacjentek z PWP podjęto próbę oznaczenia mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w komórkach pozyskiwanych z przewodów mlekowych. Mutacja w kodonie 12 genu *KRAS* zaliczana jest do wczesnych mutacji w różnych typach nowotworów [14, 85, 86, 90, 124, 193, 199, 215, 221]. Rolę mutacji genu *KRAS* w raku piersi przedstawiono w nielicznych publikacjach [90]. W publikacji Hollestelle i wsp. porównali przebieg mutacji w zakresie genu *KRAS* w raku piersi i w raku jelita grubego, stwierdzając w nich podobne spektrum mutacji [90]. Celem badania było opracowanie metody pozyskiwania komórek nabłonkowych z przewodów mlekowych oraz ocena mutacji w kodonie 12 genu *KRAS*. Rozpoznanie mutacji w tym genie u pacjentek z PWP mogłoby stanowić dodatkową metodę umożliwiającą rozpoznawanie raka piersi w stadium przedinwazyjnym. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku w grupie chorych z PWP u 16 pacjentek udało się pozyskać wystarczającą objętość popłuczyn z przewodów mlekowych. W 9 przypadkach materiał był diagnostyczny, pozwalający na wyizolowanie DNA z komórek nabłonkowych. Należy przypuszczać, że przyczynami braku mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* były: wykonywanie badania u pacjentek z PWP, u których ryzyko wystąpienia raka piersi jest niewielkie (do 10%), mała grupa badanych kobiet oraz brak potwierdzenia rozpoznania raka piersi w ostatecznym badaniu histopatologicznym. U pozostałych 7 pacjentek uzyskany materiał był niediagnostyczny. Wydaje się, że przyczynami uzyskania materiału niediagnostycznego u tych chorych było wykonywanie powyższego badania w pierwszym etapie wprowadzania metody w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Sukcesem było wyizolowanie z tak małej ilości popłuczyn z przewodów mlekowych materiału do badania genetycznego. Oczywiście dopracowanie metodyki byłoby wskazane. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań genetycznych, w których celem byłoby pozyskiwanie większej liczby komórek nabłonkowych z przewodów mlekowych, a tym samym pozyskanie większej

ilości materiału genetycznego (z możliwością oceny innych genów) od jednej chorej oraz zwiększenie badanej grupy.

W badaniach dotyczących diagnostycznego płukania przewodów mlekowych poza oceną cytologiczną, poszukuje się markerów, które pozwoliłyby na określenie ryzyka wystąpienia raka piersi. W jednym z doniesień opracowanym przez Lau i wsp. autorzy przypuszczają, że zastosowanie metody hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (*Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH) pozwoli w przyszłości stworzyć nową klasyfikację komórek określanych jako atypowe [1]. Natomiast w badaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) możliwe jest wykrywanie w komórkach uzyskanych z przewodów mlekowych zaburzeń w zakresie metylacji DNA, co może wskazywać na obecność raka piersi [44-50, 56, 113].

Wprowadzenie w 2001 roku nowej klasyfikacji raka piersi opartej na ocenie markerów przyczyniło się do podziału pacjentów z rakiem piersi na cztery grupy molekularne, takie jak: *Luminal (A i B)*, *HER 2 classic*, *HER 2 variant* oraz *Basal* [22, 26, 153, 171, 203]. Podstawą powyższego podziału jest określanie poziomu markerów w surowicy krwi u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi takich jak receptor estrogenowy, receptor progesteronowy oraz receptor herceptyny. Uzupełnieniem molekularnej klasyfikacji RP jest oznaczenie takich markerów jak: *EGFR*, *nBRCA1*, *MUC1*, *E cadherin*, *p53* [77]. Wyróżnienie czterech typów molekularnych raka piersi miało na celu określenie dodatkowych czynników prognostycznych w raku piersi [208]. Wynikiem prowadzenia prac dotyczących podziału molekularnego było określenie przebiegu klinicznego raka piersi. Jak wykazały ostatnie badania podział ten może dotyczyć zarówno postaci raka piersi inwazyjnych, jak również postaci nieinwazyjnych. Należy przypuszczać, że udział fiberoendoskopii w molekularnym podziale raka piersi może dotyczyć postaci luminarnych rozwijających się z nabłonka przewodów mlekowych w ponad 70% przypadków [169].

Rozpoznanie wczesnych postaci przewodowych raka piersi przyczyniło się do przeprowadzenia badań doświadczalnych, w których podawano do światła przewodów mlekowych metabolity tamoksyfenu (4 *hydroxytamoxifenu*, 4 OHT) oraz doksorubicyny (*Pegylated Liposomal Doxorubicin*, PDL). Pierwsze badania tego typu przeprowadzone na małpach wykazały wysoką skuteczność stosowanego leczenia raka gruczołu piersiowego przy braku ogólnych objawów niepożądanych. Obiecujące wyniki badań doświadczalnych skłoniły do przeprowadzenia badań klinicznych I fazy przez Steavnsa i wsp. u pacjentek z rakiem piersi oczekujących na zabieg operacyjny. Podanie PDL do jednego z przewodów mlekowych u pacjentek z rakiem piersi okazało się skuteczne oraz bezpieczne z uwagi na brak ogólnych objawów ubocznych związanych z zastosowaniem tego typu chemioterapii [97]. W badaniu Love i wsp. autorzy opracowania nie odnotowali powikłań. Po podaniu do przewodów mlekowych doksorubicyny lub karboplatyny (*carboplatin*) uzyskano większe stężenia leków w gruczole piersiowym, aniżeli podczas dożylnego stosowania wyżej wymienionych leków [130, 172].

6. WNIOSKI

Wprowadzenie metody fiberoduktoskopii w naszej klinice przyczyniło się do poszerzenia możliwości diagnostycznych niewielkich zmian wewnątrzprzewodowych gruczołu piersiowego oraz stało się cennym uzupełnieniem metod radiologicznych stosowanych do tej pory. Ponadto dzięki temu badaniu w wątpliwych przypadkach, takich jak stwierdzenie patologicznego wycieku z brodawki piersiowej z obecnością jedynie poszerzenia przewodu mlekowego możliwe było odstąpienie od zabiegu operacyjnego z uwagi na brak wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych.

Wykorzystanie fiberoduktoskopii podczas leczenia chorych z piersią wydzielającą przyczyniło się do zminimalizowania zabiegów wycinania przewodów mlekowych z uwagi na częstsze stosowanie znieczulenia miejscowego oraz z uwagi na znaczne zmniejszenie zakresu wykonywanego zabiegu operacyjnego.

Ocena wyników badania fiberoduktoskopowego u chorych z wyciekami patologicznym oraz wymuszonym pozwoliła na wysunięcie następujących wniosków:

1. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego opracowano własną metodę wżernikowania przewodów mlekowych z uwzględnieniem prawidłowej techniki wykonania badania oraz właściwej interpretacji uwidocznionych zmian wewnątrzprzewodowych.
2. Fiberoduktoskopia zastosowana u chorych z wyciekami patologicznymi charakteryzuje się wysoką czułością i wysoką swoistością w ocenie lokalizacji i charakteru wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Ponadto badanie to połączone z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych może być pomocne w diagnostyce raka piersi, w szczególności u chorych z wyciekami krwistymi. Fiberoduktoskopię można zastosować także podczas leczenia chirurgicznego wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych dzięki opracowaniu własnych zasad kwalifikacji do operacji oraz własnych elementów techniki chirurgicznej.
3. Fiberoduktoskopia jest metodą bezpieczną, zarówno podczas badań diagnostycznych, jak i stosowana jako narzędzie pomocnicze w czasie leczenia chirurgicznego chorych z nowotworami piersi. Obarczona jest niewielką liczbą powikłań wczesnych i późnych, co dodatkowo umożliwia zastosowanie tej metody w warunkach ambulatoryjnych.
4. Fiberoduktoskopia jest dobrze tolerowana przez chore, ponieważ jest to badanie związane z odczuwaniem niewielkiego, akceptowalnego przez chore bólu podczas wżernikowania przewodów mlekowych wraz z towarzyszącym mu niskim poziomem odczuwanej przez chore przykrości.
5. U chorych z wyciekami z piersi opracowano własny algorytm diagnostyczno-leczniczy z udziałem fiberoduktoskopii oraz algorytm fiberoduktoskopowej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego tych chorych. Zasadniczym elementem tych algorytmów jest badanie fiberoduktoskopowe, które umożliwia przeprowadzenie właściwej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego u chorych z rozpoznanymi zmianami wewnątrzprzewodowymi oraz pozwala na minimalizację zabiegu operacyjnego u chorych z pojedynczymi zmianami wewnątrzprzewodowymi.

6. Fiberoduktoskopia jest metodą tanią, możliwą do zastosowania w warunkach polskiej służby zdrowia. Dotyczy to zarówno zakupu nowego urządzenia, jak również kosztu wykonania pojedynczego badania.
7. Doświadczenia Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie wprowadzania i zastosowania fiberoduktoskopii mogą być przykładem na to, iż metoda ta może być z powodzeniem stosowana w innych ośrodkach chirurgii onkologicznej w Polsce. Wykorzystanie fiberoduktoskopii w ośrodkach zajmujących się chirurgią piersi pozwala na pełne wykorzystanie wszystkich możliwości wprowadzanej metody wziernikowania przewodów mlekowych.

7. STRESZCZENIE

Rak piersi należy do najczęściej występujących nowotworów u kobiet na świecie (23%) i jest najczęstszą przyczyną zgonów. Od początku lat 90. obserwuje się zmniejszenie umieralności spowodowanej nowotworami piersi przy stale rosnącej zachorowalności. Fakt ten świadczy o pierwszych symptomach skuteczności profilaktyki wtórnej raka piersi na świecie i w Polsce. Rak rozpoznany we wczesnej fazie staje się chorobą wyleczalną. Najczęstszymi objawami wczesnych nowotworów piersi są: stwierdzenie guza (36%), dolegliwości bólowe (3-5%) oraz wyciek z brodawki piersiowej (5-10%). W diagnostyce wczesnego raka piersi badanie kliniczne ma ograniczone znaczenie. Jedynym objawem klinicznym może być patologiczny wyciek z brodawki piersiowej. Stwierdzenie wycieku z brodawki piersiowej wraz z obecnością guza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi (do 12,5%) w porównaniu z grupą kobiet bez objawów klinicznych.

Pewne nadzieje w rozpoznawaniu wczesnych zmian w przewodach mlekowych wiąże się z nowymi technikami diagnostycznymi. Poza unowocześnieniem dotychczas stosowanych metod obrazowania (mammografia cyfrowa, ultrasonografia wysokorozdzielcza, rezonans magnetyczny) wprowadza się nowe techniki takie jak na przykład wzernikowanie przewodów mlekowych zwane fiberoduktoskopia.

Fiberoduktoskopia (FDS) jest małoinwazyjną metodą diagnostyczną, która pozwala na bezpośrednie uwidocznienie zmian wewnątrzprzewodowych, jak również umożliwia pozyskiwanie materiału do badania histopatologicznego ze światła przewodów mlekowych. Podaje się, że wydolność FDS jest 100 razy większa w identyfikacji zmian wewnątrzprzewodowych w porównaniu z innymi metodami diagnostycznymi takimi jak badanie mammograficzne, czy też badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego.

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest ocena fiberoduktoskopii w diagnostyce zmian wewnątrzprzewodowych piersi. Dodatkowym uzasadnieniem podjęcia badań jest fakt, iż metoda ta w warunkach polskich jest jeszcze mało znana. Przeprowadzone badania miały charakter głównie poznawczy i prospektywny. Dokonano oceny fiberoduktoskopii w zakresie diagnostyki zmian wewnątrzprzewodowych weryfikowanej leczeniem operacyjnym w łagodnych chorobach piersi. Podjęto pierwsze kroki w zakresie fiberoduktoskopowej diagnostyki raka piersi.

Materiał stanowiła grupa 164 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od grudnia 2004 roku do lutego 2010 roku; 128 pacjentek z patologicznym wyciekami z piersi oraz 36 pacjentek z rozpoznanym rakiem piersi.

Analizowano następujące zagadnienia:

1. Zastosowanie fiberoduktoskopii w diagnostyce chorych z wyciekami patologicznymi z piersi.
2. Zastosowanie fiberoduktoskopii w leczeniu wybranych zmian nowotworowych piersi.
3. Bezpieczeństwo zastosowania fiberoduktoskopii u chorych z chorobami piersi.
4. Ocenę jakości życia chorych poddanych fiberoduktoskopii w diagnostyce i leczeniu chorób piersi.

5. Opracowanie algorytmu diagnostyczno-leczniczego u chorych z wyciekami z piersi z zastosowaniem fiberoduktoskopii.
6. Koszty związane z wprowadzeniem fiberoduktoskopii oraz koszty związane z wykonaniem jednego badania.
7. Wprowadzenie fiberoduktoskopii jako rutynowej metody w ośrodkach chirurgii onkologicznej.

Uzyskane wyniki wskazują, że możliwe jest opracowanie własnej metody fiberoduktoskopii. Niezbędnym elementem w opracowaniu metody badania FDS jest nauka w ośrodku o dużym doświadczeniu w wykonywaniu tej procedury. U chorych z wyciekami patologicznym fiberoduktoskopia charakteryzuje się wysoką czułością (68,1%) oraz wysoką swoistością (77,3%) w ocenie lokalizacji i charakteru wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Dodatkowe połączenie fiberoduktoskopii z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych może być pomocne w diagnostyce raka piersi, w szczególności u chorych z wyciekami krwistym. Podczas leczenia chirurgicznego wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych fiberoduktoskopia okazała się metodą pomocną. Opracowanie zasad kwalifikacji do leczenia operacyjnego umożliwiło wśród 123 chorych z wyciekami patologicznym przeprowadzenie zabiegu operacyjnego jedynie u 72 (58,5%) chorych. Pozostałe 51 (41,5%) kobiet zdyskwalifikowano z zabiegu operacyjnego, proponując dalszą obserwację kliniczną.

Opracowanie własnych elementów techniki fiberoduktoskopii w czasie wycinania przewodów mlekowych w postaci markowania przewodu mlekowego oraz metody podświetlania gruczołu piersiowego umożliwiło zminimalizowanie zakresu zabiegu operacyjnego. W grupie 72 chorych zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego zastosowanie metody markowania nicią pozwoliło na wykonanie u 25 (34,7%) wycięcia pojedynczego przewodu mlekowego, zamiast bardziej okaleczającego wycięcia grupy przewodów mlekowych. Uzyskane wyniki wskazują, że fiberoduktoskopia jest metodą bezpieczną, zarówno podczas badań diagnostycznych, jak i stosowana jako narzędzie pomocnicze w czasie leczenia chirurgicznego chorych z chorobami piersi. Wśród 164 chorych powikłania po fiberoduktoskopii zaobserwowano jedynie u 6 (3,7%) chorych. Fiberoduktoskopia jest dobrze tolerowana przez chore w zakresie oceny bólu oraz doznawanych przykrości. U pacjentek, u których wykonano fiberoduktoskopię w znieczuleniu miejscowym zaobserwowano niski poziom bólu ocenionego według skali VAS oraz niski poziom odczuwanej przykrości. Na tej podstawie dokonano oceny jakości życia badanych fiberoduktoskopowo chorych.

Przeprowadzenie 128 fiberoduktoskopii u chorych z wyciekami patologicznym pozwoliło na opracowanie własnego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego. Zasadniczym elementem algorytmu jest badanie fiberoduktoskopowe zastosowane w ramach diagnostyki oraz w zakresie markowania badanego przewodu mlekowego przed zabiegiem mikroduktektomii za pomocą szwu oraz metody podświetlania.

W badaniu pilotażowym u pacjentek z wyciekami patologicznym wykonano w czasie fiberoduktoskopii płukanie przewodów mlekowych z oceną mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w uzyskanych komórkach; u żadnej z badanych pacjentek nie stwierdzono opisywanej mutacji. Wydaje się, że istnieje potrzeba prowadzenia badań genetycznych, których celem byłoby m.in. pozyskiwanie większych ilości materiału genetycznego.

Dodatkowo przeanalizowano koszty związane z wprowadzeniem fiberoduktoskopii. W analizie uwzględniono pozyskanie nowego systemu do fiberoduktoskopii oraz dokonano oceny kosztów jednego badania. Fiberoduktoskopia jest metodą tanią. Koszt

wprowadzenia badania w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej wyniósł w 2004 roku 25.956 zł (6.489 Euro), natomiast koszt jednego badania szacowany w 2010 roku wynosił 277,63 zł dla pacjentek hospitalizowanych jednodniowo oraz 788,1 zł dla chorych hospitalizowanych powyżej 24 godzin. Niski koszt badania FDS, łatwość opanowania techniki (90% kaniulacji przewodów mlekowych po wykonaniu 20-40 badań FDS) oraz hospitalizacja w oddziale chirurgicznym pozwala na wykorzystanie metody wziernikowania nie tylko w diagnostyce, ale również w leczeniu pacjentek z chorobami piersi. Na tej podstawie stwierdzono, że istnieje możliwość wprowadzenia metody fiberoendoskopii w ośrodkach chirurgii onkologicznej.

Fiberoendoskopia powinna być wykonywana w ośrodkach onkologicznych zajmujących się diagnostyką i leczeniem raka piersi, gdyż badanie wymaga ścisłej współpracy pomiędzy chirurgiem, patologiem, radiologiem i biologiem molekularnym.

Ocena wyników badania fiberoendoskopowego u chorych z wyciekami patologicznym oraz wymuszonym pozwoliła na wysunięcie następujących wniosków:

1. W Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego opracowano własną metodę wziernikowania przewodów mlekowych z uwzględnieniem prawidłowej techniki wykonania badania oraz właściwej interpretacji uwidocznionych zmian wewnątrzprzewodowych.
2. Fiberoendoskopia zastosowana u chorych z wyciekami patologicznymi charakteryzuje się wysoką czułością i wysoką swoistością w ocenie lokalizacji i charakteru wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych. Ponadto badanie to połączone z diagnostycznym płukaniem przewodów mlekowych może być pomocne w diagnostyce raka piersi, a w szczególności u chorych z wyciekami krwistymi. Fiberoendoskopię można zastosować także podczas leczenia chirurgicznego wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych dzięki opracowaniu własnych zasad kwalifikacji do operacji oraz własnych elementów techniki chirurgicznej.
3. Fiberoendoskopia jest metodą bezpieczną, zarówno podczas badań diagnostycznych, jak i stosowana jako narzędzie pomocnicze w czasie leczenia chirurgicznego chorych z nowotworami piersi. Obarczona jest niewielką liczbą powikłań wczesnych i późnych, co dodatkowo umożliwia zastosowanie tej metody w warunkach ambulatoryjnych.
4. Fiberoendoskopia jest dobrze tolerowana przez chore, ponieważ jest to badanie związane z odczuwaniem niewielkiego, akceptowalnego przez chore bólu podczas wziernikowania przewodów mlekowych wraz z towarzyszącym mu niskim poziomem odczuwanej przez chore przykrości.
5. U chorych z wyciekami z piersi opracowano własny algorytm diagnostyczno-leczniczy z udziałem fiberoendoskopii oraz algorytm fiberoendoskopowej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego tych chorych. Zasadniczym elementem tych algorytmów jest badanie fiberoendoskopowe, które umożliwia przeprowadzenie właściwej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego u chorych z rozpoznanymi zmianami wewnątrzprzewodowymi oraz pozwala na minimalizację zabiegu operacyjnego u chorych z pojedynczymi zmianami wewnątrzprzewodowymi.
6. Fiberoendoskopia jest metodą tanią, możliwą do zastosowania w warunkach polskiej służby zdrowia. Dotyczy to zarówno zakupu nowego urządzenia, jak również kosztu wykonania pojedynczego badania.

7. Doświadczenia Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie wprowadzania i zastosowania fiberoduktoskopii mogą być przykładem na to, iż metoda ta może być z powodzeniem stosowana w innych ośrodkach chirurgii onkologicznej w Polsce. Wykorzystanie fiberoduktoskopii w ośrodkach zajmujących się chirurgią piersi pozwala na pełne wykorzystanie wszystkich możliwości wprowadzanej metody wziernikowania przewodów mlekowych.

8. SUMMARY

Breast carcinoma is one of the most common cancers diagnosed in woman (23%) and is the most frequent cause of death in this population. Since the 90ties of the last century a continual decrease in the breast cancer-related mortality despite its increasing morbidity is being observed. The aforesaid observation may be regarded as one of the first signs of the efficacy of breast cancer secondary prophylaxis both worldwide and in Poland. Breast carcinoma, if diagnosed at early stage, is a curable disease. The most frequent signs and symptoms of early breast cancer are: a palpable lump (36%), pain (3–5%) and nipple discharge (5–10%). Clinical examination has only limited significance in early breast cancer diagnostics, while spontaneous nipple discharge might be the only clinical manifestation of the disease. Presence of nipple discharge together with a palpable tumor is associated with increased (up to 12.5%) risk of breast cancer when compared to the group of woman presenting no clinical signs of the disease.

There are certain expectations placed on new diagnostic procedures with regard to their application in detection of early lesions in mammary ducts. Apart from upgrading current diagnostic imaging methods (digital mammography, high-resolution ultrasound imaging, magnetic resonance imaging) also new imaging techniques, such as fiberoendoscopy, are being introduced into clinical setting.

Fiberoendoscopy (FDS) is a minimally invasive diagnostic method which allows visualizing directly intraductal lesions as well as enables tissue sampling for histopathological studies. It is generally acknowledged that FDS efficiency in identification of intraductal lesions is hundred times higher than other diagnostic procedures such as mammography or magnetic resonance imaging.

The aim of the current study was to assess application of fiberoendoscopy as a diagnostic procedure in the process of clinical evaluation of breast intraductal lesions. The fact that this procedure is still little-known in Poland was an additional rationale. The research had mostly cognitive and prospective character. Evaluation of fiberoendoscopy as the diagnostic tool used in diagnostics of benign breast diseases presenting with intraductal lesions which were verified by subsequent surgical treatment was performed. Besides, preliminary verification of fiberoendoscopy application in breast cancer diagnostics was also undertaken.

The study was performed on a group of 164 patients who were treated between December 2004 and February 2010 in the Department of Oncological Surgery at Medical University of Gdansk, Poland. 128 patients presented with pathological nipple discharge. 36 patients had breast cancer diagnosed.

After setting own method of fiberoendoscopy in the Department of Oncological Surgery at Medical University of Gdansk, following issues were analyzed:

1. Application of fiberoendoscopy as a diagnostic procedure in patients with pathological nipple discharge.
2. Application of fiberoendoscopy as a therapeutic procedure for patients with selected neoplastic lesions of the breast.
3. Safety evaluation of fiberoendoscopy application in patients with breast diseases.
4. Evaluation of the quality of life of the patients undergoing diagnostic or therapeutic fiberoendoscopy for breast diseases.

5. Possibilities of developing own diagnostic and therapeutic algorithm based on fiberoendoscopy procedure for patients with nipple discharge.
6. Evaluation of the costs related to introduction of fiberoendoscopy into clinical setting and estimation of the costs of a single procedure.
7. Assessment of the feasibility of introducing fiberoendoscopy procedure in a center of oncological surgery.

The results obtained in the current study allow stating that setting own method of fiberoendoscopy is feasible. An indispensable element of the process is to become acquainted with the procedure in a center with considerable experience in the field.

In patients with spontaneous nipple discharge fiberoendoscopy has high sensitivity (68.1%) and specificity (77.3%) in the assessment of localization and character of intraductal proliferative lesions. Additional incorporation of diagnostic ductal lavage to the fiberoendoscopic procedure may be of help in breast cancer diagnostics, especially in patients with sanguineous discharge. Fiberoendoscopy came out as valuable auxiliary method for surgical management of intraductal proliferative lesions. The setting up of qualification criteria for surgical treatment allowed reducing number of patients undergoing surgical treatment. Of 123 patients with pathological nipple discharge eventual surgery was performed in 72 (58.5%) only. The remaining 51 (41.5%) cases were disqualified from surgery and clinical follow-up was proposed instead.

Elaboration of author's own elements of fiberoendoscopic techniques during resection of mammary ducts allowed further reduction of the range of surgical procedure. These elements were: marking mammary duct with a suture and highlighting the mammary gland. In the group of 72 patients qualified to surgery application of marking method during fiberoendoscopy allowed in 25 (34.7%) cases resection of a single mammary duct instead of a more mutilating resection of several ducts.

The results obtained in the current study show that fiberoendoscopy is a safe method both as a diagnostic procedure and also as an auxiliary tool in surgical management of patients with a wide range of breast diseases. In the analyzed group of 164 patients complications occurred in 6 (3.7%) cases only. Fiberoendoscopy is well-tolerated procedure with respect both to pain sensation and quality of life. In patients who underwent fiberoendoscopy in local anesthesia low levels of pain and distress were reported in accordance to VAS (Visual Analogue Scale). In view of the aforesaid quality of life was assessed in the group of patients undergoing fiberoendoscopy.

The experience gained from performing 128 fiberoendoscopies in patients with pathological nipple discharge allowed putting forward own diagnostic and therapeutic algorithm. The crucial element of the algorithm is fiberoendoscopic evaluation of the patient serving not only as a diagnostic step but also as highlighting method and possibly marking of the examined mammary duct with a suture prior to microductectomy.

In the pilot study performed on the sub-group of patients with pathological nipple discharge during fiberoendoscopy ductal lavage was also performed. The cells obtained during FDS procedure were screened for mutation in the codon 12 of the *KRAS* gene. None of the analyzed patients was found positive for mutation in the codon 12 of the *KRAS* gene. It appears that there is need for further genetic studies aimed at obtaining larger amounts of material for mutational analysis.

Besides, the costs of introduction of fiberoendoscopy procedure into clinical practice in a center of oncological surgery were also evaluated. In the analysis both the costs of purchasing apparatus-set for fiberoendoscopy as well as costs of a single procedure

were taken into account. Fiberoendoscopy proved to be an inexpensive procedure. In 2004 the overall costs of introducing the procedure into clinical setting in the Department of Oncological Surgery at Medical University of Gdansk were 25,956 zł (6,489 Euro). More to the point, the cost of a single procedure was 277.63 zł for patients admitted as one-day surgery and 788.1 zł for patients hospitalized over 24 hrs. Low cost of fiberoendoscopy, the fact that mastering its performance skills is relatively easy (the 90% rate of successful cannulations can be reached after performing 20-40 FDS examinations) and hospitalization in the department of surgery provide opportunity for not only application of the procedure in diagnostics but also in treatment of patients with breast diseases. In view of the aforesaid it has been asserted that it is possible to introduce fiberoendoscopy into clinical practice in a surgical oncology centre.

Fiberoendoscopy should be performed in major oncological centers engaged in breast cancer diagnostics and treatment since for its proper application tight cooperation between surgeon, pathologist, radiologist and molecular biologist is indispensable.

Comprehensive evaluation of the obtained results of fiberoendoscopic examinations performed in patients with pathological nipple discharge or induced nipple discharge allowed to put forward following conclusions:

1. In the Department of Oncological Surgery at Medical University of Gdansk own method of mammary fiberoendoscopy, comprising both correct examination technique and proper interpretation of the visualized intraductal lesions, was elaborated.
2. Fiberoendoscopy performed in the group of patients with pathological nipple discharge is characterized by high sensitivity and specificity in the assessment of the localization and character of intraductal proliferative lesions. Moreover, incorporation of diagnostic ductal lavage to the fiberoendoscopic procedure may be of assistance in breast cancer differential diagnostics, especially in the subgroup of patients with sanguineous discharge. Besides, owing to elaboration of both own qualification criteria for surgical treatment and own elements of surgical techniques, fiberoendoscopy may be used for surgical management of intraductal proliferative lesions.
3. Fiberoendoscopy is a safe method both as a diagnostic procedure and also as an auxiliary tool in surgical management of patients with breast cancer. Fiberoendoscopy is characterized by low rate of early and late complications, what allows its application also in an out-patient setting.
4. Fiberoendoscopy is a procedure well tolerated by the patients since it is a method associated with only slight, well-accepted by the patients, pain sensation occurring during ductoscopy. More to the point, the sensation of distress caused by the procedure is low.
5. Author's own diagnostic and therapeutic algorithm using fiberoendoscopy for patients with pathological nipple discharge was elaborated. Also own algorithm of fiberoendoscopic qualification for surgical treatment was designed for this group of patients. The key element of both algorithms is fiberoendoscopic examination, which allows proper qualification of patients diagnosed with intraductal lesions to surgery and also allows minimizing the range of surgery in patients with single intraductal lesions.

6. Fiberoendoscopy is an inexpensive procedure, feasible to be put in practice within the frames of Polish public health system. The afore said refers both to the cost of purchase of the necessary equipment and also costs of a single procedure.
7. The experience of the Department of Oncological Surgery at the Medical University of Gdansk in fiberoendoscopy application is a model for adaptation of this procedure in other centers of surgical oncology in Poland. Fiberoendoscopy application in centers engaged in breast surgery allows comprehensive exploitation of all capacities of this technique.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Abe R.: The operative management of intraductal papilloma of the breast. *Jpn. J. Surg.* 1990, 20, 240-245.
2. Al Sarakbi W., Salhab M., Mokbel K.: Does mammary ductoscopy have a role in clinical practice? *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2006, 3, 16.
3. Al Sarakbi W., Worku D., Escobar P.F., Mokbel K.: Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2006, 3, 1.
4. Au-Yong I., Evans A.J., Taneja S., Rakha E.A., Green A.R., Paish C., Elli I.O.: Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer. *Eur. Radiol.* 2009, 19, 10, 2342-2348.
5. Aleksandrowicz A.: *Mianownictwo anatomiczne*. Warszawa: PZWL, 1989. ISBN 83-200-1311-9.
6. Anson B.J., Maddock W.G.: *Callander's surgical anatomy*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1958.
7. Atkins H., Wolff B.: Discharges from the nipple. *Br. J. Surg.* 1964, 51, 602-606.
8. Baitchev G., Gortchev G., Todorova A., Dikov D., Stancheva N., Daskalova I.: Intraductal aspiration cytology and galactography for nipple discharge. *Int. Surg.* 2003, 88, 83-86.
9. Bal J.: *Biologia molekularna w medycynie*. Warszawa: PWN, 2008. ISBN 978-83-01-14703-7.
10. Berg W.A.: *Diagnostic imaging: breast*. Salt Lake City: Amirsys, 2006. ISBN 978-1-4160-3337-0.
11. Berna J.D., Garcia-Medina V., Kuni C.C.: Ductoscopy: a new technique for ductal exploration. *Eur. J. Radiol.* 1991, 12, 127-129.
12. Berner J.: *Nowotwory piersi*. [W:] Berner J. (red.): *Zarys onkologii*. Cz. 1. *Onkologia ogólna*. Łódź: Akademia Medyczna, 1998, 94-106. ISBN 83-86677-57-0.
13. Berner J.: *Nowotwory piersi*. [W:] Szawłowski A.W., Szmidt J. (red.): *Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce*. Warszawa: Polski Przegląd Chirurgiczny, 2003. ISBN 83-917504-3-4.
14. Bibeau F., Lopez-Crapez E., Fiore F.D., Thezans S., Ychou M., Blandchard F., Lamy A., Penault-Llorca F., Frebourg T., Michel P., Sabourin J.C., Boissere-Michot F.: Impact of fcγRIIa-fcγRIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 1122-1129.
15. Birdwell R.L., Morris E., Wang S.C., Parkinson B.: *Pocket Radiologist: breast. Top 100 Diagnoses*. Elsevier Health Sciences: Philadelphia, 2003. ISBN 978-07-216-0079-6.
16. Bjerring P., Arendt-Nielsen L.: Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br. J. Anaesth.* 1990, 64, 2 173-177.
17. Brenner R.J.: False-negative mammograms: medical, legal, and risk management implications. *Radiol. Clin. North Am.* 2000, 38, 741-757.

18. Brogi E., Robson M., Panageas K.S., Csadio C., Ljung B.M., Montgomery L.: Ductal lavage in patients undergoing mastectomy for mammary carcinoma: a correlative study. *Cancer* 2003, 98, 10, 2170-2176.
19. Buhl-Jorgensen S.E., Fischermann K., Johansen H., Petersen B.: Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1968, 127, 1307-12.
20. Burton S., Li W., Himpson R., Sulieman S., Ball A.: Microdochectomy in women aged over 50 years. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2003, 85, 1, 47-49.
21. Cabioglu N., Hunt K.K., Singletary S.E., Stephens T.W., Marcy S., Meric F., Eoss M.I., Babiera G.V., Ames F.C., Kuerer H.M.: Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J. Am. Coll. Surg.* 2003, 196, 3, 354-364.
22. Callagy G., Cattaneo E., Daigo Y., Happerfield L., Bobrow L.G., Pharoah P.D., Caldas C.: Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn. Mol. Pathol.* 2003, 12, 1, 27-34.
23. Carter D.: Intraductal papillary tumors of the breast. a study of 78 cases. *Cancer* 1977, 39, 1689-1692.
24. Chaudary M.A., Millis R.R., Davies G.C., Hayward J.L.: Nipple discharge: the diagnostic value of testing for occult blood. *Ann. Surg.* 1982, 196, 651-655.
25. Choudhury A., Wengert P.A., Smith J.S.: A new surgical localization technique for biopsy in patients with nipple discharge. *Arch. Surg.* 1989, 124, 7, 874-875.
26. Cianfrocca M., Gradishar W.: New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2009, 59, 5, 303-313.
27. Ciatto S., Bravetti P., Cariaggi P.: Significance of nipple discharge clinical patterns in the selection of cases for cytologic examination. *Acta. Cytol.* 1986, 30, 1, 17-20.
28. Cigna Healthcare Coverage Position. Mammary ductoscopy. [online]: CIGNA 2008.
29. Cilotti A., Bagnolesi P., Napoli V., Lencioni R., Bartolozzi C.: Solitary intraductal papilloma of the breast: an echographic study of 12 cases. *Radiol. Med.* 1991, 82, 617-620.
30. Czekanowski R.: Choroby gruczołu sutkowego. Menopauza. Hormonalna terapia zastępcza. Warszawa: Borgis Wydaw. Med., 2003. ISBN 83-85284-37-0.
31. Dabbs D.J.: Diagnostic immunohistochemistry of the breast: diagnostic immunohistochemistry. Churchill Livingstone: New York, 2002. ISBN 0-443-06566-7.
32. Daniel B.L., Gardner R.W., Birdwell R.L., Nowels K.W., Johnson D.: Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. *Magn. Reson. Imaging.* 2003, 21, 887-892.
33. Das D.K., Al-Ayadhy B., Ajrawi M.T., Shaheen A.A., Sheikh Z.A., Malik M., Pathan S.K., Ebrahim B., Francis I.M., Satar S.A., Abdulla M.A., Luthra U.K., Junaid T.A.: Cytodiagnosis of nipple discharge: a study of 602 samples from 484 cases. *Diagn. Cytopathol.* 2001, 25, 25-37.
34. Dawes L.G., Bowen C., Venta L.A., Morrow M.: Ductography for nipple discharge: no replacement for ductal excision. *Surgery* 1998, 124, 685-691.
35. Davis C.D.: Use of exfoliated cells from target tissues to predict responses to bioactive food components. *J. Nutr.* 2003, 133, 1769-1772.

36. Denewer A., El-Etribi K., Nada N., El-Metwally M.: The role and limitations of mammary ductoscope in management of pathologic nipple discharge. *Breast J.* 2008, 14, 5, 442-449.
37. Devitt J.E.: Management of nipple discharge by clinical findings. *Am. J. Surg.* 1985, 149, 6, 789-792.
38. Dey P., Dhar K.K.: Cytologic evaluation of nipple discharge in relation to mammary neoplasia. *J. Assoc. Physicians. India.* 1994, 42, 5, 369-370.
39. Dietz J.R., Crowe J.P., Grundfest S., Arrigain S., Kim J.A.: Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 2002, 132, 582-588.
40. Dietz J.R., Kim J.A., Malycky J.L., Levy L., Crowe J.: Feasibility and technical considerations of mammary ductoscopy in human mastectomy specimens. *Breast J.* 2000, 6, 161-165.
41. Dixon J. M., Mansel R. E.: ABC of breast diseases: symptoms assessment and guidelines for referral. *Br. Med. J.* 1994, 309, 722-726.
42. Dominguez-Cunchillos F., Armendariz P., Perez-Cabanas I., Artieda C., Oteiza F., Sanz M.A.: Endoscopic technique for the localization of intraduct papillomas. *Br. J. Surg.* 1999, 86, 11, 1470-1471.
43. Dooley W.C.: The lobar distribution of the lesions in breast carcinoma: ductoscopy and surgery. [In:] T. Tot (ed): *Breast cancer: a lobar disease*. London: Springer, 2011, 163-166. ISBN 978-1-84996-313-8.
44. Dooley W.C.: Breast ductoscopy. [In:] Bland K.I., Copeland E.M.: *The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2009, 731-735. ISBN 978-0721694900.
45. Dooley W.C.: Breast ductoscopy and the evolution of the intra-ductal approach to breast cancer. *Breast J.* 2009, 15, suppl. 1, S90-4.
46. Dooley W.C.: Ductal lavage, nipple aspiration, and ductoscopy for breast cancer diagnosis. *Curr. Oncol. Rep.* 2003, 5, 63-65.
47. Dooley W.C.: Ductoscopy: increasing clinical utility. *Breast J.* 2009, 15, 4, 327-328.
48. Dooley W.C.: Ductoscopy technique: using ductoscopy anatomically direct breast conservation surgery. *BMC Proc.* 2009, 3, suppl. 5, S16.
49. Dooley W.C.: Endoscopic visualization of breast tumors. *JAMA* 2000, 284, 1518.
50. Dooley W.C.: Reducing surgical morbidity by pre-emptive management. *J. Surg. Res.* 2009, 157, 2, 154.
51. Dooley W.C.: Routine operative breast endoscopy during lumpectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2003, 10, 38-42.
52. Dooley W.C.: Routine operative breast endoscopy for bloody nipple discharge. *Ann. Surg. Oncol.* 2002, 9, 920-923.
53. Dooley W.C., Francescatti D., Clark L., Webber G.: Office-based breast ductoscopy for diagnosis. *Am. J. Surg.* 2004, 188, 4, 415-418.
54. Dooley W.C., Ljung B., Veronesi U., Cazaniga M., Elledge R.M., O'Shaughnessy J.A., Kuerer H.M., Hung D.T., Khan S.A., Philips R.F., Ganz P.A., Euhus D.M., Esselman L.J., Haffty B.G., King B.L., Kelly M.C., Anderson M.M., Schmit P.J., Clark R.R., Kass F.C., Anderson B.O., Troyan S.L., Arias R.D., Quiring J.N., Love S.M., Page D.L., King E.B.: Ductal lavage for detection of cellular atypia in

- women at high risk for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001, 93, 21, 1624-1632.
55. Dooley W.C., Spiegel A., Cox C., Henderson R., Richardson L., Zabora J.: Ductoscopy: defining its role in the management of breast cancer. *Breast J.* 2004, 10, 4, 271-272.
56. Dooley W.C., Vargas H.I., Fenn A.J., Tomaselli M.B., Harness J.K.: Focused microwave thermotherapy for preoperative treatment of invasive breast cancer: a review of clinical studies. *Ann. Surg. Oncol.* 2010, 17, 4, 1076-1093.
57. Dooley W.C., Veronesi U., Elledge R., O'Shaughnessy J., Lijung B.M.: Detection of pre-malignant and malignant breast cells by ductal lavage. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000, 64, 1, 30.
58. Douplik A., Leong W.L., Easson A.M., Done S., Netchev G., Wilson B.C.: Feasibility study of autofluorescence mammary ductoscopy. *J. Biomed. Opt.* 2009, 14, 044036.
59. Dunn J.M., Lucarotti M.E., Wood S.J., Mumford A., Webb A.J.: Exfoliative cytology in the diagnosis of breast disease. *Br. J. Surg.* 1995, 82, 789-791.
60. Dupont W.D., Page D.L.: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 146-151.
61. Edney J.A.: Breast cancer-treatment for the future based on lessons from the past. *Am. J. Surg.* 2002, 184, 477-483.
62. Escobar P.F.: Breast duct micro-endoscopy. *Breast* 2006, 15, 704.
63. Escobar P.F., Baynes D., Crowe J.P.: Ductoscopy-assisted microdochectomy. *Int. J. Fertil. Womens. Med.* 2004, 49, 222-224.
64. Escobar P. F., Crowe J.P., Matsunaga T., Mokbel K.: The clinical applications of mammary ductoscopy. *Am. J. Surg.* 2006, 191, 2, 211-215.
65. Fabian C.J., Kimler B.F., Zalles C.M., Klemp J.R., Kamel S., Zeiger S., Mayo M.S.: Short-term breast cancer prediction by random periareolar fine-needle aspiration cytology and the Gail risk model. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 15, 1217-1227.
66. Falkenberry S.S.: Nipple discharge. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2002, 29, 21-29.
67. Ferlay J.F., Bray P., Pisani P., Parkin D.M.: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide IARC cancer base. IARC Press: Lyon, 2004.
68. Ferlay J.F., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010, 127, 2893-2917.
69. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanach M., Cronin W.M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Dalay M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, 90, 18, 1371-1388.
70. Flanagan M., Love S., Hwang S.: Status of intraductal therapy for ductal carcinoma in situ. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2010, 2, 2, 75-82.
71. Florio M.G., Manganaro T., Pollicino A., Scarfo P., Micali B.: Surgical approach to nipple discharge: a ten-year experience. *J. Surg. Oncol.* 1999, 71, 235-238.

-
72. Freedman G.M., Anderson P.R., Goldstein L.J., Warren Burhenne L.J.: Routine mammography is associated with earlier stage disease and greater eligibility for breast conservation in breast carcinoma patients age 40 years and older. *Breast Dis.* 2004, 15, 151-153.
 73. Fung A., Rayter Z., Fisher C., King D.M., Trott P.: Preoperative cytology and mammography in patients with single-duct nipple discharge treated by surgery. *Br. J. Surg.* 1990, 77, 11, 1211-1212.
 74. Funovics M.A., Philipp M.O., Lackner B., Fuchsjaeger M., Funovics P.T., Metz V.: Galactography: method of choice in pathologic nipple discharge? *Eur. Radiol.* 2003, 13, 94-99.
 75. Gail M.H., Brinton L.A., Byar D.P., Corle D.K., Green S.B., Schairer C., Mulvihill J.J.: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, 81, 24, 1879-1886.
 76. Going J.J., Mohun T.J.: Human breast duct anatomy, the 'sick lobe' hypothesis and intraductal approaches to breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006, 97, 285-291.
 77. Goldstein N.S., Decker D., Severson D., Schell S., Vicini F., Margolis J., Dekhne N.S.: Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007, 110, 8, 1687-1696.
 78. Gradishar W.J., Wood W.C. (eds.): *Advances in breast cancer management*. Springer: London, 2008. ISBN 978-0387731605.
 79. Groves A.M., Carr M., Wadhera V., Lennard T.W.J.: An audit of cytology in the evaluation of nipple discharge: a retrospective study of 10 years' experience. *Breast* 1996, 5, 2, 96-99.
 80. Grunwald S., Bojahr B., Schwesinger G., Schimming A., Kohler G., Schulz K., Ohlinger R.: Mammary ductoscopy for the evaluation of nipple discharge and comparison with standard diagnostic techniques. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006, 13, 418-423.
 81. Grunwald S., Heyer H., Paepke S., Schwesinger G., Schimming A., Hahn M., Thomas A., Jacobs V.R., Ohlinger R.: Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferations in comparison to standard methods. *Onkologie* 2007, 30, 5, 243-248.
 82. Guenin M.A.: Benign intraductal papilloma: diagnosis and removal at stereotactic vacuum-assisted directional biopsy guided by galactography. *Radiology* 2001, 218, 576-579.
 83. Gulay H., Bora S., Kilicturgay S., Hamaloglu E., Goksel H.A.: Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994, 178, 471-474.
 84. Haagensen C.D.: *Disease of the breast*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1971. ISBN 0-7216-4441-4.
 85. Hachisuga T., Miyakawa T., Tsujioka H., Horiuchi S., Emoto M., Kawarabayashi T.: K-ras Mutation in tamoxifen-related endometrial polyps. *Cancer* 2003, 98, 1890-1897.
 86. Hachisuga T., Tsujioka H., Horiuchi S., Udou T., Emoto M., Kawarabayashi T.: K-ras mutation in the endometrium of tamoxifen-treated breast cancer patients,

- with a comparison of tamoxifen and toremifene. *Br. J. Cancer* 2005, 92, 6, 1098-1103.
87. Hadfield J.: Excision of the major duct system for benign disease of the breast. *Br. J. Surg.* 1960, 47, 472-477.
 88. Hahn M., Fehm T., Solomayer E.F., Siegmann K.C, Hengstmann A.S., Wallwiener D., Ohlinger R.: Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathological nipple discharge. *BMC Cancer* 2009, 9, 151.
 89. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Nayfield S., Grant C.S., Bjoraker J.A., Woods J., Couch F.: Clinical options for women at high risk for breast cancer. *Surg. Clin. North Am.* 1999, 79, 5, 1189-1206.
 90. Hollestelle A., Elstrodt F., Nagel J.H.A., Kallemeijn W.W., Schutte M.: Phosphatidylinositol-3-OH kinase or RAS pathway mutations in human breast cancer cell lines. *Mol. Cancer Res.* 2007, 5, 195-201.
 91. Hollingsworth A.B., Singletary S.E., Morrow M., Francescatti D.S., O'Shaughnessy J.A.: Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am. J. Surg.* 2004, 187, 349-362.
 92. Hou M.F., Huang T.J., Huang Y.S., Hsieh J.S.: A simple method of duct cannulation and localization for galactography before excision in patients with nipple discharge. *Radiology* 1995, 195, 568-569.
 93. Hünerbein M., Dubowy A., Raubach M., Gebauer B., Topalidis T., Schlag P.: Gradient index ductoscopy and intraductal biopsy of intraductal breast lesions. *Am. J. Surg.* 2007, 194, 511-514.
 94. Hünerbein M., Estévez Schwarz L., Schneider U., Schlag P.M.: Evaluation of pathologic nipple discharge with ductoscopy. *J. Am. Coll. Surg.* 2003, 197, 697-698.
 95. Hünerbein M., Raubach M., Gebauer B., Schneider W., Schlag P.M.: Ductoscopy and intraductal vacuum assisted biopsy in women with pathologic nipple discharge. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006, 99, 301-307.
 96. Hünerbein M., Raubach M., Gebauer B., Schneider W., Schlag P.M.: Intraoperative ductoscopy in women undergoing surgery for breast cancer. *Surgery* 2006, 139, 6, 833-838.
 97. Hussain A.N., Policarpio C., Vincent M.T.: Evaluating nipple discharge. *Obstet. Gynecol. Surg.* 2006, 61, 4, 278-283.
 98. Hutter R.V.P.: The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1984, 53, 798-802.
 99. Irfan K., Brem R.F.: Surgical and mammographic follow-up of papillary lesions and atypical lobular hyperplasia diagnosed with stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Breast J.* 2002, 8, 230-233.
 100. Jacobs V.R., Paepke S., Schaaf H., Weber B., Kiechle-Bahat M.: Autofluorescence ductoscopy: a new imaging technique for intraductal breast endoscopy. *Clin. Breast Cancer* 2007, 7, 619-623.
 101. Jakubowski W.: Diagnostyka wycieków z brodawki sutka. *Ultrasonografia* 2007, 30, 50-51.
 102. Jassem J.: Rak sutka: podręcznik dla studentów i lekarzy. Warszawa: PWN, 1998. ISBN 83-86637-27-7.

-
103. Jassem J., Krzakowski M.: Rak piersi. Gdańsk: Wydaw. Med. Via Medica, 2009. ISBN 978-83-7555-161-7.
 104. Jaźwiec P.: Współczesne aspekty radiologiczne w diagnostyce sutka wydzielającego: praca doktorska. Szczecin: Pomorska Akademia Medyczna, 2001.
 105. Kamali S., Bender O., Aydin M.T., Youney E., Kamaili G.: Ductoscopy in the evaluation and management of nipple discharge. *Ann. Surg. Oncol.* 2010, 17, 778-783
 106. Kapenhas-Valdes E., Feldman S.M., Boolbol S.K.: The role of mammary ductoscopy in breast cancer: a review of the literature. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, 15, 3350-60.
 107. Kapenhas-Valdes E., Feldman S.M., Cohen J., Boolbol S.K.: Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, 15, 2720-2727.
 108. Kato M., Oda K., Kubota T., Satake H., Kato M., Nimura Y.: Non-palpable and non-invasive ductal carcinoma with bloody nipple discharge successfully resected after cancer spread was accurately diagnosed with three-dimensional computed tomography and galactography. *Breast Cancer* 2006, 13, 360-363.
 109. Khan A., Newman L.A.: Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Curr. Treat. Opt Oncol.* 2004, 5, 131-144.
 110. Khan S.A., Wiley E.L., Rodriguez N., Baird C., Ramakrishnan R., Nayar R., Bryk M., Bethe K.B., Staradub V.L., Wolfman J., Rademaker A., Ljung B.M., Morrow M.: Ductal lavage findings in women with known breast cancer undergoing mastectomy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96, 1510-1517.
 111. Kilgore A.R., Fleming R., Ramos M.M.: The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1953, 96, 6, 649-660.
 112. Kim J.A., Crowe J.P., Woletz J., Dinunzio A., Kelly T., Dietz J.R.: Prospective study of intraoperative mammary ductoscopy in patients undergoing partial mastectomy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 2004, 188, 411-414.
 113. King B.L., Love S.M., Rochman S., Kim J.A.: The Fourth International Symposium on the Intraductal Approach to Breast Cancer, Santa Barbara, California, 10-13 March 2005. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, 5, 198-204.
 114. King E.B., Chew K.L., Petrakis N.L., Ernster V.L.: Nipple aspirate cytology for the study of breast cancer precursors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1983, 71, 1115-21.
 115. King T.A., Carter K.M., Bolton J.S.: A simple approach to nipple discharge. *Am. Surg.* 2000, 66, 10, 960-966.
 116. Knight D.C., Lowell D.M., Heimann A., Dunn E.: Aspiration of the breast and nipple discharge cytology. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1986, 163, 5, 415-420.
 117. Kohn C., Hasty S., Henderson C.W.: New technique lets doctors examine milk ducts for breast problems. *Women's Health Weekly* 2002, 1-2.
 118. Kothari A., Beechey-Newman N., Kulkarni D.: Breast duct micro-endoscopy: a study of technique and a morphological classification of endo-luminal lesions. *Breast* 2006, 15, 363-369.
 119. Krishnamurthy S., Sneige N., Thompson P.A., Marcy S.M., Singletary S.E., Cristofanili M., Hunt K.K., Kuerer H.M.: Nipple aspirate fluid cytology in breast carcinoma. *Cancer* 2003, 99, 97-104.

120. Lanitis S., Filippakis G., Thomas J., Christofides T., Al Mufti R., Hadjiminis D.J.: Microdochectomy for single-duct pathologic nipple discharge and normal or benign imaging and cytology. *Breast* 2008, 17, 309-313.
121. Lau S., Küchenmeister I., Stachs A., Gerber B., Krause A., Reimer T.: Pathologic nipple discharge: surgery is imperative in postmenopausal women. *Ann. Surg. Oncol.* 2005, 12, 546-551.
122. Leis Jr. H.P.: Management of nipple discharge. *World J. Surg.* 1989, 13, 736-742.
123. Leis Jr. H.P., Greene F.L., Cammarata A., Hilfer S.E.: Nipple discharge: surgical significance. *South Med. J.* 1988, 81, 20-26.
124. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V., Cayre A., Le Corre D., Buc E., Ychou M., Bouche O., Landi B., Louvet C., Andre T., Bibeau F., Diebold M.D., Rougier P., Ducreux M., Tomasis G., Emile J.F., Penaut-Llorca F., Laurent-Puig P.: KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 374-379.
125. Ling H., Liu G.Y., Lu J.S., Zhang J.X., Xu X.L., Xu W.P., Shen K.W., Shen Z.Z., Shao Z.M.: Fiberoptic ductoscopy-guided intraductal biopsy improve the diagnosis of nipple discharge. *Breast J.* 2009, 15, 2, 168-175.
126. Liu G., Lu J., Shen K.W., Wu J., Chen C.M., Hu Z., Shen Z.Z., Zhang T.Q., Shao Z.M.: Fiberoptic ductoscopy combined with cytology testing in the patients of spontaneous nipple discharge. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008, 108, 2, 271-277.
127. Louie L.D., Crowe J.P., Dawson A.E., Lee K.B., Baynes D.L., Dowdy T., Kim J.A.: Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge: does ductoscopy predict malignancy? *Am. J. Surg.* 2006, 192, 530-533.
128. Love S.M., Barsky S.H.: Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer* 2004, 101, 1947-1957.
129. Love S.M., Barsky S.H.: Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease. *Lancet* 1996, 348, 9033, 997-999.
130. Love S.M., Zhang B.N., Zhang W., Yang H., Rao J.: Local drug delivery to the breast: a phase I study of the breast cytotoxic agent administration prior to mastectomy. 6th International Symposium on the Intraductal Approach to Breast Cancer. Santa Monica, CA. *BMC Proc.* 2009, 3, suppl 5, S29.
131. Maddux A.J., Ashfaq R., Naftalis E., Leitch A.M., Hoover S., Euhus D.: Patient and duct selection for nipple duct lavage. *Am. J. Surg.* 2004, 188, 4, 390-394.
132. Makita M., Akiyama F., Gomi N.: Endoscopic classification of intraductal lesions and histological diagnosis. *Breast Cancer.* 2002, 9, 220-225.
133. Makita M., Akiyama F., Gomi N., Iwase T., Kasumi F., Sakamoto G.: Endoscopic and histologic findings of intraductal lesions presenting with nipple discharge. *Breast J.* 2006, 12, suppl. 2, S210-7.
134. Makita M., Akiyama F., Kimura K., Gomi N., Takahashi K., Tada T., Saito M., Kasumi F., Sakamoto G.: Mammary ductoscopic diagnosis of intraductal spread of breast cancer. *Jap. J. Breast Cancer* 2001, 16, 274-278.
135. Makita M., Akiyama F., Takahashi K., Tada T., Saito M., Hayashi T., Uchida Y., Kasumi F., Sakamoto G.: Correlation between magnified images of biopsy specimens and histological findings of intraductal lesions of the breast. *Jap. J. Breast Cancer* 2001, 16, 132-136.

-
136. Makita M., Sakamoto G., Akiyama F., Namba F., Sugano H., Kasumi F., Nishi M., Ikenaga M.: Duct endoscopy and endoscopic biopsy in the evaluation of nipple discharge. *Breast Cancer Res. Treat.* 1991, 18, 179-188.
 137. Mansel R.E., Bundred N.J.: *Kolorowy atlas chorób sutka*. Warszawa: PZWL, 1995. ISBN 83-200-1967-2.
 138. Matsuda M., Seki T., Kikawada Y., Isaka H., Teraoka H., Fukushima H., Goya T.: Mammary ductoscopy by helical CT: initial experience. *Breast Cancer*. 2005, 12, 118-121.
 139. Matsunaga T., Kawakami Y., Namba K., Fujii M.: Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. *Cancer* 2004, 101, 2164-2169.
 140. Mierzwa T.: Ocena badania klinicznego, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej oraz metod obrazowania (mammografia, ultrasonografia, galaktografia) zmian w sutku w konfrontacji z badaniem histopatologicznym. Bydgoszcz: Pol. Tow. Ultrasonogr., 2000. ISBN 83-86194-30-8.
 141. Mierzwa T., Kowalski W., Laskowski R., Pławski K., Bobek-Billewicz B., Szabo-Moskal J.: Assessment of nipple discharge diagnostic methods in operated patients. *Pol. J. Radiol.* 2005, 70, 14-21.
 142. Mitchell G., Antill Y.C., Murray W., Kirk J., Salisbury E., Lindeman G.J., Di Julio J., Milner A.D., Devereaux L., Philips K.A.: Nipple aspiration and ductal lavage in women with a germline BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, 6, R1122-31.
 143. Moinfar F.: *Essentials of diagnostic breast pathology: a practical approach*. London: Springer, 2007, 472-492. ISBN 978-3-540-45117-4.
 144. Mokbel K.: The Twenty-third Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001, 16, 276-284.
 145. Mokbel K.: Nipple endoscopy: focus on a new diagnostic tool. *Int. J. Fertil. Womens. Med.* 2003, 48, 5, 197-199.
 146. Mokbel K., Cutuli B.: Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol.* 2006, 7, 756-765.
 147. Mokbel K., Elkak A.E.: Magnetic resonance imaging for screening of women at high risk for hereditary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 21, 4184.
 148. Mokbel K., Elkak A.E.: The evolving role of mammary ductoscopy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002, 18, 30-32.
 149. Mokbel K., Escobar P.F., Matsunaga T.: Mammary ductoscopy: current status and future prospects. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005, 31, 1, 3-8.
 150. Moncrief R.M., Nayar R., Diaz L.K., Staradub V.L., Morrow M., Khan S.A.: A comparison of ductoscopy-guided and conventional surgical excision in women with spontaneous nipple discharge. *Ann. Surg.* 2005, 241, 575-581.
 151. Montroni I., Santini D., Zucchini G., Fiacchi M., Zanotti S., Ugolini G., Manaresi A., Taffurelli M.: Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010, 123, 3, 895-900.
 152. Morrow M., Strom E.A., Bassett L.W., Dershaw D.D., Fowble B., Guilano A., Harris J.R., O'Malley F., Schnitt S.J., Singletary S.E., Winchester D.P.: Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *Ca-A. Cancer J. Clin.* 2002, 52, 277-300.

153. Muñoz M., Fernández-Aceñero M.J., Martín S., Schneider J.: Prognostic significance of molecular classification of breast invasive ductal carcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009, 280, 1, 43-48.
154. Murad T.M., Contesso G., Mouriesse H.: Nipple discharge from the breast. *Ann. Surg.* 1982, 195, 259-264.
155. Myles P.S., Fanzach F., Troedel S., Boquest M., Reeves M.: The pain visual scale: the pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? *Anaesth. Analg.* 1999, 89, 1517-1520.
156. Newman L.A., Blake C.: Ductal lavage for breast cancer risk assessment. *Cancer Control.* 2002, 9, 473-479.
157. Nystroöm L., Andersson I., Bjurstam N., Frisell J., Nordenskjöld B., Rutqvist L.E.: Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002, 359, 909-919.
158. O'Shaughnessy J.A.: Ductal lavage: clinical utility and future promise. *Surg. Clin. North Am.* 2003, 83, 4, 753-769.
159. Ohlinger R., Grunwald S.: *Duktoskopie. Lehratlas zur endoskopischen Milchgangsspiegelung.* Berlin-New York: Walter de Gruyter, 2009. ISBN 978-3110206432.
160. Ohuchi N.: Breast-conserving surgery for invasive cancer: a principle based on segmental anatomy. *Tohoku J. Exp. Med.* 1999, 188, 103-118.
161. Okazaki A., Hirata K., Okazaki M., Svane G., Azavedo E.: Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy. *Eur. Radiol.* 1999, 9, 583-590.
162. Okazaki A., Okazaki M., Asaishi K., Kazuaki A., Satoh H., Watanabe Y., Mikami T., Toda K., Okazaki Y., Nabeta K., Hirata K., Narimatsu E.: Fiberoptic ductoscopy of the breast: a new diagnostic procedure for nipple discharge. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1991, 21, 188-193.
163. Oyama T., Koerner F.C.: Noninvasive papillary proliferations. *Semin. Diagn. Pathol.* 2004, 21, 32-41.
164. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Rados M.S.: Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Cancer* 1985, 55, 11, 2698-2708.
165. Pereira B., Mokbel K.: Mammary ductoscopy: past, present and future. *Int. J. Clin. Oncol.* 2005, 10, 112-116.
166. Pittinger T.P., Maronian N.C., Poulter C.A.: Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994, 116, 4, 605-609.
167. Pritt B., Pang Y., Kellogg M., St. John T., Elhosseiny A.: Diagnostic value of nipple cytology: study of 466 cases. *Cancer* 2004, 102, 233-238.
168. Raber G., Schneider H.P.: Nipple discharge: differential diagnosis. *Ther. Umsch.* 1993, 50, 5, 286-290.
169. Raica M., Jung I., Cîmpean A.M., Suci C., Mureşan A.M.: From conventional pathologic diagnosis to the molecular classification of breast carcinoma: are we ready for the change? *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2009, 50, 1, 5-13.
170. Rainsbury R.M.: Training and skills for breast surgeons in the new millennium. *ANZ J. Surg.* 2003, 73, 511-516.

171. Raju U., Lu M., Sethi S., Qureshi H., Wolman S.R., Worsham M.J.: Molecular classification of breast carcinoma in situ. *Curr. Genom.* 2006, 7, 8, 523-532.
172. Rao J.Y., Yang H., Zhang B.N., Love S.: Histopathological responses to a short term intraductal cytotoxic agent treatment: results of feasibility study. 6th International Symposium on the Intraductal Approach to Breast Cancer. Santa Monica, CA. *BMC Proc.* 2009, 3, suppl 5, 30.
173. Redlich P.N., Purdy A.C., Shidham V.B., Yun H.J., Walker A., Ota D.: Feasibility of breast duct lavage performed by a physician extender. *Surgery* 2004, 136, 1077-1082.
174. Rimsten A., Skoog V., Stenkvist B.: On the significance of nipple discharge in the diagnosis of breast disease. *Acta Chir Scand.* 1976, 142, 513-518.
175. Rongione A.J., Evans B.D., Kling K.M., McFadden D.W.: Ductography is a useful technique in evaluation of abnormal nipple discharge. *Am. Surg.* 1996, 62, 785-788.
176. Rovno H.D.S., Siegelman E.S., Reynolds C., Orel S.G., Schnall M.D.: Solitary intraductal papilloma: Findings at MR imaging and MR galactography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999, 172, 151-155.
177. Rusby J.E., Brachtel E.F., Michaelson J.S., Koerner F.C., Smith B.L.: Breast duct anatomy in the human nipple: Three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007, 106, 171-179.
178. Saarela A.O., Kiviniemi H.O., Rissanen T.J.: Preoperative methylene blue staining of galactographically suspicious breast lesions. *Int. Surg.* 1997, 82, 4, 403-405.
179. Sakorafas G.H.: Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat. Rev.* 2001, 27, 275-282.
180. Sakorafas G.H., Farley D.R., Peros G.: Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat. Rev.* 2008, 34, 6, 483-497.
181. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B., Decker T., Federico M., Gilbert F.J., Helbich T., Heywang-Köbrunner S.H., Kaiser W.A., Kerin M.J., Mansel R.E., Marotti L., Martincich L., Mauriac L., Meijers-Heiboer H., Orecchia R., Panizza P., Ponti A., Purushothan A.D., Regitnig P., Del Turco M.R., Thibault F., Wilson R.: Magnetic resonance imaging of the Breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* 2010, 46, 1296-1316.
182. Sartorius O.W., Smith H.S., Morris P.: Cytologic evaluation of breast fluid in the detection of breast disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977, 59, 1073-1080.
183. Sauter E.R., Daly M., Linhak K., Ehya H., Engstrom P.F., Bonney G., Ross E.A., Yu H., Diamandis E.: Prostate-specific antigen levels in nipple aspirate fluid correlate with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996, 5, 967-970.
184. Sauter E.R., Ehya H., Schlatter L., MacGibbon B.: Ductoscopic cytology to detect breast cancer. *Cancer J.* 2004, 10, 33-41.
185. Sauter E.R., Wagner-Mann C., Ehya H., Klein-Szanto A.: Biologic markers of breast cancer in nipple aspirate fluid and nipple discharge are associated with clinical findings. *Cancer Detect. Prev.* 2007, 31, 1, 50-58.
186. Sawicki W.: Mianownictwo histologiczne i cytofizjologiczne: polskie, angielskie, łacińskie. Warszawa: PZWŁ, 1998. ISBN 83-200-2274-6.

187. Seltzer M.H., Perloff L.J., Kelley R.I., Fitts Jr. W.T.: The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1970, 131, 519-522.
188. Shao Z., Liu Y., Nguyen M.: The role of the breast ductal system in the diagnosis of cancer (review). *Oncol Rep.* 2001, 8, 153-156.
189. Shao Z.M., Nguyen M.: Nipple aspiration in diagnosis of breast cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 2001, 20, 175-180.
190. Sharma P., Klemp J.R., Simonsen M.: Failure of high risk women to produce nipple aspirate fluid does not exclude detection of cytologic atypia in random periareolar fine needle aspiration specimens. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004, 87, 59-64.
191. Shen K., Wu J., Lu J.S., Shen Z.Z., Nguyen M., Barsky S.H., Shao Z.M.: Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge. *Surg. Endosc.* 2001, 15, 11, 1340-1345.
192. Shen K., Wu J., Lu J.S., Han Q.X., Shen Z.Z., Nguyen M., Shao Z.M., Barsky S.H.: Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. *Cancer* 2000, 89, 1512-1519.
193. Shigematsu H., Takahashi T., Nomura M., Majmudar K., Suzuki M., Lee H., Witsuba I.I., Fong K.M., Toyooka S., Shimizu N., Fluisawa T., Minna J.D., Gazdar A.F.: Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res.* 2005, 65, 1642-1646.
194. Simpson J.S., Connolly E.M., Leong W.L., Escallon J., McCready D., Reedijk M., Easson A.M.: Mammary ductoscopy in the evaluation and treatment of pathologic nipple discharge: a Canadian experience. *Can. J. Surg.* 2009, 52, 6, E245-8.
195. Singh V., Saunders C., Wylie L., Bourke A.: New diagnostic techniques for breast cancer detection. *Future Oncol.* 2008, 4, 501-513.
196. Slawson S.H., Johnson B.A.: Ductography: how to and what if? *Radiographics* 2001, 21, 133-150.
197. Sobin L., Wittekind C.: UICC (2002) TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley&Sons, 2002. ISBN 0-471-22288-7.
198. Stearns V., Jacobs L., Khouri N., Jeter S., Powers P., Shahverdi K., Brown R., Rudek M., Gabrielson E., Zhang Z., Tsangaris T., Sukumar S.: A phase I study assessing the feasibility and safety of intraductal peglated liposomal doxorubicin (PLD) in women awaiting mastectomy. From 6th International Symposium on the Intraductal Approach to Breast Cancer. Santa Monica, CA. *BMC Proc.* 2009, 3, suppl. 5, 28.
199. Sugio K., Gazdar A.F., Albores-Saavedra J., Kokkinakis D.M.: High yields of K-ras mutations in intraductal papillary mucinous tumors and invasive adenocarcinomas induced by N-nitroso(2-hydroxypropyl)(2-oxopropyl)amine in the pancreas of female Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 1996, 17, 2, 303-309.
200. Sygut J., Ząbkowski T., Zieliński W.: Cytodiagnostyka wydzieliny z brodawki sutkowej poza okresem laktacji: doniesienie wstępne. *Biul. Wojsk. A. M.* 1990, 33, 25-31.
201. Szabo-Moskal J., Stusińska M., Bobek-Billewicz B.: Galactography: own experiences. *Pol. J. Radiol.* 2004, 69, 50-56.
202. Tabar L., Dean P.B., Pentek Z.: Galactography: the diagnostic procedure of choice for nipple discharge. *Radiology* 1983, 149, 31-38.

-
203. Tamaki Y., Miyoshi Y., Noguchi S.: Application of endoscopic surgery for breast cancer treatment. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002, 103, 835-838.
 204. Tang P., Wang J., Bourne P.: Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same? *Hum. Pathol.* 2008, 39, 4, 506-513.
 205. Tavassoli F.A.: Lobular neoplasia: pathology of the breast. Stamford: Appleton&Lange, 1999. ISBN 92-832-2412-4.
 206. Tavassoli F.A., Hoefler H., Rosai J.: Intraductal proliferative lesions. [In:] Tavassoli F.A., Devilee P., ed. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003, 63-75. ISBN 978-9283224129.
 207. Teboul M.: A new concept in breast investigation: echo-histological acino-ductal analysis or analytic echography. *Biomed. Pharmacother.* 1988, 42, 4, 282-296.
 208. Tjalma W.A.A., Verslegers I.O.J.: Nipple discharge and the value of MR imaging. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004, 115, 234-236.
 209. Tonini G., Fratto M.E., Schiavon G.: Molecular prognostic factors: clinical implications in patients with breast cancer. *Cancer Ther.* 2008, 6, 773-782.
 210. Tresserra F., Fábregas R., Torrent J., Grases P.J., Ara C., Izquierdo M., Fernandez-Cid A.: Morphologic changes in breast biopsies after duct endoscopy. *Breast* 2001, 10, 149-154.
 211. Uchida K., Fukushima H., Toriumi Y., Kawase, K., Tabei, I., Yamashita, A., Nogi, H.: Mammary ductoscopy: current issues and perspectives. *Breast Cancer* 2009, 16, 2, 93-96.
 212. Urban J.A.: Excision on the major duct system on the breast. *Cancer* 1963, 16, 516-520.
 213. Valdes E.K., Feldman S.M., Balassanian R., Cohen J., Boolbol S.K.: Diagnosis of recurrent breast cancer by ductoscopy. *Breast J.* 2005, 11, 506.
 214. Van de Vijver M.J., Peterse H.: The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathological diagnosis-problems with existing classifications: breast cancer research. *Breast Cancer Res.* 2003, 5, 269.
 215. Van Krieken J.H., Jung A., Kirchner T., Carneiro F., Sercua R., Bosman F.T., Quirke P., Flejou J.F., Plato Hansen T., de Hertogh G., Jares P., Langener C., Hoefler G., Ligtenberg M., Tiniakos D., Tejpar S., Bevilacqua G., Esnari A.: KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch.* 2008, 453, 417-431.
 216. Vargas H.I., Romero L., Chlebowski R.T.: Management of bloody nipple discharge. *Curr. Treat. Opt. Oncol.* 2002, 3, 157-161.
 217. Vaughan A., Crowe J.P., Brainard J., Dawson A., Kim J., Dietz J.R.: Mammary ductoscopy and ductal washings for the evaluation of patients with pathologic nipple discharge. *Breast J.* 2009, 15, 3, 254-260.
 218. Vogel V.G.: Atypia in the assessment of breast cancer risk: implications for management. *Diagn. Cytopathol.* 2004, 30, 3, 151-157.
 219. Vogel V.G.: Reducing the risk of breast cancer with tamoxifen in women at increased risk. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 18 suppl., 87s-92s.

-
220. Wahner-Roedler D.L., Reynolds C., Morton M.J.: Spontaneous unilateral nipple discharge: when screening tests are negative - a case report and review of current diagnostic management of a pathologic nipple discharge. *Breast J.* 2003, 9, 49-52.
 221. Wallén M., Tomás E., Visakorpi T., Holli K., Mäenpää J.: Endometrial K-ras mutations in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen or toremifene. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005, 55, 343-346.
 222. Walt A.J., Simon M., Swanson G.M.: The continuing dilemma of lobular carcinoma in situ. *Arch. Surg.* 1992, 127, 904-909.
 223. West K.E., Wojcik E.M., Dougherty T.A., Siziopikou K.P., Albain K.S., Gabram S.G.: Correlation of nipple aspiration and ductal lavage cytology with histopathologic findings for patients before scheduled breast biopsy examination. *Am. J. Surg.* 2006, 191, 1, 57-60.
 224. Winchester D.P.: Nipple discharge. [In:] Harris J.R., Morrow M., Lippman M.E., Hellman S.: *Disease of the breast.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1996, 106-110. ISBN 978-0781791175.
 225. Whyte D.B., Holbeck S.L.: Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.
 226. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku.* Warszawa: Centrum Onkologii Instytut, 2010.
 227. Woźniak L.: *Diagnostyka patomorfologiczna.* [W:] Pawłęga J.: *Zarys onkologii: podręcznik dla studentów i lekarzy.* Kraków: Uniwersytet Jagielloński, 2002, 47-49. ISBN 83-233-1580-9.
 228. Wrensch M., Petrakis N.L., King E.B., Lee M.M., Miike R.: Breast cancer risk associated with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid and prior history of breast biopsy. *Am. J. Epidemiol.* 1993, 137, 829-833.
 229. Wrensch M.R., Petrakis N.L., Miike R.: Breast cancer risk in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001, 93, 23, 1791-1798.
 230. Yamamoto D., Tanaka K.: A review of mammary ductoscopy in breast cancer. *Breast J.* 2004, 10, 295-297.
 231. Yamamoto D., Shoji T., Kawanishi H., Nakagawa H., Haijima H., Grobdo H., Tanaka K.: A utility of ductography and fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001, 70, 2, 103-108.
 232. Yoshimoto M., Kasumi F., Iwase T., Takahashi K., Tada T., Uchida Y.: Magnetic resonance galactography for a patient with nipple discharge. *Breast Cancer Res. Treat.* 1997, 42, 87-90.
 233. Yücesoy C., Oztürk E., Ozer Y., Edgüer T., Hekimoglu B.: Conventional galactography and MR contrast galactography for diagnosing nipple discharge: Preliminary Results. *Korean J. Radiol.* 2008, 9, 426-431.
 234. Zagouri F., Sergeantanis T.N., Giannakopoulou G., Giannakopoulou G., Panapoulou E., Chrysikos D., Bletsas G., Flessas J., Filipakis G., Papalabros A., Bramis K.J., Zografos G.C.: Breast ductal endoscopy: how many procedures qualify? *BMC Research Notes* [on-line] 2009, 2, 115.
 235. Zervoudis S.: A simple tool complementary for the diagnosis of breast diseases: the mammary pump. *Breast J.* 2003, 9, 5, 445-457.

-
236. Zhu W., Qin W., Hewett J.E., Sauter E.R.: Quantitative evaluation of DNA hypermethylation in malignant and benign breast tissue and fluids. *Int. J. Cancer* 2010, 126, 2, 474-482.
 237. Zieliński J., Jaworski R., Świerblewski M., Kruszewski W.J., Kabata P., Strzelczyk B., Eidem K., Kopacz A., Jaśkiewicz J.: Ocena duktoskopii jako nowej metody diagnostycznej w chorobach piersi na podstawie doświadczeń własnych i danych z piśmiennictwa. *Nowotwory J. Oncol.* 2010, 60, 2, 116-121.
 238. Zografos G.C., Zagouri F., Sergeantanis T.N., Gounaris A., Pararas N., Oikonomou V., Panopoulou E., Fotiadis C., Bramis J.: Evaluation of pain experienced during breast ductal endoscopy. *Surg. Today* 2008, 38, 10, 886-889.
 239. Zhu X., Xing Ch, Jin T, Cai L., Li J., Chen Q.: A randomized controlled study of selective microdochectomy guided by ductoscopic wire marking or methylene blue injection. *Am. J. Surg.* 2011, 201, 221-225.

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Certyfikaty na wykonywanie fiberoendoskopii



CHARITÉ - 13122 BERLIN
Prof. Dr. Dr. h.c. Peter M. Schlag

Robert-Rössle-Klinik
Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter M. Schlag

Berlin, den 03.05.2005/HLA

Certification

This is to certify that Dr. med. Jacek Zielinski has visited our hospital as a guest physician from

02.05.2005 to 03.05.2005

Focal points of his stay were endoscopic examinations and minimal invasive surgical procedures in GI-Tract cancer.

Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Schlag



Robert-Rössle-Klinik
PD Dr. med. M. Hünerbein
Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter M. Schlag

Tel: 030/94171480
e-mail: michael.huenerbein@charite.de
11.10. 2007

To whom it may concern

Dr Jacek Zielinsky spent a two week fellowship from 1.10. to 13. 10. 2007 in our Department of Surgery and Surgical Oncology, Charite University, Campus Berlin-Buch. During his time at our institution he distinguished himself as an excellent clinician and skilled surgeon. He devoted much time to care for patients and to participate in various surgical procedures in the operating room. He was routinely involved as clinical coworker in the management of oncologic patients, mainly with gastrointestinal cancers and breast cancer.

It was a pleasure to work with Dr Zielinsky and we would be happy to welcome him again in our hospital.

Sincerely

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Hünerbein'.

M. Hünerbein, M.D.

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU
NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA
DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH
przy Akademii Medycznej w Gdańsku
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3 A
telefax 349-10-11

Gdańsk, 2004-06-14

NKEBN/466/2004

Pan
Prof. dr hab. med. Andrzej Kopacz
Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii
Onkologicznej
Akademia Medyczna w Gdańsku

W odpowiedzi na zgłoszenie badań z dnia 17.05.2004 r. na temat: **"Zastosowanie duktoskopii (wziernikowania przewodów mlecznych) w diagnostyce i leczeniu nienowotworowych chorób piersi"** (praca własna planowana do przeprowadzenia pod kierunkiem dr n. med. Jacka Zielińskiego) – Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku na posiedzeniu w dniu 2 czerwca 2004 r. rozpatrzyła ww. zgłoszenie i wyraża zgodę na prowadzenie badań w zakresie przedstawionym w projekcie pracy stwierdzając, że są to badania poznawcze, mogące przynieść korzyść chorym pacjentkom.

PRZEWODNICZĄCY

Niezależna Komisja Bioetyczna
do Spraw Badań Naukowych
przy Akademii Medycznej w Gdańsku
prof. dr hab. med. Stefan Ruszczyk

10.2. Dokumentacja dotycząca fiberoendoskopii

Ankieta główna		
Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. 058 348 24 40 Dr n. med. Jacek Zieliński; Projekt z badaniem fiberoendoskopowym. Formularz Pacjenta do Bazy DUKTOSKPIA		
1	Nazwisko i imię	Legenda do ankiety głównej
2	Data urodzenia	Rok--miesiąc--dzień
3	Telefon i adres	
4	Miasto	
5	Waga	
6	Wzrost	
7	Stan hormonalny	1) przedmenopauzalny 2) pomenopauzalny
8	Wiek w latach wystąpienia pierwszej miesiączki	
9	Data ostatniej miesiączki	Rok--miesiąc--dzień
10	Ciąże	
11	Porody	
12	Wywiad rodzinny	0) brak 1) niskie ryzyko 2) wysokie ryzyko
13	BRCA	0) nie 1) tak
14	Karmienie	0) nie 1) tak w przeszłości- czas 2) tak obecnie
15	Leki	0) nie bierze 1) antykon. 2) HTZ 4) inne
16	Rak piersi w wywiadzie	0) nie 1) wyciek z piersi chorej 2) wyciek z piersi zdrowej
17	Chemioterapia w wywiadzie	0) nie 1) tak
18	Wyciek	1) spontaniczny 2) wymuszony
19	Hiperprolaktynemia	0) nie 1) tak
20	Strona po której występuje wyciek	1) lewa 2) prawa 3) obie
21	Guz w badaniu przedmiotowym	0) niewyczuwalny 1) wyczuwalny
22	Kolor wycieku	1) surowiczy 2) surowiczo-krwisty 3) krwisty 4) inny (mleczny, ropny)
23	Czas trwania wycieku	0) 1-3 miesięcy 1) 4-5miesięcy 2) 6-12 miesięcy 3) powyżej roku
24	Data mammografii	Rok--miesiąc--dzień
25	BIRADS	
26	Data USG	Rok--miesiąc--dzień
27	Wynik USG	1) guz 2) torbiel 3) ekstazja 4) brodawczaki 5) inne (zapalenie, ropień) 6) b.z.
28	Cytologia wycieku	1) podejrzana 2) niepodróżana 3) niediagnostyczna 4) brak
29	Data galaktografii	0) nie wykonana 1) tak - Rok--miesiąc--dzień
30	Wynik galaktografii	0) norma 1) brodawcz. poj. 2) brodawcz. mn. 3) amputacja przew. 4) okrężne zwęż. lub rozrost 5) ekstazja 6) nieudana 7) obraz niejednoznaczny
31	Głębokość zmian w galaktografii	0) poniżej 1 cm 1) 1-2 cm 2) 2-4 cm 3) 4-6 cm 4) 6cm i powyżej
	Lokalizacja przewodu w piersi	1) górny-przyśr 2) dolny-przyśr 3) dolny-zewn. 4) górny-zewn. 5) centralny 6) granica przyśr 7) granica dolne 8) granica zewn. 9) granica górne 10) brak inf
32	Data duktoskopii	Rok--miesiąc--dzień
33	Zastosowane znieczulenie	1) miejscowe 2) ogólne
34	Położenie ujścia przewodu na brodawce	1) górny-przyśr 2) dolny-przyśr 3) dolny-zewn. 4) górny-zewn. 5) centralny 6) granica przyśr 7) granica dolne 8) granica zewn. 9) granica górne 10) brak inf
35	Kanulacja	0) nieudana 1) udana
36	Ilość przewodów	
37	Maksymalna głębokość w cm	
38	Maksymalna ilość bifurkacji	
39	Głębokość na jakiej uwidoczono zmianę	0) poniżej 1 cm 1) 1-2 cm 2) 2-4 cm 3) 4-6 cm 4) 6cm i powyżej
40	Lokalizacja przewodu w piersi	1) górny-przyśr 2) dolny-przyśr 3) dolny-zewn. 4) górny-zewn. 5) centralny 6) granica przyśr 7) granica dolne 8) granica zewn. 9) granica górne 10) brak inf
41	Ilość uwidoczonych zmian	1) pojedyncza 2) mnogie 3) nie uwidoczono
42	Charakter zmiany	0) norma 1) brodawcz. poj. 2) brodawcz. mn. 3) amputacja przew. 4) okrężne zwęż. lub rozrost 5) ekstazja 6) nieudana 7) niejednoznaczny-zaczerwienienie 8) mikrozwąpnienie
43	Płukanie przewodów	0) nie 1) tak
44	Szczotka	0) nie 2) tak
45	Wynik płukania	0) niediagnostyczny 1) podejrzan 2) prawidłowe komórki 3) atypowe 4) rak
46	Wynik badania hist.-pat. wycinka	0) niediagnostyczny 1) brodawczak 2) rak 3) prawidłowy
47	Czas trwania duktoskopii	
48	Fakt zabiegu	
49	Data zabiegu	Rok--miesiąc--dzień
50	Typ zabiegu	1) wycięcie przewodu 2) wycięcie przewodów 3) kwadrantektomia 4) Patey 5) inne zabiegi
51	Rozpoznanie po zabiegu	0) prawidłowy 1) brodawczak 2) brodawczaki 3) DCIS 4) raki inne 5) ductectasia
52	pT	
53	pN	
54	Powikłania	0) nie 1) tak
55	Infekcja	0) nie leczona 1) antybiotykoterapia
56	Ból w czasie badania	Skala VAS 0-10
57	Wizyty kontrolne-data - uwagi	

Wzór opisu fiberoduktoskopii**WZÓR OPISU DUKTOSKOPII**

Nazwisko:

Imię:

Wiek (lata/data ur.):

Data badania:

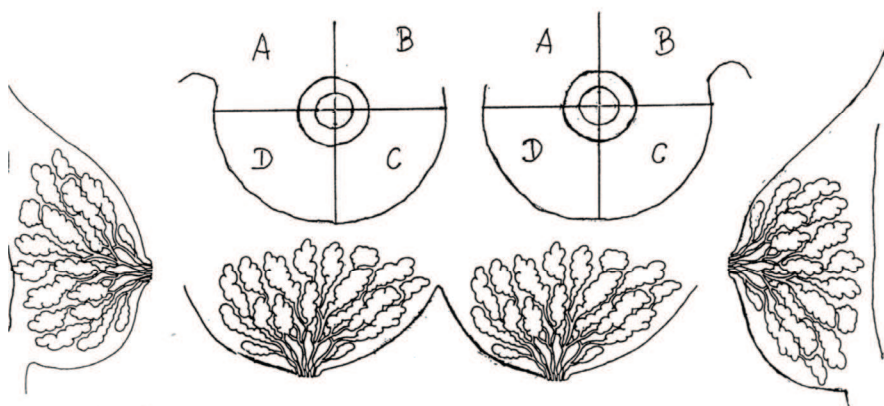
Rozpoznanie przedoperacyjne:

Premedykacja:

Opis badania

strona prawa

strona lewa



Lavage:

Biopsja:

Zalecenia:

Wzór informacji i świadomej zgody chorych na udział w badaniu

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdański Uniwersytet Medyczny,
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, Tel. 058 349 24 40
Dr n. med. Jacek Zieliński Tel. 660 123 402

Informacja dla chorych

Tytuł pracy: **Zastosowanie duktoskopii (wziernikowania przewodów mlekowych) w diagnostyce i leczeniu nienowotworowych chorób piersi**

Nazwisko i imię pacjenta

Data urodzenia:.....Wiek.....Płeć.....

Adres.....Telefon.....

W związku z prowadzonym w Klinice Chirurgii Onkologicznej AMG programem badawczym dotyczącym piersi wydzielającej oraz chorych poddawanych leczeniu operacyjnemu z powodu raka piersi jest Pani proszona o wyrażenie zgody na udział w badaniu klinicznym polegającym na wykonaniu wziernikowania przewodów mlekowych, czyli fibero duktoskopii.

Cel badania. Badanie ma na celu uwidocznienie zmian chorobowych w przewodach mlekowych, co pozwala na rozpoznanie przyczyny wycieku z brodawki piersiowej, a tym samym ułatwienie wykonywania zabiegu operacyjnego. W przypadkach rozpoznania raka piersi wykonanie zostanie badanie wziernikowe w celu ustalenia przydatności tej metody w przyszłości do wykrywania wczesnych postaci tego nowotworu. W przypadku wycieku z brodawki piersiowej badanie zostanie wykonane znieczuleniu miejscowym. U pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi badanie zostanie przeprowadzone w znieczuleniu ogólnym bezpośrednio przed zabiegiem i jego wykonanie nie zmienia w jakikolwiek sposób Pani planowanego leczenia. Uważa się, że badanie wziernikowe przewodów mlekowych jest badaniem bezpiecznym, aczkolwiek jak przy każdej procedurze medycznej mogą występować działania niepożądane w postaci infekcji gruczołu piersiowego lub uszkodzenia przewodu mlekowego.

Zgoda chorej na udział w badaniu

Potwierdzam, że poinformowano mnie o prowadzonym badaniu i wyrażam dobrowolną zgodę na udział w badaniu. Na każdym etapie prowadzonego projektu mogę przerwąć badanie nie podając powodu. Wyrażam zgodę na gromadzenie i przetwarzanie moich danych związanych z badaniem przez przedstawicieli GUM i publikację wyników badań nie pozwalających na identyfikację mojej osoby. Oświadczam, że zostałam w sposób wyczerpujący i zrozumiały poinformowana o przebiegu leczenia oraz dodatkowych procedurach wykonywanych w ramach programu. Wyrażam zgodę na udział w powyższym programie badawczym prowadzonym w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku.

.....
podpis pacjentki

.....
podpis lekarza

.....
Data badania

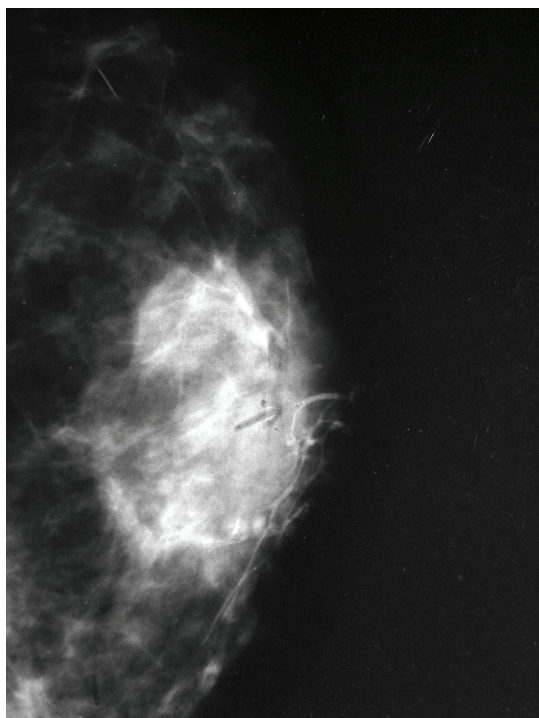
Program komputerowy do prowadzenia ewidencji chorych

System do fiberodukoskopii jest przystosowany do pracy zarówno z komputerem, który jednocześnie spełnia rolę urządzenia umożliwiającego oglądanie zmian w czasie trwania badania oraz umożliwia dokonanie rejestracji badania w formie filmu lub bezpośrednio z monitorem LCD (Camos, DIGITAL TFT, Korea). Komputer zastosowany w systemie zaopatrzony jest w program Total Media v. 2,0 (ArcSoft Inc 2006, USA) umożliwiający prowadzenie dokumentacji medycznej oraz rejestracji przeprowadzonego badania.



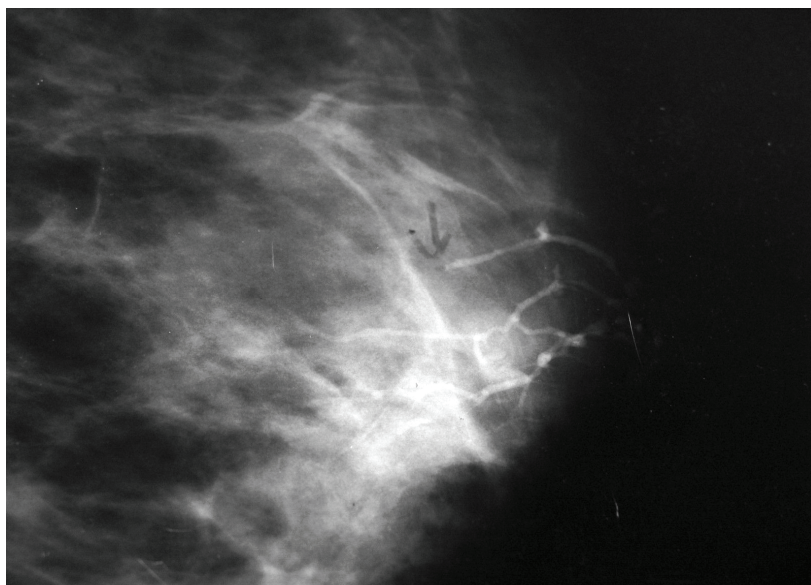
Obrazy z galaktografii do opisów przypadków klinicznych 1 – 4

Obraz galaktograficzny z prawidłowym przewodem mlekowym (przypadek kliniczny 1)
Galactographic image with normal mammary ducts (clinical case 1)

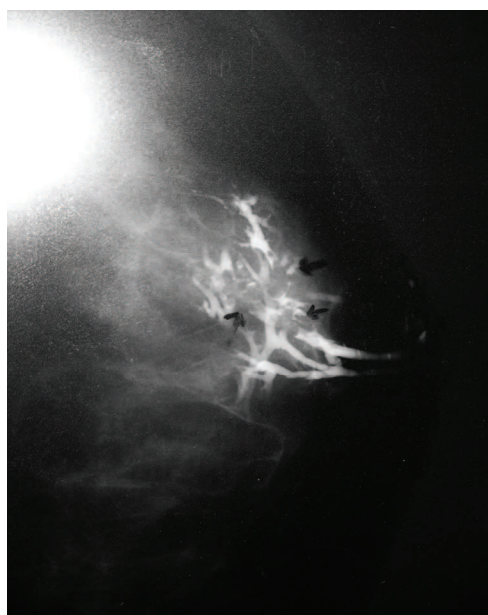


Rozrost w przewodzie mlekowym w pobliżu ujścia przewodu na brodawce
(przypadek kliniczny 2)

*Intraductal hyperplasia located close to the duct orifices on the nipple
(clinical case 2)*



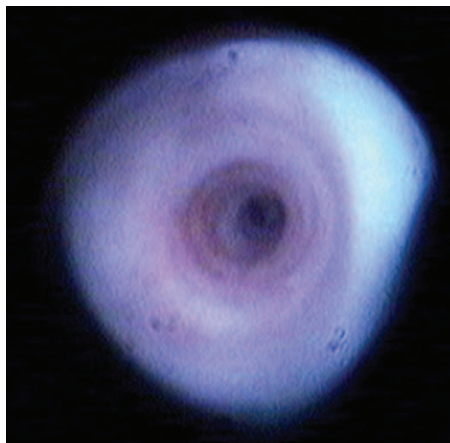
Pojedynczy ubytek wypełnienia sugerujący rozrost wewnątrzprzewodowy (przypadek kliniczny 3)
Single filling defect suggestive of a proliferative intraducatal lesion (clinical case 3)



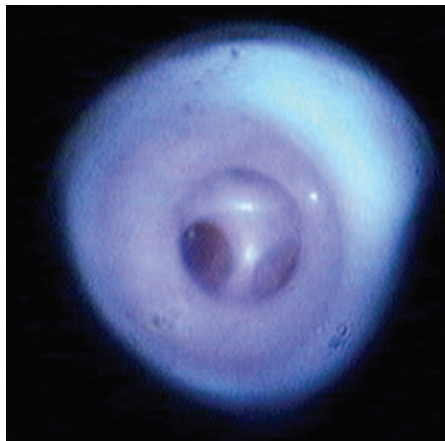
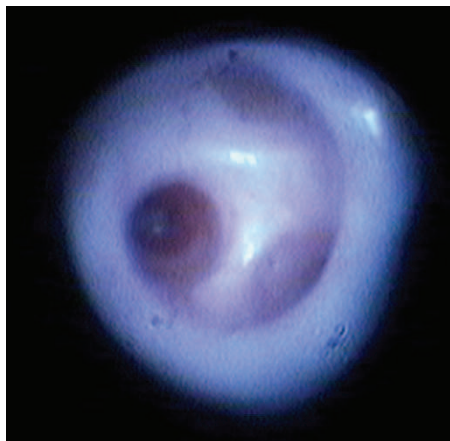
Liczne ubytki wypełnienia sugerujące obecność mnogich rozrostów wewnątrzprzewodowych
(przypadek kliniczny 4)
*Multiple filling defects suggestive of a presence of multiple proliferative intraducatal lesions
(clinical case 4)*

10.3. Obrazy widziane w fiberoduktoskopii w materiale Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

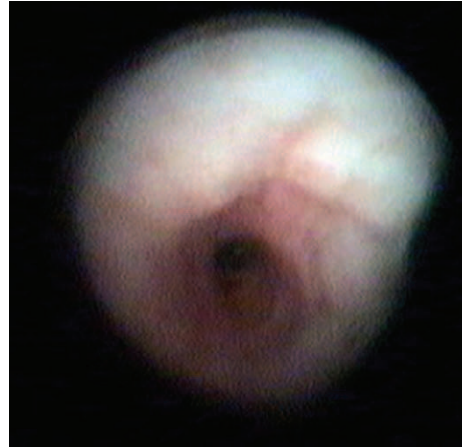
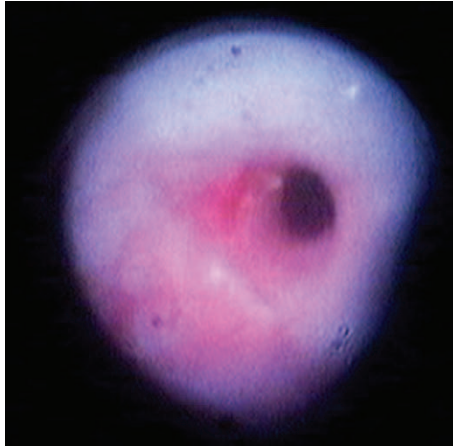
Prawidłowe przewody mlekowe



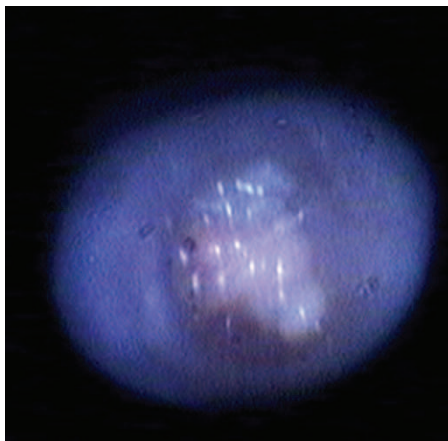
Prawidłowe przewody mlekowe (przypadek kliniczny 1)
Normal mammary ducts (clinical case 1)



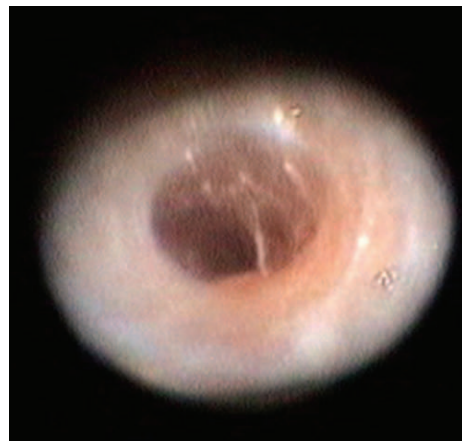
Prawidłowe przewody mlekowe / *Normal mammary ducts*



Jatrogenie powstałe zaczerwienienie w prawidłowym przewodzie mlekowym
Jatrogenic reddening in a normal mammary duct

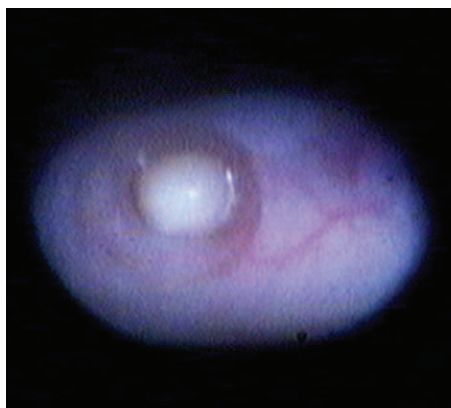
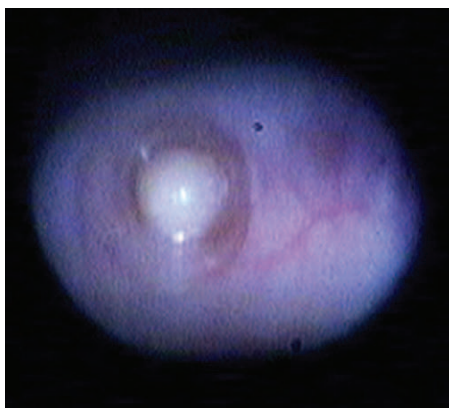


Polipowate twory barwy biało-różowej
(Hist.ADH) / *Pale pink polyp-like lesions*
(Hist.ADH)

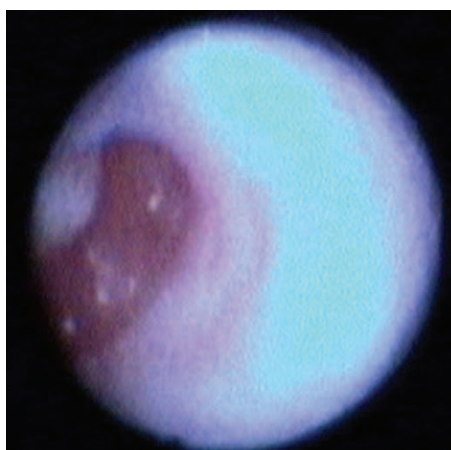
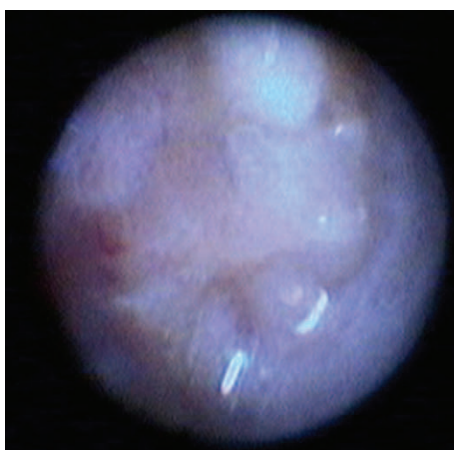


Zrosty w prawidłowym przewodzie
mlekowym / *Adhesions in a normal*
mammary duct

Zmiany rozrostowe w przewodach mlekowych

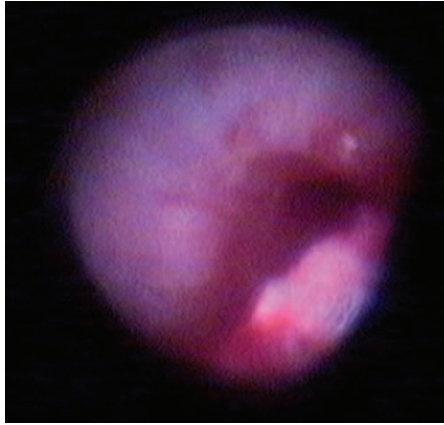


Pojedynczy polip w świetle przewodu mlekowego (Hist.–brodawczak)
Single polyp in the lumen of a mammary duct (Hist.–papilloma)

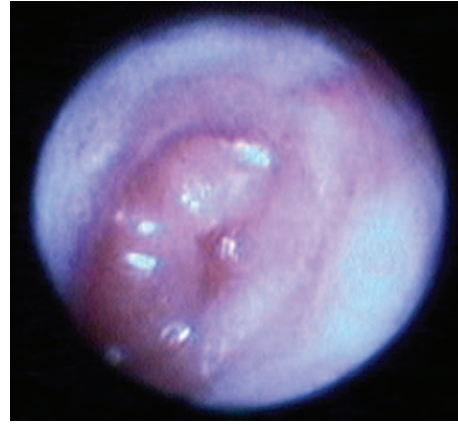


Całkowite zamknięcie przewodu mlekowego
 przez rozrost (przypadek kliniczny 2)
 (Hist.–DCIS)
*Complete occlusion of a duct by a
 proliferative lesion (clinical case 2)
 (Hist.–DCIS)*

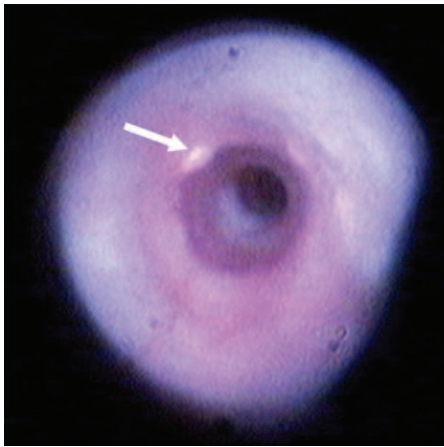
Całkowite zamknięcie przewodu mlekowego
 przez rozrost (przypadek kliniczny 5) (Hist.–
 DCIS)
*Complete occlusion of a duct by a
 proliferative lesion (clinical case 5) (Hist.–
 DCIS)*



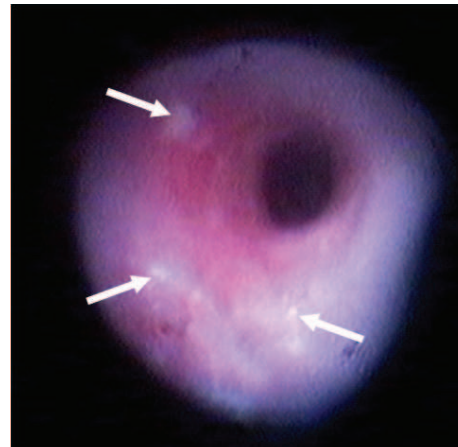
Rozrost w przewodzie na godzinie 4 w postaci nieregularnej ściany przewodu mlekowego i czerwonego zabarwienia
(przypadek kliniczny 3) (Hist.–brodawczak)
Proliferative lesion in the duct visible on the picture in the lower right sector
(clinical case 3) (Hist.–papilloma)



Rozrost w przewodzie na godzinie 7 w postaci nieregularnej ściany przewodu mlekowego i czerwonego zabarwienia
(przypadek kliniczny 4) (Hist.–brodawczak)
Proliferative lesion in the duct visible on the picture in the lower left sector
(clinical case 4) (Hist.–papilloma)

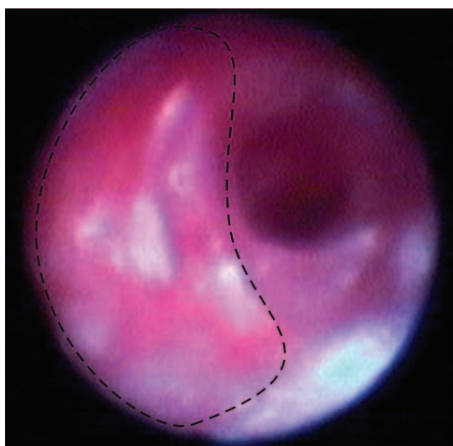


Mikrozwapnienie widoczne w przewodzie na godzinie 11 – strzałka (Hist.–mikrozwapnienie)
Microcalcification in the duct visible on the picture in the upper right sector – arrow (Hist.–microcalcification)

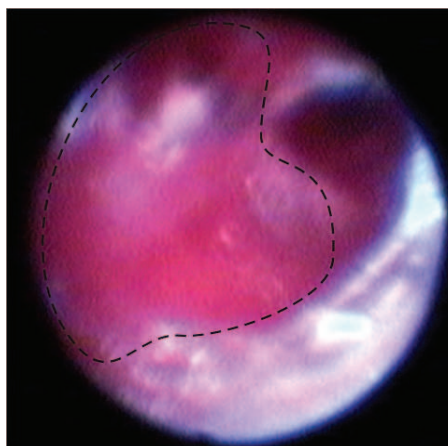


Mikrozwapnienia widoczne w przewodzie na godzinie 5, 8 i 11 – strzałki (Hist.–mikrozwapnienia)
Microcalcifications in the duct visible on the picture in the upper and lower right sector – arrows (Hist.–microcalcifications)

Przewodowe raki piersi *in situ* (DCIS)

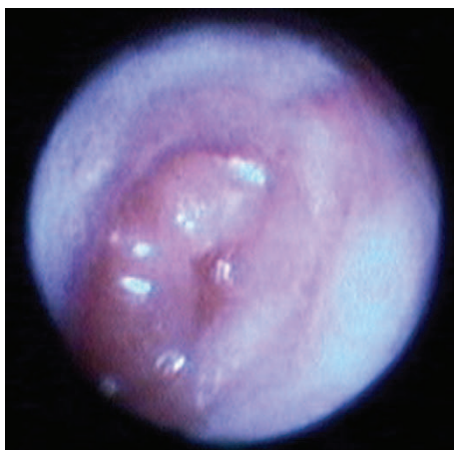


Rozrost między godz. 6 i 12 (Hist.-DCIS)
Proliferative lesion in the duct visible on the picture in the right lower and upper sectors (Hist.-DCIS)

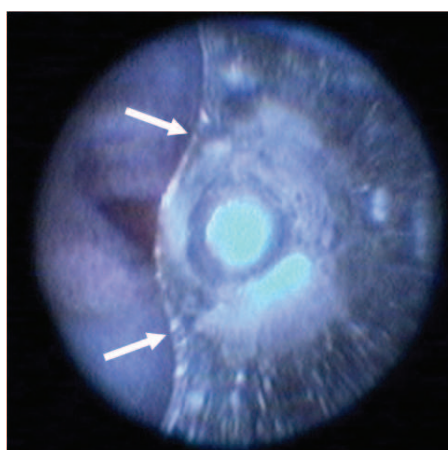


Rozrost między godz. 7 i 12 (Hist.-DCIS)
Proliferative lesion in the duct visible on the picture in the right lower and upper sectors (Hist.-DCIS)

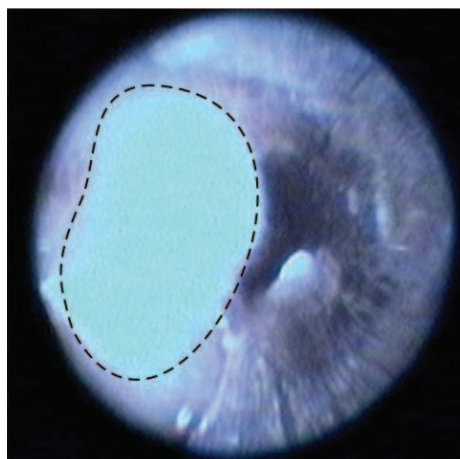
Pobieranie wycinków z wewnątrzprzewodowych zmian rozrostowych



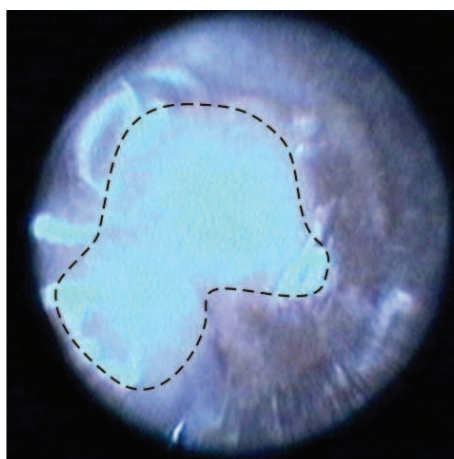
Widoczny w przewodzie rozrost zakwalifikowany do biopsji / *Proliferative lesion visible in the lumen the biopsy qualified for biopsy*



Kaniula do biopsji w widocznym w świetle rozrostem (otwór ścinający po lewej stronie)
Proliferative lesion visible in the lumen the biopsy qualified for biopsy of cannula (the cut opening visible)



Widoczne rozrosty w świetle kaniuli biopsyjnej (Hist.-DCIS) / *Proliferative lesions in the lumen of the biopsy cannula (Hist.-DCIS)*



Fragment rozrostu w świetle kaniuli biopsyjnej (Hist.-DCIS) / *Fragment of a proliferative lesion visible in the lumen of the biopsy cannula (Hist.-DCIS)*

10.4. Przykładowe zdjęcia brodawek piersiowych



Prawidłowa brodawka piersiowa
Normal nipple



Wciągnięcie w części centralnej brodawki utrudniające FDS / *Retraction in the central part of a nipple impedes FDS*