

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

RAK PIERSI

Redaktor naukowy
prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel



RAK PIERSI

Redakcja naukowa
prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel

Warszawa 2011

Przygotowanie i druk podręcznika współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



AUTORZY

dr n. med. Marcin Ekiert
dr hab. n. med. Iwona Gisterek
dr n. med. Agnieszka Ignatowicz-Pacyna
prof. dr hab. n. med. Michał Jeleń
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Rafał Matkowski, prof. nadzw.
dr n. med. Ewa Nienartowicz
lek. Katarzyna Soter
dr n. med. Krzysztof Szewczyk
dr n. med. Radosław Tarkowski
prof. dr hab. Marek Woźniewski

WYDAWCA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

ISBN 978-83-62110-19-3

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

Agencja Reklamowo-Wydawnicza
A. Grzegorzcyk
www.grzeg.com.pl

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi	5
dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK	
II. Diagnostyka patomorfologiczna i patomorfologiczne czynniki prognostyczne	15
prof. dr hab. n. med. Michał JELEŃ	
III. Diagnostyka obrazowa raka piersi	29
dr n. med. Ewa NIENARTOWICZ	
IV. Diagnostyka mammograficzna raka piersi	35
dr n. med. Ewa NIENARTOWICZ	
V. Łagodne choroby piersi	43
dr n. med. Radosław TARKOWSKI	
VI. Miejscowo zaawansowany rak piersi	51
dr n. med. Radosław TARKOWSKI	
VII. Leczenie chirurgiczne: przedoperacyjna lokalizacja zmian, leczenie oszczędzające a mastektomia. Węzeł wartowniczy. Zabiegi rekonstrukcyjne	61
dr hab. n. med. Rafał MATKOWSKI, prof. nadzw.	
VIII. Radioterapia raka piersi	77
dr hab. n. med. Iwona GISTEREK	
IX. Chemioterapia uzupełniająca	95
lek. Katarzyna SOTER	
X. Taksoidy w leczeniu raka piersi	107
dr n. med. Aleksandra ŁACKO	

XI.	Znaczenie kliniczne ekspresji receptora HER-2.	
	Leczenie trastuzumabem	113
	dr n. med. Aleksandra ŁACKO	
XII.	Chemioterapia uogólnioneraka piersi. Osteoliza i hiperkalcemia.....	121
	dr n. med. Marcin EKIERT	
XIII.	Leczenie chorych na raka piersi w ciąży	131
	dr n. med. Agnieszka IGNATOWICZ-PACYNA	
XIV.	Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi	141
	dr n. med. Radosław TARKOWSKI	
XV.	HTZ a rak piersi	149
	dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK	
XVI.	Chirurgia „ratująca” niepowodzeń leczenia raka piersi	153
	dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK	
XVII.	Profilaktyka i leczenie obrzęku chłonnego kończyny górnej	159
	dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK	
XVIII.	Rehabilitacja chorych na raka piersi	165
	prof. dr hab. Marek WOŹNIEWSKI	

I. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi

dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

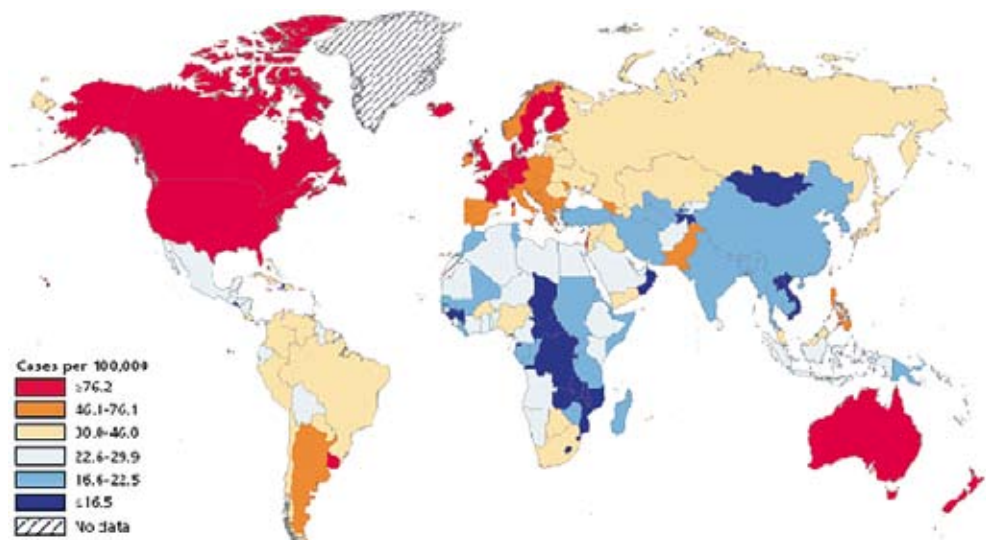
Epidemiologia raka piersi na świecie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet zarówno w Polsce jak i w olbrzymiej większości krajów świata stanowiąc około 23% ogółu zachorowań na nowotwory płci żeńskiej [1]. Szacuje się, że w 2002 roku rozpoznano na świecie ponad 1 150 000 nowych zachorowań na raka piersi, w 2007 roku liczba ta wzrosła do około 1 300 000, a blisko 400 000 osób zmarło z tego powodu. Rak piersi jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym po raku płuca (około 1 350 000 nowych zachorowań w 2002 roku). W związku ze znacząco lepszym rokowaniem niż to ma miejsce w raku płuca, rak gruczołu piersiowego jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem w skali świata, a pacjentki chorujące z tego powodu stanowią około 34% ogółu kobiet żyjących z nowotworami. Szacuje się, że u 4 400 000 kobiet i mężczyzn w ostatnich pięciu latach rozpoznano raka piersi (dla porównania rozpowszechnienie zdecydowanie gorzej rokującego raka płuca ocenia się na 1 400 000 osób) [2].

Standaryzowane współczynniki zachorowalności dla raka piersi różnią się pomiędzy krajami o najniższej i najwyższej zapadalności ponad 25-krotnie. Ponad połowa zachorowań na raka gruczołu piersiowego (około 55%) występuje w krajach uprzemysłowionych, a jednocześnie nieco ponad połowa zgonów przypada na kraje rozwijające się. Ameryka Północna, Australia oraz północna i zachodnia Europa odznaczają się najwyższą zachorowalnością (około 90–100/100 000), Europa Środkowa i Wschodnia – średnią, zaś znaczne obszary Afryki i Azji Południowo-Wschodniej cechuje najniższa zapadalność na raka piersi (poniżej 25/100 000) [1]. Rycina 1 przedstawia standaryzowane według wieku współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi w skali świata [3].

Według IX edycji *Cancer Incidence In Five Continents* z 2007 roku, najwyższą zapadalność w skali świata odnotowano w USA, *Hawai* (standaryzowany współczynnik zapadalności wg wieku równy 118,9), następnie w populacji białych Amerykanek zamieszkujących *District of Columbia* (wartość współczynnika – 115,2), natomiast wśród krajów Europy – w Szwajcya-

rii, *Geneva* (wartość współczynnika – 103,0), w Belgii, *Flanders* (wartość współczynnika – 101,3) oraz we Włoszech, *Ferrara* (wartość współczynnika – 100,7). Najniższy współczynnik zapadalności na raka piersi stwierdzono w Mozambiku (wartość współczynnika – 3,9) [4]. Analiza danych epidemiologicznych wyraźnie wskazuje na większe zagrożenie rakiem piersi w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie współczynniki zachorowalności są nawet dwukrotnie wyższe niż w Polsce i wielokrotnie wyższe niż w krajach rozwijających się.



Ryc. 1.1. Standaryzowane według wieku współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi w skali świata [3]

Na przestrzeni ostatnich 25 lat współczynniki zachorowalności na raka piersi wzrosły średnio o około 30%, zarówno w większości krajów rozwiniętych jak i rozwijających się. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w zmianie zachowań reprodukcyjnych, zmniejszeniu aktywności fizycznej oraz – zwłaszcza w ostatnich latach – w powszechnym stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej i w rosnącej skuteczności badań przesiewowych z wykorzystaniem mammografii [3].

Epidemiologia raka piersi w Polsce

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, zaś krajowe rejestry nowotworowe odnotowują zachorowalność nieznacznie poniżej średniej światowej. Od końca lat 70. ubiegłego wieku rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (wyprzedził wówczas nowotwory złośliwe żołądka). Od początku lat 60. do początku lat 80. odnotowano rosnący trend umieralności na nowotwory złośliwe piersi, a standaryzowany współczynnik umieralności wzrósł z 9–10/100 000 w 1963 roku do 14–15/100 000 i pozostaje na tym poziomie [5]. Jednocześnie od wczesnych lat 80. zaobserwowano proces gwałtownego rozchodzenia się krzywych zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe piersi:

zachorowalność rośnie (z około 20–25/100 000 we wczesnych latach 80. do obecnego poziomu 47,1/100 000 w 2008 roku), a umieralność nie ulega zmianie i utrzymuje się na poziomie około 15/100 000 (14,7/100 000 w 2008 roku) [6].

Według ostatnich dostępnych danych opublikowanych przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, w 2008 roku w Polsce rozpoznano 14 576 nowe zachorowania na raka piersi u kobiet; jest on najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym płci żeńskiej stanowiąc 22,22% puli zachorowań (od 17,5% w województwie podkarpackim do 24,5% w województwie mazowieckim). Jednocześnie 2008 rok był drugim rokiem, w którym największy odsetek zgonów nowotworowych u kobiet stanowiły zgon z powodu raka płuc (13,77% – są najczęstszą przyczyną zgonów w dziewięciu spośród szesnastu województw), zaś rak piersi będący przyczyną 5362 zgonów u kobiet zajmował drugą pozycję z udziałem 13,13% puli zgonów [6]. Szacuje się, że w Polsce żyje około 55 000 kobiet z rozpoznaniem raka gruczołu piersiowego. W tabeli 1.1 zaprezentowano bezwzględne liczby zachorowań i zgonów, wskaźniki struktury oraz surowe i standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych piersi w Polsce w 2008 roku [6].

Tabela 1.1. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe piersi w Polsce w 2008 roku [6]

	Liczba	Odsetek	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
Zachorowania	14 576	22,22	74,0	47,1
Zgony	5 362	13,13	27,2	14,7

Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta wraz z wiekiem. Sporadycznie tylko obserwuje się zachorowania przed 20. rokiem życia. Największą liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe piersi rejestruje się między 50. i 69. rokiem życia, a więc w grupie, do której skierowane są populacyjne badania przesiewowe. W 2008 roku większość nowotworów złośliwych piersi (57%) wystąpiła u kobiet z tej grupy wiekowej [5,6]. Liczba zgonów z powodu raka piersi wzrasta po 45. roku życia, a w przedziale wiekowym 50-79 lat jest stała [5].

Współczynniki zachorowalności na raka piersi wzrastają liniowo z wiekiem między 40. i 59. rokiem życia, po czym częstość zachorowań stabilizuje się, a po 70. roku życia nawet zmniejsza się. Współczynniki umieralności wzrastają liniowo z wiekiem od 35. roku życia aż do osiągnięcia 80. roku życia [5].

Zwraca uwagę fakt, iż wskaźniki śmiertelności (procent chorych umierających na określoną chorobę) w raku gruczołu piersiowego wykazują tendencję do zmniejszania się, co może świadczyć o poprawie skuteczności metod diagnostyki i leczenia tego nowotworu (wartość wskaźnika śmiertelności 0,64 w 1963 roku wobec 0,38 w 2005 roku) [5,6].

Trendy zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce u kobiet wykazują od początku lat 80. minionego wieku odmienne tendencje. Do schyłku lat 70. utrzymywał się wzrost zachorowalności i umieralności, po czym nastąpiło „spłaszczenie” krzywej umieralności aż do połowy lat 90., a następnie utrwaliła się tendencja spadkowa. Równocześnie początek lat 80. przyniósł gwałtowny wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi.

Podobne trendy zaobserwowano zarówno wśród kobiet młodych (20–49 lat) jak i w średnim wieku (50–69 lat), która to grupa od 2006 roku została objęta badaniami przesiewowymi. U młodych kobiet szczególnie widoczna jest malejąca tendencja umieralności przy rosnącej zachorowalności. Wśród kobiet w średnim wieku od początku lat 90 obserwuje się przyspieszenie tempa wzrostu zachorowalności przy jednoczesnej stabilizacji umieralności. W najstarszej grupie wiekowej – u kobiet po 70. roku życia – widoczny jest niewielki postęp przy utrzymującym się wciąż wzroście umieralności. Rozejście się trendów umieralności i zachorowalności świadczy o poprawie wczesnej diagnostyki i leczenia, szczególnie u kobiet młodych i w średnim wieku [5].

Rak piersi u mężczyzn występuje zazwyczaj w stadiach bardziej zaawansowanych, częściej zajmuje regionalne węzły chłonne i w efekcie związany jest z gorszym rokowaniem niż u kobiet. Jest to jednak nowotwór wyjątkowo rzadko obserwowany u mężczyzn i nie stanowi poważnego problemu zdrowia publicznego – w 2008 roku w Polsce rozpoznano jedynie 119 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 0,4/100 000) [6].

Populacyjny program badań przesiewowych w kierunku raka piersi został zainicjowany w Polsce w 2006 roku i powyższe dane nie pozwalają na wstępną nawet ocenę jego skuteczności. Program ten nie spełni pokładanych w nim nadziei, jeżeli wskaźniki uczestnictwa będą utrzymywać się na dotychczasowym bardzo niskim poziomie (zgłaszalność nieznacznie przekracza 30% wobec wartości akceptowanych powyżej 70%) [7].

Rokowanie w raku gruczołu piersiowego jest na ogół dobre, a najlepsze wyniki leczenia osiągnęte są w USA, gdzie według SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program* – rejestr nowotworów w USA) wskaźnik standaryzowanych przeżyć 5-letnich dla białych kobiet leczonych w latach 1999–2005 wyniósł 91,3%, a średnio w całej populacji 90,1% [8]. Mimo obserwowanej od początku lat 80. poprawy wyleczalności, wyniki leczenia raka piersi w Polsce są nadal gorsze niż średnia w Europie. Względne przeżycia 5-letnie chorych na raka piersi w Polsce w latach 1990–1994 wyniosły 61,7% i były o 13,7% gorsze niż średnia w Europie (według Eurocare 3). W drugiej połowie lat 90. wyniki leczenia raka piersi w Polsce uległy istotnej poprawie – względne przeżycia 5-letnie chorych leczonych w latach 1995–1999 wyniosły 73,8% i były jedynie o 5,7% gorsze niż średnia europejska (według Eurocare 4) [9].

Etiologia raka piersi

Do chwili obecnej czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi nie zostały do końca poznane. Najważniejsze spośród tych, których rola została jednoznacznie udowodniona, uszeregowano w tabeli 2 według towarzyszącego im ryzyka względnego [10]. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na ryzyko zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, wiek oraz przebyty rak piersi podany w wywiadzie przez pacjentkę, jej matkę lub siostrę [10,11].

Ryzyko zachorowania na raka piersi nasila się wraz z wiekiem. Zachorowania, które mają miejsce przed 35. rokiem życia określa się na jedynie 1–3%; są one często związane z agresywną, nierzadko dziedziczną, postacią choroby. Istotny wzrost zachorowań na raka gruczołu piersiowego pojawia się po 50. roku życia, osiągając medianę około 60. roku życia. Chore, które zachorowały na raka piersi w wieku 50–59 lat stanowią aż 32% wszystkich chorych na ten nowotwór [11,12].

Badania zachorowań na raka piersi u emigrantek pozwalają przypuszczać, że wpływ czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania jest większy niż uwarunkowań gene-

tycznych. Mimo to u około 25% chorych można stwierdzić obciążenie rodzinne tym nowotworem (obecność raka piersi w najbliższej rodzinie), zaś 5–10% zachorowań ma podłoże dziedziczne (mutacje genów supresorowych BRCA1 i BRCA2, zespół Li Fraumeni, zespół Cowdena, nosicielki genu AT – *ataxia teleangiectasia*) [13].

Tabela 1.2. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [10]

Ryzyko względne	Czynnik
>4.0	• Płeć żeńska • Wiek (>65 <i>versus</i> <65 roku życia, chociaż ryzyko zachorowania rośnie w kolejnych grupach wiekowych aż do 80. roku życia) • Mutacje genów BRCA1 i BRCA2 • Dwie lub więcej krewnie I-stopnia z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku • Przebyty rak piersi w wywiadzie • „Wysoka gęstość” piersi • Atyпова hiperplazja
2.1–4.0	• Jedna krewna I-stopnia z rakiem piersi w wywiadzie • Ekspozycja na promieniowanie jonizujące • Wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
1.1–2.0 Czynniki związane ze „stanem hormonalnym” (krążącymi hormonami)	• Późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) • Wczesna <i>menarche</i> (<12 lat) • Późna menopauza (>55 lat) • Brak donoszonej ciąży • Brak karmienia piersią w wywiadzie • Długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych • Długotrwałe stosowanie HTZ
1.1–2.0 Inne czynniki	• Otyłość (pomenopauzalna) • Przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie • Wysokie spożycie alkoholu • Wzrost (wysoki) • Wysoki status społeczny

Profilaktyka pierwotna i wtórna raka piersi

W profilaktyce pierwotnej nowotworów złośliwych piersi znalazł zastosowanie między innymi tamoksifen, syntetyczny lek o działaniu antyestrogenowym. Zmniejsza on zagrożenie zachorowaniem na raka piersi u kobiet z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia się tej choroby. Fisher i wsp. w latach 90. minionego wieku na grupie ponad 13 000 kobiet otrzymujących tamoksifen udowodnili redukcję zachorowania o ponad 50% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Udowodniono, że tamoksifen redukuje ryzyko wystąpienia

nawrotu miejscowego i przerzutów raka piersi, chroni także przed rozwojem raka drugiej piersi u pacjentek po leczeniu przeciwnowotworowym. Inne korzyści wynikające ze stosowania tamoksifenu to poprawa/utrzymanie mineralizacji kości u kobiet po menopauzie oraz redukcja liczby zgonów spowodowanych chorobą niedokrwienną serca. Niestety, zwiększa on znacząco ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych (zakrzepica głębokich naczyń żylnych, udar mózgu, zatorowość płucna) oraz raka trzonu macicy. Decyzja o hormonoprewencji z wykorzystaniem tamoksifenu powinna więc uwzględniać możliwość wystąpienia różnych działań ubocznych w trakcie jego stosowania. Lekami alternatywnymi wobec tamoksifenu są fenretydyna, syntetyczny retinoid, oraz raloksifen, antyestrogen o zbliżonym do tamoksifenu spektrum działań ubocznych (ponadto z działaniem diabetogennym), który nie jest jednak zarejestrowany w ramach farmakologicznej profilaktyki raka piersi [7,14,15].

Działaniem uzasadnionym medycznie jest wykonanie profilaktycznej adneksktomii wraz z ewentualną histerektomią, optymalnie między 35. a 40. rokiem życia kobiety. Zabieg wykonywany w tym wieku powoduje zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi o około 60% i minimalizuje niebezpieczeństwo zachorowania na raka jajnika. Histerektomię można wykonywać jednocześnie z adneksktomią z powodu podwyższonego ryzyka raka *endometrium* u nosicielek mutacji BRCA 1 [16,20].

Podskórna obustronna profilaktyczna mastektomia, wykonywana u kobiet z potwierdzoną mutacją genów supresorowych BRCA1 i/ lub BRCA2, zmniejsza ryzyko zgonu o 81–100%, jednak jej propagowanie jest wysoce dyskusyjne z uwagi na aspekty psychologiczne (okaleczenie) oraz możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych [16].

Innym aspektem profilaktyki pierwotnej raka piersi jest próba wpływu na czynniki potencjalnie modyfikowalne: zmniejszenie zawartości tłuszczu w diecie, zmniejszenie spożycia mocnego alkoholu, zwiększenie podaży kwasu foliowego, długotrwałe karmienie piersią, utrzymywanie należytej wagi ciała, zwiększenie aktywności fizycznej oraz próba eliminacji znanych czynników ryzyka takich jak doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza. Możliwości pierwotnej profilaktyki raka piersi należy jednak ocenić jako mocno ograniczone.

W ramach profilaktyki wtórnej nowotworów złośliwych piersi regularne, przeprowadzane każdego miesiąca, samobadanie piersi jest najprostszym badaniem służącym do wykrycia raka [17]. Kliniczne badanie piersi jest cennym narzędziem diagnostycznym, które może wykazać obecność zmian niewidocznych nawet w badaniach obrazowych. Badanie *Canadian National Breast Screening Study-2*, porównujące wydolność corocznej mammografii uzupełnionej klinicznym badaniem piersi w stosunku do klinicznego badania piersi wykonywanego raz w roku u kobiet w wieku 50–59 lat, wykazało zbliżoną umieralność w obu porównywanych grupach [18]. Ultrasonografia (USG) jest badaniem uzupełniającym w diagnostyce zmian stwierdzanych innymi metodami w piersiach, nie sprawdza się jednak w roli badania przesiewowego. Magnetyczny rezonans jądrowy (NMR) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (PET), niezwykle czułe metody obrazowania wykorzystywane w diagnostyce i kontroli pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, nie znalazły szerokiego zastosowania w profilaktyce wtórnej tego nowotworu (koszty, limitowana dostępność).

Użyteczność mammografii stosowanej u kobiet w różnych grupach wiekowych (od 40. do 74. roku życia), w jednej lub części dwu projekcjach (kraniokaudalna – CC i skośna-MLO), w różnych odstępach czasowych (od 12 do 33 miesięcy), była przedmiotem wielu randomizowanych badań klinicznych. Udowodniono jednoznacznie, że badania przesiewowe z wykorzystaniem mammografii lub mammografii i klinicznego badania piersi, redukują umieralność z powodu raka piersi u kobiet w wieku 50–69 lat o około 30%. Uzupełnienie mammografii profesjonalnym klinicznym badaniem piersi dodatkowo poprawia efektywność skryningu. Skuteczność takiego postępowania u kobiet młodszych (w wieku 40–49 lat) jest nadal niejednoznaczna, ponieważ czułość mammografii jest u nich wyraźnie niższa, częściej też występują „raki interwałowe” (ang. *interval cancers*) wykrywane pomiędzy kolejnymi badaniami i często odznaczające się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym [19].

Obecnie większość ekspertów zaleca wykonywanie corocznej mammografii po 40. roku życia. Dodatkową korzyść w postaci zmniejszenia umieralności o 5–20% można osiągnąć, uzupełniając ją dokładnym badaniem fizykalnym piersi. Rekomendacje *American Cancer Society* obejmują dodatkowo kliniczne badanie piersi co 3 lata u kobiet w wieku 20–39 lat i corocznie po 40. roku życia oraz samobadanie piersi raz w miesiącu począwszy od 20. roku życia. Podobne zalecenia odnośnie badań przesiewowych zamieszczają w publikacjach eksperci Polskiej Unii Onkologii, co przedstawiono w tabeli 1.3 [20].

Tabela 1.3. Schemat badań przesiewowych w kierunku raka piersi u kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka [20]

Wiek kobiety	Samobadanie	Badanie lekarskie	Mammografia
20–39 lat	Co miesiąc	Co 36 miesięcy	Nie
40–49 lat	Co miesiąc	Co 12 miesięcy	Nie*
50–69 lat	Co miesiąc	Co 12 miesięcy	Co 24 miesiące
Od 70 lat	Co miesiąc	Co 12 miesięcy	Nie**

* W grupie kobiet pomiędzy 40. i 49. r.ż. należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych wykonywanych co 12–18 miesięcy uzależnić od przedyskutowania z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka.

** W grupie kobiet powyżej 70. r.ż. decyzję o wykonaniu mammografii powinno się podejmować w zależności od indywidualnej sytuacji.

Prowadzenie badań przesiewowych, opartych na badaniach mammograficznych kobiet bez objawów klinicznych, jest aktualnie najlepszą metodą wykrywania raka gruczołu piersiowego we wczesnych stopniach zaawansowania. Doświadczenia krajów skandynawskich, USA i Wielkiej Brytanii wskazują, że aktywny udział kobiet w prawidłowo zaplanowanych i prowadzonych programach przesiewowych oraz odpowiednia edukacja mogą prowadzić do zmniejszenia umieralności spowodowanej rakiem piersi nawet o 30–40%. Efekt taki można osiągnąć wyłącznie przy masowym uczestnictwie kobiet objętych badaniami przesiewowymi (zgłaszalność powyżej 70%) [7,20]. Tabela 1.4 prezentuje pożądane kryteria jakości programu badań przesiewowych raka piersi [20].

Tabela 1.4. Kryteria jakości programu badań przesiewowych raka piersi (wg Perry N. i wsp.) [20]

Kryteria jakości programu	Wartość akceptowana	Wartość oczekiwana
Zgłaszalność	>70%	>75%
Wykryte raki (w pierwszej rundzie)	3 x wz.	>3 x wz.
Wezwanie w celu wykonania dodatkowych badań	<7%	<5%
Wezwanie z powodu niedostatecznej jakości zdjęć	<3%	<1%
Raki interwałowe*		
w pierwszym roku	30%	<30%
w drugim i kolejnych latach	50%	<50%
Raki inwazyjne <10 mm		
w pierwszej rundzie	Nie określono	≥25%
w kolejnych rundach	≥25%	≥30%
Raki inwazyjne <15 mm	50%	>50%
Raki przedinwazyjne przewodowe	10%	10_20%
Stopień zaawansowania wg TNM II i wyższy		
w pierwszej rundzie	Nie określono	<30%
w kolejnych rundach	25%	<25%
Węzły chłonne pachowe bez przerzutów		
w pierwszej rundzie	Nie określono	>70%
w kolejnych rundach	75%	>75%

wz. – wskaźnik zachorowalności

* Raki wykryte pomiędzy kolejnymi rundami badań przesiewowych

Piśmiennictwo

1. Ferlay J.F., Bray P., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase. IARCPress, Lyon 2004.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC), Globocan 2002, <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm>
3. Garcia M., Jemal A., Ward E.M. i wsp.: Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
4. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. i wsp.: Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX, IARC Scientific Publications No. 160, Lyon 2007.
5. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008.
6. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.
7. Didkowska J.: Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.): Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Gdańsk, Via Medica, 2009: s. 1-19.

8. National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. USA, 2009. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_single/sect_04_table.12.pdf
9. Berrino F, De Angelis R., Sant M. and the EUROCARE Working Group: Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncology*. 2007; 8: 773-783.
10. American Cancer Society: Breast Cancer Facts & Figures 2007-2008. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
11. Pieńkowski T: Rak piersi. W: *Onkologia kliniczna*. red. Krzakowski M, Borgis® Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001: 87-140.
12. Greenlee RT, Murray T, Bolden S i wsp.: Cancer statistics, 2000. *Ca-A Cancer J Clin* 2000; 50 (1): 7-33.
13. Parkin DM: Cancer of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1989; 25 (12): 1917-1925.
14. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL i wsp.: 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.
15. Love RR, Barden HS, Mazess RB i wsp.: Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154 (22): 2585-2588.
16. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods J i wsp.: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1999; 340 (2): 77-84.
17. Thomas DB, Gao DL, Self SG i wsp.: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (5): 355-365.
18. Miller AB, To T, Baines CJ i wsp.: Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (18): 1490-1499.
19. Fletcher SW, Black W, Harris R i wsp.: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (20): 1644-1656.
20. Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M i wsp.: Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Polska Unia Onkologii, 2009.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) – rejestr nowotworów w USA

BRCA1 (ang. *breast cancer susceptibility gene 1*) – ludzki gen supresorowy znajdujący się na ramieniu długim 17 chromosomu w locus 17q21

BRCA2 (ang. *breast cancer susceptibility gene 2*) – ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13

EUROCARE 3 (ang. *EUROpean Cancer REgistry-based study on survival and CARE of cancer patients*) – badanie EUROCARE 3

EUROCARE 4 (ang. *EUROpean Cancer REgistry-based study on survival and CARE of cancer patients*) – badanie EUROCARE 4

II. Diagnostyka patomorfologiczna i patomorfologiczne czynniki prognostyczne

prof. dr hab. n. med. Michał JELEŃ

Katedra Patomorfologii Zakład Patomorfologii i Cytologii Klinicznej
Akademii Medycznej we Wrocławiu

W związku z burzliwym rozwojem technik obrazowania zmian w gruczole mlecznym zmieniła się rola patologa w diagnostyce tego narządu. Nie samo rozpoznanie raka jest dzisiaj podstawowym zadaniem patologa, a większości przypadków – potwierdzenie tego rozpoznania postawionego na podstawie mammografii i ultrasonografii. Oczekiwania onkologów, to nie tylko ocena morfologicznych czynników prognostycznych i predykcyjnych, czyli odpowiedź na pytania o rokowanie i reakcję na zastosowane leczenie, ale także często o sposób leczenia, tj. czy możliwe jest leczenie celowane.

Preparat histologiczny, czy cytologiczny, jest jednym kadrem z filmu akcji pt. „choroba nowotworowa”. Wydawać mogłoby się zatem, że – tak jak nie jest możliwe powiedzenie, z jakiego filmu pochodzi kadr, jaki jest jego tytuł, kim był reżyser i jaka jest jego akcja – tak niemożliwe jest przywidywanie przebiegu choroby i odpowiedź na leczenie na podstawie pojedynczego wyścinka. Nic bardziej złudnego – na podstawie badania histopatologicznego można dziś udzielić wielu informacji. Służą do tego morfologiczne czynniki rokownicze i predykcyjne, które zwykliśmy dzielić na stare (bo stosowane od bardzo wielu lat, znane i sprawdzone) oraz nowe, ciągle wprowadzane do diagnostyki. Część z nich znajduje się w fazie badań naukowych, wiele z nich jest dzisiaj wprowadzonych już do diagnostyki rutynowej. W chwili obecnej znamy tych czynników około 100, ocena wszystkich jest oczywiście z wielu względów niemożliwa, a przede wszystkim interpretacja wszystkich wyników badań byłaby bardzo trudna. Z tego też powodu *College of American Pathologists* podzielił te czynniki na 3 grupy:

1. Czynniki o udokumentowanej wartości stosowane w praktyce klinicznej.
2. Czynniki o wartości weryfikowanej w badaniach klinicznych przez porównanie z grupą pierwszą.
3. Czynniki niespełniające w chwili obecnej kryteriów 1 i 2.

Podział ten podlega ciągłym zmianom, zwłaszcza w grupie 2.

Diagnostyka patomorfologiczna

Wydolność diagnostyczna badań patomorfologicznych, niezależnie od ich rodzaju, zależy od wielu czynników, tj.:

1. Doświadczenia klinicysty.
2. Sposobu utrwalenia materiału pobranego do tych badań.
3. Komunikacji między klinicystą a patologiem (skierowanie do badania histopatologicznego!).
4. Sposobu opracowania materiału w laboratorium patomorfologicznym.
5. Doświadczenia patologa.

Niezależnie od rodzaju badania wydolność ta znacznie przewyższa 90%.

Do diagnostyki patomorfologicznej raka gruczołu mlecznego wykorzystuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC), biopsję gruboigłową (mammotomią), biopsję chirurgiczną, badanie śródoperacyjne oraz badanie patomorfologiczne specymenu pooperacyjnego.

W latach 2000–2001 z inicjatywy i pod kierownictwem śp. prof. dr. hab. Jerzego Stachury w porozumieniu z Polskim Towarzystwem Patologów, Towarzystwem Chirurgów Polskich i Polskim Towarzystwem Radiologicznym zostały opracowane zasady pobierania i oceny materiału pochodzącego z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, biopsji gruboigłowej, biopsji chirurgicznej i radykalnej operacji piersi [1].

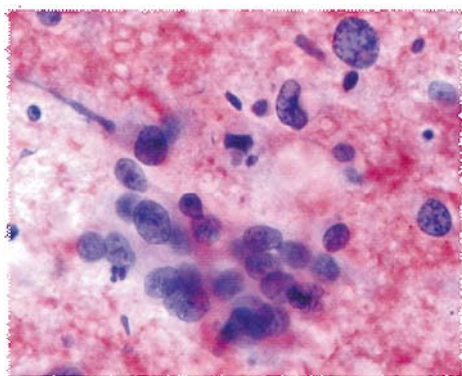
1. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC)

Jest celowanym badaniem cytologicznym, do którego materiał uzyskuje się na drodze punkcji aspiracyjnej cienkoigłowej. Zabieg ten wykonuje się pod kontrolą badania ultrasonograficznego i we współpracy z lekarzem specjalistą technik obrazowania po wykonaniu mammografii i ultrasonografii. Złotym standardem jest tzw. potrójna diagnoza, będąca podstawą do dalszych działań terapeutycznych. Wskazaniami do wykonania biopsji cienkoigłowej są [1]:

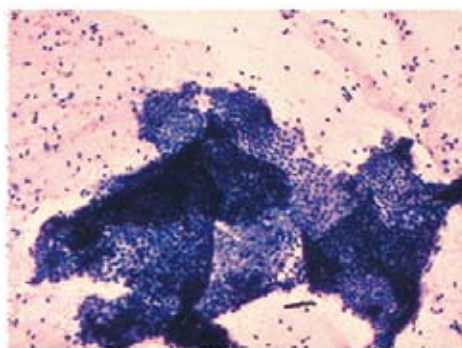
- A. Zmiany wykrywane badaniem palpacyjnym i niepalpacyjne wykrywane przy pomocy badań obrazowych.
- B. Zmiany mogące być zmianami nowotworowymi ze względu na swój obraz kliniczny (asymetria, nieregularny obrys, nieruchomość względem skóry i innych tkanek, zaciągnięcia i owrzodzenia skóry).
- C. Podejrzenie wznowy wcześniej leczonego nowotworu.
- D. Podejrzenie przerzutów w węzłach chłonnych.
- E. Zmiany które nie mogą być poddane systematycznej kontroli.
- F. Wszystkie zmiany guzowate u kobiet z obciążeniem rodzinnym.

W ocenie cytologicznej obowiązuje patologa ujednolicona terminologia rozpoznań, a w przypadku rozpoznania raka jest możliwa ocena typu histologicznego (ryc. 2.1 i 2.2.) oraz stopnia złośliwości według zmodyfikowanej na potrzeby cytologii skali Blooma- Richardsona lub skala Blacka zmodyfikowana przez Fishera [1] (tab. 2.1).

Podobnie jak w badaniach histologicznych, tak i w cytologicznych jest możliwa immunohistochemiczna ocena ekspresji receptorów estro- i progesteronowych, antygenu proliferacyjnego Ki-67, produktu białkowego zmutowanego genu *P53*, a przy wykorzystaniu techniki „cell-block” Her-2/neu. Materiał uzyskany na drodze punkcji aspiracyjnej cienkoigłowej można także wykorzystać do cytometrii przepływowej i statycznej oraz badań molekularnych techniką FISH, CISH czy PCR.



Ryc. 2.1. Komórki raka przewodowego 3 stopień wg Blomma-Richardsona i 3 stopień wg Black'a i Fisher'a. Barw. HE. Pow. 200x.



Ryc. 2.2. Obraz cytologiczny gruczołako-włókniaka śródprzewodowego. Barw. HE. Pow. 150x.

Tabela 2.1. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania jądrowego wg Black'a i Fisher'a

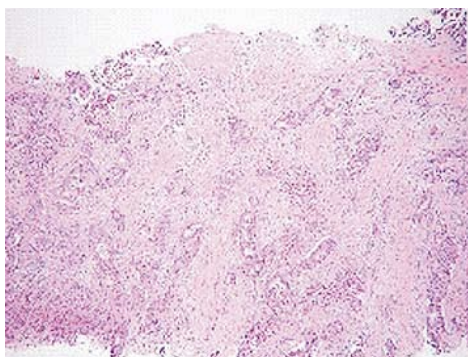
Stopień zróżnicowania jądrowego	Wielkość jądra w stosunku do prawidłowej komórki nabłonka przewodów	Chromatyna	Jąderka	mitozy
3	3x wielkość prawidłowego jądra	Hiperchromatyczna grudowata	Makrojąderka +/–	częste
2	2x wielkość prawidłowego jądra, jednorodne	Jednorodna, delikatna	Jw.	rzadkie
1	Jw., jednorodne	Jw.	–	sporadyczne

2. Biopsja gruboigłowa

W badaniu tym uzyskuje się cylinder tkankowy do badania histopatologicznego (ryc. 2.3). Wskazania do jego wykonania są takie same jak do BAC, ze względu jednak na większe

obciążenie dla pacjentki oraz większą możliwość powikłań i szkody po wykonaniu tego zabiegu, wykorzystuje się ten rodzaj biopsji przede wszystkim do diagnostyki mikrozwapnień oraz w przypadkach negatywnych wyników BAC, w których badania obrazowe jednoznacznie wskazują na możliwość nowotworu złośliwego.

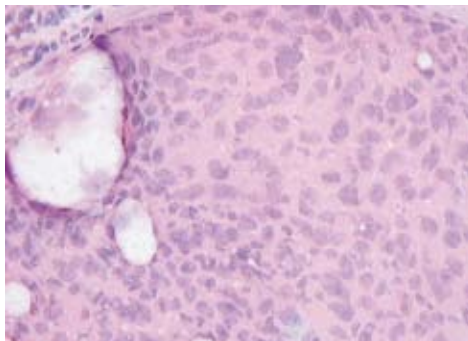
Podobnie jak w przypadku biopsji cienkoigłowej, wymagana jest ścisła współpraca między lekarzem zlecającym badanie, specjalistą technik obrazowania oraz patologiem i obowiązuje zasada potrójnej diagnozy. W przypadku wykonywania biopsji stereotaktycznej zaleca się umieszczenie nieutrwalonego materiału na korkowej płytce oznaczając margines bliższy i dalszy od skóry piersi oraz wysłanie tak przygotowanego materiału wraz ze zdjęciem mammograficznym i usg [1]. W biopsji gruboigłowej patolog może wykonać badania immunohistochemiczne i molekularne.



Ryc. 2.3. Biopsat gruboigłowy raka przewodowego, w brzegach biopsatu widoczny naciek nowotworowy. Barw. HE. Pow. 100x.

3. Biopsja chirurgiczna

Wskazaniem do biopsji chirurgicznej jest brak lub niejednoznaczny wynik BAC i/lub biopsji gruboigłowej i polega na badaniu histopatologicznym pobranego na drodze chirurgicznej wycinka. Pobrane na tej drodze wycinki najczęściej są poddawane badaniu techniką skrwaków mrożonych w trakcie zabiegu operacyjnego. W badaniu śródoperacyjnym patolog jest w stanie zróznicować zmiany łagodne od złośliwych, a w niektórych przypadkach ocenić typ histologiczny oraz stopień złośliwości (ryc. 2.4).



Ryc. 2.4. Wycinek mrożony raka przewodowego. Barw. HE.pow. 200x.

Przeciwwskazaniem do badania śródoperacyjnego są guzy o średnicy mniejszej niż 1 cm, gdyż po wykonaniu takiego badania tkanki nowotworowej może być zbyt mało do oceny podstawowych parametrów morfologicznych raka w badaniu późniejszym [1]. Materiał pobrany do badania śródoperacyjnego powinien być rozpięty na płytce korkowej, nieutrwalony, z oznaczonymi granicami i przysłany do pracowni patomorfologicznej wraz ze skierowaniem zawierającym informacje kliniczne oraz zdjęcie mammograficzne.

4. Badanie specymenu pooperacyjnego

Celem badania specymenu pooperacyjnego nie jest rozpoznanie raka, lecz ocena radykalności zabiegu operacyjnego oraz czynników prognostycznych i predykcyjnych. Zabieg operacyjny, w zależności od klinicznego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, może polegać na usunięciu guza wraz z otaczającymi tkankami (lumpektomia) oraz węzłem chłonny wartowniczym lub zawartością dołu pachowego, usunięciu 1/4 gruczołu piersiowego z guzem (kwadrantektomia) oraz węzłem chłonny wartowniczym lub zawartością dołu pachowego, bądź radykalnym odjęciu piersi (mastektomia) wraz z zawartością dołu pachowego.

Materiał po zabiegach oszczędzających powinien być rozpięty na płytce korkowej, zaś chirurg powinien oznaczyć marginesy umożliwiające patologowi morfologiczną ocenę radykalności zabiegu operacyjnego. Zawartość dołu pachowego powinna być oznaczona nitką zlokalizowaną w szczycie pachy. Materiał, jeśli to możliwe, powinien być przysłany do pracowni patomorfologicznej nieutrwalony, do skierowania powinno być dołączone zdjęcie RTG wykonane przed zabiegiem operacyjnym oraz usuniętego fragmentu piersi.

W pierwszym dniu po otrzymaniu materiału patolog dokonuje podstawowych pomiarów preparatu pooperacyjnego, oceny makroskopowej wraz z opisem, wypreparowuje węzły poszczególnych piętér dołu pachowego i utrzuwa materiał w formalinie, w drugim dniu po utrwaleniu pobiera wycinki do badania histopatologicznego.

W przypadku radykalnej mastektomii, podobnie jak w przypadkach zabiegów oszczędzających, jeśli jest to możliwe, specymen powinien być przekazany do pracowni patomorfologicznej nieutrwalony, z oznaczoną lokalizacją guza oraz szczytem pachy. Pierwszego dnia po otrzymaniu guza patolog dokonuje opisu makroskopowego, podstawowych pomiarów morfometrycznych, odpreparowuje mięsień piersiowy i odnajduje węzeł Rottera, wypreparowuje wszystkie (minimum 10) węzły chłonne dzieląc je na piętra. Natępnego dnia po utrwaleniu pobiera wycinki do badania histopatologicznego [1].

Wynik badania histopatologicznego

Wynik badania histopatologicznego powinien zawierać:

- A. Opis makroskopowy badanego preparatu, w tym 3 wymiary specymenu, 3 wymiary guza nowotworowego, jedno- lub wieloogniskowość, odległość od marginesów cięć chirurgicznych, liczbę odnalezionych węzłów chłonnych, a także opis skóry piersi oraz brodawki sutkowej i ogniska nowotworowego.
- B. Rozpoznanie histopatologiczne z oceną typu histologicznego raka i jego stopnia złośliwości wg Blooma-Richardsona oraz zmian mięźszu gruczołu mlecznego nie objętego procesem nowotworowym.
- C. Ocenę zawartości dołu pachowego, w tym tkanki tłuszczowej, ew. nacieków nowotworowych, całkowitej liczby węzłów chłonnych oraz węzłów objętych przerzutami, w tym

wielkość największego ogniska przerzutowego (mikroprzerzuty <2 mm i makroprzerzuty >2 mm) oraz naciekanie torebki węzłów chłonnych.

D. Naciekanie marginesów operacyjnych.

E. Ocenę stopnia zaawansowania pTNM.

F. Techniki specjalne: ocena immunohistochemiczna ekspresji receptorów estro- i progesteronowych, Her-2/neu i indeksu Ki-67 oraz w razie konieczności ocenę amplifikacji genu *Her-2/neu* metodą FISH.

Czynniki prognostyczne i predykcyjne

I. Czynniki prognostyczne

1. Wiek pacjentki jest nie tylko czynnikiem prognostycznym ale także predykcyjnym. Występowanie raka gruczołu piersiowego u kobiet przed 35. rokiem życia wiąże się z jednej strony z gorszym rokowaniem (inna biologia, czynniki genetyczne takie jak mutacje w zakresie genów *BRCA-1* i *BRCA-2*) [2] z drugiej natomiast ze znacznie lepszą reakcją na leczenie chemiczne.
2. Masa ciała. Otyłość wpływa na przeżycie pacjentek niezależnie od innych czynników prognostycznych (3)
3. Czas operacji, czynnik często bagatelizowany przez chirurgów, tymczasem 15-letnie przeżycia obserwuje się 4-krotnie częściej u kobiet operowanych w fazie lutealnej cyklu miesięcznego.
4. Stopień zaawansowania choroby nowotworowej jest jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych i oceniany jest według zalecaniej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) klasyfikacji TNM (4). W klasyfikacji tej oceniane są trzy cechy choroby nowotworowej; wielkość guza – T (*tumor*), przerzuty do węzłów chłonnych – N (*nodulus*) i przerzuty wisceralne – M (*metastasis*).

A. Ocena wielkości guza pierwotnego (T)

Jeśli cecha T oceniana jest na podstawie badania przedmiotowego stosuje się oznaczenia główne, tj. T1, T2 albo T3, jeśli natomiast jest możliwe dokonanie pomiarów bezwzględnej wielkości guza (w badaniach obrazowych czy patomorfologicznych), to w ocenie cechy T można zastosować podgrupy. W przypadkach raków przedinwazyjnych ocena tej cechy jest możliwa tylko w badaniach mikroskopowych.

Tx – guz pierwotny nie może być oceniony

T0 – brak cech guza pierwotnego

Tis – wszystkie typy histologiczne raka przedinwazyjnego

T1 – guz o największym wymiarze mniejszym lub równym 2 cm

Tmic – mikroinwazja o największym wymiarze 0,1 cm lub mniejszym

T1a – guz o największym wymiarze ponad 0,1 cm lecz mniejszym niż 0,5 cm

T1b – guz o największym wymiarze ponad 0,5 cm lecz mniejszym niż 1,0 cm

T1c – guz o największym wymiarze ponad 1,0 cm lecz mniejszym niż 2,0 cm

T2 – największy wymiar guza ponad 2,0 cm lecz nie większy niż 5,0 cm

T3 – guz większy niż 5,0 cm

T4 – guzy każdej wielkości naciekające ścianę klatki piersiowej i/lub skórę

T4a – guzy naciekające ścianę klatki piersiowej bez zajęcia mięśnia piersiowego

T4b – obrzęk skóry także z wystąpieniem objawu „skórki pomarańczowej”, owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne w skórze tej samej piersi. (występowanie jednej lub wszystkich tych cech)

T4c – współistnienie cech T4a i T4b

T4d – rak zapalny

B. Ocena regionalnych węzłów chłonnych (pN)

Ocena ta powinna być przeprowadzona w oparciu o badanie histopatologiczne minimum 10 węzłów chłonnych.

pNx – regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione

pN0 – w rutynowych badaniach histopatologicznych nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, nie wykonano badań IHC* w kierunku izolowanych komórek nowotworowych

pN0(i-) – nie stwierdzono przerzutów ani izolowanych komórek nowotworowych w badaniach IHC

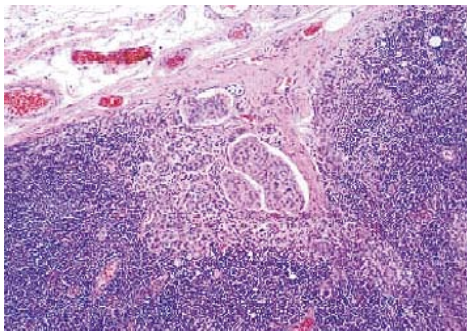
pN0(i+) – na podstawie badań IHC stwierdzono obecność izolowanych komórek nowotworowych, w rutynowych badaniach histopatologicznych bez ognisk > 0,2 mm

pN0(mol-) – nie stwierdzono przerzutów w badaniach histopatologicznych, ujemny wynik badania molekularnego (RT-PCR)

pN0(mol+) – nie stwierdzono przerzutów w badaniach histopatologicznych, dodatni wynik badania molekularnego (RT-PCR)

pN1 – niejawne klinicznie przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych pachy i/lub piersiowych wewnętrznych z mikroskopowo zajęтым węzłem chłonnym wartowniczym

pN1mi – mikroprzerzuty większe niż 0,2 mm a mniejsze niż 2,00 mm (ryc. 2.5).



Ryc. 2.5. Mikroprzerzut w węźle pachowym mniejszy niż 2,0 mm z widocznymi zatorami z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych. Barw. HE. Pow. 200 x

pN1a – przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych pachowych

pN1b – niejawne klinicznie przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych z zajęciem usuniętego węzła chłonnego wartowniczego

pN1c – Niejawne klinicznie przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych pachy i piersiowych wewnętrznych z zajęciem usuniętego węzła chłonnego wartowniczego

pN2 – przerzuty w 4–9 węzłach chłonnych pachowych albo w jawnych klinicznie węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w węzłach pachowych

pN2a – przerzuty w 4–9 węzłach chłonnych pachowych gdy co najmniej jedno ognisko jest większe niż 2,0 mm

pN2b – przerzuty w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych w przypadku braku przerzutów w węzłach chłonnych pachowych

pN3 – przerzuty w minimum 10 węzłach chłonnych pachowych lub podobojczykowych, lub w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, w przypadku obecności minimum 1 przerzutu w węzłach pachowych lub w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachowych w przypadku niejawnych klinicznie, a stwierdzanych mikroskopowo w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych; lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza

pN3a – przerzuty w 10 lub więcej węzłach chłonnych pachowych w przypadku minimum jednego ogniska większego niż 2,0 mm lub przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych

pN3b – przerzuty w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza piersi, w przypadku obecności przerzutów w przynajmniej 1 węźle chłonnym pachy; lub przerzuty w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachy i węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, stwierdzonych mikroskopowo w badaniu usuniętego węzła chłonnego wartowniczego bez cech klinicznych jego zajęcia

pN3c – przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza piersi

C. Przerzuty odległe (M)

Mx – przerzuty odległe nie mogą być ocenione

M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych

M1 – stwierdza się przerzuty odległe [4]

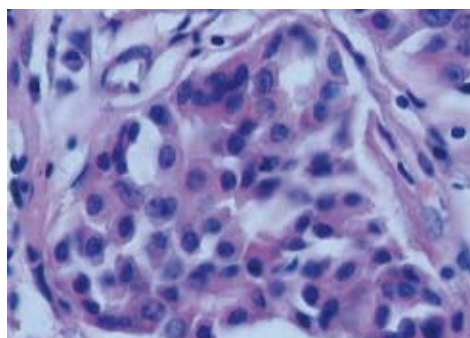
* *IHC – badania immunohistochemiczne*

* *Klasyfikacja oparta wyłącznie na ocenie węzła chłonnego wartowniczego bez następowego wycięcia węzłów chłonnych pachowych oznaczana jest symbolem sn (sentinel lymph node) [4]*

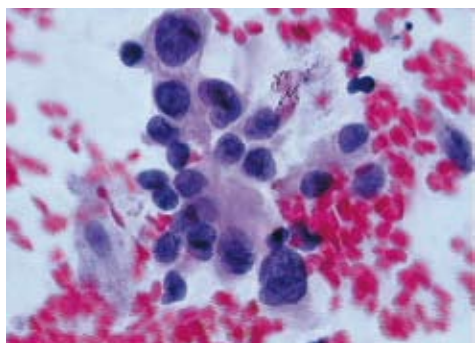
Stopień zaawansowania choroby nowotworowej jest istotnym i niezależnym czynnikiem rokowniczym w raku gruczołu piersiowego, wraz ze wzrostem zaawansowania obserwuje się skrócenie czasu przeżycia i czasu wolnego od choroby [5].

5. Podobnie jak stopień zaawansowania choroby nowotworowej, silnym czynnikiem prognostycznym, ale także i predykcyjnym jest typ histologiczny raka. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2003 [6] wyróżnia 37 typów histologicznych raka gruczołu mlecznego, a najczęściej, bo w 80% rozpoznawany jest rak wywodzący się z przewodów wyprowadzających tego gruczołu, czyli rak przewodowy (carcinoma ductale) (ryc. 2.5 i 2.6)

Histologicznie rak przewodowy jest niespecyficzną postacią raka (NOS – *not otherwise specified*). Tabela 2.2 przedstawia rokowanie w zależności od typu histologicznego raka. Jak



Ryc. 2.5. Naciekający rak przewodowy. Barw. HE. Pow. 250x.



Ryc. 2.6. Obraz cytologiczny raka przewodowego pochodzący z BAC. Barw. HE. pow. 250x.

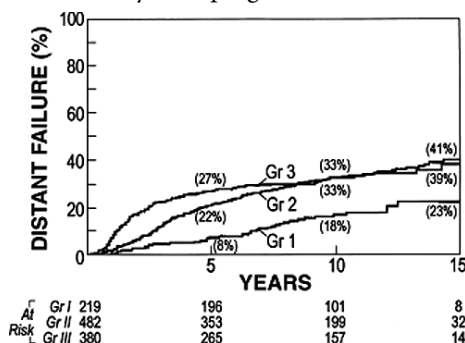
Tabela 2.2. Rokowanie w zależności od typu histologicznego

Dobre rokowanie	Średnie rokowanie	Złe rokowanie
Rak zrazikowy przedinwazyjny	Rak zrazikowy inwazyjny	Postać zapalna raka
Rak przewodowy przedinwazyjny	Rak przewodowy inwazyjny	Rak z komórek sygenetowatych
Rak śluzowaty	Rak apokrynowy	Rak z komórek zawierających lipidy
Rak rdzeniasty		Rak metaplastyczny

wynika z poniższej tabeli dwa najczęściej występujące typy histologiczne tj. rak przewodowy i rak zrazikowy mają podobne rokowanie.

6. Kolejnym czynnikiem prognostycznym jest stopień histologicznej złośliwości. Najczęściej stosowaną jest skala wprowadzona w 1957 przez Blooma i Richardsona [7] zmodyfikowana w latach późniejszych przez Elstona i Ellisa [8]. Skala ta polega na ocenie fenotypu komórek nowotworowych, ich zdolności histioformatywnych oraz indeksu mitotycznego. Każda z tych cech jest oceniana w skali trzypunktowej. Im wyższa jest suma punktów za każdą z cech, tym gorsze jest rokowanie.

- 3–5 pkt G1: rak dobrze zróżnicowany – dobre rokowanie
- 6–7 pkt G2: rak średnio zróżnicowane – średnia prognoza
- 8–9 pkt G3: rak źle zróżnicowany – zła prognoza



Ryc. 2.7. Czas wolny od progresji w zależności od stopnia złośliwości [9]

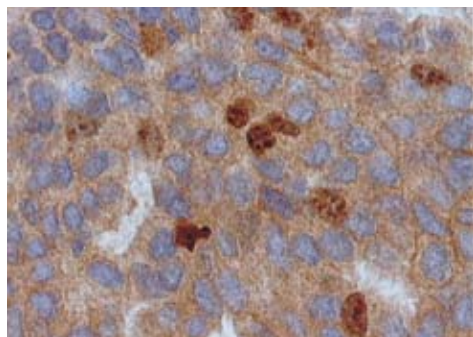
Ocena proliferacji komórkowej

Ocena stopnia złośliwości mimo wprowadzenia skal i sztywnych kryteriów jest nadal oceną subiektywną i zależy od wielu czynników w tym doświadczenia patologa, stąd konieczność obiektywizacji tej metody. Do czynników 1 grupy wg College of American Pathologists należy ocena proliferacji komórkowej przy pomocy określenia indeksu Ki-67 i/lub PCNA.

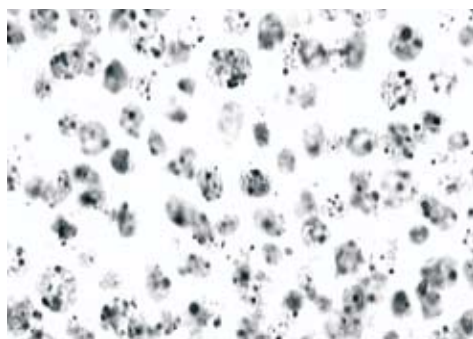
Badania te polegają na wykrywaniu przy pomocy badań immunohistochemicznych, w jądrach komórkowych białek (tzw. antygenów proliferacji komórkowej) pojawiających się od fazy G1 cyklu komórkowego, stężenie tych białek, a zatem także intensywność reakcji immunohistochemicznych, wzrasta wraz z fazą cyklu. (ryc. 2.8.)

Czynnikiem należącym do 2 grupy wg *College of American Pathologists*, a wykorzystywanym do oceny stopnia proliferacji, są tzw. organizatory jąderkowe (AgNORs) – białka argyrolilne pojawiające się w 5 chromosomach interfazowych w komórkach będących w cyklu komórkowym. Białka te wykrywa się przy pomocy srebrzenia preparatów. (ryc. 2.9.)

Ocena AgNORs jest bardzo dobrym i cennym markerem proliferacji nowotworowej [10], choć ich pomiar jest bardzo żmudny i wymaga zastosowania technik komputerowej analizy obrazu, bowiem ocenia się średnią ich liczbę na jądro komórkowe, stosunek powierzchni AgNORs do powierzchni jąder komórkowych oraz oddalenie od tzw. centrum grawitacji jądra komórkowego. Innymi metodami oceny cyklu komórkowego należącymi do 2 i 3 grupy wg College of American Pathologists są: ocena ekspresji cyklin oraz czynników wzrostu i ploidii DNA.



Ryc. 2.8. Ekspresja Ki-67 w komórkach raka przewodowego, widoczna heterogenność reakcji zależna od fazy cyklu komórkowego. Barw. IHC. Pow. 200x.



Ryc. 2.9. Organizatory jąderkowe w jądrach komórek raka przewodowego. Pow. 200x.

8. Produkty białkowe zmutowanych genów.

Należą one do 2 i 3 grupy prognostycznej wg *College of American Pathologists*, ich występowanie w komórkach nowotworowych jest czynnikiem złej prognozy. Do najczęściej ocenianych należą: produkt białkowy zmutowanego genu p53 [10], c-erbB-2 [11,12] i Bcl-2 [5,14].

Czynnikami o mniejszym znaczeniu są: białko genu supresorowego NM-23, katepsyna D, wimentyna oraz ocena czynników angiogenezy.

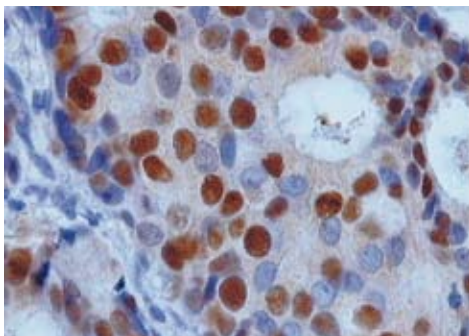
II. Czynniki predykcyjne

Wiele spośród omówionych wyżej czynników prognostycznych jest jednocześnie czynnikami predykcyjnymi (podobnie jak uznane za typowe czynniki predykcyjne), ponieważ implikują w sposób jednoznaczny sposób leczenia.

1. Receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR).

Do rutynowo dzisiaj stosowanych w diagnostyce raka gruczołu mlecznego należą: receptory estrogenowe (ER), progesteronowe (PgR) i receptor Her-2/neu.

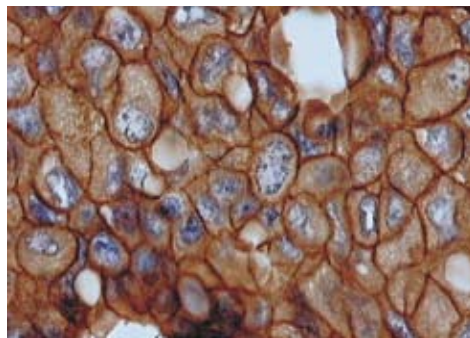
Ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych wykrywana jest w komórkach nowotworowych metodami immunohistochemicznymi (ryc. 2.10.) i oceniana wg ośmiostopniowej skali, według której ocenia się stopień ekspresji (stopień wybarwienia) oraz liczbę komórek zawierających oceniany receptor. Wynik badania nie tylko implikuje stosowanie w leczeniu pochodnych tamoxifenu, ale także jest silnym czynnikiem prognostycznym – czas przeżycia i czas wolny od nawrotu jest znamienne dłuższy u pacjentek z dodatnimi receptorami hormonalnymi [5,15].



Ryc. 2.10. Dodatnie receptory estrogenowe w komórkach raka przewodowego. Pow. 200x.

2. Her-2/neu

Her-2/neu należy do grupy nabłonkowych czynników wzrostu. Jego występowanie w komórkach raka gruczołu mlecznego jest wskazaniem do celowanego leczenia trastuzumabem i/lub modyfikacji leczenia chemicznego. Obecność Her-2/neu wykrywa się w postaci barwnej reakcji błonowej metodami immunohistochemicznymi (ryc. 2.11) i jest ona wynikiem amplifikacji genu HER-2/neu. Reakcja barwna oceniana jest według 4-stopniowej skali, w której stopnie 0 (brak reakcji) i +1 (słaba reakcja w mniej niż 10% komórek raka) świadczą o braku amplifikacji, stopień +3 (silna reakcja w większości komórek) jest dowodem na amplifikację genu i wskazaniem do leczenia celowanego. Stopień +2 wymaga wykonania badania metodą FISH celem wykrycia amplifikacji genu HER-2/neu.



Ryc. 2.11. Silna błonowa reakcja Her-2/neu (+3) w komórkach raka przewodowego. Pow. 200x.

Her-2/neu jest silnym czynnikiem złej prognozy wskazującym na krótszy czas przeżycia oraz możliwość wystąpienia przerzutów wisceralnych [16,17].

Tabela 2.3. Zestawienie czynników prognostycznych i predykcyjnych (wg 2. w modyfikacji autora)

Czynnik	Prognostyczny	Predykcyjny
Stan węzłów chłonnych	Tak	
Wielkość guza	Tak	
Inwazja naczyń	Tak	
Stopień złośliwości	Tak	
Markery proliferacyjne	Tak	
Stan socjalny	Prawdopodobnie	
Wiek	Tak	
Status ER/PgR	Tak	Tak
Her-2/neu	Tak	Tak
Profil genetyczny	Tak	tak

Piśmiennictwo

1. Stachura J, Niezabitowski A, Olszewski Wł, Domagała W, Reinfuss M, Tomaszewska R, Nowak W, Rudnicka-Sosin L, Pawlik W, Popiela T.J, Tabor J.: Zasady pobierania i oceny materiału pochodzącego z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, biopsji gruboigłowej, biopsji chirurgicznych oraz radykalnej operacji sutka. Medycyna Praktyczna 2001,7-8, 187-195.
2. Cianfrocca M, Goldstein L.J.: Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. The Oncologist, 2004, 9(6), 606 -616.
3. Frączak J, Herman K, Łobaziewicz W.: Wpływ wskaźnika masy ciała na rokowanie kobiet leczonych operacyjnie z powodu raka piersi. Wsp. Onkol. 2004, 8(5), 239 – 244.
4. Greene F.L, Compton C.C, Fritz A.G, Shah J.P, Winchester D.P.: AJCC Cancer staging atlas. 2006 Springer Science+Business Media Inc.
5. Andreopoulou E, Hortobagyi G.N.: Prognostic Factors in Metastatic Breast Cancer: Successes and Challenges Toward Individualized Therapy. J. Clin. Oncol. 2008, 26(22), 3660 -3662.

6. Devilee P, Tavassoli F.A.: World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. 2003
7. Bloom H, Richardson W.: Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years.. Br J Cancer 1957 11 (3), 359-77.
8. Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, Vincent-Salomon A, Sastre-Garau X. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. Anticancer Res. 1998, 18(1B), 571 – 576.
9. Connolly J.L, Schmitt S.J, Wang H.H, Dvorak A.M, Dvorak H.F.: Principles of Cancer Pathology w Cancer Medicine 6th Edition Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
10. Derenzini M, Ceccarelli C, Santini D, Taffurelli M, Treré D.J.: The prognostic value of the AgNOR parameter in human breast cancer depends on the pRb and p53 status. Clin Pathol. 2004,57(7),755-61.
11. Choi J, Kim M.J, Han H.S, Gong G, Yu E.: Significance of Wip1 overexpression in breast cancer: Strong association with hormone receptor expression and nodal metastasis Basic and Applied Pathology 2009; 2: 89–93.
12. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, Myskov M, Spedding A, Barraclough BR, Rudland PS.: The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. Br J Cancer. 1991,63(3):447-50.
13. Anil Kumar Agrawal, Michał Jeleń, Jerzy Rudnicki, Zygmunt Grzebieniak, Piotr Żukrowski, Ewa Nienartowicz.: Molecular markers (c-erbB-2, p53) in breast cancer Folia Histochem.Cytobiol. 2008,46(4),449-455.
14. Callagy G.M, Pharoah P.D, Pinder S.E, Hus F.D, Nielsen T.O, Ragaz J, Ian O. Ellis I.O, Huntsman D, Caldas C.: Bcl-2 Is a Prognostic Marker in Breast Cancer Independently of the Nottingham Prognostic Index. Cancer Res 2006,12(8), 2468-2475.
15. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-1467.
16. Vera R, Albanell JL, Lirola B et al.: HER2 overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:71a.
17. Anil Kumar Agrawal, Zygmunt Grzebieniak, Piotr Żukrowski, Michał Jeleń, Wojciech Kielan, Grzegorz Marek, Sebastian Smolarek, Joanna Mazurak.: Analiza zależności pomiędzy obecnością receptorów androgenowych a innymi czynnikami prognostycznymi u kobiet chorych na raka gruczołu piersiowego. Nowotwory 2007,57(4),383-390.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale:

BAC – Biopsja Aspiracyjna Cienkoigłowa
 FISH – Fluorescent In Situ Hyprydyzation
 CISH – Chromogenic In Situ Hybrydyzation
 PCR – Polymerase Chain Reaction
 RT-PCR – Real Time Polymerase Chain Reaction
 TNM – Tumor, Nodus, Metastasis
 Her-2/neu – Human Epidermal growth factor Receptor 2
 BRCA 1 – Breast Cancer type 1 susceptibility protein
 BRCA 2 – Breast Cancer type 2 susceptibility protein
 AJCC – American Joint Committee on Cancer
 IHC – badania immunohistochemiczne
 NOS – not otherwise specified
 PCNA – Proliferating Cell Nuclear Antigen
 Ag NORs – Nucleolar Organiser Regions
 ER – Estrogen Receptor
 PgR – Progesteron Receptor=

III. Diagnostyka obrazowa raka piersi

dr n. med. Ewa NIENARTOWICZ

Katedra Radiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Ultrasonografia

Diagnostyka ultradźwiękowa jest stosunkowo niedroga, nie wymaga zastosowania promieniowania rentgenowskiego, ani innych potencjalnie szkodliwych rodzajów promieniowania. Technika ta pozwala na różnicowanie zmian litych i torbielowatych, jako jedyna pozwala ocenić diagnostykę przewodów mlecznych. Umożliwia także określenie charakteru i rozległości zmian, w tym także stref zlokalizowanych blisko ściany klatki piersiowej, które czasami trudno ocenić przy użyciu mammografii. Z powyższych powodów badanie piersi techniką ultradźwiękową stało się istotnym uzupełnieniem mammografii. W praktyce klinicznej badanie USG często wykonuje się po mammografii przesiewowej, a przed ostatecznym badaniem metodą rezonansu magnetycznego.

Badanie USG jest także samodzielną metodą diagnostyczną kobiet młodych do ok. 40-go roku życia, gdzie mammografia nie jest przeciwwskazana, ale jest metodą nieskuteczną z powodu gęstej gruczołowej budowy piersi.

Przy pomocy ultrasonografii można przeprowadzić następujące procedury zabiegowe:

- aspiracja torbieli
- drenaż ropnia
- biopsje – aspiracyjną cienkoigłową, gruboigłową i mammotomiczną
- dokładna lokalizacja pola operacyjnego małych zmian przed planowanym zabiegiem operacyjnym
- oznaczenie węzła wartowniczego – w dniu zabiegu operacyjnego pod kontrolą ultrasonograficzną umieszcza się znacznik radioaktywny znakowany Technetem bezpośrednio nad guzem w płaszczyźnie pomiędzy tkanką tłuszczową podskórną a obszarem piersi, w którym znajduje się zmiana. Po godzinie od podania radiokoloidu wykonywana jest limfoscintygrafia
- leczenie nowotworów – różne rodzaje ablacji: termoablacja, promieniowanie laserowe, fale radiowe.

Nowością techniczną jest wprowadzenie wolumetrycznej analizy ultradźwiękowej w ocenie gruczołów piersiowych, która otwiera nowe możliwości diagnostyczne w porównaniu z tradycyj-

cyjnym dwuwymiarowym badaniem USG. Wolumetryczna analiza ultradźwiękowa pozwala lekarzowi uzyskać obraz trójwymiarowy, czyli ujrzeć przestrzenną strukturę anatomiczną. Jest także metodą niezwykle pomocną przy manewrowaniu igłą podczas wykonywania biopsji, przyczyniając się znacznie do precyzyjnego pobierania materiału do oceny cytologicznej.

Ultrasonograficzna technika badania piersi

Każde badanie diagnostyczne gruczołu piersiowego powinno być poprzedzone badaniem lekarskim, które ma zawierać dwie części: rzetelnie zebrany wywiad i badanie przedmiotowe. Natomiast istotne informacje z wywiadu powinny zawierać trzy części:

- wywiad rodzinny – występowanie w rodzinie chorób nowotworowych, zwłaszcza raka piersi, narządu płciowego i jelita grubego oraz informacje o chorobach piersi u badanej pacjentki (urazy, operacje, biopsje, terapie hormonalne)
- informacje fizjologiczne – wiek pierwszej miesiączki i menopauzy, przebyte ciąży i poronienia, zmiany patologiczne związane z okresem laktacji
- objawy kliniczne zgłaszane przez pacjentkę – wyczuwalne guzki, obrzęk i ból, różne typy wycieku z brodawek sutkowych, wciągnięcie skóry i/lub brodawki sutkowej, powiększone bolesne węzły chłonne pachy

Badanie przedmiotowe należy wykonać w dwóch pozycjach: siedzącej i leżącej. W trakcie badania należy ocenić: symetrię gruczołów piersiowych, wygląd skóry, brodawki sutkowej i jej otoczki. W badaniu palpacyjnym, poza badaniem gruczołów piersiowych, należy ocenić doły pachowe i okolice nad- i podobojczykową. W trakcie badania ręce pacjentki powinny być położone nad głową. W tych samych dwóch pozycjach należy wykonać badanie ultrasonograficzne.

Ultrasonografia piersi wymaga bardzo dobrej jakości aparatów. Sonden powinny być linearne, szerokopasmowe (zakres częstotliwości od 6 do 14 MHz) z ciągłym elektronicznym ogniskowaniem, co powoduje najlepszą kombinację rozdzielczości przestrzennej i kontrastowej. Ponadto koniecznością jest poszerzenie diagnostyki o zastosowanie metod dopplerowskich w tym Dopplera kolorowego, pulsacyjnego i mocy.

Anatomia ultrasonograficzna piersi

Wzorzec prawidłowego obrazu USG piersi zmienia się w sposób zasadniczy wraz z wiekiem, stanem hormonalnym, cyklem miesięcznym, trymestrem ciąży, laktacją, okresem przed- i pomenopauzalnym, a także stosowanymi terapiami hormonalnymi. W czasie badania USG należy uwidocznzić: skórę i tkankę podskórną, tkankę tłuszczową w strefie gruczołowej i za sutkowej, tkankę gruczołową, tkankę włóknistą – zrąb łącznotkankowy, przewody mleczne (w pierwszej fazie cyklu ich szerokość 1–3 mm, fizjologicznie nieco szersze w części zabrodawkowej), powięź przednią mięśnia piersiowego większego, mięsień piersiowy większy, jego powięź tylną, przekroje części chrzęstnych i kostnych żeber, opłucną ścienną i powietrzną tkankę płucną, ogon Spence’a i trzy piętra węzłów chłonnych pachowych.

Opis badania

W opisie badania ultradźwiękowego posługujemy się znanym z mammografii podziałem na kwadranty. W lokalizacji zmian ogniskowych stwierdzanych w badaniu USG należy korzystać ze schematu tarczy zegara, podając dodatkowo współrzędne w mm:

- odległość od brodawki lub otoczki brodawki,
- głębokość od powierzchni skóry.

Prawidłowy opis badania powinien zawierać:

- dane personalne i datę badania,
- rodzaj budowy gruczołu piersiowego uwzględniając cztery typy budowy znane z mammografii,
- lokalizację i ocenę morfologiczną stwierdzanej zmiany ogniskowej,
- objawy patologiczne z wykonanego badania dopplerowskiego.
- ocenę skóry, tkanki podskórnej i więzadeł Coopera,
- ocenę węzłów chłonnych (dwa rodzaje prawidłowych obrazów węzłów chłonnych – izo- lub hypoechogeniczne z hyperechogenną wnęką otoczone cienką torebką),
- podsumowanie badania wg skali BIRADS,
- propozycje innych badań diagnostycznych (mammografia, BAC, MR),
- terminy badań kontrolnych i ew. badania konsultacyjne.

W przypadku stwierdzenia zmian patologicznych opis badania powinien zawierać dokumentację zdjęciową.

Badanie ultrasonograficzne umożliwia w oparciu o kryteria diagnostyczne różnicowanie zmian litych i torbielowatych z wysoką dokładnością, sięgającą prawie 100%. Możliwe jest także różnicowanie zmian litych o charakterze łagodnym i złośliwym.

I. Torbiel prosta – ściśle kryteria torbieli prostej, które mogą być zaliczone do kategorii BIRADS 2 z niemal stuprocentową dokładnością:

- struktura bezechowa,
- dobrze ograniczone zarysy zewnętrzne,
- cienka torebka widoczna na całym obrysie,
- wzmocnienie fali ultrasonograficznej za tylną ścianą,
- widoczne cienkie echa boczne.

Torbiele proste nie wymagają biopsji, są zawsze łagodne.

II. Torbiele złożone – zazwyczaj kwalifikowane do kategorii BIRADS 4a. Objawy ultrasonograficzne kwalifikujące do tej kategorii:

- liczne, grube przegrody – torbiel wielokomorowa,
- widoczne śródściennie masy rosnące do światła torbieli,
- zmiana drobnotorbielowata z licznymi uwypukleniami zarysów zewnętrznych,
- analiza spektrum dopplerowskiego.

W dalszym postępowaniu należy uwzględnić konieczność badania cytologicznego. Najwłaściwszym postępowaniem jest biopsja mammotomiczna z pozostawieniem metalowego klipsa ułatwiającego późniejszą identyfikację obszaru do wycięcia chirurgicznego w przypadku, gdy zmiana okaże się złośliwa.

III. Torbiele złożone z objawami zapalenia należące do kategorii BIRADS 3. Objawy ultrasonograficzne przemawiające za stanem zapalnym lub zakażeniem:

- jednolite, hypoechogenne pogrubienie ściany torbieli,
- istnienie poziomu płyn-resztki (ropa, wysięk zapalny),
- w opcjach dopplerowskich widoczne przekrwienie w ścianach torbieli.

Wszystkie trzy objawy występują jednocześnie; towarzyszą im objawy stanu zapalnego.

IV. Lite zmiany łagodne – kwalifikowane do kategorii BIRADS 3. Objawy ultrasonograficzne, to:

- kształt owalny, okrągły lub policykliczny,
- echogeniczność zazwyczaj jednorodna (80% przypadków), może być różna – hypo- normo- lub hyperechogenne,

- zarys zewnętrzny ostry, gładki,
- echogeniczna cienka torebka,
- lekko odkształcają się przy ucisku,
- proporcje zmiany – „większa szerokość niż wysokość”,
- wąskie cienie boczne,
- charakterystyczne spektrum w opcjach dopplerowskich.

W dalszym postępowaniu zalecana biopsja cienkoigłowa i badania kontrolne zgodne z klasyfikacją BIRADS

V. Raki gruczołu piersiowego – kwalifikowane do kategorii BIRADS 5. Kryteria ultrasonograficzne procesu nowotworowego:

- struktura wyraźnie hypoechogenna, zazwyczaj niejednorodna,
- wypustki spikularne,
- kształt nieregularny, policykliczny,
- większa „wysokość niż szerokość” zmiany,
- cień akustyczny,
- wnikanie do przewodów mlecznych,
- kanciaste brzegi zmiany,
- drobne uwypuklenia zarysu,
- w opcjach dopplerowskich w małych zmianach przepływ niewidoczny,

Konieczne poszerzenie diagnostyki o mammografię i biopsję.

Ultrasonograficzna klasyfikacja BIRADS

Różnica między kategoriami radiologicznymi BIRADS a zmodyfikowanymi kategoriami ultrasonograficznymi BIRADS polega na nieużywaniu kategorii 0. Każda wykryta w czasie badania ultrasonograficznego zmiana powinna być zakwalifikowana do odpowiedniej kategorii. W przypadkach, w których w trakcie badania wykrywa się w jednej piersi kilka zmian, każdej z nich należy przypisać odpowiednią kategorię. W takiej sytuacji kategoria BIRADS dla całej piersi musi być podwyższona o jeden stopień.

Zmodyfikowane ultrasonograficzne kategorie systemu BIRADS

BIRADS 1 – Gruczoł piersiowy prawidłowy, ryzyko złośliwości 0%. Badania kontrolne wg skriningu zalecanego dla grupy wiekowej.

BIRADS 2 – Zmiana łagodna, ryzyko złośliwości 0%. Badanie kontrolne guzka za 6 miesięcy, następnie powrót do badań skriningowych w zależności od grupy wiekowej.

BIRADS 3 – Zmiana prawdopodobnie łagodna, ryzyko złośliwości do 2%. Dalsze postępowanie zależne od wyboru pacjentki: badanie kontrolne za 6 miesięcy lub BAC.

BIRADS 4a – Zmiana mało podejrzana, ryzyko złośliwości powyżej 2% i mniejsze niż 50%. W dalszym postępowaniu konieczna biopsja, w tym zalecana grubo igłowa lub mammotomiczna, dodatkowe badania obrazowe – mammografia lub MR.

BIRADS 4b – Zmiana podejrzana, ryzyko złośliwości powyżej 50% i mniejsze niż 90%. W dalszym postępowaniu konieczna biopsja.

BIRADS 5 – Zmiana złośliwa, ryzyko złośliwości większe lub równe 90%. W dalszym postępowaniu konieczna biopsja i konsultacja onkologiczna.

Mammografia rezonansu magnetycznego

Badanie rezonansu magnetycznego piersi zostało wprowadzone w 1984 roku. W ostatnich latach wzrosło znaczenie tego badania w ramach rozszerzającego się wachlarza możliwości obrazowania. W marcu 2010 Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne wydało nowe wytyczne, które dotyczą corocznych badań przesiewowych wykonywanych tą metodą. Dotyczy to pacjentek: ze stwierdzoną mutacją genu BRCA 1 lub BRCA 2, lub u ich krewnych pierwszego stopnia wystąpiła mutacja tych genów, po radioterapii klatki piersiowej między 10 a 30 rokiem życia, lub są nosicielkami mutacji genów TP53 lub PTEN, albo u krewnych pierwszego stopnia wystąpiły takie mutacje.

Głównymi wskazaniami do wykonania klinicznej mammografii MR są:

- przedoperacyjne określenie stopnia zaawansowania raka piersi, zwłaszcza wykluczenie wieloogniskowej postaci raka lub ogniska w drugiej piersi
- różnicowanie zmian pooperacyjnych i po radioterapii
- poszukiwanie wznowy procesu nowotworowego po uprzednim leczeniu
- histologicznie potwierdzony rak piersi o nieznanym lokalizacji
- ocena implantów – badanie to wykazuje największą czułość i swoistość

Technika badania

Badanie powinno być wykonywane aparatem o natężeniu pola magnetycznego 1,5 lub 3 Tesle. Mammografia rezonansem magnetycznym powinno być badaniem dynamicznym. Specjalne podwójne cewki pozwalają na jednoczesne badanie obu piersi.

Najpowszechniej używanymi środkami kontrastowymi w badaniu piersi są chelaty gadolinu o właściwościach paramagnetycznych. Zalecane dawki środka kontrastowego – 0,1 do 0,2 mmol/kg masy ciała. Badanie MR piersi wykonuje się w płaszczyznach poprzecznych, obrazach T1 i T2 zależnych z saturacją tkanki tłuszczowej, przed i po dożylnym podaniu kontrastu wykonując badanie dynamiczne. W ostatnich dwóch latach wprowadzono badania dyfuzyjne z określeniem współczynnika ograniczenia dyfuzji (ADC), którego wartość poniżej $1,19 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{sekundę}$ jest charakterystyczny dla procesów nowotworowych. W interpretacji badania MR różnicowanie zmian patologicznych piersi opiera się głównie na analizie charakterystyki krzywej wzmocnienia kontrastowego. Dla procesów nowotworowych charakteryzuje się ona silnym wczesnym wzmocnieniem, a od około drugiej minuty stwierdza się szybkie wypłukiwanie kontrastu (Wash Out). Dla zmian łagodnych charakterystyczna jest krzywa stałego wzrostu – stopniowo narastające wzmocnienie kontrastowe.

Planowanie badania

Optymalny czas badania u kobiet w okresie przedmenopauzalnym to drugi tydzień cyklu (7–14 dzień) ponieważ wtedy tkanka gruczołowa ulega najsłabszemu wzmocnieniu kontrastowemu.

W przypadku tego badania także bardzo istotny jest wywiad, w którym jednym z ważniejszych pytań jest pytanie o stymulator serca, ponieważ jego obecność wyklucza przeprowadzenie badania. Badanie rezonansem magnetycznym powinno być zaplanowane po zebraniu dokładnego wywiadu, badaniu przedmiotowym (badanie palpacyjne piersi i węzłów chłonnych), wykonanej mammografii i badaniu USG piersi.

Ograniczenia metody

W mammografii MR nie są widoczne mikrozwapnienia. Nie pozwala na różnicowanie poszczególnych typów dysplazji włókniasto – torbielowatej, nie umożliwia także wykluczenia

atypowej proliferacji nabłonka. Ziarnina zapalna w ostrym stadium może być omyłkowo interpretowana jako rak inwazyjny. Metoda nie pozwala na wiarygodne różnicowanie podtypów histologicznych raka.

Zalety metody

Mammografia MR wykazuje największą czułość w wykrywaniu inwazyjnego raka piersi spośród wszystkich technik obrazowania. Jest jedyną metodą monitorowania reakcji na stosowaną chemioterapię neoadiuwantową, której celem jest obniżenie stopnia zaawansowania guza, pozwalającego na wykonanie zabiegu oszczędzającego. Jest precyzyjną metodą wykrywającą wznowy. Badania tego nie można wykonywać wcześniej niż 3 do 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym. Mammografia MR pozwala również na wiarygodne rozpoznawanie wznowy i guzów resztkowych po radioterapii, nie powinna być wykonywana wcześniej niż 3 miesiące po leczeniu.

Przeciwwskazania do wykonania MMR

Przeciwwskazaniem jest mastalgia (bóle gruczołów piersiowych), wyciek z brodawek sutkowych, zapalenia i urazy piersi, zmiany włókniasto-torbielowe a także badanie dziewcząt i kobiet młodych bez wyraźnego podejrzenia raka.

Opis mammografii rezonansu magnetycznego powinien zawierać te same elementy opisu co badanie mammograficzne i ultrasonograficzne gruczołu piersiowego, we wnioskach wymagane jest zastosowanie klasyfikacji wg systemu BIRADS.

Piśmiennictwo

1. Jakubowski, W.: Sonnomammografia. Ultrasonograficzna diagnostyka sutka. Gdańsk, 1996.
2. Jakubowski, W.: Klasyfikacja BIRADS w badaniach sonomammograficznych. Wyd. Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Warszawa, 2009.
3. Stavros, AT.: Ultrasonografia piersi. Warszawa, 2007.
4. Kumar AS, Chen DF, Au A. [et al.] : Biologic significance of false-positive magnetic resonance imaging enhancement in the setting of ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2006, no 192, 520-524.
5. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P. [et al.] : Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance., Cancer 2005, no 103, 1898-1905.
6. Schnall, MD.: Breast MR imaging. Radiol Clin North Am 2003, no 41, 43-50.
7. Szabo BK. ;Aspelin, P.; Wiberg, MK.; Bone B. [et al.] : Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. Acta Radiol 2003, no 44, 379-386.
8. Tardivon, M.; Athanasiou, A.; Thibault, F.; El Khoury, C. [et al.] : Breast imaging and reporting data system BIRADS; magnetic resonance imaging. Eur J Radiol 2007, 61, 212-5.
9. Van Goethem, M.; Tjalma, W.; Schelfout, K.; Verslegers, I.; Biltjes, I.; Parizel, P. [et al.] : Magnetic resonance imaging in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2006, 32, 901-910.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

USG – badanie ultrasonograficzne

BI RADS – klasyfikacja zmian w piersi

BAC – biopsja cienkoigłowa

MR – badanie metodą rezonansu magnetycznego

ADC – współczynnik ograniczenia dyfuzji wody w badaniu rezonansem magnetycznym

HTZ – terapia hormonalna zastępcza

IV. Diagnostyka mammograficzna raka piersi

dr n. med. Ewa NIENARTOWICZ

Katedra Radiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Mammografia wciąż jest podstawową techniką obrazowania gruczołów piersiowych od 1913 r., w którym zrobiono pierwsze rentgenowskie zdjęcie piersi. Badanie to pozwala wykryć wczesne postacie raka gruczołu piersiowego. Według Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego rocznie u ponad 1,2 milionów kobiet wykrywa się raka piersi, jest to druga z kolei po raku płuc przyczyna zgonów na choroby nowotworowe wśród kobiet na całym świecie.

Mammografia analogowa czy cyfrowa?

Badania mammograficzne mogą być wykonywane aparatami analogowymi lub cyfrowymi. Dzięki unowocześnieniu mammografii analogowej przez skonstruowanie lamp rentgenowskich z anodą molibdenową, wprowadzenie kratek przeciwrozproszeniowych oraz folii wzmacniających z pierwiastków ziem rzadkich uzyskano znaczną redukcję dawki promieniowania. Uzyskana dość wysoka jakość obrazu, jego powtarzalność, małe dawki promieniowania oraz ujednolicona symptomatologia radiologiczna stały się podstawą do zastosowania mammografii jako techniki przesiewowej w diagnostyce raka piersi.

Technika cyfrowa, ważne nowe narzędzie, ma wyższą wartość diagnostyczną w porównaniu z techniką analogową i przyczynia się do lepszej oceny zmian w gruczołach piersiowych w populacji kobiet o utkaniu gęstym – gruczołowym – w okresie przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym. Ponadto oferuje krótszy czas badania; niż w przypadku aparatury analogowej, kiedy konieczne jest stosowanie kliszy, procesora do obróbki chemicznej – ciemni automatycznej oraz negatoskopów o specjalnej jasności. Obrazy uzyskane techniką mammografii cyfrowej przetwarzane są elektronicznie w czasie rzeczywistym i można wyświetlić je w ciągu kilku sekund. Obrazy w platformie cyfrowej mogą być przesyłane bez utraty pierwotnej integralności danych, co pozwala na analizowanie i konsultowanie mammografów

jednocześnie w wielu miejscach i przez wielu specjalistów i konsultantów, nawet w Europie czy na świecie.

W badaniach przeprowadzonych przez Lewina i wsp. wykazano, że zastosowanie technologii cyfrowej w badaniach mammograficznych spowodowało zmniejszenie o 20% liczby powtórnych wezwań w porównaniu z mammografią konwencjonalną. Korzyści wynikające z tego faktu, to istotne zmniejszenie powtórnych wezwań z powodu fałszywie dodatnich wyników badań, większa przepustowość pracowni mammograficznych, niższe koszty oraz mniejszy stres dla badanych kobiet.

Ponadto, konsole lekarskie dla opracowania badań mammograficznych wyposażane są w nowe oprogramowania ułatwiające ocenę mas guzowatych, analizę zwapnień i mikrozwapnień – systemy CAD. W zapowiadanych nowościach technicznych cyfrowej platformy mammograficznej jest tomosynteza. Wprowadzenie tej techniki pozwoli na uzyskanie obrazu przestrzennego gruczołu piersiowego, co będzie stanowiło przełom w diagnostyce mammograficznej. Pierwsze doniesienia na temat tej techniki mammograficznej już się ukazują i są bardzo obiecujące.

Technika badania

Niezależnie od typu aparatu mammograficznego, badania wykonujemy zawsze obu piersi w dwóch projekcjach: skośnej i górno-dolnej z objęciem całego gruczołu piersiowego wraz z ogonem Spence’a oraz dołów pachowych. U kobiet w okresie przedmenopauzalnym oraz w trakcie kuracji hormonalnych badanie należy wykonać w pierwszych 10 dniach cyklu. Poprawia to znacznie jakość badania.

Anatomia gruczołu piersiowego

Gruczoł piersiowy pokryty jest skórą i tkanką podskórną. Centralnie położona jest brodawka sutkowa i jej otoczka. Składa się on z 15 do 20 płatów, a każdy płat z licznych zrazików i małych rozgałęzionych przewodów, które łącząc się tworzą większe przewody aż do odcinka podotoczkowego, gdzie stają się jednym głównym przewodem drenującym płat, który tuż pod brodawką sutkową poszerza się tworząc zatokę mleczną. Funkcjonalną jednostką gruczołu piersiowego jest końcowa jednostka przewodowo-zrazikowa składająca się ze zrazika i jego przewodu końcowego. Właśnie w tym odcinku powstaje większość patologii gruczołu piersiowego. W kierunku dołu pachowego gruczoł piersiowy ma wypustkę zwaną segmentem pachowym lub ogonem Spence’a.

Dla celów diagnostycznych wyróżniamy w gruczole piersiowym trzy strefy: podskórną – obejmuje tkankę tłuszczową i więzadła wieszadłowe Coopera, gruczołową – obejmuje przewody mleczne, końcowe jednostki zrazikowo-przewodowe, tkankę tłuszczową i tkankę włóknistą podścieliska piersi oraz zasutkową – zawiera głównie tkankę tłuszczową, przylega do powięzi mięśnia piersiowego większego.

Również z tego powodu wprowadzono podział gruczołu piersiowego na kwadranty: centralny- zabrodawkowy, wewnętrzne – górny i dolny, zewnętrzne – górny i dolny oraz pachowy – ogon Spence’a.

Istotny diagnostycznie jest układ naczyń chłonnych. Drenują one chłonkę głównie do dołu pachowego. Większość drenażu odbywa się naczyniami limfatycznymi położonymi

w pierwszej strefie, a następnie do splotu okołotoczkowego i dalej do dołu pachowego. Węzły chłonne dołu pachowego możemy podzielić na trzy grupy: węzły chłonne poziomu pierwszego – leżą bocznie i poniżej mięśnia piersiowego mniejszego, poziom drugi węzłów chłonnych znajduje się głęboko w stosunku do tego mięśnia, natomiast poziom trzeci – przyśrodkowo i powyżej tego mięśnia.

Ocena węzła wartowniczego dotyczy węzłów chłonnych poziomu pierwszego. Istotne diagnostycznie są także węzły chłonne wewnątrzgruczołowe. Mogą występować w każdym kwadrancie – najczęstsza lokalizacja, to kwadrant górny zewnętrzny i ogon Spence'a.

Badanie mammograficzne jako jedyna metoda obrazowa odzwierciedla budowę anatomiczną gruczołu piersiowego, co pozwoliło na stworzenie map obrazów w zależności od budowy anatomicznej gruczołu. Jest także metodą, za pomocą której można zobrazować zmiany zachodzące z czasem w anatomii gruczołu piersiowego.

Anatomia piersi jest zmienna, nie tylko w zależności od wieku badanej, ale także od zmian hormonalnych, zwłaszcza stosowanych terapii hormonalnych. W okresie przedmenopauzalnym wewnątrzrzazikowa zrębowa tkanka włóknista ma tendencje do sklerotyzacji, gronka ulegają atrofii, liczba przewodników i rzazików w jednostce końcowej przewodowo – rzazikowej zmniejsza się. Rzaziki zostają zastąpione tkanką tłuszczową lub włóknistą.

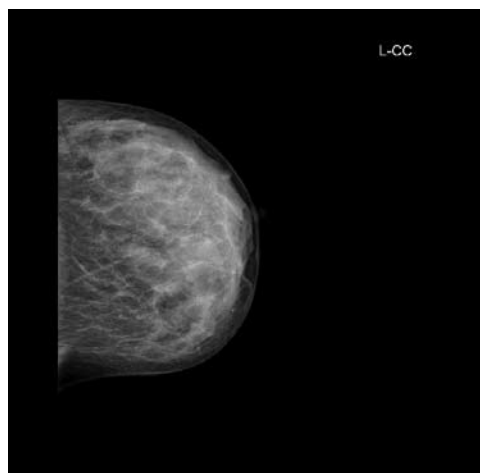
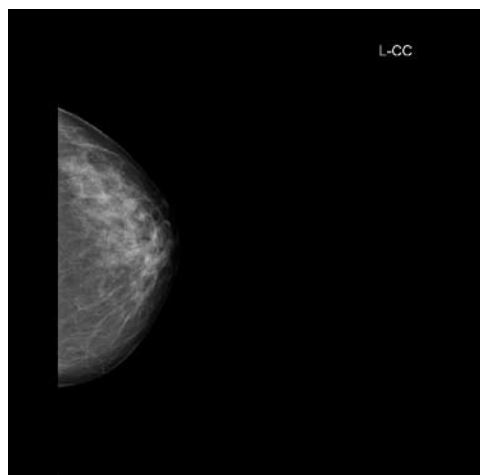
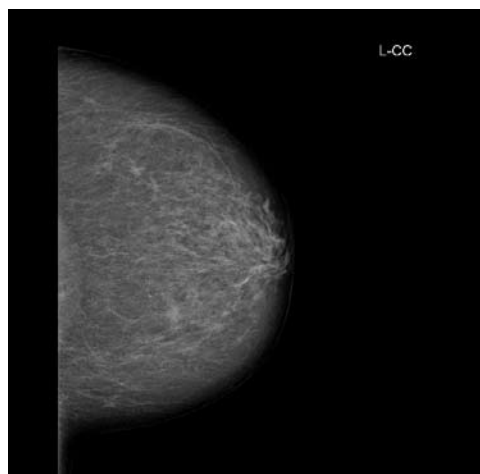
Po okresie menopauzy następuje prawie całkowita inwolucja tłuszczowa; jest to obraz prawidłowy. W niewielkim procencie przypadków pozostają w niewielkiej ilości rzaziki. Biorąc jednak pod uwagę stosowane terapie hormonalne w tym pomenopauzalną terapię hormonalną zastępczą /HTZ/ estrogeny i łączone terapie estrogenowo- progesteronowe są przyczyną utrzymywania się i rozwoju pomenopauzalnych dojrzałych rzazików. Nie jest więc możliwe wytyczenie granicy pomiędzy anatomią prawidłową a nieprawidłową piersi.

Zalety mammografii

Mammografia pozwala, niezależnie od wieku badanej pacjentki oraz na określenie typu budowy gruczołu piersiowego, stwarzając następujące typy budowy: gruczołowa, gruczołowo-tłuszczowa, tłuszczowo-gruczołowa i tłuszczowa.

Przykłady zdjęć mammograficznych typów budowy gruczołu piersiowego.





W badaniu mammograficznym uzyskano objawy radiologiczne dyskryminujące rozpoznanie raka gruczołu piersiowego, a także pozwalające na różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych.

Objawy mammograficzne patognomiczne raka gruczołu piersiowego:

- guz o intensywnym wysyceniu,
- spikularny kształt guza,
- w guzach małych (do 15 mm) większa „wysokość niż szerokość” zmiany oznaczająca, że wymiar przednio-tylny jest większy niż wymiar poprzeczny,
- skupisko mikrozwapnień,
- skupisko różnokształtnych, różnopostaciowych zwapnień,
- pogrubiały zarys skóry,
- skrócenie więzadełek Coopera.

Zdjęcie mammograficzne raka

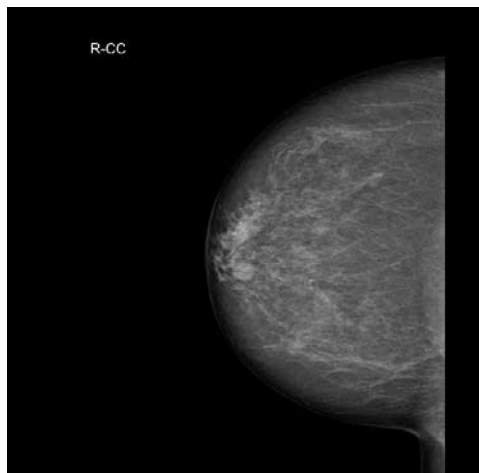
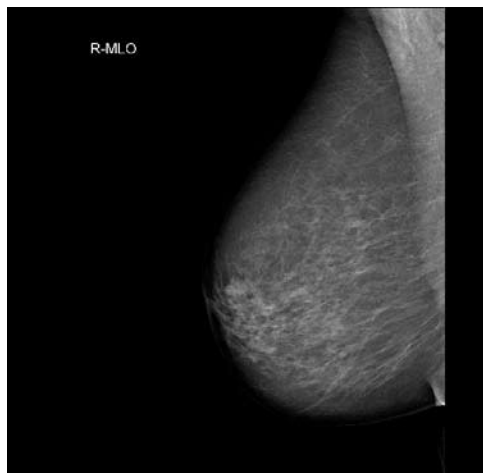


Objawy mammograficzne sugerujące proces złośliwy – podejrzenie zmiany nowotworowej:

- nieprawidłowa masa o intensywnym wysyceniu,
- nieregularny zarys zewnętrzny,
- nieostre zarysy zewnętrzne,
- zaburzenia architektury o intensywnym wysyceniu,
- asymetryczne zagęszczenie o intensywnym wysyceniu,
- pojawienie się w badaniu kontrolnym zagęszczenia o intensywnym wysyceniu,
- uwypuklenie zarysu zewnętrznego stożka gruczołowego,
- zwapnienia i rozsiane mikrozwapnienia.

Objawy mammograficzne zmiany łagodnej:

- guzek o wysyceniu równym tkance gruczołowej,
- zmiana dobrze ograniczona,
- kształt zmiany okrągły, owalny lub polycykliczny,
- charakterystyczne łagodne zwapnienia – kuliste, owalne, przypominające ziarno prażonej kukurydzy lub obwodowe – skorupkowate.



Sekcja Mammograficzna Polskiego Towarzystwa Radiologicznego ustaliła obowiązujący standard opisu badania mammograficznego. Zawiera on następującą część:

- typ budowy gruczołu piersiowego,
- dokładny opis morfologiczny widocznych zmian patologicznych,
- klasyfikację do kategorii BIRADS,
- wnioski – obejmują one ewentualne dalsze postępowanie diagnostyczne lub kliniczne, terminy badań kontrolnych.

Mammograficzne kategorie BIRADS

Kategorie zostały stworzone przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne dla potrzeb mammografii aby ujednolicić i poprawić jakość zarówno opisów badań mammograficznych jak i analizy danych statystycznych (Breast Imaging Reporting And Data System – System opisywania i gromadzenia danych w obrazowaniu piersi).

Mammograficzne kategorie ryzyka złośliwości (BIRADS)

Kategoria 0 – diagnostyka niepełna, wymaga dodatkowej oceny; ryzyko złośliwości nie-pewne. Postępowanie : uzupełnienie diagnostyki o badanie ultrasonograficzne, ewentualnie rezonans magnetyczny.

Kategoria 1 – budowa piersi prawidłowa; ryzyko złośliwości 0%. Postępowanie diagnostyczne zgodne z rutynowym skriningiem.

Kategoria 2 – typowa zmiana łagodna (np. gruczolak, tłuszczak, torbiel, wewnątrzgruczołowy węzeł chłonny; ryzyko złośliwości 0%. Postępowanie diagnostyczne zgodne z rutynowym skriningiem.

Kategoria 3 – zmiana prawdopodobnie łagodna; ryzyko złośliwości poniżej 2%. Postępowanie diagnostyczne: do wyboru przez pacjentkę – USG z biopsją lub badanie kontrolne za 6 miesięcy.

Kategoria 4a – niskie prawdopodobieństwo raka; guzek o niejednoznacznym obrazie, ryzyko złośliwości powyżej 2%, mniej niż 50%. Postępowanie diagnostyczne: konieczna biopsja, dodatkowo inna metoda obrazowa. Obowiązkowe badanie kontrolne za 6 miesięcy.

Kategoria 4b – zmiana podejrzana; ryzyko złośliwości 50 – 90%. Postępowanie diagnostyczne: konieczna biopsja.

Kategoria 5 – zmiana złośliwa; ryzyko złośliwości 90%. Postępowanie diagnostyczne: konieczna biopsja

Kategoria 6 – zdiagnozowany rak w trakcie radio- i/lub chemioterapii. Kategoria nie objęta badaniem skriningowym.

Piśmiennictwo

1. Dziukowa, J.; Wesołowska, E.: Mammografia w diagnostyce raka sutka. wyd. Medipage, Warszawa, 2006.
2. Hadijski, L. [et al.] : Breast masses: computer-aided diagnosis with serial mammograms. Radiology, 2006, 240, 343-356.
3. Lattanzio, V.; Simonetti, G.: Mammography: guide to interpreting, reporting and auditing mammographic images. Secaucus, NJ: Springer Verlag, 2005.
4. Lewin, JM.; D'Orsi, CJ.; Hendrick, RE.; Moss, LJ.; Isaacs, PK.; Karellas, A. [et al.]: Clinical comparison of full-field digital mammography for detection of breast cancer. American Journal of Roentgenology, 2002, 179, 671-7.
5. Yankaskas, BC.; Shell, MJ.; Bird, RE.; Desrochers, DA. [et al.]: Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography – a community based study. American Journal of Roentgenology, 2001, 177, 535-541.
6. Skaane, P.; Hofvind, S.; Skjennald, A. [et al.]: Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. Radiology, 2007, 244, 708-717.
7. Tabar, L.: Breast Cancer. wyd. Medipage, Warszawa, 2010.

V. Łagodne choroby piersi

dr n. med. Radosław TARKOWSKI

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Łagodne zmiany piersi są częstą przyczyną konsultacji medycznych. Biorąc pod uwagę dostępność coraz doskonalszych narzędzi diagnostycznych, wprowadzenie populacyjnego programu przesiewowego raka piersi i rosnącą świadomość onkologiczną kobiet należy spodziewać się wzrostu liczby wizyt spowodowanych zmianami opisanymi w niniejszym rozdziale. Według Cochrane'a i wsp. [4] 6–12% wśród wszystkich pacjentek przyjmowanych w ośrodkach zajmujących się chorobami piersi jest chorych na nowotwór złośliwy. Jakkolwiek 90% chorych z tej grupy prezentuje guz, tylko 1 na 10 guzów diagnozowanych w wyżej badanych ośrodkach jest rakiem [ibidem]. Większość diagnozowanych zmian piersi ma zatem charakter łagodny.

Odwrotnie do rosnącej liczby konsultacji prezentuje się obecnie proporcja pacjentek operowanych z powodu łagodnych zmian piersi. Trend jest widoczny w porównaniu z obowiązującym w przeszłości standardem postępowania zalecającym wycięcie i weryfikację każdej zmiany ogniskowej. Tendencja spadkowa ma związek z większą, opartą na dowodach wiedzą oraz skutecznymi metodami pozwalającymi na różnicowanie między rakiem a zmianą łagodną bez potrzeby jej wycinania w całości i weryfikacji patologicznej usuniętego fragmentu piersi oraz skuteczną diagnostyką obrazową pozwalającą na określenie charakteru zmiany bez potrzeby biopsji (postępowanie dotyczące np. torbieli). Warto podkreślić, że w dobie rozwiniętej i skutecznej diagnostyki małoinwazyjnej zmian piersi wycinanie **wszystkich** łagodnych radiologicznie i klinicznie zmian (w niepotrzebnej aurze zagrożenia chorobą nowotworową!) jest bezcelowe. Doświadczony ultrasonografista opisując zmianę widoczną w badaniu USG piersi jako torbiel prostą, zrazik tłuszczowy czy wewnątrzsutkowy węzeł chłonny wskazuje tym samym poinformowanie pacjentki o braku zagrożenia chorobą nowotworową i obserwację jako najkorzystniejszy sposób postępowania. Zgodnie z obowiązującym standardem biopsja chirurgiczna jest w części przypadków nadal wykonywana, jednak większość zabiegów tego typu została zastąpiona przez biopsje gruboigłowe lub biopsje z użyciem aparatu próżniowego (mammotomiczne), wykonane pod kontrolą USG lub mammografu stereotaktycznego. Tym samym duża grupa pacjentek unika bólu, blizny, stresu związanego z zabiegiem oraz powikłań mogących pojawić się w jego następstwie. Zasada potrójnej oceny (ang.

triple assessment, czyli zgodności badań: klinicznego, radiologicznego i histopatologicznej oceny biopsji – wycinka lub rozmazu) pozwala na bezpieczne pozostawienie łagodnej zmiany bez ryzyka niedoszacowania zagrożenia. Z kolei część zmian radiologicznie łagodnych, o jednoznacznym obrazie w badaniu radiologicznym (np. torbiele) nie wymaga oceny cytologicznej lub histopatologicznej w celu potwierdzenia rozpoznania; pozostawia się je bez interwencji.

Różnorodność proponowanych w przeszłości klasyfikacji i niejednorodna nomenklatura zmian utrudniały odróżnienie patologii i choroby od zmian fizjologicznych, a także odróżnienie zmian wymagających leczenia chirurgicznego od stanów, w których można od niego odstąpić. W celu uniknięcia powyższych trudności zaproponowano i w 1987 r. opublikowano klasyfikację ANDI (ang. *aberrations of normal development and involution* – aberracje fizjologicznego rozwoju i inwolucji) [12]. Zaletą klasyfikacji jest umiejscowienie poszczególnych zmian piersi na osi rozpoczynającej się w obszarze zmian fizjologicznych (normy), biegnącej przez aberrację aż do choroby. W płaszczyźnie pionowej klasyfikacja ANDI wyróżnia trzy okresy związane z gospodarką hormonalną kobiety: rozwoju, aktywności cyklicznej i inwolucji. Umownie poszczególne etapy obejmują odpowiednio grupy wiekowe 15–25, 25–45 oraz 35–55 lat. Klasyfikacja pozwala zrozumieć tło zmian łagodnych, ułatwiając wybór postępowania.

Tabela 5.1. Klasyfikacja ANDI

Etap	Norma	Aberracja	Choroba
Wczesny reprodukcyjny (15–25 r.ż.)	Rozwój zrazików Rozwój zrębu Ewersja brodawki	Gruzołakowłókniak Hipertrofia Inwersja brodawki	Olbrzymi gruczołakowłókniak Gigantomastia Ropień podotoczkowy
Dojrzałość reprodukcyjna (25–40 r.ż.)	Cykliczne zmiany związane z menstruacją Hipertrofia nabłonka w ciąży	Ból piersi związany z cyklem Guzkowość Krwista wydzielina z brodawki	Ból piersi uniemożliwiający funkcjonowanie
Inwolucja (35–55 r.ż.)	Inwolucja zrazików Inwolucja przewodów (poszerzenie, zamykanie)	Torbiele Zmiany o charakterze zwłóknień Duktektazje Wciągnięcie brodawki sutka Hiperplazja nabłonkowa	Okołoprzewodowe zapalenie mięszu piersi Atypowa hiperplazja

Klasyfikacja ANDI nie obejmuje zmian wrodzonych piersi o charakterze anomalii rozwojowych oraz zmian zapalnych.

Zmiany wrodzone

Grupa obejmuje przypadki hypoplazji jednej (lub obu) piersi, piersi cewkowatych (zmian kształtu spowodowanych przez włóknisty pierścień obecny u podstawy gruczołu), makromastii oraz obecności dodatkowych brodawek sutkowych. Leczenie operacyjne podejmuje się ze wskazań estetycznych i psychologicznych.

Ból piersi (mastodynia, mastalgia)

Ból jest najczęstszą przyczyną konsultacji dotyczących piersi. Dolegliwość pojawia się u większości kobiet (sięgając 70% w badaniu Adera i wsp. [2]). W większości przypadków zgłaszany jest umiarkowany dyskomfort związany z fazą cyklu. Wystąpienie bólu jest przyczyną niepokoju i zgłoszenia się do lekarza. Jakkolwiek ból bywa objawem zgłaszanym przez chore na raka piersi, brak dowodów związku dolegliwości bólowych z wystąpieniem nowotworu złośliwego piersi w postaci wspólnego tła i patomechanizmu [18]. Ból nie jest objawem raka piersi, a opisywana korelacja może być wynikiem koincydencji. W związku z tym wyjaśnienie braku związku odczuwanego bólu z rakiem i poinformowanie o tym pacjentki jest najczęściej wystarczające. Należy równocześnie zauważyć, że pojawienie się bólu nie wyklucza jednoznacznie raka piersi. U około 15% kobiet dolegliwości bólowe powodują znaczące obniżenie jakości życia wymagając w związku z tym leczenia [21].

W około 75% przypadków [17] ból piersi wiąże się ze zmianami hormonalnymi zachodzącymi w czasie cyklu miesięcznego – w związku z tym określany jest jako cykliczny. Pozostałe przypadki mastalgii określa się mianem bólu niecyklicznego. Powyższy podział akcentujący cykliczność wiąże występowanie dolegliwości z fizjologicznymi zmianami stężenia hormonów. Wg Macmillana i wsp. [17] mastalgia jest wynikiem zaburzeń równowagi występującej w ścianie komórkowej między kwasami tłuszczowymi nienasyconymi a nasyconymi. Autorzy zwracają uwagę na fizjologiczny poziom stężenia estradiolu i prolaktyny w surowicy, tłumacząc wystąpienie mastodynii nadwrażliwością efektorów (w tym przypadku miększu piersi) [ibidem]. Objawy ustępują w okresie menopauzy, potwierdzając w ten sposób hormonalne tło mastalgii. W związku z proponowanym wyjaśnieniem patomechanizmu, oprócz zalecenia zmniejszenia spożycia tłuszczu zwierzęcego, w terapii bólu zaleca się stosowanie oleju z wiesiołka (2–4 g/dobę) jako bogatego źródła nienasyconych kwasów tłuszczowych. Wprawdzie wyniki badania klinicznego z randomizacją wskazują na skuteczność preparatu [20], jednak inne publikacje ukazują efekt jego stosowania na równi z placebo [3,13]. Badanie kanadyjskie wykazało skuteczność spożywania siemienia lnianego [8]. Z kolei analizując zjawisko pobudzenia komórek miększu piersi przez produkty przemiany ATP metabolizowanego przez metyloksantyny w efekcie picia kawy proponuje się jej odstawienie – jednak brak jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania. Według zaleceń *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) [22], nie ma wskazań do odstawienia kawy oraz przyjmowania oleju z wiesiołka, izoflawonów, witamin E i B6. Farmakoterapia bólu piersi obejmuje podawanie niesterydowych leków przeciwzapalnych – np. stosowanego miejscowo naproksenu, czy doustnie paracetamolu (przez zalecany przez okres 3–4 tygodni).

U części kobiet nasilona mastodynia znacznie obniża jakość życia powodując problemy ze snem oraz zaburzenie aktywności seksualnej i zawodowej [1]. W przypadkach braku skuteczności wyżej wymienionych terapii, jako następny krok leczenia cyklicznego bólu piersi proponuje się wprowadzenie leków hormonalnych: progestagenów, bromokryptyny (2,5 mg dwa razy na dobę), danazolu (400 mg/dobę), tamoksyfenu (10 mg/dobę) (w Polsce ten ostatni jest zarejestrowany jedynie w terapii chorych na raka piersi, brak rejestracji leku w przypadku mastodynii i ginekomastii – przyp. autora). Badanie oceniające miejscowe stosowanie progesteronu w kremie nie wykazało różnic w porównaniu do skuteczności placebo [16], z drugiej strony progesteron w kremie stosowany dopochwowo powodował złagodzenie dolegliwości w badaniu Nappi i wsp. [19]. Jakkolwiek wykazano skuteczność leków hormonalnych w niwelowaniu bólu piersi i znalazły swoje miejsce w opublikowanych rekomendacjach [18], należy zwrócić uwagę na ich działania niepożądane (jak nudności, wymioty, obrzęki) – niekiedy bardzo poważne (zakrzepicę żylną i zatorowość płucną). Stosowanie wyżej wymienionych

leków hormonalnych jest związane z ryzykiem, którego można uniknąć – nawet za cenę bólu piersi. Z praktyki klinicznej wynika bowiem, że pacjentki zgłaszające się z powodu mastodynii akceptują jej obecność, o ile zostały zapewnione o braku związku objawu z chorobą nowotworową, a badania wykonane zgodnie ze standardem postępowania (*screeningu*) wykluczyły nowotwór piersi.

Niecykliczny ból piersi jest leczony w sposób nieco odmienny od opisanego wyżej. Niektóre zalecenia obejmują stosowanie danazolu, bromokryptyny i oleju z wiesiołka [18]. W leczeniu punktowo zlokalizowanego bólu niecyklicznego (np. zespołu Tietza, czyli silnej tkliwości w punkcie przejścia części kostnej pojedynczego żebra w chrzęstną) efekt przynosi ostrykiwanie bolesnego miejsca lignokainą lub sterydami. Efekt przynoszą również niesterydowe środki przeciwzapalne – stosowane miejscowo lub doustnie.

Warto podkreślić, że ból nie jest objawem raka piersi – oraz, że za wyjątkiem przypadków zapalenia (o charakterze *mastitis* lub zlokalizowanego ropnia piersi) z typowymi dla obu stanów objawami nie oznacza obecności choroby. Zapewnienie (w anglosaskiej literaturze medycznej określane jako *reassurance*) jest uznawane, skuteczną i najczęściej wystarczającą strategią postępowania w przypadku mastodynii.

Torbiele

Torbiele (ang. *cysts*, z łac. *cystes*) są przestrzeniami wypełnionymi płynem, powstającymi z końcowych odcinków przewodów zrazikowych. Stanowią najczęściej spotykaną łagodną zmianę piersi. Szacuje się, że opisywane zmiany pojawiają się w piersiach u około 7 do 10% populacji [10]. Jakkolwiek pojawiają się u kobiet w każdym wieku, najczęściej występują około 40. r.ż., wykazując tendencję do zanikania w okresie pomenopauzalnym. Etiologia powstawania torbieli nie została dotychczas wyjaśniona. W klasyfikacji ANDI zostały umieszczone w kategorii aberracji – nie są więc w jej rozumieniu chorobą.

Klinicznie torbiel przedstawia się jako obły, sprężysty, dobrze odgraniczony guz. Zmiana jest zazwyczaj niebolesna. Ból towarzyszący części przypadków jest wynikiem podrażnienia otaczającego mięszu przez płyn wydobywający się z pękniętej (zazwyczaj samoistnie) zmiany i towarzyszącego mu miejscowego stanu zapalnego. Wyczuwalne dotykiem zmiany są często wykrywane podczas samobadania. Wywiad zebrany od kobiet regularnie dokonujących samobadania może wskazywać na szybką dynamikę wzrostu – stąd spotykane niekiedy określenie „guza jednej nocy”. W badaniach obrazowych torbiele są opisywane jako zmiany radiologicznie łagodne (BIRADS 2); badaniem pozwalającym na diagnostykę różnicową między zmianami litymi a przestrzeniami płynowymi jest USG piersi. O ile opis wskazuje na torbiel prostą, dalsza kontrola zmiany nie jest potrzebna. Torbiele są zmianami łagodnymi (aberracjami), które nie złośliwieją i jako takie nie wymagają specjalnego postępowania. Natomiast jakikolwiek sygnał obecności zmiany o charakterze guza zlokalizowanego w świetle cysty (wychodzącego ze ściany torbieli) jest wskazaniem do weryfikacji histopatologicznej. Wobec tego jedyną obecnie praktykowaną interwencją wykonywaną w przypadku wyczuwalnych dotykiem prostych torbieli jest BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) i ewakuacja płynu. Treść wypełniająca światło cysty jest zazwyczaj żółtej lub żółto-zielonej barwy. O ile w aspiracie nie stwierdza się domieszki krwi, można odstąpić od badania cytologicznego. Wysłanie materiału do badania cytologicznego obowiązuje w sporadycznie występujących przypadkach krwistego charakteru płynu, sugerującego obecność nowotworu zlokalizowanego w świetle cysty (należy przy tym odróżnić podejrzaną, ewidentnie krwistą treść aspiratu od śladu krwi, który pojawia się w przejrzystym płynie w efekcie manewrów igłą powodujących uszkodzenie naczynia leżącego poza torbielą). W badaniu Hindla i wsp., obejmującym 14 603 kobiety z torbielami piersi poddanymi punkcji,

obecność raka w torbieli stwierdzono w 17 przypadkach, w których stwierdzono krwisty charakter płynu, obecność zgrubienia pozostającego pomimo punkcji, nawrót zgrubienia w czasie do 8 tygodni po wykonaniu BCI. W związku z tym zaproponowano wykonywanie badania cytologicznego w wymienionych wyżej okolicznościach. Potwierdzono natomiast bezcelowość rutynowego badania aspiratu uzyskanego podczas każdej punkcji torbieli [11]. Jednocześnie należy tu wspomnieć o występującej w 10 do 20% przypadków możliwości ponownego pojawienia się cysty w miejscu wykonanej uprzednio BAC. Wg Sternsa kolejne zmiany torbielowate pojawiają się u 40% kobiet, zaś u 10% punkcje będą w przyszłości wykonywane częściej niż trzykrotnie [24]. Nawrót torbieli nie ma związku z nowotworowym charakterem zmiany, należy uprzedzić pacjentkę o możliwości ponownego pojawienia się zgrubienia. Wyniki badań analizujących ryzyko zachorowania na raka piersi w przypadku kobiet, u których stwierdzono torbiele są sprzeczne. Torbiel nie jest stanem przednowotworowym, a jej obecność nie zmienia schematu kontroli piersi.

Gruzołakowłókniak

Gruzołakowłókniki (łac. *fibroadenomata*) są łagodnymi guzami pojawiającymi się w piersi zazwyczaj około 20. roku życia. Klasyfikacja ANDI umieszcza włókniki w grupie aberracji. Wspomniane zmiany pojawiają się w zrazikach piersi. Ich etiologia nie jest jasna, być może rolę w ich powstawaniu odgrywa nadwrażliwość zrazików na stymulację estrogenami. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania tych zmian u kobiet przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne. Przeważnie występują pojedynczo, w przypadku mnogich włókniaków ich liczba sporadycznie przekracza cztery (nie wykluczając możliwości pojawienia się kilku zmian w obrębie jednej piersi).

Klinicznie włókniak przedstawia się jako dobrze odgraniczony, ruchomy guz o ostro odgraniczonych brzegach. Jego średnica sporadycznie przekracza 3 cm. Zmiany o średnicy większej niż 5 cm, charakteryzujące się dynamicznym wzrostem określane są jako *giant fibroadenomas*; pojawiają się zazwyczaj w młodości, stwarzając problemy natury kosmetycznej za sprawą asymetrii i zniekształcenia piersi. Włókniki bywają rozpoznawane u kobiet podczas badań przesiewowych (wykonywanych w wieku 50–79 lat): w mammografii widoczne są wówczas makrozwapnienia charakterystyczne dla inwolucyjnych gruczołakowłókniaków.

Guzki wyczuwalne dotykem, opisywane przez ultrasonografistę jako hypoechogenne i dobrze odgraniczone, o obrazie odpowiadającym włóknikom (dzięki wykonaniu badania USG unikamy zakwalifikowania do niepotrzebnego zabiegu pacjentki z torbielą piersi lub dysplazją) są wycinane w znieczuleniu miejscowym. Nie ma potrzeby usuwania zmiany z marginesem zdrowych tkanek, enukleacja guza jest wystarczająca. Mięszs piersi otaczający guz ulega kompresji w wyniku wzrostu zmiany, umożliwiając w ten sposób jej wyluszczenie. Zmiany subkliniczne, widoczne w badaniach obrazowych są z powodzeniem weryfikowane za pomocą biopsji mammotomicznej, wykonywanej pod kontrolą USG. Jeżeli wynik badania mikroskopowego wycinków pobranych drogą biopsji pozwala rozpoznać gruczołakowłóknika, akceptowalnym postępowaniem jest obserwacja zmiany i wykonanie kontrolnego, jednorazowego badania USG po upływie 6 miesięcy od biopsji. Nie ma potrzeby wycinania subklinicznej zmiany zweryfikowanej jako łagodna. W badaniu Dixona i wsp. [7] obejmującym 163 kobiety z rozpoznaniem włókniaków obserwowanych przez okres 2 lat, 54% guzów nie zmieniło się w żaden sposób, 12% zmniejszyło swoje rozmiary, 26% uległo zanikowi, powiększeniu uległo zaledwie 8% – z czego połowa przed 20. r.ż. Prezentowany w przeszłości pogląd dotyczący rozwoju guza liściatego na podłożu włóknika jest nieaktualny. Dzięki obserwacji zastępującej

biopsję wycinającą pacjentka unika stresu związanego z zabiegiem i blizny. Efekt kosmetyczny ma znaczenie w każdym przypadku, niezależnie od wieku operowanej – włókniaki rozpoznamy najczęściej u kobiet około 20. roku życia, estetyka blizny jest wówczas szczególnie ważna. Warunkiem pozostawienia w obserwacji jest ujemna potrójna ocena.

Płynna treść wydobywająca się z brodawki sutkowej

Wyciek z brodawki jest przyczyną około 3% konsultacji [10]. Spośród kobiet zgłaszających się z powodu wycieku, u 5% stwierdza się raka piersi [5]. Z uwagi na wspomniany odsetek zgłaszających się z wydzieliną jako objawem choroby nowotworowej, pojawienie się dolegliwości budzi uzasadniony niepokój. Na wstępie należy jednak zauważyć, że wyciek krwistej (oraz – jak podaje literatura – przypominającej osocze [10] i wodę [14]) treści jest w zaledwie części przypadków objawem raka. Krwisty charakter wydzieliny jest charakterystycznym objawem brodawczaka wewnątrzprzewodowego, natomiast gęsta (choć nie zawsze) treść żółtej, zielonej lub brązowej barwy wydobywająca się z brodawki jest objawem duktektazji (obie zmiany zostały opisane osobno w dalszej części rozdziału). Wyciek mlekopodobnej wydzieliny nie ma związku z nowotworem złośliwym, jest związany ze zmianami hormonalnymi lub stosowaniem niektórych leków (np. metoklopramidu, chlorpromazyny, metyldopy, estrogenów).

Charakter wydzieliny można ocenić prowokując jej pojawienie się podczas badania dotykiem. W części przypadków pacjentka uciskając swoją pierś wywołuje pojawienie się treści na szczycie brodawki. Podczas badania palpacyjnego można w niektórych przypadkach wy badać guz piersi, który staje się wówczas objawem pierwszoplanowym, a dalsza diagnostyka koncentruje się na wyjaśnieniu jego charakteru. Należy zwrócić uwagę na niską czułość badania cytologicznego płynu [9]. Kolejnym elementem jest ocena w badaniu mammograficznym (u kobiet, u których badanie to można wykonać, biorąc pod uwagę wiek i związaną z nim budowę piersi i ryzyko związane z ekspozycją na promieniowanie Rtg). USG, jakkolwiek oceniane niżej w roli badania wyjaśniającego przyczynę wycieku, może w niektórych przypadkach dostarczyć dalszych informacji (obraz brodawczaka wewnątrzprzewodowego, poszerzenia przewodów mlekowych). Badanie popłuczyn z przewodów mlekowych, jakkolwiek skuteczniejsze od rozmazu dzięki pozyskaniu bardziej reprezentatywnego materiału, oraz badanie endoskopowe (duktoskopia) pozostają w sferze badań, z rosnącym znaczeniem ostatniej z wymienionych wyżej metod. Galaktografia jest badaniem o ograniczonej skuteczności – prawidłowy obraz nie pozwala na wykluczenie raka, jakkolwiek w części przypadków stwierdza się niedrożność przewodu mlekowego spowodowaną obecnością guzka. Ponadto dostępność wymienionych wyżej badań jest w Polsce ograniczona. W przypadku podejrzenia choroby nowotworowej zaleca się wykonanie biopsji chirurgicznej (wycięcia zmienionego przewodu mlekowego). Dixon podaje następujące wskazania do interwencji chirurgicznej: krwiste zabarwienie treści, przewlekły charakter zmiany (dwukrotne wystąpienie wycieku w czasie tygodnia), współistnienie guza, pojawiający się *de novo* surowiczo-krwisty wyciek u kobiety w okresie pomenopauzalnym [6].

Brodawczak wewnątrzprzewodowy

W badaniu Libermana i wsp. [15], z obserwowanej przez okres 2 lat grupy 25 brodawczaków (zwyfikowanych histopatologicznie), w 14% przypadków stwierdzono następnie utkanie raka (w większości przedinwazyjnego), a w 17% – utkanie zmian związanych ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka. Ryzyko było wyższe w grupie mnogich brodawczaków (brodawczakowatości, rozpoznawanej w przypadku liczby zmian przekraczającej pięć). W związku z tym rozpoznanie brodawczaka na podstawie badania biopsji upoważnia do wycięcia zmiany w całości [ibidem].

Duktektazje

Duktektazje są łagodnymi zmianami o podłożu inwolucyjnym. Ich istotą jest poszerzenie przewodów mlekowych. Często towarzyszy im odczyn zapalny, jakkolwiek zarówno poszerzenie przewodu jak i zapalenie mogą pojawiać się osobno. Oprócz gęstej, serowatej lub wydzieliny wydobywającej się z brodawki objawy kliniczne duktektazji obejmują wciągnięcie brodawki sutkowej, oraz spektrum zmian zapalnych: *mastitis*, ropień i przetokę. Barwa wydzieliny bywa kremowa, żółtawa, zielona lub brązowa, a czasem krwista, wodnistej konsystencji. W badaniu dotykem można niekiedy wy badać tkliwe zgrubienie położone w okolicy zabrodawkowej. W części przypadków w miejscu zgrubienia pojawia się wypełniona płynem przestrzeń z objawami przypominającymi ropień piersi; w badaniu bakteriologicznym treść może okazać się jałowa. Znaczącym czynnikiem etiologicznym duktektazji jest palenie tytoniu, u palących znamienne częściej pojawiają się także powikłania zapalne [23]. Trudno jednoznacznie wskazać pojedynczy patomechanizm opisywanych wyżej zmian: jego podłoże jest złożone (prawdopodobnie obejmuje zależne od hormonów zmiany mięśniówki przewodów, zamykanie ich światła w wyniku metaplastji nabłonka oraz zmiany budowy ścian przewodów wtórne do odczynu zapalnego [18]. Infekcję bakteryjną stwierdza się jedynie w części przypadków. Ponieważ etiologia duktektazji i towarzyszących mu zmian zapalnych jest nadal niejasna, trudno jednoznacznie wskazać obowiązujący schemat leczenia. Po wykluczeniu raka piersi (na podstawie objawów klinicznych i badań radiologicznych) większość pacjentek jest leczona zachowawczo. Trudno jednoznacznie ocenić skuteczność antybiotykoterapii: być może część przypadków subiektywnie odczuwanej poprawy jest wynikiem spontanicznych remisji; w części wynik posiewu bakteryjnego jest ujemny. Leczenie chirurgiczne (ewakuacja płynu drogą nacięcia, wycięcie przetoki) jest wskazane w części przypadków o nawrotowym bądź niejasnym przebiegu. Zdecydowane korzyści pacjentki odniosą zaprzestając palenia tytoniu.

Choroba Mondora

Zapalenie powierzchownych żył klatki piersiowej (piersi) powodując postronkowate zaciągnięcie skóry często budzi niepokój. Etiologia obejmuje uraz (również w formie zabiegu chirurgicznego) oraz ćwiczenia fizyczne. Po wykluczeniu guza pacjentka jest kierowana do obserwacji – zmiana ustępuje zazwyczaj samoistnie. W części przypadków stosuje się miejscowo niesterydowe leki przeciwzapalne. Choroba Mondora nie wymaga podawania leków przeciwzakrzepowych ani leczenia operacyjnego.

Guz liściasty (*tumor phyllodes*)

Zmiana cechuje się szybkim wzrostem. W 20% przypadków ma charakter złośliwy, dając przerzuty o charakterze mięsakoraka. Guz liściasty wymaga wycięcia z marginesem niezmiennionych tkanek; w przypadku zaawansowanych zmian może wymagać wykonania odjęcia piersi (mastektomii prostej). Zaawansowany guz przypomina klinicznie miejscowo zawansowanego raka piersi. Charakter zmiany zostaje oceniony przed zabiegiem w badaniu histopatologicznym biopsjatu.

Zmiany z atypią

Atypowa hiperplazja stwierdzona w badaniu histopatologicznym biopsjatu zmiany ogniskowej piersi wymaga wycięcia w całości i weryfikacji patologicznej. Atypia zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Ponadto w części przypadków stwierdzono utkanie raka w sąsiedztwie zmian – z tego względu zabieg ich wycięcia jest nieodzowny.

Piśmiennictwo

1. Ader DN, Browne MW: Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynaecol* 1997;177(1):126-132.
2. Ader DN, South-Paul J, Adera T et al. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioural factors. *Journal of Psychosomatics, Obstetrics and Gynaecology* 2001;22(2):71-6.
3. Blommers J, de Lange-De Klerk ES, Kuik DJ et al. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomised, double blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1389-94.
4. Cochrane RA, Singhal S, Monypenny IJ et al. Evaluation of general practitioner referrals to a specialist breast clinic according to the UK national guidelines. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(3):198-201.
5. Devitt JE. Management of nipple discharge by clinical findings. *Am J Surg* 1985;149:789-92.
6. Dixon JM. Breast surgery. Saunders Elsevier, IV Edition, 2009.
7. Dixon JM, Dobie V, Lamb J et al. Assessment of the acceptability of conservative treatment of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg* 1996;83(2):264-5.
8. Goss PE, Li T, Thierault M et al.: Effects of dietary flaxseed in women with cyclical mastalgia. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:49. Abstr 153.
9. Groves AM, Carr M, Wadhera V et al. An audit of cytology in the evaluation of nipple discharge: a retrospective study of 10 years' experience. *Breast* 1996;5:96.
10. Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
11. Hindle HH, Arias RD, Florentine B et al. Lack of utility in clinical practice of cytologic examination of nonbloody cyst fluid from palpable breast cyst. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1300-5.
12. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ: Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987;ii:1316-19.
13. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Meed J Aust* 1990;153:189-92.
14. Leis HP. Management of nipple discharge. *World J Surg* 1989;13:736-42.
15. Liberman L, Tornos C, Huzjan R et al. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *Breast Diseases. A Year Book Quarterly*. 2007;17(4):365.
16. MacFayden IJ, Raab GM, Macintyre CC et al. Progesterone cream for cyclic breast pain. *Br Med J* 1989;298:931.
17. Macmillan RD, Robertson JFR: Benign disorders of the breast. *Current Obstetrics & Gynaecology* 1998;8:209-17.
18. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM. Benign Disorders and Diseases of the Breast. 3rd Edition. Saunders Elsevier, 2009.
19. Nappi C, Affinito P, Di Carlo C et al. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. *J Endocrinol Invest* 1992;15:801-6.
20. Pashby NH, Mansel RE, Hughes LE et al. A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. *Br J Surg* 1981;68:801-24.
21. Pye PK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments in mastalgia. *Lancet* 1985;2(8451):12-5.
22. SOGC Practical Guideline, JOGC 2006;170:49-57.
23. Schaffer P, Furrer G, Mermillod B. An association of cigarette smoking with recurrent subareolar breast abscesses. *Int J Epidemiol* 1988;17:810-13.
24. Sterns EE. The natural history of macroscopic cysts in the breast. *Surgery, Gynaecology & Obstetrics* 1992;174(1):36-40.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

ANDI (ang. *aberrations of normal development and involution*) – aberracje fizjologicznego rozwoju i inwolucji

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

BCI – biopsja cienkoigłowa

SOGC – (ang. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*)

BIRADS (ang. *Breast Imaging-Reporting and Data System*) – system oceny badań obrazowych piersi wg American College of Radiology

VI. Miejscowo zaawansowany rak piersi

dr n. med. Radosław TARKOWSKI

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Mianem miejscowo zaawansowanego raka piersi określa się obszerną i niejednorodną grupę zmian. Należą do niej przypadki o zróżnicowanym obrazie klinicznym oraz różnej dynamice procesu. Od wczesnego raka piersi różni się gorszym (choć odmiennym dla różnych postaci) rokowaniem oraz inną sekwencją i wyborem stosowanych metod leczenia skojarzonego.

Opisywana grupa chorych należy do III stopnia zaawansowania wg systemu TNM (tab. 6.1). Określenie miejscowo zaawansowanego raka piersi obejmuje przypadki bez obecności przerzutów do narządów odległych (M_0).

Tabela 6.1. Miejscowo zaawansowany rak piersi w klasyfikacji TNM

stopień zaawansowania	guz (T)	węzły chłonne (N)
IIIA	T_3 $T_{\text{każde}}$	N_1 N_2
IIIA	T_3	N_{1-2}
IIIB	$T_{4a,b,c,d}$	N_{0-2}
IIIC	$T_{\text{każde}}$	N_3

Do opisywanej grupy należą zatem guzy o średnicy przekraczającej 5 cm; przypadki przebiegające z zajęciem węzłów chłonnych pachy wyczuwalnych w postaci pakietów o często ograniczonej lub zniesionej ruchomości względem otoczenia; zmiany skóry piersi o charakterze zaczerwienienia, obrzęku i pogrubienia, „skórki pomarańczy“ (należy podkreślić, że wciągnięcie skóry piersi, jakkolwiek często obecne w omawianej grupie, jako pojedynczy objaw nie pozwala na określenie przypadku jako miejscowo zaawansowanego raka piersi – niekiedy towarzyszy także mniejszym, powierzchownie położonym, wczesnym rakom gruczołu piersiowego). Do trzeciego stopnia zaawansowania zakwalifikowano także pacjentki z zajęciami

węzłami chłonnymi dołów nadobojczykowych i podobojczykowych (N_{3c}), we wcześniejszych wersjach systemu TNM klasyfikowane jako chore z rozsiewem procesu (podstawą zmiany klasyfikacji jest rokowanie zbliżone do podawanego dla opisywanej grupy).

Wymienione zmiany mogą współwystępować u jednej pacjentki, pojawiać się pojedynczo, bądź w różnych konfiguracjach: w raku zapalnym na pierwszy plan wysuwają się zmiany dotyczące skóry piersi, natomiast guz często pozostaje niewyczuwalny dotykiem; z kolei zmienne przerzutowo, nieruchome pakiety pachowych węzłów chłonnych mogą towarzyszyć stosunkowo małemu, a w niektórych przypadkach subklinicznemu (niewyczuwalnemu dotykiem, a niekiedy równocześnie niewidocznemu w badaniach obrazowych *carcinoma occultum*) guzowi piersi. (Fot. 6.1)



Fot. 6.1. Miejscowo zaawansowany rak piersi. Deformacja kształtu piersi przez guz o średnicy 11 cm. Wciągnięcie skóry, brodawki sutkowej, „skórka pomarańczy”. Widoczna blizna po biopsji chirurgicznej.

Niejednorodność przejawia się także w biologii zaawansowanych miejscowo guzów. Miejscowo zaawansowane raki piersi to zarówno guzy o powolnym przebiegu, rozwijające się miesiącami czy latami u ukrywającej chorobę pacjentki, jak i zmiany dynamicznie rosnące – w przypadku raka zapalnego wywiad jest z reguły krótki. Zróżnicowanej biologii nowotworu towarzyszy rokowanie odmienne dla poszczególnych, wymienionych wyżej form. Rokowanie chorych na raka miejscowo zaawansowanego jest w każdym razie gorsze niż w przypadku zmian wczesnych, oznaczając wyższe ryzyko wznowy miejscowej i pojawienia się przerzutów, wpływając tym samym na skrócenie całkowitego czasu przeżycia (OS, ang. *overall survival*) i czasu wolnego od nawrotu choroby (DFS, ang. *disease free survival*).

W krajach, w których prowadzone są programy przesiewowe raka piersi, odsetek raków zaawansowanych nie przekracza 5%. W społeczeństwach, w których brakowi *screeningu* towarzyszy utrudniony dostęp do lekarza, rak zaawansowany stanowi około 40%, a niekiedy nawet ponad 70% ogółu przypadków [1]. W Polsce, pomimo wprowadzenia narodowego programu przesiewowego opartego na rejestrze populacyjnym (jako najbardziej efektywnej formy *screeningu*), do onkologa nadal trafiają pacjentki w stadium znacznego zaawansowania procesu. Taki stan rzeczy należy przypisać niskiemu poziomowi świadomości onkologicznej

oraz rozpowszechnieniu fałszywych przekonań o bezcelowości leczenia choroby nowotworowej i wręcz szkodliwości podejmowanej terapii. Wspomniane stanowiska prezentowane przez chore lub doradzające im osoby nie należą do rzadkości. Część pacjentek powodowana lękiem ukrywa chorobę przed rodziną, obawiając się odrzucenia. Pewną rolę odgrywają także stosowane przez pacjentki mechanizmy obrony osobowości: negacja, wypieranie i racjonalizacja. Występowanie zaawansowanego miejscowo raka piersi nie jest ograniczone do Polski ze wspomnianą specyfiką niemałej części naszych pacjentów. Mohamed i wsp. [19] charakteryzują chore amerykańskie, zgłaszające się z opóźnieniem do lekarza jako wierzące fatalizm losu, alternatywne metody leczenia i unikające badań przesiewowych. Przekonanie o nieuchronności wydarzeń opisane pacjentki dzielą ze swoimi pasywnymi partnerami, którzy pozostają obojętni wobec procesu ich leczenia [ibidem]. Uwaga o mechanizmach psychologicznych powodujących późne zgłaszanie się do lekarza ma znaczenie podczas nawiązania kontaktu z chorą i wskazuje potrzebę podkreślenia w rozmowie z nią udowodnionej wartości procedur proponowanych zgodnie ze standardami postępowania onkologicznego.

Rak zapalny

Rak zapalny (łac. *carcinoma inflammatorium*, ang. *inflammatory cancer*) jest najbardziej agresywną formą raka piersi. Obejmuje około 1% jego przypadków. Występuje u kobiet statystycznie o 10 lat młodszych niż w większości przypadków inwazyjnego przewodowego raka gruczołu piersiowego. W badaniu Wingo i wsp. [22] średni wiek chorych wynosił 57 lat. Stopień zróżnicowania histologicznego jest ogólnie niższy, ekspresja receptorów estrogenowych ujemna, a rokowanie gorsze niż w pozostałych przypadkach miejscowo zaawansowanego raka piersi [ibidem]. Anderson i wsp. [2] dokonując analizy rejestru SEER pod kątem wymienionych w podrozdziale cech odróżniają raka zapalnego od raka miejscowo zaawansowanego.

Nazwa choroby jest związana z obrazem klinicznym, nie zaś z – nieistniejącą w rzeczywistości – etiologią zapalną: skóra piersi jest pogrubiała, obrzęk jest zauważalny i wyczuwalny dotykem. Barwa skóry jest zmieniona. Zaczerwienienie jest widoczne w porównaniu z drugą, zdrową piersią. W większości przypadków podczas badania palpacyjnego nie wyczuwa się guza piersi. Obraz kliniczny jest źródłem używanej w przeszłości nazwy róży rakowej (łac. *erysipilas carcinomatosa*). Przyczyną charakterystycznego wyglądu piersi jest obecność mikrozatorów złożonych z komórek nowotworowych, czopujących światło naczyń chłonnych skóry piersi. Obraz kliniczny jest więc bezpośrednim efektem wysokiej agresywności procesu. W badaniu Wingo, rak zapalny miał zasięg miejscowy (ograniczony do piersi) w zaledwie 7% przypadków, lokoregionalny (z towarzyszącymi zmianami w pachowych węzłach chłonnych) w 70%, zaś uogólniony w pozostałych przypadkach [22]. W analizie Cristofanilliego i wsp. [3], obejmującej 214 chorych na zapalny raka piersi, całkowity czas przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS) były krótsze niż w grupie z zaawansowanym miejscowo rakiem piersi (odpowiednio 42% vs 60% oraz 24% vs 35%).

Pewne trudności może sprawiać odróżnienie pierwotnego raka zapalnego od przypadków przebiegających z zajęciem skóry w przebiegu znacznie guza zaawansowanego miejscowo (nazwanego wtórnym), w których zaawansowanym zmianom może towarzyszyć obrzęk skóry (skórka pomarańczowa, fr. *peau d'orange*) [22]. W związku z tym Haagensen [11] zapro-

ponował następujące cechy, pozwalające na uznanie przypadku za raka zapalnego: obrzęk obejmujący więcej niż 2/3 piersi, zaczerwienienie skóry zajmujące obszar 1/3 jej powierzchni, obecność skórki pomarańczy, zgrubienie, nadmierne ucieplenie, rozlany guz piersi [ibidem]. Wg klasyfikacji AJCC opisane wyżej zmiany skóry charakterystyczne dla raka zapalnego oznaczono jako T_{4d}. Zwraca uwagę wysoka dynamika zmian.

Rozpoznanie raka zapalnego jest oparte w dużej mierze na opisanym wyżej obrazie klinicznym, ale ostatecznym potwierdzeniem nowotworu jest badanie histopatologiczne pobranego bioptatu. Wartość badań obrazowych w diagnostyce raka zapalnego jest ograniczona. Mammografia jako badanie o wysokiej czułości i swoistości w przypadku najczęściej występującego rodzaju raka piersi, w opisywanym typie może wykazać pogrubienie skóry, nierównomierne zacienienie miększu piersi i poszerzenie naczyń (limfatycznych) [14].

Zaczerwienienie, nadmierne ucieplenie i obrzęk skóry mogą być także objawami stanu zapalnego piersi wolnej od obecności nowotworu. O ile dotykem nie wyczuwa się ropnia w postaci tkliwego, chęłboczącego guza, wspomniany wygląd może być manifestacją zapalenia piersi (*mastitis*). Zatem z uwagi na rozpowszechnienie zmian zapalnych wymienione objawy znacznie rzadziej oznaczają raka – istnieje w związku z tym ryzyko postawienia u chorej na raka zapalnego błędnego rozpoznania zapalenia piersi. W praktyce często trudno uzyskać informacje na temat czasu trwania objawów i dokładnej temperatury ciała. Badając w gabinecie pacjentkę z pogrubiałą i zaczerwienioną skórą piersi nie dysponujemy przeważnie możliwością wglądu do jej aktualnych wyników badań laboratoryjnych, w których podwyższone OB i leukocytoza mogłyby sugerować stan zapalny. Niebezpieczeństwem pomyłki w postaci przedłużania leczenia zachowawczego (tu: innego niż zawartego w standardach postępowania onkologicznego – rak zapalny jest przeciwwskazaniem do zabiegu operacyjnego) zapobiega „zasada 2 tygodni”. Wobec wątpliwości lekarza dotyczących natury schorzenia piersi (trudno kierować wszystkie chore z objawami zapalenia na biopsję), pacjentka, której zalecono przyjmowanie antybiotyku o szerokim spektrum działania, jest proszona o zjawienie się na wizytę kontrolną w terminie do 2 tygodni. Brak efektu antybiotykoterapii nakazuje wykonanie biopsji, a wspomniana strategia ponownej oceny i ewentualnej weryfikacji rozpoznania pozwala uniknąć błędów.

Przed przystąpieniem do leczenia obowiązuje weryfikacja guza w badaniu histopatologicznym, wraz oceną ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i Her2-neu. Nie każdy zaawansowany guz jest rakiem (może okazać się guzem liściastym, dla którego chirurgia jest metodą z wyboru, natomiast pozostałe formy leczenia nie znajdują zastosowania, bądź mięsakiem (fot. 6.2), który wymaga leczenia innego niż rak.

Wreszcie owrzodziła zmiana zajmująca powłoki może okazać się rakiem skóry piersi, nie zaś nowotworem samego gruczołu (fot. 6.3).

Wykonanie biopsji jest bezwzględnie konieczne w celu określenia rodzaju stosowanego leczenia. Wobec uzyskania całkowitej remisji patologicznej w wyniku neoadjuwantowej chemioterapii, pobranie wycinka przed rozpoczęciem leczenia umożliwia ocenę czynników prognostycznych i predykcyjnych, trudną do przeprowadzenia w badaniu preparatu pooperacyjnego wobec całkowitej remisji guza u 10–20% chorych leczonych neoadjuwantową chemioterapią lub nawet 70% wykazujących nadekspresję Her2-neu, leczonych dodatkowo trastuzumabem [18]. W zaawansowanych guzach piersi wykonuje się biopsję gruboigłową



Fot. 6.2. Mięsak piersi



Fot. 6.3. Płaskonabłonkowy rak skóry piersi

lub chirurgiczną, w postaci pobrania klinowego wycinka w znieczuleniu miejscowym. W niektórych ośrodkach część z chorych, u których uzyskano regresję zmian w wyniku przedoperacyjnego leczenia systemowego z omawianej grupy jest leczona w sposób oszczędzający – zagadnienie opisano w dalszej części rozdziału. Biorąc pod uwagę konieczność wycięcia guza ulegającego niekiedy całkowitej regresji patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, podczas biopsji warto oznaczyć lokalizację zmiany za pomocą klipsu tytanowego. Wykonanie biopsji jest procedurą bezpieczną dla chorej, o czym warto wspomnieć w rozmowie z pacjentką z uwagi na wymienione wyżej wątpliwości, często obecne u chorych z zaawansowanymi zmianami.

Z uwagi na prawdopodobieństwo disseminacji wyższe niż w przypadkach wczesnego raka piersi, w opisywanej grupie przed podjęciem leczenia należy wykonać badania mające na celu wykluczenie rozsiewu: zdjęcie Rtg klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, scyntyografię kośćca. Rutynowe wykonywanie badania PET-CT nie znalazło miejsca w standardzie postępowania.

W leczeniu zaawansowanego miejscowo raka piersi znajdują zastosowanie wszystkie rodzaje leczenia skojarzonego: chirurgia, radioterapia i leczenie systemowe. Wymienione w początkowej części rozdziału objawy kliniczne stanowią przeciwwskazanie do pierwotnego leczenia chirurgicznego (chirurgia jest nieodzowną częścią leczenia chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem, jednak pomijając część chorych w stopniu IIIA nie znajduje tutaj miejsca w roli metody z wyboru – czyli najbardziej optymalnej, stosowanej w pierwszej kolejności). Doświadczenie z przeszłości przekazuje informacje o szybkim nawrocie procesu w postaci wznowy miejscowej i disseminacji u kobiet, u których leczenie rozpoczynano niegdyś od operacji. W odosobnionych przypadkach wymagających interwencji chirurgicznej z powodu krwawienia z guza, towarzyszącego zaawansowanej chorobie fetoru lub niedogodności związanych z częstymi zmianami przesiąkniętych opatrunków wykonuje się mastektomię prostą (tzw. toaletową mastektomię, pozwalającą na poprawienie jakości życia przez uniknięcie wymienionych dolegliwości).

W latach siedemdziesiątych opublikowano wyniki badań wykazujące skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej [13,16]. Wprowadzając przedoperacyjne leczenie systemowe uzyskano znaczącą poprawę wyników leczenia. Stosowanie schematów opartych na antracyklinach pozwala na zmniejszenie masy guza o 60–90% jego objętości [12]. Zalety leczenia neoadjuwantowego, to możliwość bieżącej oceny skuteczności stosowanego schematu *in vivo* i wczesne wprowadzenie terapii systemowej. Kolejną korzyść stanowi stworzenie technicznej możliwości zabiegu operacyjnego (przez uzyskanie regresji guza uniemożliwiającego uprzednio amputację piersi i zamknięcie rany i/lub zmniejszenie i uruchomienie pakietów węzłowych o ograniczonej ruchomości znajdujących się w sąsiedztwie żyły pachowej). Leczenie indukcyjne jest równie skuteczne pod względem poprawy przeżywalności, jak systemowe leczenie uzupełniające [4]. Neoadjuwantowe leczenie systemowe obejmuje podanie 3–6 cykli cytostatyków.

U chorych z dodatnią ekspresją receptorów hormonalnych chemioterapię neoadjuwantową można zastąpić hormonoterapią. Korzyść ze stosowania leków hormonalnych odnoszą zwłaszcza kobiety z obciążeniami internistycznymi, unikając w ten sposób niepożądanych działań cytostatyków (np. kardio- czy nefrotoksyczności). Jakkolwiek indukcyjne leczenie hormonalne trwa dłużej niż chemioterapia (4 do 6 miesięcy, ocena skuteczności prowadzonej terapii w postaci regresji zmian jest możliwe po około 3 miesiącach), wspomniana wcześniej korzyść przemawia za stosowaniem leczenia hormonalnego. Porównując efekty stosowania tamoksyfenu i letrozolu w leczeniu neoadjuwantowym wskazano na większe korzyści zastosowania letrozolu: większy odsetek odpowiedzi, uzyskanie odpowiedzi pomimo niższej ekspresji receptorów estrogenowych oraz zwiększenie odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia oszczędzającego po zakończeniu hormonoterapii [6].

Wskazano celowość przedoperacyjnego stosowania trastuzumabu u chorych z nadekspresją receptora Her2-neu [9].

Po uzyskaniu w efekcie leczenia systemowego regresji guza chore poddawane są operacji, po której prowadzi się leczenie uzupełniające: napromienianie i leczenie systemowe.

Leczenie operacyjne przeprowadzane u chorych, u których uzyskano regresję zmian w wyniku leczenia indukcyjnego, polega na wykonaniu mastektomii i usunięciu pachowych węzłów chłonnych (czyli amputacji piersi sposobem Patey'a, obecnie w wykonywanej w modyfikacji Auchinclossa czy Maddena, czyli bez przecinania mięśnia piersiowego mniejszego).

Zalecany wcześniej w przypadkach zaawansowanych zabieg wykonany sposobem Halsteda polegający na odjęciu piersi wraz ze skórą, mięśniami piersiowymi większym i mniejszym oraz węzłami chłonnymi pachy nie jest obecnie wykonywany. W przypadku naciekania przez guz mięśnia piersiowego większego usuwany jest zajęty fragment mięśnia. Dla chorych, u których nie uzyskano regresji guza w wyniku leczenia indukcyjnego (nawet pomimo zmienianego schematu), rozwiązaniem pozostaje wykonanie mastektomii prostej jako zabiegu paliatywnego.

Część pacjentek, u których uzyskano regresję zmian (guza i zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych pachy) jest leczona w sposób oszczędzający pierś. Chociaż ten rodzaj leczenia prowadzony jest w niektórych ośrodkach onkologicznych, wielu chirurgów preferuje wykonanie w takiej sytuacji mastektomii. Jakkolwiek dwa badania dotyczące efektów BCT po leczeniu neoadjuwantowym wskazuje na zwiększone ryzyko nawrotu miejscowego [20] oraz krótszy całkowity czas przeżycia [10], w metaanalizie badań klinicznych z randomizacją wskazano błąd doboru chorych do badań; po wyłączeniu chorych nieoperowanych po leczeniu indukcyjnym oraz pacjentek z zajętymi przez nowotwór marginesami preparatów obu grup wyniki leczenia po leczeniu indukcyjnym okazują się być zbliżone do leczenia oszczędzającego w mniej zaawansowanych przypadkach [17,8]. W jednym z pierwszych badań potwierdzających rolę BCT w opisywanej grupie jest badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center [21]. Autorzy określili kryteria pozwalające na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś: zmniejszenie rozmiarów guza resztkowego do średnicy mniejszej niż 5 cm, brak zmian wieloośrodkowych, rozległego zajęcia wewnątrzpiersiowych naczyń chłonnych i rozległych obszarów mikrozwapnień, całkowite ustąpienie obrzęku skóry. Odsetek pacjentek, które po uzyskaniu regresji kwalifikowały się do leczenia oszczędzającego określono w badaniu jako 23%. Całkowitą regresję zmian w badaniu mikroskopowym uzyskano u 16% z badanej grupy, częściową – u 86%. Singletary i wsp. [21] wyróżnili szereg cech wskazujących na zwiększone ryzyko niepowodzenia (średnica guza przekraczająca 4 cm po leczeniu indukcyjnym, obrzęk skóry, zajęcie wewnątrzsutkowych naczyń chłonnych; jako przyczynę niepowodzeń wskazano obecność przetrwałych komórek nowotworowych [ibidem]).

Czynnikiem, od którego zależy powodzenie leczenia chirurgicznego, jest wycięcie guza z odpowiednim marginesem tkanek zdrowych. Trudność oceny zasięgu choroby w obrębie miększu piersi wiąże się ze zróżnicowaną odpowiedzią guza na leczenie neoadjuwantowe w poszczególnych częściach nacieku nowotworowego. W ocenie zasięgu choroby i odróżnieniu zmian poterapeutycznych (blizny) od utkania nowotworu pomocna jest tomografia komputerowa rezonansu magnetycznego (MRI). Wobec zjawiska całkowitych odpowiedzi patologicznych niezwykle ważne jest oznaczenie lokalizacji guza za pomocą metalowego znacznika przed rozpoczęciem leczenia systemowego lub w jego trakcie. Użycie tytanowego klipsa nie powoduje w dalszym etapie diagnostyki dyskwalifikacji chorej od badania MRI. Alternatywnym sposobem oznakowania lokalizacji nacieku jest wykonanie tatuażu na skórze piersi.

Prowadzenie leczenia oszczędzającego u części chorych z zaawansowanym rakiem piersi jest odzwierciedleniem widocznej w chirurgii onkologicznej strategii „im mniej, tym lepiej” – w znaczeniu zmniejszania marginesu i tym samym wykonywania mniej okaleczających zabiegów. W powyższy trend wpisuje się koncepcja oznaczania węzła wartowniczego (SLNB – ang.

sentinel lymph node biopsy) u chorych z omawianej grupy. Jakkowiec obecność klinicznie jawnych, zweryfikowanych jako zajęte przez nowotwór w USG i badaniu cytologicznym biopsatu pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (BCI) jest przeciwwskazaniem do zabiegu, zainteresowanie budzi możliwość jego wykonania u chorych z niezmiennymi klinicznie (i radiologicznie) węzłami pachy. Ponadto warto zauważyć, że na leczenie odpowiadają regresją nie tylko komórki wchodzące w skład guza, ale także tworzące przerzuty w regionalnym dorzeczu chłonki [7]. Regresja dotyczy zwłaszcza nowotworów o ujemnej ekspresji receptorów hormonalnych i receptora Her2-neu. Jakkowiec SLNB nie jest obecnie szeroko wykonywanym zabiegiem w grupie wybranych chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem piersi, a jego zastosowanie stwarza wiele kontrowersji, dynamiczny postęp onkologii stwarza możliwość prowadzenia coraz mniej okaleczającego leczenia [5,24]. Zagadnienie SLNB wykonywanej przed lub po neoadjuwantowej chemioterapii jest w chwili pisania rozdziału oceniane w trwającym obecnie badaniu klinicznym SENTINA [15].

Rak zapalny leczony chemioterapią neoadjuwantową po uzyskaniu regresji jest leczony operacyjnie przez wykonanie mastektomii i limfadenektomii pachowej – stanowi zdecydowane przeciwwskazanie zarówno do leczenia oszczędzającego, jak i biopsji węzła wartowniczego. Z uwagi na wysoką agresywność choroby ewentualne wykonanie rekonstrukcji piersi można rozważyć w trybie odroczonym. Napromienianie jest nieodłącznym elementem terapii. Czas wolny od nawrotu choroby u chorych na raka zapalnego leczonych w sposób skojarzony sięga około 35–55% po upływie 5 lat (czas przeżycia w grupach chorych leczonych w przeszłości jedynie za pomocą metod pozwalających uzyskać kontrolę miejscową wynosił 18–24 miesiące) [14].

W przypadkach istnienia przeciwwskazań do leczenia operacyjnego lub braku zgody ze strony chorej na poddanie się zabiegowi można rozważyć napromienianie guza. Jakkolwiek radioterapia pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej u tych chorych, nie może zastąpić chirurgii u wszystkich chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem piersi. Napromienianie pozwala na zmniejszenie dyskomfortu związanego z krawieniem, czy przesączeniem często zmienianych opatrunków i fetorem – dolegliwościom towarzyszącym zaawansowanemu guzom.

Dalsze leczenie pooperacyjne jest kontynuowane w postaci napromieniania i terapii systemowej. Należy to uwzględnić rozważając wykonanie rekonstrukcji piersi. Z uwagi na niekorzystny efekt kosmetyczny u chorych po rekonstrukcji za pomocą implantu silikonowego poddanych następnie radioterapii (retrakcja torebki, zmiany skóry w polu napromienianym) należy rozważyć odroczenie zabiegu odtwórczego lub wykonanie rekonstrukcji za pomocą przeszczepu autologicznego (z tkanek pobranych z innej lokalizacji – np. płat TRAM). Efekt kosmetyczny po leczeniu uzupełniającym jest wówczas lepszy niż uzyskany za pomocą wszczepu protezy. Jakkolwiek jednoczasowe odtworzenie piersi jest bardziej korzystne dla pacjentki z uwagi na zmniejszenie urazu psychicznego (uniknięcie okaleczenia) i łatwiejsze logistycznie (wykonanie amputacji i rekonstrukcji podczas jednego zabiegu, bez konieczności ponownej hospitalizacji), przeciwko zabiegom jednoczasowym przemawia zwiększone ryzyko nawrotu miejscowego u chorych z zaawansowanymi miejscowo guzami. Ponadto powikłania w gojeniu rany w okolicy odtworzonej piersi oraz miejsca pobrania tkanek mogą stać się powodem odroczenia leczenia uzupełniającego. Z tego względu zaleca się wykonanie rekonstrukcji po zakończeniu leczenia onkologicznego. Niezbędnym elementem leczenia odtwarzającego pierś

jest wola pacjentki poddania się zabiegowi i deklaracja współpracy, tak więc do rekonstrukcji kwalifikuje się wybrana grupa chorych na zaawansowanego miejscowo raka piersi.

Pacjentki zoperowane z powodu zaawansowanego miejscowo raka piersi leczonego neo-adjuwantową chemioterapią są następnie napromieniane. Wysokie zaawansowanie procesu zwiększa ryzyko nawrotu miejscowego choroby; radioterapia pozwala na poprawę kontroli miejscowej. Obszar napromieniania obejmuje ścianę klatki piersiowej, okolicę nadobojczykową oraz obszar dołu pachowego. Po zabiegu stosowana jest chemioterapia. Stosowanie innych metod leczenia systemowego (hormonoterapii i leczenia celowanego trastuzumabem) jest określone standardem obowiązującym w przypadkach wczesnego raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Adebamowo CA, Adekunle OO. Case controlled study of the epidemiological risk factors of breast cancer in Nigeria. *Br J Surg* 1999;86:665-668.
2. Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma nad noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003;21(12):2254-9.
3. Cristofanilli M., Buzdar AU, Hortobagyi GN: Update on management on inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003,8(2): 141-8.
4. Deo SV, Bhutaani MM, Shukl NK at al. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4bN0-2M0) *J Surg Oncol* 2003;84(4):192-7.
5. Dixon JM. Role of sentinel node biopsy in patients having neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:511-13.
6. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Primary Breast Cancer: Evidence From a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3808-16.
7. Fisher B, Brown A, Mamounas E at al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
8. Fitzal F, Schrenk B et al. *Oncoplastic Breast Surgery. A guide to clinical practice.* SpringerWien-NewYork, Wien 2010.
9. Goldhirsh A, Ingle JN, Gelber RD at al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
10. van der Haage JA, van de Velde CJ et al.: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organisation for Reserch and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001,19(22):4224-37.
11. Haagensen C *Diseases of the breast.* 2nd Edition. Philadelphia: Saunders 1976: 576-84.
12. Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al. *Diseases of the breast.* 4th Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia 2010.
13. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Tashima CK et al. Multidisciplinary treatment of locally advanced (stage III) breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1978;19:361 (abst C-219).
14. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992, 10(6):1014-24.
15. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. SENTinel node biopsy before or after NeoAdjuvant systemic treatment: the German SENTINA trial. *Cancer Res* 2009;69(Suppl 2), Post. N° 1008, Presented at 32nd San Antonio Breast Cancer Conference, Dec 2009.

16. de Lena M, Zucali R, Viganotti G et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53-9.
17. Mauri D, Pavlidis N et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-94.
18. Mehra R, Burtneess B. Antibody therapy for early-stage breast cancer: trastuzumab adjuvant and neoadjuvant trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6:951-62.
19. Mohamed IE, Williams KS, Tamburrino MB et al. Understanding locally advanced breast cancer: what influences a woman's decision to delay treatment? *Prevent Med* 2005;41:399-405.
20. Rouzier R, Extra JM et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001, 19(18):3828-35.
21. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN: Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69(11):2849-52.
22. Wingo PA, Jamison PM, Young JL et al. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States) *Cancer Cause Control* 2004;15(3):321-8.
23. Taylor G, Meltzer A. Inflammatory carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1938;33:33.
24. Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):539-46.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BCI – biopsja cienkoigłowa

BCT – (ang. *breast conserving therapy*) leczenie oszczędzające pierś

DFS – (ang. *disease free survival*) czas przeżycia wolny od nawrotu choroby

OB – odczyn Biernackiego

OS – (ang. *overall survival*) całkowity czas przeżycia

PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową

SEER – ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*

SLNB – (ang. *sentinel lymph node biopsy*) – biopsja węzła chłonnego wartowniczego

TRAM – (ang. *transverse rectus abdominis myocutaneous flap*) – płat skórno-mięśniowy z mięśniem prostym brzucha

USG – badanie ultrasonograficzne

VII. Leczenie chirurgiczne: przedoperacyjna lokalizacja zmian, leczenie oszczędzające a mastektomia. Węzeł wartowniczy. Zabiegi rekonstrukcyjne

dr hab. n. med. Rafał MATKOWSKI, prof. nadzw.

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Diagnostyka raka piersi, biopsje i lokalizacja radiologiczna

Association of Breast Surgery przy *British Association of Surgical Oncology* (BASO) rekomenduje, aby rozpoznanie raka naciekającego ustalić za pomocą technik nieoperacyjnych w $\geq 90\%$ (docelowo $\geq 95\%$), a raka *in situ* w $\geq 85\%$ (docelowo $\geq 90\%$) przypadków. Nie zaleca się śródoperacyjnych badań mikroskopowych (wykonanie takiego badania dopuszcza się jedynie w skrajnie rzadkich przypadkach, po wcześniejszym jednoznacznym udokumentowaniu wskazań) [1]. Podobnie przedstawiają się zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO – <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl>) [2].

W przypadku zmian kwalifikujących się do pierwotnego leczenia chirurgicznego ostateczne rozpoznanie raka piersi stawia się przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o badanie mikroskopowe materiału tkankowego uzyskanego za pomocą biopsji gruboigłowej (np. TRUCUT) lub mammotomicznej. Cięża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do biopsji guza piersi. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) opiera się na analizie materiału cytologicznego, pozwala na określenie obecności komórek raka lub atypowych, w ograniczonym stopniu pozwala ocenić obecność ekspresji receptorów steroidowych i – w jeszcze mniejszym stopniu – nadekspresji HER2. Nie umożliwia jednak jednoznacznej oceny obecności nacieku nowotworowego. Zmiany, w których histopatologiczne układy architektoniczne mają znaczenie różnicujące, nie mogą być rozpoznane za pomocą BAC, nie można bowiem odróżnić [3]:

- atypowych rozrostów wewnątrzprzewodowych od raka *in situ*,
- raka *in situ* od raka naciekającego,

- części przypadków wysoko zróżnicowanego raka naciekającego od zmiany łagodnej,
- zmian popromiennych od wznowy,
- przerzutu od zmiany pierwotnej,
- raka metaplastycznego od mięsaka,
- nie można też ustalić stopnia złośliwości guza liściastego.

Powyższymi ograniczeniami nie jest obciążona biopsja gruboigłowa i jej odmiany (m.in. TRUCUT, mammotomiczna wspomagana podciśnieniem), zapewnia bowiem materiał tkankowy umożliwiający ocenę architektоники guza, stanu receptorów steroidowych i HER2, a także wykonanie dodatkowych barwień immunohistochemicznych lub badań molekularnych. Ze względu na heterogeniczność guza widoczną w badaniach dużych skrawków parafinowych (lub przekrojów całego preparatu [4]) biopłaty mogą pochodzić z fragmentu zmiany nowotworowej, który nie jest najbardziej reprezentatywny dla całego nowotworu. Może to skutkować niewłaściwą lub niepełną oceną niektórych parametrów, np. stopnia złośliwości histologicznej i typu histologicznego guza. Należy zatem dążyć do uzyskania rozpoznania za pomocą biopsji gruboigłowej i pobierać reprezentatywny materiał – o ile to możliwe – z kilku miejsc w obrębie guza. Biopsja cienkoigłowa jest odpowiednim narzędziem do oceny stanu węzłów chłonnych, weryfikacji obecności wznowy oraz do diagnostyki guzów, które w badaniach radiologicznych i klinicznie mają cechy zmian łagodnych [5,6].

Jeżeli zmiany nie są wyczuwalne palpacyjnie, biopsje igłowe wykonuje się pod kontrolą mammografii lub ultrasonografii, natomiast chirurgiczne – po lokalizacji i oznakowaniu podejrzanych zmian („kotwiczka”, barwnik). Weryfikację skupisk mikrozwapnień należy wykonać pod kontrolą mammografii stereotaktycznej. Jeśli mamy do czynienia z rozległym obszarem mikrozwapnień, które budzą podejrzenie raka, zalecane jest chirurgiczne usunięcie całego podejrzanego obszaru po uprzednim oznaczeniu jego marginesów kotwiczkami (*bracketing*) [7] pod kontrolą mammografii stereotaktycznej. Po wykonaniu biopsji (zwłaszcza mammotomicznej – wspomaganej podciśnieniem) małych guzów (wykrywanych coraz częściej w przesiewowej mammografii) może dojść do sytuacji, w której zmiana zostanie usunięta w całości lub odnalezienie i lokalizacja przedoperacyjna śladowej zmiany resztkowej będzie niemożliwa. Dlatego w trakcie biopsji, po pobraniu materiału tkankowego, łożę po guzie powinno się oznaczyć znacznikiem widocznym w USG lub w badaniu mammograficznym (np. znacznikiem kolagenowym widocznym w USG lub metalowym klipsem widocznym radiologicznie). Postępowanie takie zapewnia precyzyjną identyfikację fragmentu gruczołu piersiowego zakwalifikowanego do resekcji przed ostatecznym leczeniem chirurgicznym. Należy zapewnić patologowi dostęp do opisów i obrazów badań radiologicznych w celu właściwej identyfikacji łoży po guzie lub zmiany resztkowej po chemioterapii [8].

Wynik biopsji stojący w sprzeczności z klinicznym podejrzeniem raka, mała ilość, zła jakość lub brak materiału tkankowego są wskazaniem do jej powtórnego wykonania. W razie dalszych wątpliwości lub braku możliwości wykonania biopsji igłowej guz usuwa się i wykonuje histopatologiczne badanie skrawków parafinowych. Wskazania do badania śródoperacyjnego skrawków mrożonych są obecnie bardzo ograniczone, gdyż nie zapewnia ono uzyskania pełnej informacji o czynnikach prognostycznych i predykcyjnych (ER, PR, HER2, CK) ani nie daje możliwości dokonania pełnej charakterystyki morfologicznej guza. Ponadto w trakcie wykonywania badania mrożeniowego zniszczeniu może ulec część preparatu, co przy małych guzach może spowodować nieodwracalną utratę materiału tkankowego.

We wszystkich przypadkach raka naciekającego zakwalifikowanych do leczenia oszczędzającego i wymagających radiologicznej lokalizacji zmiany należy wykonywać śródoperacyjne zdjęcie radiologiczne w celu potwierdzenia obecności guza w materiale pooperacyjnym, a następnie przekazać je patologowi wraz z preparatem. Preparat operacyjny należy oznaczyć tak, aby umożliwić patologowi jego orientację względem otaczających struktur anatomicznych i precyzyjnie zidentyfikować granicę łoży, w której stwierdza się obecność lub brak komórek raka w marginesie cięcia chirurgicznego. Zaleca się wybarwienie tuszem wszystkich marginesów preparatu. Łożę po wycięciu guza należy oznaczyć (użyć metalowych klipsów, oznaczając każdą ze ścian łoży parą klipsów [9]) w celu ułatwienia uzupełniającej radioterapii.

Nie ma obecnie jednoznacznych danych na temat planowania właściwej szerokości marginesów operacyjnych, gdyż ich minimalny rozmiar zależy od wielu czynników charakteryzujących agresywność biologiczną guza oraz od zastosowanego leczenia uzupełniającego – każdy przypadek powinien być analizowany pod tym kątem indywidualnie [10,11,12]. Sugeruje się uznanie marginesu za właściwy, gdy w zabarwionych tuszem tkankach z granic cięcia nie stwierdza się nacieku raka inwazyjnego i gdy margines cięcia wynosi minimum 2 mm od komponenty przedinwazyjnej guza (DCIS w 40% charakteryzuje się wzrostem nieciągłym, lecz w 85% odległości pomiędzy ogniskami są mniejsze niż 5 mm) [10].

Mastektomia a leczenie oszczędzające

U chorych na wczesnego inwazyjnego raka piersi stosuje się dwie metody leczenia operacyjnego [13,14]:

- klasyczną, polegającą na amputacji gruczołu piersiowego wraz z układem chłonnym pachy (zmodyfikowana radykalna mastektomia sposobem Maddena w modyfikacji Auchinclossa,
- leczenie oszczędzające (*breast-conserving therapy* – BCT), polegające na wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek, wycięciu układu chłonnego pachy (limfadenektomia pachowa) oraz napromienianiu sutka z dodatkową dawką (*boost*) na łożę guza (co zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego o 70%).

Obie metody nie różnią się istotnie pod względem wyników leczenia onkologicznego (całkowite przeżycia odległe) i poziomu lęku przed nawrotem nowotworu. Jednak BCT zapewnia lepszy efekt kosmetyczny i – co jest z tym związane – większy komfort pacjentek w aspektach psychologicznym i społecznym. U chorych po amputacji sutka częściej występują trwałe powikłania odległe [15]. Odsetek nawrotów miejscowych po leczeniu obiema metodami nie przekracza 5% (docelowo <3%) w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia oraz <10% w ciągu 10 lat (w specjalistycznych ośrodkach nawet 5%) [1].

Biopsja węzła wartowniczego a limfadenektomia pachowa

W związku z uciążliwymi powikłaniami po limfadenektomii pachowej coraz częściej w praktyce klinicznej stosuje się biopsję węzła wartowniczego (SLNB – *sentinel lymph node biopsy*) – najbardziej prawdopodobnego miejsca przerzutu raka piersi w obrębie regionalnego spływu chłonki. Koncepcja biopsji oparta jest na hipotezie zakładającej, że poszczególne rejony ciała cechują się drenażem chłonki do ściśle określonego węzła chłonnego najbliższego spływu (pojedynczego, dwóch lub wię-

cej) – zwanego węzłem wartowniczym. Procedura polega na identyfikacji węzła wartowniczego przy jednoczesnym użyciu dwóch znaczników: barwnika i radioaktywnego koloidu, wstrzykniętych w sąsiedztwie guza pierwotnego. Chirurg po okresie próbnym (≥ 30 operacji) jest w stanie z prawdopodobieństwem ponad 90% dokonać identyfikacji węzła wartowniczego, a odsetek wyników fałszywie ujemnych powinien być mniejszy niż 10%. W trakcie procedury pobiera się od jednego do czterech węzłów chłonnych, w których stwierdza się gromadzenie użytych radioaktywnych lub barwnych znaczników. Usunięcie do 4 węzłów umożliwia identyfikację 99% chorych ze zmianami w węzłach, natomiast pobieranie większej ich ilości tylko nieznacznie poprawia czułość badania zwiększając ryzyko powikłań [16,17]. Nie ulega wątpliwości, że biopsja węzłów wartowniczych mniej obciąża chore (mniejszy odsetek dolegliwości, obrzęku, ubytków czucia, zakażeń, niższy poziom lęku i lepsza jakość życia) w porównaniu z limfadenektomią pachową [18,19]. Jest też procedurą bezpieczną i w praktyce przeciwwskazania do jej wykonania są bardzo rzadkie (tabela 7.1) [20].

Tabela 7.1. Wskazania i przeciwwskazania do biopsji węzła wartowniczego (wg ASCO [21], zmodyfikowane wg piśmiennictwa zawartego w opisie)

Akceptowalny SLNB	Nie zaleca się SLNB
T1, T2, T3	T4
Guzy wieloogniskowe	Rak zapalny
DCIS powyżej 5 cm	LCIS DCIS poniżej 5 cm – w zależności od ryzyka mikroinwazji
cN0	Podejrzane klinicznie węzły chłonne (można kwalifikować do SLNB po uprzedniej biopsji igłowej podejrzanych klinicznie węzłów chłonnych pod kontrolą USG, bowiem w 23–53% przypadków nie ma w nich przerzutów [22])
Zaawansowany wiek	
Otyłość	
Rak piersi u mężczyzny	Ciąża (przeciwwskazanie względne, donosi się o możliwości bezpiecznego stosowania radionuklidu z uwagi na minimalną dawkę promieniowania, [23,24] rzadziej stosuje się znaczniki barwne z powodu braku danych na temat ich wpływ na płód)
Stan po biopsji chirurgicznej piersi	Stan po rekonstrukcji i pomniejszającej lub powiększającej operacji piersi (przeciwwskazanie względne [25,26])
	Stan po operacji w zakresie dołu pachowego (przeciwwskazanie względne, bowiem powtórne SLNB umożliwia identyfikację od 55 do 97% [27] węzłów wartowniczych)
Przed leczeniem systemowym	Po leczeniu systemowym (przeciwwskazanie względne biorąc pod uwagę dane z MD Anderson Cancer Center: zaledwie 12% wyników fałszywie ujemnych i 10% niepowodzeń w identyfikacji SLN [28] po leczeniu systemowym przedoperacyjnym)

Skojarzone stosowanie barwnika i izotopu zwiększa skuteczność biopsji węzła wartowniczego [29]. W badaniu ALMANAC (w którym stosowano technikę skojarzoną) 90,9% SLN+ wykazywało obecność barwnika, 89,1% – izotopu a 93,5% węzłów – obu lub jednego

ze znaczników. Niepowodzenie lokalizacji węzła wartowniczego związane było w sposób statystycznie istotny z otyłością, lokalizacją guza inną niż w kwadrancie górnym – zewnętrznym i niewidocznością SLN w przedoperacyjnej limfoscyntygrafii. Fałszywie ujemne wyniki SLNB częściej, bo aż w 9,6%, obserwowano w przypadku guzów G3 oraz gdy pobrano tylko jeden węzeł chłonny (10,1%). W przypadku pobrania trzech lub więcej węzłów wartowniczych wykazano zaledwie 1,1% wyników fałszywie ujemnych. Wraz ze zwiększającym się doświadczeniem zespołu chirurgicznego odsetek zidentyfikowanych węzłów wartowniczych przy użyciu izotopu wzrósł z 86% do 94% (po pierwszych 500 procedurach) i do 98% (po 2000 procedurach), a korzyści związane z dodatkowym stosowaniem barwnika stały się marginalne i sięgały zaledwie 2% [30].

Znacznik można wstrzykiwać wokół guza, śródskórnym, podskórnym bezpośrednio nad ogniskiem nowotworu lub nieco powyżej blizny. Najpowszechniej stosowane jest podanie znacznika podotoczkowo lub podbrodawkowo w segmencie, w którym znajduje się guz [31]. Technika ta pozwala na użycie mniejszych objętości znaczników i zwiększa szanse na identyfikację „gorącego radiologicznie” węzła wartowniczego w przypadku guzów zlokalizowanych wysoko w obrębie ogona Spence’a (nakładanie się SLN z miejscem podania izotopu). Ponadto odpływ chłonki ze skóry jest około 5-krotnie większy niż z tkanki gruczołowej piersi, dzięki czemu podanie znacznika barwnego na 10–15 minut przed zabiegiem i delikatny masaż miejsc a wkłucia jest postępowaniem optymalnym.

Badanie limfoscyntygraficzne wykazuje odpływ chłonki do węzłów przymostkowych u około 9% chorych, najczęściej w przypadku guzów zlokalizowanych w kwadrancie dolnym wewnętrznym.¹⁶ Pomimo dowodów na obecność węzła wartowniczego wśród węzłów zlokalizowanych wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej nie zaleca się ich usuwania ani wykonywania biopsji. Nie wykazano bowiem korzyści wynikających z oceny węzłów chłonnych zlokalizowanych poza dołem pachowym. W związku z powyższym (oraz celem ograniczenia kosztów, niedogodności dla pacjenta i czasu trwania przygotowań do procedury) niektóre bardziej doświadczone zespoły zrezygnowały z rutynowego wykonywania limfoscyntygrafii szerokopoolową gammakamerą i ograniczają się do śródoperacyjnej oceny dołu pachowego i identyfikacji SLN gammakamerą ręczną. Limfoscyntygrafia szerokopoolową gammakamerą może być przydatna u pacjentek po uprzedniej operacji w obrębie piersi (BCT, biopsja, procedury onkoplastyczne) lub dołu pachowego (SLNB, ALND, próbkowanie, biopsja) ponieważ spływ chłonny w takich przypadkach może być trudny do przewidzenia (30% węzłów chłonnych wartowniczych poza dołem pachowym po BCT w stosunku do 6% podczas pierwotnej SLNB, $p < 0.0001$) [32].

Śródoperacyjna ocena skrawków mrożonych z węzła wartowniczego wykazuje czułość 76%, cytologia odciskowa – 62% a swoistość wykonywanej śródoperacyjnie procedury wynosi 99%. Czasochłonność i ograniczona czułość metody skłaniają raczej do oceny węzła wartowniczego w skrawkach parafinowych. Część ośrodków posługuje się śródoperacyjnym badaniem PCR w czasie rzeczywistym w homogenizowanej tkance (np. za pomocą *GeneSearch BLM Assay*), które opiera się o ilościowy pomiar ekspresji mamoglobiny i cytokeratyny 19. Test ustawiony jest z czułością pozwalającą na wykrycie przerzutów większych niż 0,2 mm. Badanie przeprowadza technik (nie wymaga angażowania patologa), jego czułość wynosi 87,6% – 88,9%, natomiast swoistość od 94,2% do 93,5% [33,34].

Biopsja węzła wartowniczego jest uzasadniona u chorych bez klinicznych cech przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. W związku z tym we wszystkich przypadkach raka naciekającego zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego należy wykonać badanie ultrasonograficzne dołu pachowego i – w razie konieczności – biopsję aspiracyjną cienkoigłową lub gruboigłową podejrzanych węzłów chłonnych. W przypadku przedoperacyjnego rozpoznania przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy odstąpić od SLNB i usunąć układ chłonny dołu pachowego. Wprawdzie czułość badania USG skojarzonego z biopsją cienko- lub gruboigłową wynosi 21–54%, to jednak umożliwia ono wyodrębnienie grupy chorych (ok. 8%) [35] ze zmianami w niepodejrzanych klinicznie węzłach chłonnych, u których można uniknąć SLNB kwalifikując chore od razu do ALND [36].

Po wykonaniu biopsji węzła wartowniczego od wycięcia układu chłonnego pachy można odstąpić:

- u chorych bez przerzutów w węźle wartowniczym (SLN-) w badaniu histopatologicznym,
- w razie obecności mikroprzerzutów (MIC, N1mi) lub tak zwanych izolowanych komórek nowotworowych [ITC, N0(i+)] w węźle wartowniczym [37,38].

Przedstawiono jednak inne doniesienia wskazujące, że zaniechanie limfadenektomii u chorych z obecnością mikroprzerzutów w wartowniczym węźle chłonnym i izolowanych komórek raka w tym węźle znacząco pogarsza rokowanie [39]. Badanie to wykazało, że dodatkowe węzły chłonne z przerzutami wykazano u 15,5% chorych N1mi i u 9,3% chorych z N0(i+). W związku z powyższym, również i w tej grupie chorych część autorów sugeruje, aby rozważyć wykonanie ALND [40]. W innym badaniu żadna z pacjentek z ITC w węźle wartowniczym nie miała zmian w pozostałych węzłach chłonnych uzyskanych w wyniku ALND w przeciwieństwie do 27% chorych z MIC w węzłach chłonnych pobranych w trakcie limfadenektomii pachowej. Po 4,9 letniej obserwacji nawroty odległe stwierdzono u 6% chorych z ujemnym węzłem wartowniczym, 8% chorych z ITC, 14% z MIC i 21% z SLN+. Obserwacje te sugerują możliwość odstąpienia od ALND w przypadku chorych z ITC w węźle wartowniczym [41]. Postępowanie takie jest tym bardziej uzasadnione, jako że ryzyko wystąpienia nawrotu regionalnego u pacjentów z ITC nie zakwalifikowanych do ALND jest podobne do obserwowanego u chorych bez przerzutów do węzła wartowniczego [42]. W meta-analizie poświęconej temu problemowi odsetek pacjentów z przerzutami do nie-wartowniczych węzłów chłonnych (NSLN – *non-sentinel lymph node*) w przypadku obecności ITC oszacowano na 12,3% (podczas gdy odsetek ten dla pacjentów z MIC oszacowano na ok. 20%) [43].

W przypadku stwierdzenia przerzutów w wartowniczym węźle chłonnym prawdopodobieństwo obecności przerzutów w innych węzłach chłonnych pachy wynosi 40–60%. U połowy pacjentek węzeł wartowniczy jest jedynym miejscem w dole pachowym, w którym istnieją przerzuty. W takim przypadku SLNB jest zabiegiem zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Wykonanie limfadenektomii pachowej u połowy chorych z SLN+ nie przyniesie spodziewanych korzyści onkologicznych, a wpłynie niekorzystnie na jakość życia pacjentek. Rodzi się zatem pytanie, czy istnieje konieczność wykonania ALND u wszystkich chorych z „dodatnim węzłem wartowniczym”. Do oceny ryzyka wystąpienia przerzutów do pozostałych po SLNB węzłów chłonnych pachy (tzw. nie-wartowniczych – NSLN) opracowano liczne nomogramy i kalkulatory. Jednymi z częściej używanych są nomogramy opracowane w: *Stanford University School of Medicine* [44] (<http://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-cal>

culator), *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [45] (<http://www.mskcc.org/mskcc/html/15938.cfm>) i innych ośrodkach (np.: *M.D. Anderson Cancer Center scoring system*, *Hôpital Tenon (Paris) scoring system*) [46,47,48].

Część ośrodków odstąpiła od rutynowego wykonywania limfadenektomii w przypadku „dodatniego” węzła wartowniczego posiłkując się przy podejmowaniu decyzji powyższymi kalkulatorami ryzyka. Jest to nadal postępowanie niestandardowe.

Kolejnym krokiem w kierunku zmniejszenia liczby powikłań po procedurach chirurgicznych (SLNB i ALND) w obrębie układu chłonnego pachy jest znakowanie odpływu wstecznego z pachy (ARM – *axillary reverse mapping*). Procedura ta umożliwia identyfikację i zaoszczędzenie naczyń i węzłów chłonnych, którymi spływa chłonka z ramienia od tych z dorzecza drenującego gruczoł piersiowy, zmniejszając znacząco ryzyko wystąpienia obrzęku chłonnego kończyny górnej. SLNB wiąże się niestety z 1–13% (średnio 7% – różnice wynikają z innych definicji obrzęku oraz z techniki wykonywania biopsji) ryzykiem wystąpienia obrzęku chłonnego kończyny górnej [49,50,51,52,53,54,19]. Zabieg polega na podaniu barwnika (od 1 do 5 ml na około 30 minut przed zabiegiem) pod- lub śródskórnie w kończynę górną (dłoń, przysiódkowa powierzchnia ramienia), który wybarwia drenującą kończynę naczynia chłonne. W przypadku wykonywania procedury biopsji węzła wartowniczego węzeł ten identyfikuje się podając chorej jedynie izotop (poszukuje się i usuwa „gorące” węzły). W trakcie wykonywania zarówno ALND jak i SLNB należy zaoszczędzić wybarwione barwnym barwnikiem naczynia i węzły chłonne, które mapują drogi chłonne odpowiedzialne za odpływ chłonki z kończyny górnej. W badaniu z *Rockefeller Cancer Institute* opartym na najliczniejszej jak dotychczas grupie 220 pacjentek wykonywano jednocześnie SLNB i ARM. Wykazano, że naczynia chłonne kończyny górnej w 40,6% przypadków znajdowały się w bezpośrednim sąsiedztwie węzła wartowniczego, w 5,6% nakładały się na węzeł wartowniczy, lecz były od niego oddzielone i u 2,8% operowanych stwierdzono wspólne naczynia limfatyczne dla kończyny górnej i dla piersi [55]. U piętnastu pacjentek węzły ARM zostały usunięte i nie stwierdzono w nich przerzutów nawet w przypadku obecności przerzutów w innych węzłach chłonnych pachy, a u 13% spośród nich rozwinął się obrzęk chłonny w ciągu 6 miesięcznej obserwacji. Natomiast w grupie pacjentek z zachowanymi drogami limfatycznymi ARM nie zaobserwowano obrzęku chłonnego kończyny górnej. W dwóch innych badaniach również nie wykazano przerzutów w węzłach ARM [56,57], jak również nie obserwowano obrzęku chłonnego wśród chorych, u których zaoszczędzono ARM [56] lub wykonano zespolenie chłonno-żylne po ich usunięciu [57]. W mniejszym badaniu [58] u pacjentów poddanych ALND wykazano obecność przerzutów w węzłach ARM u 14% chorych – wszyscy z maszynowymi przerzutami do węzłów chłonnych pachy (pN3a czyli N+>9) – co sugeruje, że pacjentki z zaawansowaną chorobą w obrębie dołu pachowego nie powinny być kwalifikowane do tej procedury.

Barwniki stosowane w powyższych procedurach, to: błękit izosulfanu (Lymphazurin), błękit metylenowy (chlorek dimetyloaminofenotiazoniowy) i błękit patentowy V. Nie przeprowadzono badania porównującego powyższe barwniki, jednak przegląd piśmiennictwa wskazuje, że w przypadku błękitu metylenowego (który wprowadzie najsłabiej wybarwia węzły i drogi chłonne) nie wykazano dotychczas poważnych reakcji alergicznych po jego podaniu. Poważne reakcje alergiczne (m.in. anafilaktyczne) występują u 1,6% chorych po zastosowaniu błękitu izosulfanu i w 0,5% przypadków po użyciu błękitu patentowego V [59,60,61].

Chirurgia odtwórcza piersi

Leczenie oszczędzające (BCT) w dużym odsetku przypadków powoduje zniekształcenia wymagające korekcy chirurgicznej lub nawet mastektomii [62]. Uzupełniająca BCT radioterapia pozostawionej części gruczołu piersiowego również ma niekorzystny wpływ na estetyczny efekt odległy [63]. W Europie ok. 60%, a w USA ok. 40% pacjentek poddawanych jest mastektomii. Wraz z rozpowszechnieniem się stosowania NMR w diagnostyce przedoperacyjnej i coraz częstszym rozpoznawaniem nowotworów wieloogniskowych i wielośrodkowych odsetek amputacji piersi w ostatnich latach ulega wzrostowi, pomimo że nie powoduje to poprawy wyników odległych [64,65,66].

Część pacjentek decyduje się na chirurgiczną rekonstrukcję utraconej piersi. Przedmiotem kontrowersji jest optymalny czas wykonania rekonstrukcji. Z jednej strony rekonstrukcja natychmiastowa może wpływać na zmniejszenie stresu związanego z utratą piersi i ogranicza liczbę zabiegów operacyjnych. Z drugiej strony jednak:

- w przypadku nieradykalności zabiegu onkologicznego konieczne jest przeprowadzenie re-resekcji,
- uzupełniająca radioterapia może wpłynąć niekorzystnie na ostateczny wynik kosmetyczny (zakażenie implantu, obkurczenie torebki łącznotkankowej, przykurcz płata użytego do rekonstrukcji) – należy podkreślić, że obecność implantu nie jest przeciwwskazaniem do radioterapii i nie ma konieczności usuwania go na czas napromieniania,
- powikłania gojenia mogą przyczynić się do przesunięcia poza optymalny okres czasu rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,
- wykazano, że natychmiastowa rekonstrukcja nie ma wpływu na zmniejszenie poziomu niepokoju, objawów depresyjnych i poprawę jakości życia w stosunku do rekonstrukcji odroczonej [67].

Większość autorów sugeruje odroczenie rekonstrukcji u pacjentek, u których planowane jest intensywne pooperacyjne onkologiczne leczenie uzupełniające.

Metody rekonstrukcji piersi

1. Ekspandery i implanty

Rutynową metodą w wielu ośrodkach onkologicznych jest zastosowanie rozprężenia tkanek wszczepionym i sukcesywnie dopełnianym ekspanderem. Po zakończeniu rozprężania wyniosłość odtwarzanej piersi uzyskuje się poprzez pozostawienie w rozciągniętych tkankach ekspandero-protezy (pozwala to na wykonanie rekonstrukcji podczas jednego zabiegu) lub wszczepienie dobranej wielkością protezy silikonowej. W części przypadków dodatkowo zabieg uzupełnia się o plastykę płatem mięśniowo-powięziowym lub skórno-mięśniowym. Procedury te w części przypadków wymagają plastyki pomniejszającej lub korygującej kształt zdrowej piersi.

2. Uszypułowane i wolne płaty skórno-mięśniowo-powięziowe (i ich odmiany)

Alternatywną metodą jest rekonstrukcja z użyciem tkanek własnych pacjentki (obszernych wysp zbudowanych z mięśni, tkanki podskórnej i skóry lub zawierających tylko wybrane tkanki) przenoszonych w bliznę po mastektomii z miejsc odległych. Najczęściej używane są płaty zawierające mięsień najszerzy grzbietu, mięsień prosty brzucha lub mięsień pośladkowy. Właściwie dobrane ćwiczenia zabezpieczają przeniesione mięśnie przed atrofią. Piersz odtworzona z tkanek autologicznych jest naturalna w dotyku i pozwala dowolnie zaprojektować i modelować kształt, rozmiar i projekcję piersi. Uzyskane rezultaty estetyczne są niemal niemożliwe do uzyskania przy użyciu protez.

W przeciwieństwie do piersi odtworzonych przy użyciu protez, w przypadku których efekt odległy jest coraz gorszy wraz z wytwarzaniem się torebki włóknistej (zmuszającej w części przypadków do wymiany lub trwałego usunięcia protezy) i stopniowej zmiany kształtu (objętości i ptozy) przeciwległej piersi, estetyczne efekty odległe po metodach z użyciem tkanek autologicznych są coraz korzystniejsze (blizny mniej widoczne, kształt i rozmiar piersi bardziej naturalny i ulegający przemianom podobnym do zdrowej piersi). Są to jednak metody bardziej pracochłonne i wymagające silniejszej motywacji chorej. Należy się również liczyć z uciążliwymi powikłaniami pooperacyjnymi: częściową lub całkowitą martwicą, krwakiem lub powstaniem zbiornika płynu surowiczego, osłabieniem ściany brzucha i powstawaniem przepuklin (w przypadku płatów opartych na mięśniu prostym brzucha), czy blizną na plecach (w przypadku płata opartego na mięśniu najszerszym grzbietu).

Płat oparty na mięśniu najszerszym grzbietu (LD) [68,69] jest stosowany zarówno do rekonstrukcji, jak i do operacji ratunkowych w przypadku martwicy skóry po zabiegach podskórnej mastektomii z wtórnym odsłonięciem wszczepionej protezy. Możliwe jest pobranie różnej objętości tkanek: od części mięśnia „mini-płat” aż do „rozszerzonego” płata zawierającego cały mięsień, przylegającą tkankę tłuszczową wraz z wyspą skórną. Użycie uszypułowanego płata LD wiąże się ze stosunkowo niewielkim ryzykiem martwicy płata i innych wczesnych powikłań ponadto nie jest tak czasochłonne, jak wytworzenie innych płatów (zwłaszcza wolnych). Uszypułowany płat LD może być bezpiecznie stosowany w większości oddziałów chirurgicznych i ginekologicznych zajmujących się leczeniem raka piersi.

Płat oparty na mięśniu prostym brzucha może obejmować wyspę skórną usytuowaną podłużnie (VRAM) [70] lub poprzecznie (TRAM) [71]. Zaoszczędzenie bocznej i przyśrodkowej części mięśnia prostego brzucha i pobranie jedynie jego środkowego fragmentu zawierającego głęboką tętnicę nadbrzuszną i naczynia żyłne zmniejsza stopień osłabienia przedniej ściany jamy brzusznej, jednak wiąże się z większym odsetkiem zaburzeń ukrwienia i unerwienia pobranego płata.

Oba powyższe płaty mogą mieć charakter wolny lub uszypułowany. Wolny płat pośladowy [72] zawiera mięsień pośladowy większy i zapewnia uzyskanie dużej objętości tkanek do rekonstrukcji piersi, niesie jednak ryzyko uszkodzenia nerwu kulszowego. Aby ograniczyć ryzyko powikłań w miejscu dawczym (np. związane z osłabieniem ściany jamy brzusznej) opracowano płaty oparte na naczyniach przeszywających (perforatorach) tętnic głębokiej i powierzchownej nadbrzuszałnej dolnej (DIEP), tętnicy pośladowej górnej (S-GAP) i dolnej (I-GAP) oraz bardzo trudny technicznie do wykonania płat oparty na powierzchownej tętnicy nadbrzuszałnej dolnej (SIEA) leżącej powierzchownie od otoczki mięśnia prostego brzucha.

Odtworzenie kompleksu brodawka-otoczek (NAC) jest ostatnim etapem większości zabiegów rekonstrukcyjnych [73]. Otworzenie NAC wykonuje się przy użyciu płatów, przeszczepów, lub za pomocą tatuażu. Wytworzona brodawka ma skłonność do spłaszczania się i czasami wymaga zabiegów korygujących.

3. Mastektomia oszczędzająca skórę

Jest metodą stosowaną w przypadku: profilaktycznego usunięcia gruczołu piersiowego (np. w przypadku nosicielstwa mutacji BRCA1 i BRCA2), raka przewodowego *in situ* oraz wczesnego raka inwazyjnego piersi. Należy pamiętać, że skóra jest najczęstszą lokalizacją nawrotów miejscowych. Zachowanie skóry piersi i kompleksu brodawka-otoczki bardzo poprawia wynik kosmetyczny operacji odtwórczych (w porównaniu z metodami posługującymi

się rozprężaniem tkanek), a obserwowany odsetek nawrotów przy odpowiedniej kwalifikacji chorych jest niewysoki (2% po 45 miesiącach obserwacji [74], 5,6% po 9,8 latach obserwacji [75] oraz brak nawrotów DCIS po 9,8 latach obserwacji [75]). Gruczoł piersiowy odtwarza się zastępując usuniętą tkankę gruczołową implantami lub/i tkankami własnymi pacjenta.

Techniki onkoplastyczne

Wycięcie guza sutka z szerokim marginesem zdrowych tkanek często prowadzi do znacznego jego zniekształcenia. Próby ograniczenia zasięgu resekcji w celu poprawy efektu kosmetycznego BCT często kończą się koniecznością re-resekcji lub mastektomii z powodu nieodpowiednich marginesów. Połączenie technik chirurgii onkologicznej z technikami chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej pozwala na remodelowanie sutka i uzyskania prawidłowego kształtu, optymalnego marginesu wycięcia oraz wysokiego odsetka wyleczeń [76,77,78,79]. Zabiegi onkoplastyczne (OPS – *oncoplastic surgery*) polegają na wycięciu „pełnej grubości” (od tkanki podskórnej do powięzi) tkanek gruczołu piersiowego i następnie na przesunięciu uszypułowanych płatów z pozostałych części mięszu. Cięcia skóry często nie przebiegają w liniach Langer’a ani Kraissla lecz są zaplanowane w taki sposób, aby umożliwić przesunięcie płata skórno-gruczołowego. Procedury te często uzupełniane są o plastykę przeciwną piersi w celu zachowania symetrii. Podczas klasycznego szerokiego wycięcia guza będącego podstawą BCT średnia masa preparatu zapewniająca korzystny efekt kosmetyczny wynosi 20–40 g (maksymalnie do 80 g w piersi średniej wielkości). Większe resekcje nie uzupełnione o techniki onkoplastyczne prowadzą do złego efektu kosmetycznego i wymagają operacji naprawczych. Zastosowanie onkoplastycznych technik umożliwia wykonanie resekcji mięszu o wadze powyżej 200 g (aż do 50% objętości gruczołu przy użyciu bardziej zaawansowanych technik) z bardzo dobrym kosmetycznym efektem odległym.

Podstawowe zasady najprostszych technik (tzw. OPS typu I) umożliwiających wycięcie do 20% masy gruczołu to:

- szerokie cięcie skórne umożliwiające staranne wycięcie,
- odpreparowanie skóry od gruczołu (od 1/3 do nawet 3/4 powierzchni oraz gruczołu od powięzi mięśnia piersiowego w celu mobilizacji płatów gruczołowych,
- odpreparowanie kompleksu otoczka-brodawka (NAC – *nipple-areola complex*) i deepitelializacja otaczającej skóry umożliwiające centralizację kompleksu po szerokim wycięciu gruczołu,
- wycięcie „pełnej grubości” (od tkanki podskórnej do powięzi – co jednocześnie zabezpiecza dwa onkologiczne marginesy) i dopasowanie pełnej grubości płatów pozostałego mięszu piersi.

W przypadku gruczołu o przeważającym utkaniu tłuszczowym oraz u kobiet palących tytoń należy unikać odpreparowywania gruczołu od powięzi i od skóry równocześnie, gdyż istnieje ryzyko martwicy tłuszczowej. Należy wówczas wykorzystać bardziej zaawansowane techniki (tzw. OPS II) nie wymagające szerokiego odpreparowania skóry, a jedynie oddzielenia gruczołu od powięzi i bazujące na przesunięciu płatów gruczołowo-skórnych. W przypadku lokalizacji linii cięcia nad guzem w przypadku OPS I należy starać się prowadzić je wzdłuż linii Kraissla, okołotoczko lub skorzystać z techniki zaokrąglonego równoległoboku [80]. Wycięcie tkanki gruczołowej najczęściej polega na wrzecionowatej resekcji zorientowanej w osi długiej w kierunku otoczki. Postępowanie takie zapewnia uzyskanie ujemnego marginesu w większości przypadków wzrostu

raka rozciągającego się segmentalnie [81,82] a ubytek gruczołowy takiego kształtu jest łatwiejszy do zaopatrzenia. Należy unikać pozostawiania przestrzeni, w której mógłby uformować się krwiak lub rzekoma torbiel chłonna (*seroma*). Prowadzi to do zaciągnięcia skóry i otoczki w miarę organizacji i wchłaniania się wysięku lub krwiaka. Najgorsze wrażenie estetyczne pozostawia zaciągnięty lub nienaturalnie przemieszczony kompleks otoczki i brodawki. Dlatego często wykonuje się przemieszczenie kompleksu NAC poprzez deepitelializację fragmentu skóry w kształcie rogalika bezpośrednio otaczającego kompleks NAC o szerokości nawet do 6 cm. Unaczynienie brodawki i otoczki po oddzieleniu od gruczołu pochodzi z otaczającej zdeepitelializowanej skóry. Przy odpreparowywaniu NAC należy zachować warstwę tkanki gruczołowej grubości 5–10 mm, co zapobiega zastojowi żylnemu i martwicy. Niestety, manewr ten wiąże się z zaburzeniami czucia w obrębie brodawki.

Usunięcie 20–50% objętości gruczołu i jednocześnie uzyskanie bardzo korzystnego efektu kosmetycznego wymaga zastosowania technik onkoplastycznych o wyższym stopniu trudności (OPS II). Wycięcie tak dużych objętości powoduje powstanie mniejszej, okrągłej i wyżej umieszczonej (ale estetycznej) piersi, co zazwyczaj skłania pacjentkę do poddania się zabiegowi symetryzacji drugiej piersi. Część ośrodków wstrzymuje się z symetryzacją aż do czasu uzyskania potwierdzenia ujemnych marginesów resekcji, a nawet zakończenia radioterapii, gdyż ewentualna re-resekcja lub włóknienie po RT może znacząco zmienić wielkość piersi dotkniętej nowotworem. Zabiegi ze spektrum OPS II bazują na doświadczeniach chirurgii plastycznej i w części przypadków wymagają szkolenia w ośrodku wykonującym je rutynowo. W zależności od lokalizacji guza pierwotnego można wykorzystać następujące techniki zaliczające się do procedur OPS II (posłużono się nazewnictwem anglosaskim, aby ułatwić poszukiwanie materiałów źródłowych):

1. Granica kwadrantów dolnych: *superior pedicle mammoplasty + inverted T (vertical scar)*, [83,84]
2. Kwadrant dolny-wewnętrzny: *superior pedicle mammoplasty, V scar*, [85]
3. Kwadrant górny-wewnętrzny: *batwing*, [80] *doghnut mastopexy*, [80]
4. Granica kwadrantów górnych: *inferior pedicle mammoplasty*, [86] *round block mammoplasty*, [87]
5. Kwadrant górny zewnętrzny: *racquet mammoplasty* (klasyczna kwadrantektomia uzupełniona o centralizację kompleksu otoczka-brodawka piersiowa), [88]
6. Kwadrant dolny-zewnętrzny: *superior pedicle mammoplasty, J scar*, [89]
7. Okolica podotoczkowa: *inverted T (vertical-scar mammoplasty + NAC resection)* [90,91].

Lokalizacja podotoczkowa i centralna uważane były dawniej za względne przeciwwskazanie do leczenia oszczędzającego. Ocenia się, że guzy zlokalizowane płytko podotoczkowo mogą nawet w połowie przypadków naciekać kompleks brodawka-otoczka [92]. Większość autorów podaje 6–12% odsetek przypadków mastektomii z obecnością nacieku na kompleks brodawki i otoczki od strony tkanki gruczołowej wykazanego w preparacie pooperacyjnym. Odsetek występowania nacieku nowotworowego NAC ulega redukcji wraz ze zmniejszaniem się wielkości guza i wzrostem odległości nowotworu od brodawki piersiowej. Uwzględniając powyższe zależności, u części pacjentów nie można podjąć decyzji o zaoszczędzeniu kompleksu brodawka piersiowa-otoczka. Chore te są jednak kandydatkami do leczenia oszczędzającego polegającego na resekcji kompleksu i następowym lub jednoczasowym odtworzeniu NAC. Badane są również wyniki śródoperacyjnego napromienia (ELIOT) zaoszczędzonego kompleksu brodawka-otoczka [93].

Piśmiennictwo

1. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Association of Breast Surgery at Baso 2009. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35 Suppl 1:1-22.
2. Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M, Olszewski WP, Senkus-Konefka E, Steffen J, Tchórzewska H, Towpik E, Wesołowska E. Rak piersi. w: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. VIA MEDICA, Gdańsk 2009, 2010. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
3. Olszewski WP. Zasady diagnostyki morfologicznej u chorych na raka piersi. *Przegląd procedur diagnostycznych.* *Pol J Pathol* 2009; 3 (Suplement 1): 10-12.
4. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer.* 2007 Dec 1;110(11):2551-60.
5. Chmielnik E, Łuczyńska E. Biopsja gruboigłowa piersi – wytyczne diagnostyczne. *Pol J Pathol* 2009; 3 (Suplement 1): 13-19.
6. Ryś J, Wysocki WM, Chmielnik E, Olszewski WP. Rodzaje operacji wykonywanych u chorych na raka piersi i zasady zabezpieczania materiału tkankowego do badania histologicznego. *Pol J Pathol* 2009; 3 (Suplement 1): 20-25.
7. Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Dershaw DD. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Sep;177(3):565-72.
8. Chmielik E. Raport patologiczny raka sutka po przedoperacyjnej chemioterapii. *Pol J Pathol* 2009; 3 (Suplement 1): 34-35.
9. Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):578-82.
10. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast.* 2009;18 Suppl 3:S84-6.
11. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jaggi R, Morrow M. What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates. *Annals of Surgical Oncology.* 2010; 17(2), 558-63.
12. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184:383-93.
13. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
14. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564.
15. Nesvold IL, Dahl AA, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835-42.
16. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE; Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2005 Apr;92(4):438-42.
17. McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg.* 2001 Jun;192(6):692-7.
18. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2005; 15: 1-15.
19. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609.
20. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol.* 2007 Jan 29;5:10.

21. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (30): 7703-20, 2005.
22. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2005 Jan;200(1):10-4.
23. Pandit-Taskar N, Lawrence TD, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR: Organ and fetal absorbed dose estimates from 99TC sulphur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006, 47:1202-1208.
24. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004, 15:1348-1351.
25. Krontiras H, Bland KI: When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg Oncol* 2003, 12:207-210.
26. Jakub JW, Ebert MD, Cantor A, Gardner M, Reintgen DS, Dupont EL, Cox CE, Shons AR: Breast cancer in patients with prior augmentation: presentation, stage, and lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg* 2004, 114:1737-1742.
27. Intra M, Trifiro G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg.* 2007 Oct;94(10):1216-9.
28. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006 May;93(5):539-46.
29. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Sep;99(2):203-8.
30. Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS 3rd. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001 Nov;193(5):473-8.
31. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walker MJ, Carson WE, Yee LD, Agnese DM, Pozderac RV, Hall NC, Farrar WB. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov;13(11):1412-21.
32. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug;14(8):2209-14.
33. Blumencranz P, Whitworth PW, Deck K, Rosenberg A, Reintgen D, Beitsch P, Chagpar A, Julian T, Saha S, Mamounas E, Giuliano A, Simmons R. Scientific Impact Recognition Award. Sentinel node staging for breast cancer: intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. *Am J Surg.* 2007 Oct;194(4):426-32.
34. Tafe LJ, Schwab MC, Lefferts JA, Wells WA, Tsongalis GJ. A validation study of a new molecular diagnostic assay: the Dartmouth-Hitchcock Medical Center experience with the GeneSearch BLN assay in breast sentinel lymph nodes. *Exp Mol Pathol.* 2010 Feb;88(1):1-6.
35. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, Kröger R, Kroon BB. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006 Jan;13(1):31-5.
36. Cowher MS, Erb KM, Poller W, Julian TB. Correlation of the use of axillary ultrasound and lymph node needle biopsy with surgical lymph node pathology in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg.* 2008;196(5):756-9.
37. Pernas S, Gil M, Benítez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, Benito E, Guma A, Gutierrez C, Pisa A, Urruticoechea A, Pérez J, Gil Gil M. *Ann Surg Oncol.* Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micro-metastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. 2010 Mar;17(3):772-7.

38. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):152-8.
39. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, Dupont EL, Vrcel V, Diaz N, Boulware D. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):261-8.
40. Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Feb;34(2):129-34.
41. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafta L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg.* 2009;208(3):333-40.
42. Degnim AC, Zakaria S, Boughey JC, Sookhan N, Reynolds C, Donohue JH, Farley DR, Grant CS, Hoskin T. Axillary Recurrence in Breast Cancer Patients with Isolated Tumor Cells in the Sentinel Lymph Node [AJCC N0(i+)]. *Ann Surg Oncol.* 2010 Apr 14. [Epub ahead of print]
43. van Deurzen CH, de Boer M, Monninkhof EM, Bult P, van der Wall E, Tjan-Heijnen VC, et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1574-80.
44. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay Area SLN Study. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2008 Mar 4;8:66.
45. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003 Dec;10(10):1140-51.
46. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1014-9.
47. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, Kuerer HM, Singletary SE, Babiera G, Meric F, Akins JS, Neely J, Ross MI. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003 Apr;10(3):248-54.
48. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(2):113-9.
49. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Burtscher J, Fritzsche H, Peschina W, Jasarevic Z, Ammann M, Herzan K, Sturn H, Zimmermann G. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73(1):31-6.
50. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(8):745-53.
51. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138:482-8.
52. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:341-50.
53. Ronka R, von Smitten K, Tasmuth, et al. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005; 14:28-36.
54. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol* 2005; 92(1):23-31.
55. Boneti C, Korourian S, Diaz Z, Santiago C, Mumford S, Adkins L, Klimberg VS. Scientific Impact Award: Axillary reverse mapping (ARM) to identify and protect lymphatics draining the arm during axillary lymphadenectomy. *Am J Surg.* 2009 Oct;198(4):482-7.

56. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC, Kimberg VS (2007) Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol* 14:1890–1895.
57. Casabona F, Bogliolo S, Valenzano Menada M, Sala P, Villa G, Ferrero S (2009) Feasibility of axillary reverse mapping using sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 16:2459–2463.
58. Nos C, Kaufmann G, Clough KB, Collignon M-A, Zerbib E, Cusumano P, Lecuru F (2008) Combined axillary mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 15:2550–2555.
59. Ozmen V, Cabioglu N. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: current controversies. *Breast J*. 2006 Sep-Oct;12(5 Suppl 2):S134–42.
60. Ingram D, Hewett L, Maddern P. Anaphylaxis to patent blue during sentinel lymph node biopsy. *ANZ J Surg*. 2004 Jul;74(7):607–8.
61. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005; 189(2): 236–9.
62. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg*. 1998 Nov;41(5):471–81.
63. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, Mortimer JE, Myerson RJ, Radford D, Rush C. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Feb 15;31(4):753–64.
64. Houssami N, Hayes DF. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin*. 2009 Sep-Oct;59(5):290–302.
65. Morrow M, Hamilton AS, Katz SJ. Why do women get mastectomy? Results from a population-based study. *J Clin Oncol*. 2007;25:605.
66. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):386–91.
67. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, Cawthorn SJ, Reid CD, Maddox PR, Kenealy JM, Rainsbury RM, Umpleby HC. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Mar;111(3):1060–8.
68. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg*. 1976 Apr;29(2):126–8.
69. Schneider WJ, Hill HL Jr, Brown RG. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1977 Oct;30(4):277–81.
70. Robbins TH. Rectus abdominis myocutaneous flap for breast reconstruction. *Aust N Z J Surg*. 1979 Oct;49(5):527–30.
71. Hartrampf CR, Scheffan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982 Feb;69(2):216–25.
72. Fujino T, Harashina T, Enomoto K. Primary breast reconstruction after a standard radical mastectomy by a free flap transfer. Case report. *Plast Reconstr Surg*. 1976 Sep;58(3):371–4.
73. Nahabedian MY. Nipple reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2007 Jan;34(1):131–7.
74. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, Troyan SL, Goldwyn RM. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Jul;102(1):49–62.
75. Spiegel AJ, Butler CE. Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Feb;111(2):706–11.
76. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G, Dalglish M, Davies L, Fatah F, Gooch H, Harcourt D, Martin L, Rainsbury D, Rayter Z, Sheppard C, Smith J, Weiler-Mithoff E, Winstanley J, Church J. Oncoplastic breast surgery—a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33 Suppl 1:S1–23.
77. Petit JY, Rietjens M, Garusi C, et al. Integration of plastic surgery in the course of breast-conserving surgery for cancer to improve results and radicality of tumor excision. *Recent Results Cancer Res*. 1998;152:202–11.

78. Staub G, Fitoussi A, Falcou MC, Salmon RJ. Breast cancer surgery: use of mammaplasty. Results. Series of 298 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2007;53(2):124-34.
79. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, Intra M, Yamaguchi S, Kaur N, De Lorenzi F, Matthes AG, Zurrida S, Petit JY. Long-term oncologic results of breast conservation treatment with oncoplastic surgery. *Breast.* 2007;16(4):387-95.
80. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol.* 2005 Mar;6(3):145-57.
81. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335: 519-22.
82. Amano G, Ohuchi N, Ishibashi T, Ishida T, Amari M, Satomi S. Correlation of threedimensional magnetic resonance imaging with precise histopathological map concerning carcinoma extension in the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 43-55.
83. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):26-34.
84. Lassus C. A 30-year experience with vertical mammaplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1996 Feb;97(2):373-80.
85. Clough KB, Kroll S, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(2): 409-20.
86. Spear SL, Pelletiere CV, Wolfe AJ, Tsangaris TN, Pennanen MF. Experience with reduction mammaplasty combined with breast conservation therapy in the treatment of breast cancer. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Mar;111(3):1102-9.
87. Benelli L. A new periareolar mammaplasty: the „round block” technique. *Aesthetic Plast Surg.* 1990;14(2):93-100.
88. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrida S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg.* 1994 Jan-Feb;18(1):70-5.
89. Gasperoni C, Salgarello M, Gasperoni P. A personal technique: mammaplasty with J scar. *Ann Plast Surg.* 2002;48(2):124-30.
90. McCulley SJ, Durani P, Macmillan RD. Therapeutic mammaplasty for centrally located breast tumors. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(2):366-73.
91. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, Wagner E, Wayand W. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Aug;120(2):390-8.
92. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 1999 Sep;6(6):609-13.
93. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, Didier F, Martella S, Rietjens M, Garusi C, DeLorenzi F, Gatti G, Leon ME, Casadio C. Nipple-sparing mastectomy in association with intraoperative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Mar;96(1):47-51.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

ALND – *axillary lymph node dissection*, limfadenektomia pachowa
 LNIS – *lobular neoplasia in situ*, przedinwazyjny nowotwór zrazikowy
 DCIS – *ductal carcinoma in situ*, przedinwazyjny rak przewodowy
 SLN – *sentinel lymph node*, węzeł chłonny wartowniczy
 NSLN – *non-sentinel lymph node*, nie-wartowniczy węzeł chłonny
 ER – *estrogen receptor*, receptor estrogenowy
 PR – *progesterone receptor*, receptor progesteronowy
 ITC – *isolated tumor cells*, izolowane komórki nowotworowe (przerzut $\leq 0,2$ mm raka piersi do węzłów chłonnych)
 MIC (lub MM) – *micrometastases*, mikroprzerzuty (przerzut 0,2–2 mm raka piersi do węzłów chłonnych)
 ARM – *axillary reverse mapping*, procedura wstecznego mapowania spływu chłonnego kończyny górnej
 OPS – *oncoplastic surgery*, chirurgia onkoplastyczna
 HER2 – receptor Her-2/neu (c-erb B2, HER-2/neu, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), produkt genu *ERBB2*

VIII. Radioterapia raka piersi

dr hab. n. med. Iwona GISTEREK

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Napromienianie chorych na nowotwór wewnątrzprzewodowy piersi (DCIS)

Skryning mammograficzny kobiet w wieku 50-69 lat, a także wzrost świadomości onkologicznej w Polsce spowodowały zwiększoną wykrywalność nowotworów piersi w stadium przedinwazyjnym. Znakomita większość pacjentek z DCIS jest poddawana leczeniu oszczędzającemu z następową radioterapią. W napromienianiu chorych po zabiegu oszczędzającym z reguły stosuje się na gruczoł piersiowy dawkę 50 Gy w 25 frakcjach z podwyższeniem dawki na łożę po usuniętym guzie o 10–15 Gy. Jakkolwiek mastektomia jest radykalnym postępowaniem dającym wyleczenie tego nowotworu, to jednak opcją terapeutyczną najczęściej wybieraną przez pacjentki jest usunięcie fragmentu piersi (lumpektomia czy kwadrantektomia). Takie postępowanie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia po leczeniu chirurgicznym wznowy miejscowej.

Ryzyko nawrotu choroby w piersi zależy od wielu czynników, m.in. od wielkości guza, stopnia złośliwości nowotworu oraz radykalności zabiegu i wynosi około 16% w ciągu pięcioletniej obserwacji [1]. Rudloff i wsp. [2] w badanej grupie 294 kobiet z DCIS z medianą obserwacji 11 lat wykazali, że przy zmianach usuniętych z marginesem <1 mm obserwowano 28% wznów, gdy marginesy wynosiły 1–9 mm – 21%, a kiedy przekraczały 10 mm – tylko 19% niepowodzeń miejscowych. Adjuwantowa radioterapia powodowała zmniejszenie liczby wznów miejscowych w pierwszej grupie o 83%, w drugiej o 70%, a w trzeciej tylko o 24%. Badania randomizowane wykazują zmniejszenie się ilości lokalnych niepowodzeń terapii do około 8% po zastosowaniu napromieniania piersi [3]. Wg Smith i wsp. [4] radioterapia obniża o 60% ryzyko progresji nowotworu w inwazyjną postać raka. Polgar i wsp. [5] w metaanalizie obejmującej cztery randomizowane badania i ponad 10 tysięcy pacjentek wykazali, że przeprowadzenie radioterapii dawką 50 Gy na gruczoł piersiowy po leczeniu oszczędzającym zmniejsza ilość wznów miejscowych o 60%.

Podanie dodatkowych 10 Gy na łożę po guzie powoduje ograniczenie o kolejne 55% ryzyka niepowodzenia miejscowego. W metaanalizie nie wykazano podgrup pacjentek, w których

napromienianie nie dałoby korzyści. Natomiast Goodwin i wsp. [6] poddali analizie cztery badania randomizowane obejmujące grupę ponad 4000 kobiet z okresem obserwacji od 10,7 do 4,4 lat. W grupie leczonej tylko chirurgicznie wznowy wykazano u 23,9% kobiet, a po uzupełniającej radioterapii tylko 11,6% (HR 0,49, $p < 0.00001$). W badaniach skupiano się z reguły na lokalnej kontroli, a nie przeżyciach, więc różnice w całkowitych przeżyciach, które mogły być spowodowane toksycznością radioterapii, nie zostały zidentyfikowane. Nie były też analizowane nasilenia wczesnych odczynów popromiennych piersi.

Napromienianie chorych na inwazyjnego raka piersi w ramach leczenia oszczędzającego

Od lat siedemdziesiątych XX wieku leczenie z zachowaniem piersi (BCT – *breast conserving therapy*) stało się alternatywą dla mastektomii we wczesnych postaciach raka inwazyjnego. Napromienianie piersi po częściowym usunięciu gruczołu jest standardem postępowania. Przeciwwskazaniem do tego leczenia ze względu na ograniczenia w stosowaniu promieniowania jonizującego jest przede wszystkim uprzednio przeprowadzona radioterapia obejmująca pierś w przebiegu chłoniaków lub raka płuca. Ponadto u chorych w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży napromienianie piersi nie jest dozwolone. Względny przeciwwskazaniem, przede wszystkim ze względu na niemożność uzyskania zadowalającego efektu kosmetycznego po leczeniu oszczędzającym, są układowe choroby tkanki łącznej, takie jak sklerodermia, czy toczeń rumieniowaty [7]. Standardem postępowania jest napromienianie całego gruczołu piersiowego dawką 50 Gy w 25 frakcjach z podwyższeniem dawki na łóż po usuniętym guzie o kolejne 10–15 Gy w 5–8 frakcjach. Zastosowanie boostu pozwala na zredukowanie ryzyka wznowy miejscowej o blisko 50%, jakkolwiek absolutna korzyść z podwyższenia dawki jest większa u kobiet poniżej 50. roku życia, z guzami o większej złośliwości histopatologicznej lub/i z naciekaniem przez nowotwór naczyń chłonnych [8].

W wielu randomizowanych badaniach wykazano poniżej 10% wznów miejscowych w czasie 15-letniej obserwacji [9–12]. W szeregu prac z losowym doбором chorych udowodniono, że wyniki leczenia BCT są porównywalne z przeprowadzeniem mastektomii. Randomizowane badanie prowadzone przez *National Cancer Institute* w grupie 237 kobiet wykazało po 18 latach 58% całkowitych przeżyć po mastektomii i 54% po leczeniu oszczędzającym [13]. W badaniu NSABP B-06 w grupie 1039 pacjentek w ciągu 15 lat obserwacji stwierdzono tylko 12% wznów lokalnych po leczeniu oszczędzającym z zastosowaniem radioterapii i aż 37% w grupie, w której przeprowadzono jedynie częściowe usunięcie gruczołu piersiowego [14]. Rekomendacje Międzynarodowego Panelu Ekspertów [15] zawierają standardowe zastosowanie napromieniania dawką 45–50 Gy na pierś i podwyższenie dawki na łóż po guzie o 10–16 Gy. Ekspersi podkreślają, że wprowadzie uniknięcie czterech lokalnych wznów poprzez zastosowanie radioterapii zapobiega tylko jednemu zgonowi w ciągu 15 lat, jednak napromienianie jest wymagane u większości pacjentek. Natomiast zastosowanie boostu zmniejsza ryzyko wznowy o 50%, ale największą korzyść odnoszą chore w wieku poniżej 50 lat i starsze z guzami o wyższej złośliwości histologicznej i/lub naciekaniem naczyń chłonnych.

Nadal wiele kontrowersji wzbudza dobór pacjentek do BCT: bardzo wąskie lub dodatnie marginesy po leczeniu operacyjnym oraz wiek chorych < 35 r.ż, chociaż młody wiek chorych nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia oszczędzającego. Kontrola miejscowa powinna być osiągnięta przez ponowne wycięcie miejsca nieradykalności, tak aby uzyskać szerokość marginesów > 2 mm. Celowe jest wówczas poszerzenie wskazań do leczenia systemowego [16].

Opóźnienie napromieniania wiąże się ze wzrostem liczby wznów lokoregionalnych [17]. Wykazano, że ilość lokoregionalnych niepowodzeń leczenia była istotnie wyższa u chorych, u których radioterapię rozpoczęto po więcej niż 8 tygodniach po operacji w porównaniu z grupą pacjentek napromienianych wcześniej (OR 1,6).

U pacjentek z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych konieczne jest wdrożenie leczenia systemowego. Powoduje to również opóźnienie radioterapii i wiąże się jeszcze większym ryzykiem wznowy miejscowej (OR 2,3). Jednak stosowanie napromieniania jednocześnie z leczeniem systemowym, szczególnie ze schematami zawierającymi leki kardi toksyczne, wiąże się ze wzrostem liczby powikłań ze strony serca [18]. Pooperacyjne stosowanie skojarzonego leczenia systemowego i opóźnienie radioterapii do 20-26 tygodni po zabiegu wiąże się również z niższym odsetkiem przeżyć po leczeniu oszczędzającym [19]. Jednak ze względu na ostrą toksyczność takiego postępowania [20,21], przewidywaną kardi toksyczność, a także gorszy efekt kosmetyczny [22], prowadzenie napromieniania bezpośrednio po operacji rezerwuje się tylko dla chorych z dodatnimi, bardzo wąskimi lub nieznanymi marginesami po leczeniu operacyjnym.

Napromienianie chorych po mastektomii w przebiegu inwazyjnego raka piersi bez zajęcia węzłów chłonnych

Zazwyczaj, zgodnie ze standardami postępowania, nie jest rekomendowane napromienianie ściany klatki piersiowej ani lokoregionalnych węzłów chłonnych. Aktualnie wielu badaczy uważa, że radioterapia nie spełnia roli, gdy ryzyko lokalnej wznowy jest mniejsze niż 10%, natomiast posiada ugruntowane wskazania, jeżeli to ryzyko przekracza 25% [23]. W grupie znacznego ryzyka wznowy miejscowej znajdują się chore z guzami o średnicy przekraczającymi 5 cm, jak również te, u których nowotwór naciekał skórę, ścianę klatki piersiowej, powięź jak i mięśnie piersiowe [24].

Niedawno opublikowane dwa randomizowane badania wykazały znaczącą korzyść z zastosowania radioterapii u chorych w stopniu zaawansowania T3N0 [25,26]. Dyskusyjne jest jednak kwalifikowanie do tej grupy chorych z dwoma guzami, których suma średnic przekraczała 5 cm [27]. Uważa się, że pacjentki z wczesnym rakiem piersi bez przerzutów w lokoregionalnych węzłach chłonnych stanowią heterogenną grupę. Wprawdzie obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest dominującym czynnikiem pogarszającym rokowanie, jednak inne czynniki mają tu również znaczący wpływ. Należą do nich, oprócz wielkości guza: stopień złośliwości histologicznej, nadekspresja naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) oraz naciekanie naczyń limfatycznych w sąsiedztwie guza. Inne czynniki, jak wąskie marginesy resekcji, stan premenopauzalny, młody wiek oraz brak ekspresji receptora estrogenowego mogą mieć również wpływ na rokowanie.

W tych podgrupach może być rozważana pooperacyjna radioterapia, aczkolwiek eksperci nie ustalili jednoznacznego konsensusu co do celowości takiej terapii [28]. Przyczyną niejednoznacznych opinii dotyczących zastosowania radioterapii w tej grupie chorych są przede wszystkim znaczne różnice w obszarach tarczowych. Niektórzy autorzy badań randomizowanych stosowali napromienianie okolicy pachowej i dołu nadobojczykowego [29,30], inni do obszaru napromienianego włączali również ścianę klatki piersiowej [31,32,33]. Ponadto różny był czas obserwacji pacjentów: od 10 do 20 lat [29,33]. W badaniach tych odsetki nie-

powodzeń lokoregionalnych były znacząco różne na korzyść pacjentek z grup napromieniowanych: 2% vs 18% [32], 6% vs 23% [33], jednak odsetki całkowitych przeżyć nie różniły się istotnie. Należy rozważyć okoliczność, że znakomita większość pacjentek była napromieniana przy użyciu dwuwymiarowego systemu planowania leczenia, więc dawki promieniowania, jakie otrzymało serce, nie były znane. Można przypuszczać, że niektóre chore zmarły z powodu powikłań kardiologicznych spowodowanych późnym odczynem popromiennym w sercu. Oznaczanie profilu ekspresji genów u chorych na raka piersi pozwoliło na wyodrębnienie podgrup o niepomysłnym rokowaniu w aspekcie ryzyka rozsiewu.

Prowadzone są też prace nad wyodrębnianiem podgrup pacjentek, u których profil genowy determinuje zwiększone ryzyko pojawienia się wznowy lokoregionalnej. Nuyten i wsp. [34] stworzyli system klasyfikacji oparty na profilu ekspresji genów przepowiadający ryzyko wznowy miejscowej u pacjentek po leczeniu oszczędzającym, ale również prowadzone są badania nad wyodrębnieniem takiej samej grupy ryzyka wśród pacjentek po mastektomii [35].

Standardowa dawka stosowana w napromienianiu chorych po mastektomii, to 50 Gy podane w 25 frakcjach. Należy rozważyć podanie dodatkowej dawki na okolicę najbardziej zagrożoną wznową, jeżeli zabieg mastektomii został przeprowadzony nieradykalnie i w linii cięcia obecny był naciek nowotworu.

Napromienianie chorych w przebiegu inwazyjnego raka piersi z zajęciem lokoregionalnych węzłów chłonnych

Ryzyko wznowy lokoregionalnej wzrasta wraz z liczbą zmienionych nowotworowo pachowych węzłów chłonnych. Uważa się, że zastosowanie radioterapii w tej grupie chorych zmniejsza ryzyko wznowy lokoregionalnej o 70% [36]. Standardem postępowania jest napromienianie obszaru przyśrodkowej części okolicy podobojczykowej i okolicy nadobojczykowej, gdy w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym przerzuty są stwierdzane w czterech lub więcej węzłach chłonnych [37]. Duńskie [33] i kanadyjskie [38] badania na dużych grupach chorych wykazały 9–10% wzrost całkowitych przeżyć w grupach pacjentek otrzymujących radioterapię w leczeniu pooperacyjnym. Celowość napromieniania węzłów chłonnych zamostkowych jest kontrowersyjna i takie postępowanie można rozważać w przypadku guzów piersi położonych w ćwiartkach przyśrodkowych. Jednak Romestaing i wsp. [39] wykazali na dużej grupie chorych brak korzyści płynących z napromieniania węzłów chłonnych zamostkowych w trakcie pięcioletniej obserwacji. Dyskusyjne jest również napromienianie węzłów chłonnych pachowych ze względu na małe prawdopodobieństwo nawrotu choroby w tej okolicy [40]. Du i wsp. [41] wykazali, że wyniki leczenia samodzielną operacją, jak i limfadenektomią z następową radioterapią są takie same. Ponadto rozszerzenie obszaru radioterapii na łożę po usuniętych węzłach chłonnych pachowych wiąże się ze wzrostem ryzyka obrzęku ramienia [42]. Jedynie przy bardzo licznych przerzutach do węzłów chłonnych tej okolicy, a także przy przejściu nacieku nowotworowego przez torebkę węzła należy rozważać poszerzenie obszaru napromienianego na tę okolicę [7].

Kontrowersyjne jest również prowadzenie radioterapii na obszar lokoregionalnych węzłów chłonnych w przypadku zajęcia przez nowotwór jednego do trzech węzłów pachowych. Aktualnie obowiązujące w Polsce standardy postępowania nie zalecają w takich sytuacjach radioterapii [43] i zalecenia te są zgodne z wytycznymi *National Institute of Clinical Exel-*

lence (NICE) [44]. Z tym stanowiskiem nie zgadzają się inni badacze, wykazując korzyść z napromieniania u chorych na raka piersi z pośrednim ryzykiem [45,46]. Yang i wsp. [47] w dużej grupie takich pacjentek wykazali, że zastosowanie radioterapii ewidentnie zmniejsza ($p=0.0015$) ryzyko wystąpienia wznowy lokoregionalnej w trakcie prawie pięcioletniej obserwacji. Korzyść z napromieniania odniosły przede wszystkim chore z inwazją naczyń limfatycznych wokół guza i brakiem ekspresji receptora estrogenowego w nowotworze. Prowadzone jest aktualnie duże randomizowane badanie (SUPREMO) oceniające wartość radioterapii w tej grupie chorych, jednak wyniki tej analizy nie zostały jeszcze opublikowane ze względu na konieczność długoletniej obserwacji.

Napromienianie chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi

Wszystkie chore po neoadjuwantowej chemioterapii i leczeniu operacyjnym muszą zostać poddane radioterapii obejmującej ścianę klatki piersiowej i lokoregionalne węzły chłonne [48]. Z reguły napromienia się obszar węzłów chłonnych nad- i podobojczykowych. Jak już wspomniano, napromienianie węzłów chłonnych zamostkowych jest kontrowersyjne i tylko niewielka grupa pacjentek odnosi korzyść z napromieniania tego obszaru. Po radykalnej limfadenektomii pachowej napromienianie pachy u większości chorych również uważa się za bezcelowe, analogicznie jak w grupie chorych z wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych [49]. Należy podkreślić, że nawet chore, u których w wyniku neoadjuwantowej radioterapii uzyskano całkowitą remisję nowotworu, muszą być poddane napromienianiu.

Natomiast pacjentki, które po neoadjuwantowej chemioterapii nie uzyskały remisji pozwalającej na przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego, powinny być poddane radykalnej radioterapii piersi i lokoregionalnych węzłów chłonnych. Dawka na guz w piersi nie powinna być niższa niż 70 Gy, natomiast dawki na poszczególne obszary węzłowe są uzależnione od lokalizacji przerzutów nowotworu do poszczególnych grup lokoregionalnych węzłów chłonnych.

Napromienianie chorych w podeszłym wieku

Przewidywana długość życia skraca się wraz z wiekiem i dotyczy przede wszystkim pacjentek po 65. roku życia. Jednak przy średniej życia kobiet w Polsce osiągającej niemal 80 lat, także w tej grupie chorych należy przewidywać prawdopodobieństwo wznowy lokoregionalnej w aspekcie wieloletnich przeżyć. Większość prowadzonych randomizowanych badań wykazało, że napromienianie chorych w podeszłym wieku istotnie zmniejsza liczbę niepowodzeń leczenia. Kunkler i wsp. [50] nie zidentyfikowali żadnej grupy wiekowej ze stopniem zaawansowania T1 i T2 po leczeniu oszczędzającym, w której można byłoby odstąpić od radioterapii bez znaczącego wzrostu odsetka niepowodzeń leczenia. Również Hughes i wsp. [51] oraz Truong i wsp. [52] wykazali istotnie większy odsetek wznów miejscowych w trakcie wieloletniej obserwacji u kobiet po 70. roku życia, u których nie zastosowano adjuwantowego napromieniania. Stwierdzono również korzyść z podwyższenia dawki na łóżę po guzie również u kobiet po 60. roku życia [53]. Celowym również jest zastosowanie u starszych chorych napromieniania po częściowym usunięciu piersi w przebiegu nieinwazyjnego przewodowego nowotworu (DCIS), ponieważ radioterapia zmniejsza istotnie ilość niepowodzeń lokoregio-

nalnych [54]. Przytoczone wyniki badań klinicznych pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, że chore w podeszłym wieku odnoszą znaczącą korzyść z napromieniania w wieloletnich obserwacjach po leczeniu. Jednak w grupie chorych z ciężkimi, współistniejącymi schorzeniami, które mogą w ciągu następnych miesięcy czy lat doprowadzić do zgonu należy indywidualizować postępowanie i stosować radioterapię tylko u chorych ze znacznym ryzykiem wznowy lokoregionalnej [55].

Napromienianie chorych po zabiegach rekonstrukcyjnych w przebiegu raka piersi

Wraz ze wzrostem popularności zabiegów rekonstrukcyjnych piersi po mastektomii zwiększa się ilość pacjentek, u których konieczne jest kojarzenie radioterapii z zabiegiem odtwórczym. Potrzeba taka może zaistnieć w kilku konfiguracjach:

- adjuwantowa radioterapia po rekonstrukcji piersi przeprowadzonej natychmiast po mastektomii,
- zabieg odtworzenia piersi po napromienianiu ściany klatki piersiowej,
- napromienianie jako leczenie wznowy w zrekonstruowanej piersi,
- leczenie oszczędzające raka w piersi po zabiegach powiększających piersi [56].

Znakomita większość prac poświęconych zagadnieniom połączenia zabiegów rekonstrukcyjnych piersi i radioterapii wykazuje, że leczenie takie musi wiązać się ze wzrostem liczby ostrych i przewlekłych powikłań, a także gorszym efektem kosmetycznym. Spear i wsp. [57] stosując metodą dwuetapowego leczenia operacyjnego wykazali, że skurczenie się torebki w wyniku napromieniania nie tylko często powoduje deformację piersi, ale również jest przyczyną dolegliwości bólowych w tej okolicy.

Ascherman i wsp. [58] wykazali komplikacje po leczeniu u 40,7% chorych napromienianych, gdy w grupie nie poddanej radioterapii powikłania były tylko u 16,7%. W grupie pacjentek poddanych radioterapii u 18,5% nasilenie powikłań po leczeniu doprowadziło do usunięcia expandera. Inni autorzy wykazują porównywalne wyniki leczenia i liczby powikłań w porównywalnym materiale około 100 pacjentek. Jednak wyrażają oni opinię, że expander powinien być wszczepiony przed napromienianiem ponieważ takie postępowanie zmniejsza ilość powikłań rozejścia się brzegów rany i infekcji [59,60].

Zabiegi polegające na rekonstrukcji piersi za pomocą własnych tkanek uznaje się za optymalne postępowanie ze względu na lepsze efekty kosmetyczne i mniejszą ilość powikłań zarówno do zastosowania przed napromienianiem jak i w tkankach poddanych uprzednio radioterapii [61,62].

Techniki radioterapii zrekonstruowanej piersi są takie same jak w przypadku leczenia oszczędzającego. Konieczne jest zastosowanie trójwymiarowego systemu planowania leczenia przede wszystkim ze względu na możliwość ujawnienia się zmian anatomii ściany klatki piersiowej po wszczepieniu expandera czy rekonstrukcji TRAM, co może prowadzić do zwiększenia napromienianej objętości serca czy płuc [63,64].

Towarzyszące choroby drobnych naczyń (na przykład w przebiegu cukrzycy), palenie tytoniu, otyłość, a także zaniedbania w higienie osobistej są najważniejszymi czynnikami wpływającymi na ryzyko powikłań i gorszy efekt kosmetyczny [65].

Z tych powodów optymalną metodą postępowania jest przeprowadzenie odroczonego zabiegów rekonstrukcyjnych piersi za pomocą własnych tkanek po radioterapii i ustąpieniu odczynów popromiennych [66].

Napromienianie chorych z nawrotem lokoregionalnym w przebiegu raka piersi

Napromienianie jest standardowym postępowaniem w przypadku wznowy zlokalizowanej na ścianie klatki piersiowej, jeżeli chora nie otrzymała radioterapii po zabiegu mastektomii. Wyniki takiego postępowania zamieszczone w kilku retrospektywnych badaniach wykazują uzyskanie wieloletniej kontroli miejscowej u większości (42%–86%) chorych [67,68,69]. W tej grupie uzyskano również satysfakcjonujące przeżycia, zarówno pięcioletnie (35–82%), jak i dziesięcioletnie (26–62%). Niestety, tylko u jednej trzeciej chorych leczonych z powodu wznowy miejscowej nie ujawniono przerzutów odległych i z tego powodu większość pacjentek zmarła z powodu rozsiewu. Najlepsze wyniki leczenia wznowy w bliznie po mastektomii uzyskuje się wówczas, gdy chirurgiczne usunięcie zmiany zostało przeprowadzone radykalnie. W przypadku niedoszczętnego usunięcia wznowy, bądź nieoperacyjności zmiany, kolejne niepowodzenie lokalne po radioterapii jest bardzo częste (60–70%) [67]. Optymalnym postępowaniem jest napromienianie, zarówno ściany klatki piersiowej, jak i lokoregionalnych węzłów chłonnych, nawet jeżeli wznowa dotyczyła tylko ściany klatki piersiowej. Pozostawienie bez radioterapii obszaru lokoregionalnych węzłów chłonnych wiąże się ze wzrostem ryzyka niepowodzenia leczenia w węzłach chłonnych nadobojczykowych i pachowych [68,69].

U chorych uprzednio napromienianych opcje postępowania nie są jednoznacznie ustalone. Powtórna radioterapia przy zastosowaniu pełnej dawki nie jest polecana z powodu późnych odczynów popromiennych. Większość badaczy skłania się do napromieniania tylko niewielkiego obszaru wznowy [70,71], chociaż Willner i wsp. [72] nie wykazali istotnych korzyści z takiego postępowania – obserwowali oni 45% niepowodzeń leczenia po wycięciu wznowy i 40% po leczeniu operacyjnym uzupełnionym radioterapią. Ballo i wsp. [67] zastosowali przyspieszoną hiperfrakcjonowaną radioterapię podając dwa razy dziennie dawkę 1,5 Gy do dawki całkowitej 45 Gy z następowym podwyższeniem dawki na obszar wznowy o 15 Gy. Uzyskali 68% 5-letnich i 55% dziesięcioletnich kontroli miejscowych.

W sytuacji nawrotu choroby w lokoregionalnych węzłach chłonnych u chorych po biopsji węzła wartownika zaleca się usunięcie pachowych węzłów chłonnych z następową radioterapią. U pacjentek po limfadenektomii pachowej dąży się do możliwie radykalnego usunięcia wznowy [73]. Jeżeli pacjentki te przebyły już napromienianie w pierwotnym leczeniu raka piersi, wówczas wskazania do napromieniania są dyskusyjne ze względu na wzrost ryzyka powikłań w postaci uszkodzenia nerwów splotu barkowego i nasilonych obrzęków limfatycznych kończyny górnej [74].

Izolowana wznowa w węzłach chłonnych nadobojczykowych wiąże się zawsze z gorszym rokowaniem [72]. Autorzy wielu prac przedstawiają jednoznaczną opinię o celowości zastosowania radioterapii. Pergolizzi i wsp. [75] uzyskali jedynie w 81 miesięcznej obserwacji 35% przeżyć całkowitych i 20% wolnych od choroby po skojarzonym leczeniu operacyjnym z następową radioterapią i chemioterapią, natomiast Chen i wsp. [76] w trakcie 58 miesięcznego follow-up uzyskali tylko u 15% chorych brak rozsiewu krwiopochodnego raka. Przeciwną opinię wyrażają van der Sangen i wsp. [77], ponieważ na małej grupie 42 chorych wykazali, że napromienianie okolicy nadobojczykowej nie poprawia wyników leczenia i preferowanymi metodami są chirurgiczne usunięcie wznowy z następową chemioterapią.

Przyspieszone napromienianie części piersi (APBI)

Przyspieszone napromienianie fragmentu piersi (APBI), jako element leczenia skojarzonego oszczędzającego (BCT) we wczesnym raku piersi, jest przedmiotem kilku badań III fazy, lecz nie jest postępowaniem rutynowym. Oceniane są różne techniki brachyterapii i teleterapii – porównywane są korzyści z, ale również potencjalne niebezpieczeństwa wynikające z ich stosowania. Przedmiotem dyskusji jest odpowiednia selekcja pacjentek, które powinny odnieść największą korzyść z zastosowania APBI [78]. Obserwacje pacjentek po leczeniu wykazały porównywalne odsetki niepowodzeń terapii po napromienianiu fragmentu, jak i całej piersi, natomiast lepsze efekty kosmetyczne obserwuje się po APBI [79]. Aktualne dane pozwalają przypuszczać, że niebawem metoda ta może stać się standardem postępowania u chorych z wczesnym rakiem piersi.

ABPI obejmuje wszystkie techniki, w których dawka frakcyjna jest większa niż 2 Gy i fragment piersi jest napromieniany w czasie krótszym niż 5–6 tygodni. Podstawowym założeniem takiego leczenia jest objęcie łoża po lumpektomii z 1–2 cm marginesem zdrowych tkanek. Konieczne jest precyzyjne określenie łoża po guzie, a oznakowanie jej klipsami podczas zabiegu prowadzi do ograniczenia objętości napromienianych tkanek. Terapię można prowadzić za pomocą śródtkankowej brachyterapii [80], *MammoSite* [81], celowanej śródoperacyjnej terapii (*targeted intraoperative therapy* – TARGIT) [82], śródoperacyjnego napromieniania wiązką elektronów (*electron intraoperative therapy* – ELIOT) [83], bądź radioterapią konformalną (3D-CRT) z pól zewnętrżnych [84].

Konformalna teleterapia (3D CRT) jest jedyną nieinwazyjną metodą radioterapii fragmentu piersi, opisaną po raz pierwszy przez Badlena i wsp. w 2003 roku. W tej sytuacji dużą korzyść odnosi się z zastosowania techniki napromieniania IMRT [85,86]. Stosowane są dawki całkowite 34 Gy lub 38,5 Gy podawane w 10 frakcjach w ciągu 5 dni. Ograniczenie obszaru do napromieniania można uzyskać stosując technikę IGRT (*image-guided radiotherapy*) z zastosowaniem znaczników tytanowych lub tantalowych w łożu po guzie [87].

Powikłania po napromienianiu w przebiegu raka piersi

Radioterapia w przebiegu raka piersi jest stosunkowo bezpieczną metodą leczenia – szczególnie, gdy stosowana jest technika trójwymiarowego planowania leczenia. Przy napromienianiu lokoregionalnych węzłów chłonnych w obszarze napromienianym w okolicy podi nadobojczykowej znajduje się splot barkowy, który może ulec uszkodzeniu w wyniku zastosowania wysokich dawek frakcyjnych i całkowitych (*radiation induced brachial flexopathy* – RIBF). Jednak powikłania tego unikamy używając technik trójwymiarowego planowania radioterapii, a także stosując niskie dawki frakcyjne. Udowodniono, że przy zakresie dawek frakcyjnych od 2,2 Gy do 4,58 Gy i dawek całkowitych od 43,5 Gy do 60 Gy ryzyko RIBF wzrasta z 1,7% do 73%. Ryzyko uszkodzenia splotu ramiennego przy dawkach frakcyjnych pomiędzy 2,2 Gy a 2,5 Gy i całkowitych pomiędzy 34 Gy i 40 Gy nie przekracza 1% [88].

Analiza dokonana przez *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* wykazała istotny wzrost ryzyka zachorowania na choroby naczyń wieńcowych u kobiet, które przebyły leczenie napromienianiem z powodu raka lewej piersi. Badacze wykazali, że ryzyko powikłań sercowo-wieńcowych jest niewielkie w ciągu pierwszych pięciu lat po radioterapii i znacznie wzrasta do 15. roku po leczeniu. Jednak analizie poddane były chore leczone w latach 1970–1975, więc w czasach, gdy stosowano tylko techniki dwuwymiarowego planowania leczenia z pól tangencyjnych bez

obliczania dawki w sercu [89]. Natomiast Patt i wsp. [90] w analizie dotyczącej 16 270 pacjentek nie wykazali wzrostu powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet z rakiem piersi lewej. Aktualnie uznaje się, że ryzyko kardiotoxyczności spowodowanej radioterapią rośnie, gdy średnia dawka w sercu przekracza 5 Gy [91]. Na uwagę zasługuje fakt, że leczenie systemowe raka piersi polega na stosowaniu wielu cytostatyków i inhibitorów czynników wzrostu, których efektem niepożądanym jest również kardiotoxyczność [92]. Dlatego też celowe jest wyznaczanie jak najmniejszych obszarów do napromieniania: szczególnie ograniczanie obszaru w linii pachowej i dobranie wiązek pod takimi kątami, aby średnia dawka w sercu była jak najmniejsza [93].

U niewielkich chorych obserwuje się ostre odczyny popromienne w płucach (*radiation pneumonitis*), jak również późne powikłania pod postacią popromiennego zwłóknienia tkanki płuc [56].

Sporadycznie, przede wszystkim u chorych leczonych radioterapią przed wielu laty, można obserwować późne zmiany popromienne w skórze i tkance podskórnej – teleangiektazje, które nie powodują żadnych dolegliwości, ale są defektem kosmetycznym po leczeniu.



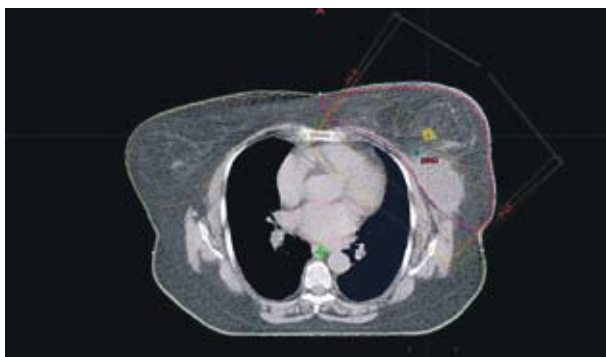
Tablica 8.1. Pacjentka po radykalnej mastektomii i limfadenektomii przeprowadzonej w latach osiemdziesiątych XX wieku. Na skórze ściany klatki piersiowej w okolicy napromienianej widoczne liczne teleangiektazje.

Techniczne aspekty napromieniania w przebiegu raka piersi

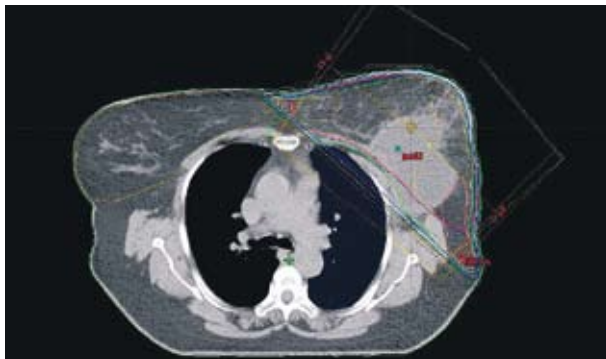
Współczesna radioterapia piersi jest zawsze prowadzona techniką trójwymiarowego planowania leczenia przy użyciu tomografii komputerowej. Konieczne jest ułożenie pacjentki na specjalnej podstawie unoszącej górną część klatki piersiowej tak, aby jej przednia powierzchnia była równoległa do podłoża. Podstawka ta również umożliwia stabilizację uniesionych kończyn górnych, a potylica jest umieszczona w specjalnym podgłówku. W tym ułożeniu u chorej wykonuje się badanie tomografii komputerowej, a odtwarzalność ułożenia zapewniają z reguły cztery kropki tatuażu wykonanego na skórze (dwa w linii pośrodkowej ciała i dwa po bokach w liniach pachowych). Obszar do napromieniania jest wyznaczany w zależności od zaawansowania raka piersi. W przypadku napromieniania chorych po częściowej operacji piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych konturuje się tylko gruczoł piersiowy (CTV) oszczędzając zarówno skórę, jak i ścianę klatki piersiowej. Dodatkowo wyznacza się obszar łoża po guzie (*boost*) i na tę okolice podawana

jest wyższa dawka napromieniania. Jeżeli pacjentka jest po mastektomii i limfadenektomii, a konieczność napromieniania wynika z wielkości guza (cecha T3, T4) lub/i zajęcia węzłów chłonnych (cecha N2, N3), wówczas obszarem do napromieniania jest ściana klatki piersiowej z objęciem blizny po mastektomii oraz lokoregionalne węzły chłonne. Jak wspomniano powyżej, grupa węzłów chłonnych I piętra pachy nie jest napromieniania (została radykalnie usunięta), natomiast w obszarze napromienianym (CTV) muszą znaleźć się węzły chłonne II i III piętra pachy, okolicy pod/nadobojczykowych i ewentualnie węzły chłonne zamostkowe. Jednocześnie na skanach TK zaznacza się narządy krytyczne: płuca, serce ewentualnie główkę kości ramiennej, rdzeń kręgowy czy drugą pierś. Przy prowadzeniu radioterapii tej okolicy najczęściej stosuje się promieniowanie fotonowe o energiach 4-10 MeV i ewentualnie wiązkę elektronów o energiach 6-20 MeV na obszar węzłów chłonnych zamostkowych. Jeżeli u pacjentek po mastektomii stwierdza się duże ryzyko wznowy w skórze ściany klatki piersiowej, wówczas do prowadzenia radioterapii stosuje się bolus na skórę, aby na jej powierzchni uzyskać dawkę terapeutyczną.

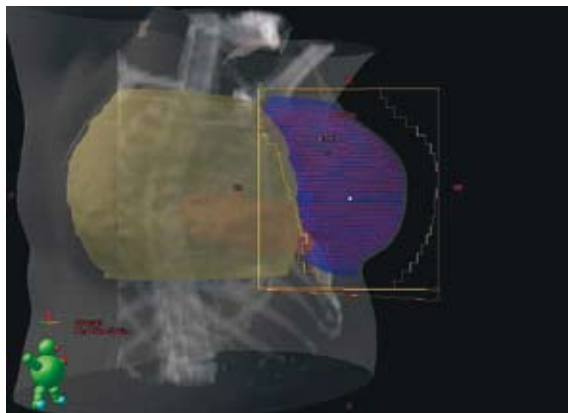
Poniżej przedstawiono techniki zaplanowania radioterapii 3D. Wszystkie tablice przedstawiają plany leczenia wykonane w Zakładzie Fizyki Dolnośląskiego Centrum Onkologii (udostępnione dzięki uprzejmości Kierownik Zakładu Fizyki – dr n. med. Marzeny Janiszewskiej).



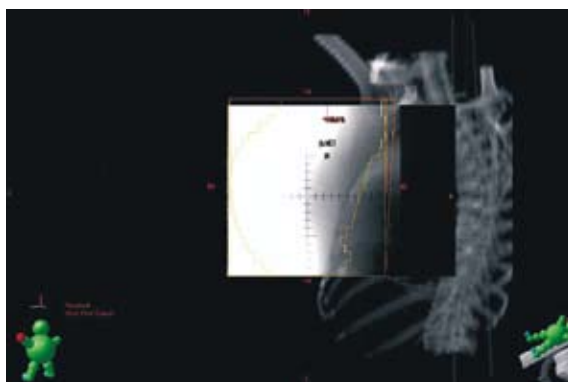
Tablica 8.2. Układ dwóch wiązek z pól tangencjalnych obejmujących lewy gruczoł piersiowy. Linia czerwoną zaznaczono CTV, linią granatową – PTV, żółtą – prawą pierś, różową – serce, a polem niebieskim lewe płuco.



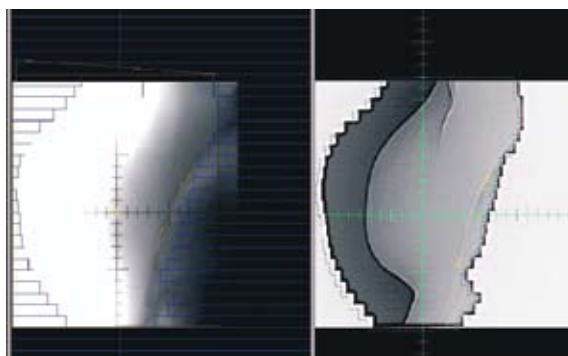
Tablica 8.3. Układ wiązek z pól tangencjalnych przy napromienianiu piersi lewej. Zwraca uwagę duży zbiornik płynu w łożu po guzie umiejscowiony przy ścianie klatki piersiowej w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi.



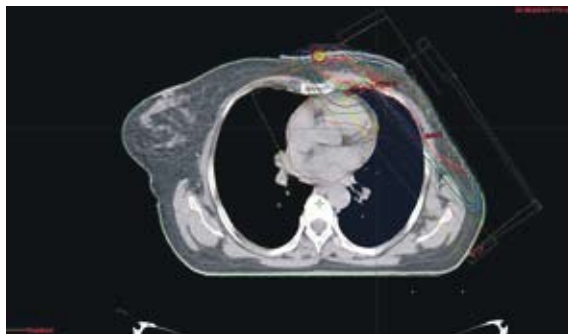
Tablica 8.4. BEV (*beam's eye view*) pola tangencjalnego wewnętrznego piersi lewej. Kształt pola dopasowany do PTV poprzez układ listków kolimatora wielolistkowego. Takie postępowanie pozwala na zmniejszenie dawki promieniowania zarówno w płucu jak i w sercu.



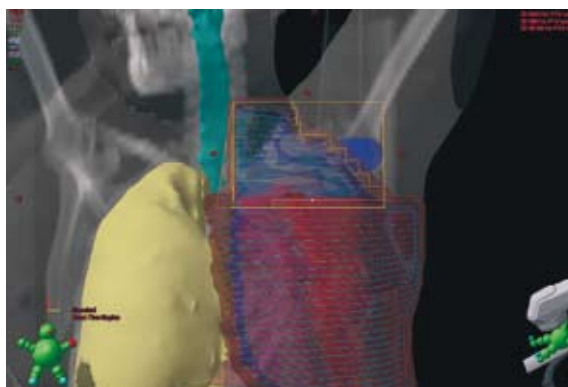
Tablica 8.5. Wykonane u tej chorej zdjęcie symulacyjne obrazujące parametry pola napromienianego. Widoczny układ listków kolimatora pozwalający na zminimalizowanie dawki promieniowania w płucu lewym.



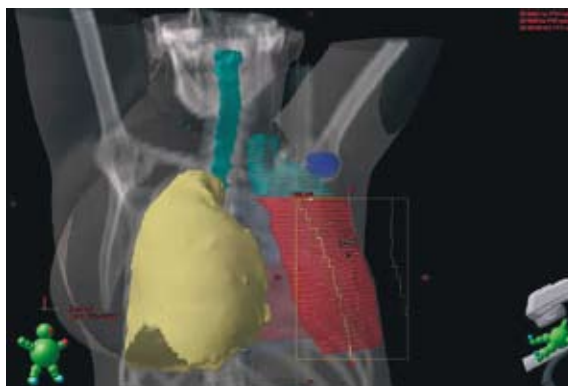
Tablica 8.6. Zdjęcie portalowe (po prawej) wykonane na aparacie terapeutycznym potwierdzające zgodność prowadzenia radioterapii z obrazem z symulatora (po lewej). Żółtymi krzyżykami i liniami są zaznaczone struktury kostne pozwalające na nałożenie zdjęć aby wykluczyć błąd geograficzny podczas napromieniania.



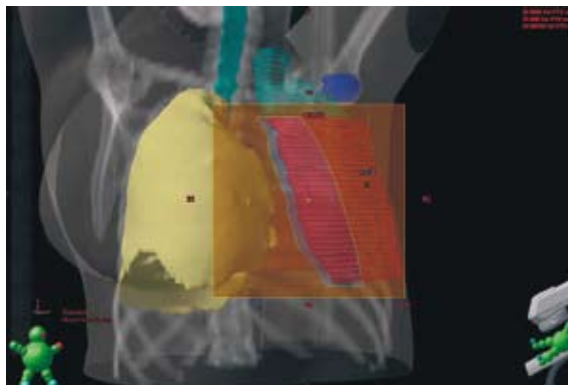
Tablica 8.7. Plan leczenia pacjentki po mastektomii. W obszarze napromieniania objęte są lokoregionalne węzły chłonne wraz z obszarem węzłów zamostkowych. Kolorowe linie obrazują przebieg izodoz (zielona izodoza – 100%, żółta – izodoza 100%). Na skórze okolicy mostka położono bolus.



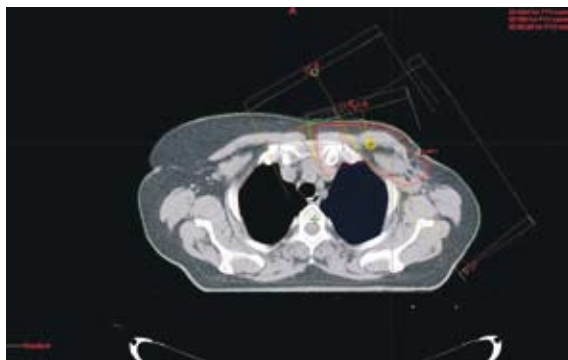
Tablica 8.8. BEV jednego z pól szyjno-obojczykowych z ograniczeniem pola przez listki kolimatora wielolistkowego, aby ograniczyć dawkę na główkę kości ramiennej lewej (konturowana kolorem granatowym) i aby z pola napromienianego wyłączyć rdzeń kręgowy (konturowany na niebiesko).



Tablica 8.9. BEV pola wewnętrznego na ścianę klatki piersiowej.



Tablica 8.10. BEV pola mostkowego zaplanowanego do napromieniania wiązką elektronów (kształt wiązki dobierany indywidualnie w trakcie planowania leczenia i odlewany w płytce ze stopu Wooda).



Tablica 8.11. Układ pięciu wiązek zastosowanych do napromieniania chorej. Zaznaczone CTV i PTV na skanie łączenia pół tangencjalnych obejmujących ścianę klatki piersiowej, pół szyjno-okołoobojczykowych i elektronowego pola na węzły zamostkowe.

Ostatnio podejmuje się próby napromieniania piersi techniką IMRT (z modulowaną intensywnością mocy dawki). Niewątpliwą zaletą tej metody jest lepszy rozkład dawki w PTV i zmniejszenie nasilenia odczynów popromiennych nie obniżając przy tym skuteczności leczenia. Jednak przy użyciu wielu wiązek promieniowania stosowanych pod różnymi kątami uzyskuje się wyższe dawki promieniowania w narządach krytycznych (przede wszystkim w płucu i w drugiej piersi).

Piśmiennictwo

1. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med, 2004, nr 350, s. 1430-1441.
2. Rudloff U, Brogi E, Reiner AS et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. Ann Surg 2010, nr 251, s. 583-591.

3. Goodwin A, Parker S, Ghesi D et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast – A systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009, nr 18, s. 143-149.
4. Smith BD, Smith GL, Buchholz TA. Controversies over the role of radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008, nr 3, s. 433-441.
5. Polgar C, Kahan Z, Orosz Z et al. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008, nr 14, s. 179-192.
6. Goodwin A, Parker S, Ghesi D et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, nr 3, CD000563.
7. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G et al. Lokoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* 2010, nr 116, s. 1184-1191.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast- conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007, nr 25, s. 3259-3265.
9. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H et al. Long-term follow-up of a prospective policy of margin directed radiation dose escalation in breast conserving therapy. *Cancer* 2003, nr 97, s. 30-39.
10. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004, nr 100, s. 1823-1832.
11. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA et al. Improving local control with breast conserving therapy. *Cancer* 2005, nr 104, s. 20-29.
12. Vicini FA, Kestin L, Huang R et al. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer* 2003, nr 97, s. 910-919.
13. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma treated with mastectomy versus breast conservation therapy. The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003, nr 98, s. 697-702.
14. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E et al. Fifteen –Year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2001, nr 91, s. 1679-1687.
15. Kaufmann M, Morrow M, von Minckitz G et al. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* 2010, nr 116, s. 1184-1191.
16. Freedman GM. Radiation therapy for operable breast cancer. *Cancer* 2008, nr 113 (7 suppl), s. 1779-1800.
17. Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003, nr 21, s. 555-563.
18. Shapiro CL, Harrigan-Hardenberg P, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in node positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998, nr 16, s. 3491-3501.
19. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004, nr 90, s. 1343-1348.
20. Fiets WE, Helvoirt van RP, Nortier JWR et al. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF vs AC) in breast cancer. *N Engl j Med* 2001, nr 2002, s. 1233-1241.
21. Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with earlystage breast cancer treated with conservative surgery. Comprehensive review. *Clin Breast Cancer* 2003, nr 4, s. 104-113.
22. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, nr 22, s. 4247-4254.

23. Olivotto IA, Truong PT. Postmastectomy radiation therapy: Who needs it? *J Clin Oncol* 2004, nr 22, s. 4237-4239.
24. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001, nr 19, s. 1539-1569.
25. Yu JB, Wilson LD, Dasgupta T et al. Postmastectomy radiation therapy for lymph node-negative, locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy: analysis of the NCI surveillance, epidemiology, and the end results database. *Cancer* 2008, nr 113, s. 38-47.
26. McCammon R, Finlayson C, Schwer A et al. Impact of postmastectomy radiotherapy in T3N0 invasive carcinoma of the breast: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer* 2008, nr 113, s. 683-689.
27. Floyd SR, Taghian AG. Post-mastectomy radiation in large node-negative breast tumors: Does size really matter? *Radiother Oncol* 2009, nr 91, s. 33-37.
28. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node –negative breast cancer. A systematic review. *Radiother Oncol* 2009, nr 91, s. 23-32.
29. Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer - long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986, nr 12, s. 727-732.
30. Friedl W, Scheurlen HR, Henningsen B. The value of radiotherapy after modified radical mastectomy. 10-year results of the Heidelberg study. *Dtsch Med Wochenschr* 1983, nr 108, s. 325-330.
31. Killander F, Anderson H, Ryden S et al. Radiotherapy and tamoxifen after mastectomy in postmenopausal women - 20 year follow-up of the South Sweden Breast Cancer Group randomised trial SSBG II. *Eur J Cancer* 2007, nr 43, s. 2100-2108.
32. Arriagada R, Rutquist LE, Mattsson A et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol*. 1995, nr 13, s. 2869-2878.
33. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999, nr 353, s. 1641-1648.
34. Nuyten DS, Kreike B, Hart AA et al. Predicting a local recurrence after breast conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006, nr 8, s. R62.
35. Chung CS, Harris JR. Post-mastectomy radiation therapy: Translating local benefits into improved survival. *Breast* 2007, nr 16, s. S78-S83.
36. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007, nr 84, s. 84-101.
37. Kunkler JH. Radiotherapy of the regional lymph nodes: shooting to the sheriff? *Breast* 2009, nr 18, s. 112-120.
38. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positivepremenopausal women with breast cancer. *N Eng J Med* 1997, nr 337, s. 956-962.
39. Romestaing P, Ecohard R, Hennequin C et al. The role of internal mammary chain irradiation on survival after mastectomy for breast cancer. Results of a phase SFRO trial. *Radiother Oncol* 2000, nr 56, abstr. 306.
40. Recht A, Bartelink H, Fourquet A et. al. Postmastectomy radiotherapy: questions for the twenty- first century. *J Clin Oncol* 1998, nr 16, s. 2886-2889.
41. Du X, Freeman JL, Nattibger AB et al. Survival of women after breast conserving surgery for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002, nr 72, s. 23-31.
42. Leer JW, Caspers RJ, van Lonkhuijzen LR et al. Selective avoidance of postoperative locoregional radiotherapy in breast cancer seems to be justified. *Eur J Surg* 1997, nr 163, s. 815-822.
43. Rak piersi w Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica* 2009, s. 203.

44. NICE. Early and advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 80. London: National Institute of Clinical Excellence; February 2009, p. 75. URL:<http://www.nice.org.uk/CG80>
45. Marks LB, Zeng J, Prosnitz LR. One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate. *J Clin Oncol* 2008, nr 26, s. 2075-2077.
46. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: Breast cancer. *Radiother Oncol* 2007, nr 84, s. 84-101.
47. Yang PS, Chen CM, Liu MC et al. Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, nr 77, s. 516-522.
48. Perez AA, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol* 2009, nr 4, s.xx.
49. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Breast J* 2010, nr 16, s. 183-18.
50. Kunkler IH, Prescott RJ, Williams LJ et al. When may adjuvant radiotherapy be avoided in operable breast cancer? *Clin Oncol* 2006, nr 18, s. 191-199.
51. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Eng J Med* 2004, nr 351, s. 971-977.
52. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006, nr 191, s. 749-755.
53. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Impact of radiation dosed on local control, fibrosis and survival after breast conserving treatment: 10 year results of the EORTC 22881-10882. Abstract 10 in Proceedings of 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 2006.
54. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Nat Cancer Inst* 2006, nr 98, s. 1302-1310.
55. Scalliet P, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: Can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer* 2007, nr 43, s. 2264-2269.
56. Senkus-Konefka E. Radioterapia w Rak piersi.red. Jassem J, Krzakowski M. Via Medica 2009.
57. Spear SL, Onnyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: Recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 2000, nr 105, s. 930-942.
58. Ascherman JA, Hanasono MW, Newman MI et al. Implant reconstruction in breast cancer patients with radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2006, nr 117, s. 359-365.
59. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006, nr 59, s. 27-34.
60. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006, nr 59, s. 1043-1051.
61. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS et al. Reconstruction and the radiation breast: Is there a role for implants? *Plast Reconstr Surg* 1995, nr 96, s. 1111-1115.
62. Spear SL, Boehmel JH, Taylor NS et al. The role of the latissimus dorsi flap in reconstruction of the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg* 2007, nr 119 s. 1-9.
63. Buchholz TA, Strom EA, Perkins GH et al. Controversies regarding the use of radiation after mastectomy in breast cancer. *Oncologist* 2002, nr 7, s. 539-546.

64. Motwami SB, Strom EA, Schechter NR et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, nr 66, s. 76-82.
65. Senkus-Konefka E, Wełnicka-Jaskiewicz M, Jaśkiewicz J et al. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 2004, nr 30, s. 671-682.
66. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: A critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009 nr 124, s. 395-408.
67. Ballo MT, Strom EA, Prost H et al. Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? *Int J Radiat Biol Phys* 1999, nr 44, s. 105-112.
68. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J et al. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, nr 46, s. 355-362.
69. Haffty BG, Hauser A, Choi DH et al. Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer* 2004, nr 100, s. 252-263.
70. Chen KK, Montague ED, Oswald MJ et al. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 1985, nr 56, s. 1269-1273.
71. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, nr 70, s. 477-484.
72. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Lokoregional recurrence of the breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, nr 37, s. 853-863.
73. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR et al. Isolated localregional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, nr 19, s. 851-858.
74. Recht A, Pierce SM, Abner A et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991, nr 9, s. 988-996.
75. Pergolizzi S, Adamo V, Russi E et al. Prospective multicenter study of combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in breast cancer women with the rare clinical scenario of ipsilateral supraclavicular node recurrence without distant metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, nr 65, s. 25-32.
76. Chen SC, Chang HK, Lin YC et al. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006, nr 13, s. 1457-1465.
77. van der Sangen MJ, Coebergh JW, Roumen RM et al. Detection, treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003, nr 98, s. 11-17.
78. Munsch A. External hypofractionated whole-breast radiotherapy: Now where does accelerated partial breast irradiation stand? *J Cancer Res Ther* 2007;3:231-5.
79. Kulik A, Łyczek J, Gruszczyńska E, Kawczyńska M. Wpływ okłipsowania łoża podczas oszczędzających operacji wczesnych postaci raka piersi na poprawę efektu kosmetycznego poprzez ograniczenie objętości napromienianych tkanek podczas procedury APBI. *Nowotwory* 2009;9:56.
80. Scanderbeg DJ, Yashar C, Rice R, Pawlicki T. Clinical implementation of a new HDR brachytherapy device for partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 2009;90:36-42.
81. Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Is partial breast irradiation a step forward or backward? *Semin Radiat Oncol* 2005;15:69-75.
82. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as a part conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. *Radiother Oncol* 2009;90:1-13.

83. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R i wsp. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early- stage breast cancer. *Breast* 2003;12:483-490.
84. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D i wsp. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:302-11.
85. Reeder R, Carter DL, Howell K i wsp. Predictors for clinical outcomes after accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:92-7.
86. Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, Kercher JM, Henkenberns P, Hunter KL, Leonard CE. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:296-302.
87. Thomas CW, Nichol AM, Park JE, Hui JF, Giddings AA, Grahame S, Otto K. An anthropomorphic phantom study of visualization of surgical clips for partial breast irradiation (PBI) setup verification. *Radiother Oncol* 2009;90:56-9.
88. Gałecki J, Hicer-Grzenkowicz J, Grudzień-Kowalska M et al. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer patients- a review. *Acta Oncologica* 2006, nr 45, s. 280-284.
89. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15Year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, nr 366, s. 2087-2106.
90. Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, nr 23, s. 7475-7482.
91. Lee L, Harris JR. Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. *Breast* 2009, nr 18, s. 103-111.
92. Demirci S, Nam J, Hubbs JL et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: Interaction between treatment era and follow-up duration *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, nr 73, s. 980-987.
93. Munshi A. Breast cancer radiotherapy and cardiac risk: The 15-year paradox! *J Cancer Res Treat* 2007, nr 3, s. 190-192.

IX. Chemioterapia uzupełniająca

lek. Katarzyna SOTER

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Systemowe leczenie uzupełniające (adjuwantowe), to terapia zastosowana po zakończeniu doszczętnego chirurgicznego leczenia miejscowego (amputacji lub zabiegu oszczędzającego). Jego celem jest zniszczenie mikroprzerzutów, które mogą być obecne już w chwili rozpoznania nowotworu, a przez to zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (miejscowej wznowy lub przerzutów), wydłużenie czasu do nawrotu i zwiększenie odsetka przeżyć. W ramach leczenia adjuwantowego w raku piersi stosowane są: chemioterapia, hormonoterapia oraz leczenie ukierunkowane molekularnie (obecnie – trastuzumab).

Czynnikami, którymi należy kierować się przy kwalifikacji do leczenia uzupełniającego i wyborze jego rodzaju, są:

- średnica guza pierwotnego,
- liczba pachowych węzłów chłonnych zajętych przez nowotwór,
- stopień złośliwości i typ histologiczny nowotworu,
- ekspresja receptorów steroidowych – estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR),
- stopień ekspresji/amplifikacji Her2,
- naciekanie torebki węzłów chłonnych lub tkanki tłuszczowej dołu pachowego,
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- aktywność proliferacyjna guza,
- stan menopauzalny,
- wiek,
- stan sprawności,
- uwzględnienie przewidywalnych działań niepożądanych,
- choroby współistniejące i przebyte,
- wola pacjenta.

Systemowe leczenie uzupełniające powinno być oparte na ustalonych i aktualizowanych zaleceniach: Polskiej Unii Onkologii (www.puo.pl), konsensusu Międzynarodowych Eksperatów z St.Gallen, amerykańskich rekomendacjach NCCN (www.nccn.org).

Zgodnie z zaleceniami konferencji Międzynarodowych Ekspertów z St.Gallen z 2007 roku wybór metody leczenia opiera się na ocenie ryzyka nawrotu i na przewidywanej wrażliwości na leczenie hormonalne. Obrazują to poniższe tabele (tab. 9.1 i 9.2), uwzględniające przynależność do jednej z grup ryzyka (niskiego, pośredniego lub wysokiego) oraz wyodrębniające 3 kategorie chorych w zależności od ekspresji receptorów steroidowych i nadekspresji Her2.

Tabela 9.1. Podział chorych na grupy ryzyka nawrotu [1,2]

Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko
Brak zajęcia węzłów chłonnych=pN0 i guz nie większy niż 2 cm=pT1 i guz wysokodojrzały=G1 i brak naciekania naczyń i Her2(-) = IHC: 0,1/FISH (-) i ekspresja ER lub PgR i wiek ≥35 lat	A. pN0 i jedna z cech: pT>2 cm lub G2-3 lub rozległe naciekanie naczyń lub Her2(+) lub brak ekspresji ER i PgR lub wiek <35 lat B. zajęte 1-3 węzły chłonne i ekspresja ER lub EgR i Her2(-) i brak naciekania naczyń	A. zajęte 1-3 węzły chłonne i brak ekspresji ER i PgR Her2(+) lub rozległe naciekanie naczyń B. zajęte 4 lub więcej węzły chłonne
ER – receptor estrogenowy, PgR – receptor progesteronowy, IHC – badanie immunohistochemiczne, FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in-situ		

Tabela 9.2. Wybór metody leczenia w zależności od kategorii ryzyka i przewidywalnej hormonowrażliwości [1, 2]

	HR (+)	HR (?)	HR (-)
Her2 (-)	HTH + CHTH rozważyć CHTH w grupie wysokiego ryzyka	HTH + CHTH rozważyć CHTH w grupie wysokiego ryzyka	CHTH
Her2 (+)	HTH + TZB + CHTH – bez TZB, jeśli guz ≤1 cm i N0 – CHTH rozważyć w grupie wysokiego ryzyka lub otrzymujących TZB	HTH + TZB + CHTH – bez TZB, jeśli guz ≤1 cm i N0 – CHTH rozważyć w grupie wysokiego ryzyka lub otrzymujących TZB	TZB + CHTH – bez TZB, jeśli guz ≤1 cm i N0
– HR(+) większość komórek zawiera receptory steroidowe, duża wrażliwość na HTH – HR(?) niższa ekspresja receptorów steroidowych lub brak ekspresji jednego receptora, pośrednia wrażliwość na HTH – HR(-) brak ekspresji receptorów steroidowych, brak wrażliwości na HTH – HTH – hormonoterapia – CHTH – chemioterapia – TZB – trastuzumab			

Kategorie ryzyka wprowadzone zostały w roku 2005, szerzej sprecyzowano je w 2007 r.: 1. uznano naciek wkoło guza za czynnik zwiększonego ryzyka jako rozległego (zatory z komórek nowotworowych widoczne w co najmniej 2 bloczkach parafinowych); 2. wyodrębniło typy histologiczne odznaczające się małym ryzykiem nawrotu pomimo braku ekspresji receptorów steroidowych (rak rdzeniasty, apokrynowy, torbielowato-gruczołowy) [2]. Należy nadmienić, iż w 2009 nie uwzględniono grup ryzyka w wyżej opisanej postaci.

Wybór metody systemowego leczenia uzupełniającego w zależności od stanu menopauzalnego obrazują tabela 9.3 i 9.4.

Tabela 9.3. Wybór metody leczenia przed menopauzą [1,2]

Grupa ryzyka	Wrażliwość na HTH	Leczenie
Niskie ryzyko	Wysoka	TAM lub OBS lub aLHRH
	Niepełna	TAM lub OBS lub aLHRH
	Niska	Nie dotyczy
Pośrednie ryzyko	Wysoka	TAM (+/- aLHRH) (+/-CHTH) lub CHTH→TAM (+/-aLHRH) lub TAM lub aLHRH
	Niepełna	CHTH→TAM (+/-aLHRH) lub TAM (+/- aLHRH) (+/- CHTH)
	Niska	CHTH
Wysokie ryzyko	Wysoka	CHTH→TAM (+/-aLHRH) lub CHTH→TAM +aLHRH
	Niepełna	CHTH→TAM lub CHTH→TAM + aLHRH
	Niska	CHTH
– aLHRH – agonista LHRH (do rozważenia kastarcja chirurgiczna) – TAM – tamoksyfen – CHTH – chemioterapia – HTH – hormonoterapia – OBS – obserwacja – u chorych z nadekspresją/amplifikacją Her2 dodatkowo trastuzumab zgodnie z zaleceniami i rejestracją (zastosowanie terapii anty-Her2 znajduje się w rozdziale dotyczącym tego zagadnienia)		

Tabela 9.4. Wybór metody leczenia po menopauzie [1,2]

Grupa ryzyka	Wrażliwość na HTH	Leczenie
Niskie ryzyko	Wysoka	TAM lub IA lub OBS
	Niepełna	TAM lub IA
	Niska	Nie dotyczy

Pośrednie ryzyko	Wysoka	TAM lub IA lub CHTH→TAM lub CHTH→IA
	Niepełna	CHTH→TAM lub CHTH→IA lub
	Niska	CHTH
Wysokie ryzyko	Wysoka	CHTH→TAM lub CHTH→IA
	Niepełna	CHTH→TAM lub CHTH→IA
	Niska	CHTH
– TAM – tamoksyfen – IA – inhibitor aromatazy – CHTH – chemioterapia – HTH – hormonoterapia – OBS – obserwacja – u chorych z nadekspresją/amplifikacją Her2 dodatkowo trastuzumab zgodnie z zaleceniami i rejestracją (zastosowanie terapii anti-Her2 znajduje się w rozdziale dotyczącym tego zagadnienia)		

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Konferencji St.Gallen 2009, w wyborze systemowego leczenia w pierwszej kolejności bierze się pod uwagę przewidywalną wrażliwość nowotworu, w drugiej ryzyko nawrotu. Należy ustalić wskazania do hormonoterapii, następnie do leczenia ukierunkowanego molekularnie i chemioterapii (tab. 9.5 i 9.6).

Chemioterapia uzupełniająca wskazana jest:

- u chorych z rakiem „potrójnie ujemnym”, czyli bez ekspresji receptorów steroidowych i Her2 (nie dotyczy to chorych z postacią histopatologiczną raka rdzeniastego, apokrynowego, gruczołowo-torbielowatego bez czynników zwiększonego ryzyka),
- u większości chorych z cechą Her2 w skojarzeniu z terapią anti-Her2,
- w skojarzeniu z hormonoterapią, u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych i obecnością czynników zwiększonego ryzyka (3 stopień złośliwości histologicznej, wysoka proliferacja, niska ekspresja ER i PgR, zajęcie co najmniej 4 węzłów chłonnych, rozległe naciekanie wokół guza, wielkość guza >5 cm),
- do rozważenia w przypadku niższej ekspresji receptorów steroidowych lub braku ekspresji jednego receptora, przy pośredniej wrażliwości na HTH,
- do rozważenia w przypadku współwystępowania kryteriów pośrednich (2 stopień złośliwości histologicznej guza, pośrednia proliferacja, wielkość guza 2,1–5 cm, 1–3 zajęte węzły chłonne).

U chorych z wysoką ekspresją receptorów steroidowych oraz ze współistnieniem następujących cech: 1 stopień złośliwości histologicznej, niska proliferacja, brak zajęcia pachowych węzłów chłonnych, brak naciekania naczyń okołoguzowych oraz wielkość guza do 2 cm, można rozważyć zastosowanie wyłącznej hormonoterapii.

W przypadku małych guzów (pT1a pN0) i ujemnego wyniku receptora ER można ob-
 jąć chorych ścisłą obserwacją, bez leczenia uzupełniającego. W przypadku pT1a pN0, ER(+)
 chore powinny otrzymywać wyłącznie hormonoterapię, nawet przy współwystępowaniu cech
 zwiększonego ryzyka [1,3,4].

Tabela 9.5. Kryteria doboru chorych do systemowego leczenia uzupełniającego [3,4]

Metoda leczenia	Wskazania	Uwagi
Hormonoterapia	Każda ekspresja receptorów hormonalnych	Fenotyp ER(-) i PgR(+) to prawdopodobnie artefakt; celowa jest ponowna ocena
Terapia anty-Her2	Nadekspresja białka Her2 (wybarwienie o intensywności > 30%, IHC) lub amplifikacja genu Her2 (FISH>2,2+)	
Chemioterapia		
U chorych z cechą Her2 (w skojarzeniu z terapią anty-Her2)	Brak jednoznacznych dowodów ewentualnej przewagi stosowania terapii anty-Her2 z lub po chemioterapii	Brak potwierdzenia kojarzenia hormonoterapii z terapią anty-Her2 u chorych z wysoką ekspresją receptorów hormonalnych i Her2
W raku „potrójnie ujemnym”	Większość chorych (1,2)	Brak alternatywnej metody leczenia. U większości chorych ryzyko jest duże
U chorych z cechą ER(+), Her2(-) (w skojarzeniu z hormonoterapią)	Różne, w zależności od ryzyka (2)	Szczegóły podano w tabeli 9.6
1 – raki rdzeniaste, apokrynowe i gruczolowo-torbielowe nie wymagają chemioterapii (w przypadku braku cech podwyższonego ryzyka) 2 – w przypadku guzów <1 cm bez przerzutów w węzłach chłonnych pachowych i bez innych cech związanych z podwyższonym ryzykiem (np. naciekania naczyń) można zrezygnować z uzupełniającego leczenia systemowego; w przypadku guzów hormonowrażliwych należy rozważyć hormonoterapię ER – receptor estrogenowy, PgR – receptor progesteronowy, IHC – badanie immunohistochemiczne, FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in-situ		

Tabela 9.6. Kryteria kojarzenia chemioterapii i hormonoterapii u chorych z cechą ER(+) i Her2(-) [3, 4]

Względne wskazania do chemioterapii w skojarzeniu z hormonoterapią	Czynniki nieprzydatne w podjęciu decyzji	Względne wskazania do wyłącznej hormonoterapii
Histologiczny 3 stopień złośliwości	Histologiczny 2 stopień złośliwości	Histologiczny 1 stopień złośliwości
Wysoka proliferacja (1)	Pośrednia proliferacja (1)	Niska proliferacja (1)
Niższy poziom ekspresji ER i PgR		Wyższy poziom ekspresji ER i PgR
Zajęcie przerzutami 4 lub więcej węzłów chłonnych	Zajęcie przerzutami 1-3 węzłów chłonnych	Bez przerzutów w węzłach chłonnych
Obecność rozległego PVI		Brak PVI
pT > 5 cm	pT 2,1 – 5 cm	pT do 2 cm
Profil genowy wysokiego ryzyka (2)	Profil genowy pośredniego ryzyka (2)	Profil genowy niskiego ryzyka (2)
Preferencje chorej – wykorzystanie wszystkich dostępnych metod leczenia		Preferencje chorej – unikanie skutków ubocznych chemioterapii
1 – oznaczanie markerów proliferacji, głównie antygenu Ki-67 (np. niski ≤15%, pośredni 16-30%, wysoki >30%) oraz indeksu mitotycznego 2 – użycie dostępnych testów wielogenowych przy podejmowaniu decyzji dotyczące zastosowania chemioterapii w przypadkach niejasnych ER – receptor estrogenowy, PgR – receptor progesteronowy, PVI – naciekanie naczyń wokół guza		

Wyniki metaanalizy *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, 2005 potwierdziły skuteczność chemioterapii pooperacyjnej w zależności od wieku chorych i są przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 9.7. Skuteczność chemioterapii w zależności od wieku [5]

WIEK		OBSERWACJA 10-LETNIA			P
		POLI-CHTH	Bez CHTH	Różnica	
<50	NAWRÓT	33%	45%	12%	<0,00001
	ZGON ZWIĄZANY Z CHOROBA	24%	32%	8%	0,0002
	ZGON	25%	33%	8%	0,0003
50–59	NAWRÓT	42%	52%	10%	<0,0001
	ZGON ZWIĄZANY Z CHOROBA	36%	42%	6%	0,0004
	ZGON	39%	45%	6%	0,0009

Optymalny czas rozpoczęcia leczenia uzupełniającego po zabiegu, to 2–4 tygodnie, czas trwania leczenia – 4–6 miesięcy (4–6 cykli). Wydłużenie chemioterapii uzupełniającej nie wpływa na zwiększenie jej skuteczności [5]. Zastosowanie chemioterapii z większą gęstością dawki polegającej na skróceniu przerw między cyklami wymaga dalszych badań. Chemioterapia mieloablacyjna nie jest zalecana [1,3].

Chemioterapia uzupełniająca zabieg operacyjny ma zastosowanie we wczesnym raku piersi (I i II stopniu zaawansowania wg TNM) oraz miejscowo zaawansowanym (T3N1M0, IIIA). W przypadku większych guzów (T3N0-1M0), gdzie nie można wyjściowo wykonać zabiegu oszczędzającego, do rozważenia jest leczenie przedoperacyjne z następowym leczeniem uzupełniającym. Zaznaczyć należy, iż chemioterapia przedoperacyjna w tych sytuacjach nie poprawia wskaźników przeżycia [6]. Całkowity czas trwania leczenia neo- i adjuwantowego powinien wynosić do 6 miesięcy, przekłada się to na 6–8 cykli co 21 dni. Rodzaj zastosowanego leczenia opiera się na wyjściowym zaawansowaniu oraz wyniku histopatologicznym opartym na wyjściowej biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej (biopsja cienkoigłowa nie ocenia wszystkich cech guza) i pooperacyjnym. W przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi zasadą jest kontynuowanie tego samego schematu w ramach chemioterapii uzupełniającej. W przypadku zastosowania przed operacją schematu AT (doksorubicyna + docetaksel), z reguły chore otrzymują uzupełniająco schemat AC (łącznie 6 kursów). Przy wykorzystaniu w leczeniu wstępnym programu AC, w uzupełnieniu można rozważyć taksoidy [7]. Postępowanie w przypadkach miejscowo zaawansowanego raka piersi znajduje się w rozdziale dotyczącym tego zagadnienia.

Przy kwalifikacji chorych do kilku metod leczenia należy pamiętać, iż sekwencyjne leczenie chemioterapią z następową hormonoterapią jest skuteczniejsze niż jednoczasowe. Radioterapię pooperacyjną (zgodnie ze wskazaniami) najczęściej rozpoczyna się po zakończonej chemioterapii [8]. W chemioterapii uzupełniającej zastosowanie mają schematy przedstawione w tabeli 9.8.

Tabela 9.8. Schematy chemioterapii uzupełniającej [1,3]

AC	A 60 mg/m ² i.v. dz.1 C 600 mg/m ² i.v. dz.1 4–6 cykli co 21 dni
FAC	F 500 mg/m ² i.v. dz.1 A 50 mg/m ² i.v. dz.1 C 500 mg/m ² i.v. dz.1 4–6 cykli co 21 dni
FEC	F 500 mg/m ² i.v. dz.1 E 75 mg/m ² i.v. dz.1 C 500 mg/m ² i.v. dz.1 6 cykli co 21 dni
FEC 100	F 500 mg/m ² i.v. dz.1 E 100 mg/m ² i.v. dz.1 C 500 mg/m ² i.v. dz.1 6 cykli co 21 dni

CMF	C 100 mg/m ² p.o. dz.1–14 M 40 mg/m ² i.v. dz.1 i 8 F 600 mg/m ² i.v. dz.1 i 8 6 cykli co 28 dni
CMF	C 600 mg/m ² i.v. dz.1 M 40 mg/m ² i.v. dz.1 F 600 mg/m ² i.v. dz.1 6 cykli co 21 dni
A→CMF	A 60 mg/m ² i.v. dz.1 4 cykle co 21 dni, następnie 4 cykle CMF
AC→P	A 60 mg/m ² i.v. dz.1 C 600 mg/m ² i.v. dz.1 4 cykle co 21 dni, następnie 12 cykli P 80 mg/m ² i.v. co 7 dni lub 4 cykle P 175 mg/m ² i.v. co 21 dni
AC→D	A 60 mg/m ² i.v. dz.1 C 600 mg/m ² i.v. dz.1 4 cykle co 21 dni, następnie 4 cykle D 100 mg/m ² i.v. co 21 dni
FEC→D	F 500 mg/m ² i.v. dz.1 E 100 mg/m ² i.v. dz.1 C 500 mg/m ² i.v. dz.1 3 cykle co 21 dni, następnie 3 cykle D 100 mg/m ² i.v. co 21 dni
TAC	D 75 mg/m ² i.v. dz.1 A 50 mg/m ² i.v. dz.1 C 500 mg/m ² i.v. dz.1 6 cykli co 21 dni (wspomaganie G-CSF)
TC	D 75 mg/m ² i.v. dz.1 C 600 mg/m ² i.v. dz.1 4 cykle co 21 dni
A – doksorubicyna, C – cyklofosfamid, D – docetaksel, E – epirubicyna, F – fluorouracyl, M – metotreksat, P – paklitaksel, i.v. – dożylnie, p.o. – doustnie, G-CSF – czynnik pobudzający granulopoezę	

Wyniki metaanalizy wykazały, iż schematy zawierające antracykliny charakteryzują się wyższym prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia w stosunku do schematu CMF (5-letni zysk 3%), ponadto zaobserwowano równoważność 4 cykli AC – 6 cyklom CMF [5]. Większą korzyść z zastosowania antracyklin obserwowano u chorych z nadekspresją Her2. Bardziej wiarygodnym wskaźnikiem wrażliwości na antracykliny wydaje się mieć nadekspresja lub amplifikacja topoizomazy II alfa, występująca głównie przy nadekspresji/amplifikacji Her2 [9].

Schematy zawierające taksony w porównaniu ze schematami z użyciem antracyklin (badania III fazy) charakteryzują się wyższymi wskaźnikami całkowitego przeżycia (5-letni zysk 3%). Zalecane są w przypadku zajęcia węzłów chłonnych i obecności innych czynników

ryzyka [10]. Wartościowym programem u chorych z przeciwwskazaniem do stosowania antacyklin jest TC [11]. Zastosowanie taksoidów w leczeniu uzupełniającym znajduje się w rozdziale dotyczącym tego zagadnienia.

Chemioterapia uzupełniająca w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania leczenia uzupełniającego powyżej 65. roku życia są ograniczone, jednak podeszły wiek nie stanowi przeciwwskazania do jego zastosowania. Z uwagi na obniżone rezerwy czynnościowe związane z wiekiem, zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych oraz choroby przebyte i współistniejące należy z rozwagą kwalifikować chore do chemioterapii adjuwantowej. Dotyczy to zwłaszcza chorych na raka hormononiewrażliwego, z dużym ryzykiem nawrotu (np. zajęcie węzłów chłonnych, nadekspresja/amplifikacja Her2). Jest to grupa odnosząca największe korzyści z tego leczenia [12,13]. Podejmuje się próby zastosowania chemioterapii metronomicznej, polegającej na częstej podaży leków cytotoksycznych w małych dawkach, co wpływa na poprawę tolerancji leczenia.

W podjęciu decyzji o kwalifikacji do chemioterapii uzupełniającej pomocny jest serwis internetowy www.adjuvantonline.com. Umożliwia określenie korzyści związanych z zastosowaniem leczenia uzupełniającego na podstawie danych o zaawansowaniu choroby i charakterystyki chorych.

Toksyczność leczenia

Istotnym elementem w podejmowaniu decyzji o leczeniu uzupełniającym, jak i jego ocenie jest toksyczność. Ocenia się występowanie bezpośrednich działań niepożądanych (toksyczność ostra), odległych (toksyczność późna), a także wpływ wyżej wymienionych działań na jakość życia. Ryzyko zgonu związane z zastosowaniem uzupełniającej chemioterapii notuje się w 1 na 200-500 przypadków. W ramach toksyczności ostrej najczęściej występuje mielotoksyczność (w tym granulopenia), często nudności, wymioty, wyłysienie, zapalenie błon śluzowych oraz infekcje będące następstwem mielotoksyczności [14]. W poniższej tabeli przykładowo przedstawiono toksyczność 3 i 4 stopnia wg WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*) w zależności od schematu chemioterapii.

Schemat CHTH	Toksyczność (%) 3 i 4 stopnia wg WHO					
	nudności	wymioty	granulopenia	małopłytkowość	zapalenie błon śluzowych	biegunka
CMF	3	4	79	4	2	3
AC	9	13	7	2	1	1
TAC	5	4	65	2	7	3

Najistotniejszym odległym działaniem niepożądanym jest ryzyko kardiomiopatii poantracyklinowej (antracykliny nieodwracalnie uszkadzają miocyty). Związek pomiędzy dawką kumulacyjną a ryzykiem kardiomiopatii przedstawia się następująco: całkowita dawka doksorubicyny >300 mg/m² związana jest z minimalnym ryzykiem, 400 mg/m² – 3%, 550 mg/m² – 7%, 700 mg/m² – 18%. Do metod zapobiegania opisaney kardiotoxycznosci

należy: odpowiedni dobór chorych, nieprzekraczanie dawki sumarycznej dokсорubicyny 450–550 mg/m² (w zależności od zastosowania radioterapii, kojarzenia leków przeciwnowotworowych zalecane zmniejszenie dawki sumarycznej), stosowanie mniej kardi toksycznych antracyklin (postacie liposomalne, epirubicyna z dawką sumaryczną 800–900 mg/m²), modyfikacja schematu leczenia (dawki frakcjonowane, wydłużone wlewy, przy kojarzeniu z taksoidami zachowanie odstępu czasowego, podaż w pierwszej kolejności antacyklin), unikanie kojarzenia leków kardi toksycznych (antacyklin z trastuzumabem), zastosowanie metod na-promieniania oszczędzające serce, monitorowanie leczenia.

Wcześniejsza menopauza związana jest z rodzajem zastosowanych leków i wieku chorych. Przy podaży 6 cykli CMF zanotowano jej wystąpienie u 70% chorych powyżej 40. roku życia, natomiast u kobiet poniżej 40. roku życia u około 40%. Należy zaznaczyć, iż wcześniejsza menopauza może być korzystna terapeutycznie u chorych z hormonowrażliwymi guzami. Wśród działań niepożądanych leków cytoto ksycznych istotne jest ich działanie karcinogenne. Przy zastosowaniu 6 cykli CMF wzrasta ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (2–5 krotny wzrost). Przy podaży 6 cykli AC ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny wynosi 0,21%, zwiększa się przy zastosowaniu radioterapii [14].

Piśmiennictwo

1. Jassem J., Bilewicz-Bobek B., Krzakowski M. [et al.]: Rak piersi. W: Krzakowski M., Herman K., Jassem J. [et al.]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. Część I. Via Medica, Gdańsk, 2009, s. 185-230.
2. Goldhirsch A. [et al.]: Progress and promise: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of the Early Breast Cancer 2007. *Ann.Oncol.*, 2007, 18, s. 1133-1144.
3. Krzakowski M., Jassem J.: Przedoperacyjne i pooperacyjne leczenie systemowe. W: Jassem J., Krzakowski. Rak piersi praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, s. 143-169.
4. Goldhirsch A. [et al.]: Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of the Early Breast Cancer 2009. *Ann.Oncol.*, 2009, 20, s. 1319-1329.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 365, s. 1687-1717.
6. Mauri D. [et al.]: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97, s. 188-194.
7. Potemski P.: Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania. W: Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, s. 188-202.
8. Adamowicz K. [et al.]: Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2009, 35, s. 409-416.
9. Gennari A. [et al.]: HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100, s. 14-20.
10. De Laurentiis M. [et al.]: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J.Clin.Oncol.*, 2008, 26, s. 44-53.
11. Jones S. [et al.]: Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, s. 1177-1183.
12. Muss H.B. [et al.]: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, s. 2055-2065.

13. Elkin E.B. [et al.]: Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in population based observational cohort. *J.Clin.Oncol.*, 2006, 24, s. 2757-2764.
14. Pieńkowski T.: Rak piersi. W: Krzakowski M. (red). *Onkologia Kliniczna*. Tom II. Warszawa, 2006, s. 1000-1071.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

ER – receptor estrogenowy

PgR – receptor progesteronowy

Her-2 – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

PUO – Polska Unia Onkologii

IHC – badanie immunohistochemiczne, ang. immunohistochemistry

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, ang. fluorescent in situ hybridization

LHRH – gonadoliberyna, ang. lutenizing hormone realizing hormone

aLHRH – agonista LHRH

TAM – tamoksyfen

CHTH – chemioterapia

HTH – hormonoterapia

OBS – obserwacja

IA – inhibitory aromatazy

TZB – trastuzumab

HR – hormonowrażliwość, ang. response to hormonotherapy

PVI – naciekanie naczyń wokół guza

Ki-67 – antygen Ki-67, marker komórkowej proliferacji

AC – schemat chemioterapii: doksorubicyna + cyklofosfamid

FAC – schemat chemioterapii: fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid

FEC – schemat chemioterapii: fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid

CMF – schemat chemioterapii: cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl

TAC – schemat chemioterapii: docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid

TC – schemat chemioterapii: docetaksel + cyklofosfamid

A – doksorubicyna

C – cyklofosfamid

D – docetaksel

E – epirubicyna

F – fluorouracyl

M – metotreksat

P – paklitaksel

i.v. – dożylnie, łac. intravenosus

p.o. – doustnie, łac. per os

G-CSF – czynnik pobudzający granulopoezę, ang. granulocyte colony-stimulating factor

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization

X. Taksoidy w leczeniu raka piersi

dr n. med. Aleksandra ŁACKO

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Ogólna charakterystyka taksoidów

Taksoidy należą do leków cytotoksycznych pochodzenia naturalnego. Pierwszy dopuszczony do leczenia chorych na nowotwory preparat tej grupy – paklitaksel, początkowo wytwarzany z kory cisu zachodniego (*Taxus brevifolia*), obecnie jest produkowany metodami inżynierii genetycznej. Docetaksel jest półsyntetyczną pochodną jednego ze składników igieł cisu europejskiego (*Taxus baccata*).

Taksoidy należą do kategorii leków cytotoksycznych fazowo-specyficznych z grupy „truczyna wrzeczona mitotycznego”. Ich działanie polega na stabilizowaniu mikrotubul i hamowaniu cyklu komórkowego w fazie mitozy. Docetaksel ponadto ma zdolność indukowania apoptozy.

Ponieważ poważnym działaniem niepożądanym paklitakselu są odczyny anafilaktyczne indukowane przez rozpuszczalnik leku (*Cremophor* – pochodna oleju rycynowego), podjęto próby wykorzystania innych nośników: albumin (Nab-paklitaksel – *nanoparticle albumin-bound*), emulsje witaminy C oraz kwas polyl-L glutaminowy (Paklitaksel poliglumeks). Te preparaty charakteryzuje podobne spektrum aktywności, lecz nieco inny profil działań niepożądanych.

Taksoidy znalazły zastosowanie m.in. w leczeniu raka piersi, raka jajnika, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka, przełyku, gruczołu krokowego, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi oraz mięsaka Kaposiego.

Działania niepożądane

Do częstych działań niepożądanych paklitakselu należą: mielosupresja (przede wszystkim neutropenia, rzadziej małopłytkowość i niedokrwistość), neuropatie czuciowe i ruchowe, alopecja, hipotonia, zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i gardła oraz nudności i wymioty. Rzadkim, poważnym powikłaniem związanym ze stosowaniem tego leku są odczyny anafilaktyczne (patrz: sposoby podawania).

Podobnie jak w przypadku paklitakselu, do częstych objawów ubocznych docetakselu należą powikłania hematologiczne, a zwłaszcza neutropenia i gorączka neutropeniczna oraz inne

wyżej wymienione powikłania. Stosowanie docetakselu wiąże się z ryzykiem tzw. zespołu retencji płynów, który jest wynikiem wzrostu przepuszczalności naczyń włosowatych i przesączaniem białek osocza poza przestrzeń naczyniową. Objawem zespołu są obrzęki obwodowe.

Podawanie taksoidów

Taksoidy stosowane są w monoterapii lub w schematach wielolekowych. Najczęściej kojarzone są z antracyklinami i/lub cyklofosfamidem, ale także z kapecytabiną (docetaksel) i gemcytabiną (paklitaksel).

Z uwagi na ryzyko reakcji anafilaktycznych podawanie paklitakselu należy poprzedzić premedykacją kortykosteroidami i lekami antyhistaminowymi. Od sposobu podawania paklitakselu w schematach wielolekowych zależy profil działań niepożądanych. Powszechnie stosowanym w leczeniu raka piersi schematem dwulekowym jest paklitaksel z doksorubicyną. Toksyczne działanie doksorubicyny zależy od najwyższego stężenia leku, natomiast działanie przeciwnowotworowe od jego dawki kumulacyjnej. [1] Paklitaksel zwiększa pole pod krzywą AUC doksorubicyny, stąd jego wpływ na farmakokinetykę doksorubicyny jest zależny od sekwencji oraz schematu podawania obu leków jeśli: (1) wlew paklitakselu poprzedza wlew doksorubicyny, (2) odstęp pomiędzy wlewami obu leków jest krótki (<1 godzina); (3) paklitaksel podawany jest w krótkim (≤ 3 godzinnym) wlewie [1]. Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego zaleca się więc podanie paklitakselu we wlewie 3-godzinnym, 24-godziny po podaniu antracykliny. Natomiast docetaksel powinien być podawany godzinę po wlewie antracykliny. Ryzyko wystąpienia zespołu retencji płynów zmniejsza premedykacja kortykosteroidami. Ponieważ taksoidy metabolizowane są w wątrobie, nie powinny być stosowane u chorych z poważnymi zaburzeniami jej funkcji.

Nadal szereg kontrowersji dotyczy wyboru jednego z leków tej grupy oraz schematu stosowania (tzn. dawkowania i rytmu podań). Wobec istotnego znaczenia toksyczności leczenia, tolerancja chemioterapii pozostaje podstawowym kryterium wyboru schematu. Jedynym, jak dotąd, bezpośrednim porównaniem obu taksoidów w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi i dwóch schematów podawania (rytm 21-dniowy wobec 7-dniowego) jest badanie ECOG E1199, w którym chore otrzymywały 4 cykle chemioterapii z udziałem doksorubicyny i cyklofosfamidu oraz następnie docetaksel lub paklitaksel (4 cykle co 3 tygodnie lub 12 podań co tydzień). [2] Plan badania zakładał jedynie możliwość porównania wartości obu leków (docetaksel wobec paklitakselu) i schematów ich podawania (leczenie w rytmie 21-dniowym wobec 7-dniowego), a liczebność podgrup uniemożliwiła bezpośrednie porównanie każdego z ramion. Jednak już wstępne wyniki badania wskazywały na trend w kierunku wydłużenia przeżycia chorych leczonych paklitakselem podawanym co 7 dni i docetakselem podawanym raz na 3 tygodnie oraz lepszą tolerancję leczenia paklitakselem w dawkach cotygodniowych. Wyniki 5-letniej obserwacji potwierdziły wcześniejsze wyniki w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego. Częstość działań niepożądanych, w pierwszym rzędzie neutropenii i gorączek neutropenicznych, była znamienne wyższa u chorych leczonych docetakselem w rytmie 3-tygodniowym, a najniższa wystąpiła natomiast w grupie chorych otrzymujących paklitaksel co 7 dni. Wydaje się, że optymalnym schematem leczenia paklitakselem chorych na raka piersi jest zatem podawanie leku w rytmie 7-dniowym.

Taksoidy w leczeniu wczesnego raka piersi

Taksoidy są grupą leków stosowanych w chemioterapii uzupełniającej raka piersi od ponad 10 lat. Ocena zakresu korzyści chemioterapii opartej o taksoidy utrudniona jest przez stosowanie różnych leków (docetaksel, paklitaksel), w różnych schematach i heterogennych grupach chorych. Wyniki niektórych badań randomizowanych oraz metaanaliz badań III fazy (w tym *Early Breast Cancer Trialist Group*) wskazują, że ich wykorzystanie zapewnia wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (*overall survival*-OS) i czasu przeżycia wolnego od choroby (*disease free survival* – DFS). [3,4] Przedmiotem kontrowersji pozostaje wpływ obecności receptorów hormonalnych na stopień korzyści z leczenia [5]. W kilku badaniach stwierdzono, że większe korzyści odnoszą chore z guzami ER (-), w porównaniu do grupy ER (+), co prawdopodobnie ma związek z większą wrażliwością na leczenie cytostatykami (niezależnie od ich rodzaju) guzów hormononiezależnych. Sugerowano także wpływ stanu receptora HER-2 na obniżenie ryzyka nawrotu u chorych leczonych uzupełniająco programami opartymi na taksoidach. W metaanalizie 13 badań randomizowanych z udziałem ponad 22 000 chorych stwierdzono, że bezwzględne różnice na korzyść CTH z taksoidem wynoszą 5% (wskaźnik hazardu [H]: 0,83) dla DFS oraz 3% (HR: 0,85) dla OS i są niezależne od: rodzaju taksonu, stanu receptorów hormonalnych, liczby zajętych węzłów chłonnych, stanu HER-2 oraz przebytej menopauzy. [6] Coraz więcej dowodów potwierdza oporność na leczenie taksoidami chorych na raka piersi z mutacjami BRCA, które charakteryzuje brak ekspresji receptorów hormonalnych oraz HER-2 (tzw. „potrójnie ujemny rak piersi”). Potencjalnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie paklitaksem jest białko tau, oceniana jest także wartość predykcyjnych profili genowych [7]. Korzyści leczenia taksoidami okupione są większą toksycznością, zwłaszcza hematologiczną. Częstość głębokich neutropenii i powikłań infekcyjnych (gorączki neutropeniczne, udokumentowane zakażenia) jest znaczna. Wiele chorych wymaga profilaktycznego stosowania czynników wzrostu dla granulocytów. Przedmiotem badań jest stosowanie w profilaktyce zakażeń antybiotykoterapii skojarzonej z różnymi czynnikami wzrostu granulocytów.

O ile badania kliniczne pierwszej generacji oceniały miejsce taksonów w leczeniu uzupełniającym, badania drugiej generacji miały ustalić optymalny schemat leczenia. Za chemioterapią wielolekową przemawia możliwe działanie synergistyczne. Z kolei leczenie sekwencyjne umożliwia podanie większych dawek, tak taksonu, jak innych leków cytotoksycznych stosowanych w skojarzeniu. Wyniki badań prospektywnych wskazują na większą skuteczność leczenia sekwencyjnego. Przewagę leczenia sekwencyjnego można tłumaczyć nieco większą dawką kumulacyjną antracyklin, dłuższym czasem leczenia, a przede wszystkim większą dawką zarówno docetakselu jak doksorubicyny na cykl. W innych doświadczeniach trzeciej fazy stwierdzono zależność pomiędzy dawką docetakselu a odpowiedzią na leczenie [5]. Ponadto, wyniki metaanalizy prospektywnych badań randomizowanych wykazały, że tylko schematy sekwencyjne wydłużają zarówno czas do progresji, jak i czas ogólnego przeżycia [6].

U chorych z guzami HER-2 dodatnimi leczonych trastuzumabem (monoklonalne przeciwciało antagonizujące HER-2) możliwe jest jednoczesne kojarzenie chemioterapii z taksoidem (bez antracyklin) z TZB. Taki schemat podawania TZB w porównaniu do leczenia sekwencyjnego wydaje się bardziej skuteczny, ale obciążony jest większym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. (patrz: Leki antagonizujące receptor HER-2 w leczeniu raka piersi).

Schematy oparte na taksoidach i antracyklinach są standardem chemioterapii neoadiuwantowej stosowanej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi. W tym przypad-

ku, ze względu na największą częstość patologicznych całkowitych remisji determinujących rokowanie, zalecane są schematy trójkątne.

Chemioterapia z taksoidami bez antracyklin w leczeniu uzupełniającym

Ryzyko powikłań kardiologicznych związanych z leczeniem antracyklinami sprawia, że u niektórych chorych na raka piersi z przeciwwskazaniami do leczenia antybiotykami antracyklinowymi problemem jest wybór schematu chemioterapii uzupełniającej, zwłaszcza w sytuacji znacznego ryzyka nawrotu. Poza schematem CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl), którego skuteczność wobec schematów opartych o antracykliny i taksoidy jest najniższa, w standardach chemioterapii wczesnego raka piersi brakuje programów pozbawionych antracyklin. Ponieważ aktywność antracyklin, zwłaszcza w schematach o wyżej intensywności przeznaczonych dla chorych z grupy wysokiego ryzyka, jest duża, potencjalnie zastąpić je można jedynie cytostatykami o porównywalnej skuteczności. Dotychczas tylko w dwóch badaniach potwierdzono wartość chemioterapii bez antracyklin. [8,9] W obu próbach wykorzystano schematy oparte na taksoidach. W badaniu *US Oncology 9735* porównującym skuteczność schematu TC (docetaksel z cyklofosfamidem) wobec AC (doksorubicyna z cyklofosfamidem), wykazano korzyści w zakresie DFS i OS (różnice bezwzględne odpowiednio: 6% i 5%) [8]. W jednym z ramion badania BCIRG 006 stosowano skojarzenie docetakselu z karboplatiną +/- trastuzumabem (TCH). Kolejne analizy okresowe wyników tego badania potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję schematu TCH. [9] Wobec tych obserwacji wydaje się, że chemioterapia uzupełniająca z taksoidami bez antracyklin stanowi możliwą opcję leczenia, wartościową zwłaszcza u chorych z obciążeniami ze strony układu krążenia. Należy podkreślić, że oba badania nie zmieniają standardów leczenia uzupełniającego. Badanie *US Oncology* jest próbą kliniczną przeprowadzoną w grupie o średniej liczebności, (n=1016), a schemat w ramieniu kontrolnym (AC) można uznać za suboptymalny. Natomiast zasadniczym celem badania BCIRG 006 nie była ocena skuteczności chemioterapii uzupełniającej bez antracyklin i próba nie miała wystarczającej mocy statystycznej, aby możliwe było przeprowadzenie tego rodzaju porównania.

Taksoidy w leczeniu rozsianego raka piersi

Taksoidy wykazują znaczną aktywność w leczeniu rozsianego raka piersi (docetaksel, paklitaksel i nab-paklitaksel [*nanoparticle albumin-bound paclitaxel*]). Przedmiotem dyskusji jest przewaga leczenia wielolekowego nad sekwencyjną monoterapią. Stosowanie wielolekowych schematów pozwala uzyskać wyższy odsetek i dłuższy czas obiektywnych odpowiedzi, ale kosztem większej toksyczności przy niewielkiej korzyści w zakresie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z sekwencyjną monoterapią. Istotne jest, że w przypadku sekwencyjnej monoterapii możliwe jest stosowanie leków w należnych dawkach. Wskazaniem do stosowania schematów wielolekowych może być szybko postępująca choroba z masywnym zajęciem narządów miękkich [10].

Skojarzenie antracyklin i taksoidów zwiększa odsetek odpowiedzi i wydłuża czas do progresji, przy dużej częstości powikłań hematologicznych, zwłaszcza neutropenii i zakażeń [11-12]. Po niepowodzeniu leczenia antracyklinami taksoidy stosowane są w monoterapii lub w programach wielolekowych (docetaksel i kapecytabina oraz paklitaksel i gemcytabina). Skuteczność i profil działań niepożądanych taksoidów zależy od schematu podawania. Optymalny indeks terapeutyczny ma paklitaksel podawany w rytmie 7-dniowym (w dawce 80 mg/m²), a docetaksel podawany w rytmie 21-dniowym (w dawce 60-100 mg/m²) [12]. Nab-paklitaksel

ma porównywalną skuteczność, a jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem reakcji nadwrażliwości i głębokich neutropenii, natomiast z większą częstością neuropatii [11].

W leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi w stadium rozsiewu możliwe jest kojarzenie taksonidu z TZB. Takie skojarzenie ma działanie synergistyczne.

Taksonidy stosowane są także z lekami o działaniu antyngiogennym. W badaniu III fazy wykazano, że dodanie bewacyzumabu (monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego) do paklitakselu stosowanego w rytmie 7-dniowym spowodowało wydłużenie czasu przeżycia do progresji o niemal 6 miesięcy, bez znamienego wpływu na całkowity czas przeżycia [13]. W innych badaniach III fazy (AVADO, RIBBON-1), oceniającym dodanie bewacyzumabu do docetakselu lub antracyklin różnice pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji były znacznie mniejsze (niepełna 4 tygodnie w przypadku bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg) lub ich nie odnotowano (bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg) [14-15]. Natomiast skojarzenie kapecytabiny z bewacyzumabem (badanie RIBBON-1) wydłużyło czas przeżycia wolnego od progresji o blisko 3 miesiące [15].

Podsumowanie

- Chemioterapia uzupełniająca z udziałem taksonidów ma znaczną aktywność w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi. Bezwzględna różnica w czasie ogólnego przeżycia w analizach porównawczych pomiędzy chemioterapią z taksonidami wobec chemioterapii bez taksonidów wynosi około 3%. Wydaje się, że większe korzyści odnoszą chore leczone sekwencyjnie. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami, chemioterapia z taksonidem i lekiem alkilującym (cyklofosfamid, karboplatyna), stanowi opcję leczenia uzupełniającego. Taksonidy można kojarzyć z leczeniem trastuzumabem (jednocześnie lub sekwencyjnie). Schematy jednoczasowe są bardziej skuteczne, chociaż obarczone większym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.
- W leczeniu rozlanego raka piersi, zwłaszcza u chorych ze wskazaniami do chemioterapii, które nie otrzymywały taksonidów w leczeniu uzupełniającym, wartościowe jest leczenie taksonidami w monoterapii lub programach wielolekowych.
- Największą skuteczność ma paklitaksel podawany co 7 dni i docetaksel podawany raz na 3 tygodnie, a najlepszą tolerancję paklitaksel w dawkach cotygodniowych.
- Taksonidy mogą być podawane w skojarzeniu z lekami o działaniu ukierunkowanym molekularnie: trastuzumabem oraz bewacyzumabem.

Piśmiennictwo

1. Venturini M, Lunardi G, Del Mastro L. Sequence Effect of Epirubicin and Paclitaxel Treatment on Pharmacokinetics and Toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 2116-2125.
2. Jones SE, Erban J, Overmoyer B i wsp. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542-5551.
3. Dang D, Hudis C. Adjuvant taxanes in the treatment of breast cancer: no longer at the tip of the iceberg. *Clin Breast Cancer* 2006. 7: 51-58.
4. Bria E, Nistico C, Cuppone F i wsp. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer* 2006.106: 2337-2344.
5. Harvey F, Mouridsen H, Semiglazov V i wsp. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 24; 4963-5970, 2006.

6. De Laurentiis, Canello, D'Agostino D i wsp. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26: 44-53, 2008.
7. Wagner P, et al. Microtubule Associated Protein (MAP)-Tau: a novel mediator of paclitaxel sensitivity in vitro and in vivo. *Cell Cycle* 2005. 4: 1149-1152.
8. Jones SE, Holmes FA i wsp. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009. 27: 1177-1183.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *SABCS 2009 (LBA)*. Abstrakt 62.
10. Carrick S, Parker S, Wilcken N. i wsp. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003372.
11. Ghersi D., Wilcken N., Simes R.J i wsp. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301.
12. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M i wsp. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1980-1986.
13. Miller K, Wang M, Gralow J i wsp. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
14. Miles DW, Chan A, Dirix LY i wsp. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010, publikacja w wersji internetowej 24.05.2010.
15. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J i wsp. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: (supl. 18): 15 (a 1005).

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

AC – doksorubicyna z cyklofosfamidem

AC →P – 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym

AC →P →H – 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym z następowym leczeniem TZB przez rok

AC→TH – 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym oraz TZB, podawanym jednocześnie z paklitakselem a następnie samodzielnie do roku

CISH – hybrydyzacja in situ z użyciem chromogenu

CMF – cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl

DFS – czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*)

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

IHC – ocena immunohistochemiczna

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

MDS – zespół mielodysplastyczny

MUGA – scyntygrafia bramkowana pomiarem krwi

Nab-paklitaksel – (*nanoparticle albumin-bound paclitaxel*)

OS – czas przeżycia ogólnego (ang. *overall survival*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

TC – docetaksel z cyklofosfamidem

TCH – docetaksel z karboplatyną i trastuzumabem

TZB – trastuzumab

XI. Znaczenie kliniczne ekspresji receptora HER-2. Leczenie trastuzumabem

dr n. med. Aleksandra ŁACKO

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

W około 20–30% inwazyjnych raków piersi występuje nadekspresja receptora HER-2 i/lub amplifikacja genu *HER-2* (rak piersi HER-2 dodatni), co wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby oraz krótszym czasem przeżycia chorych. Ocena stanu HER-2 powinna być rutynowo przeprowadzana u wszystkich chorych na naciekającego raka piersi i jest elementem standardowego badania patomorfologicznego. W aspekcie diagnostycznym niezwykle ważna jest standaryzacja oceny stanu HER2 oraz okresowa walidacja metod. Powszechnie stosowaną metodą jest ocena immunohistochemiczna, a do interpretacji wyników służy 4-stopniowa skala oceny ekspresji. Tylko wynik IHC $+3$ jest dodatni (nadekspresja białka HER-2), w przypadkach granicznych (IHC $+2$) konieczna jest weryfikacja wyniku w badaniu metodą FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) lub CISH (hybrydyzacja *in situ* z użyciem chromogenu), które umożliwiają ocenę liczby kopii genu (amplifikacja). Wynik badania przedstawia się w postaci ilorazu liczby centromerów chromosomu 17 i liczby kopii genu *HER-2*. Wskaźnik $< 1,8$ świadczy o braku amplifikacji, wskaźnik $> 2,2$ oznacza obecność amplifikacji, a wartości w przedziale 1,8–2,2 są wynikiem wątpliwym i wymagają przeprowadzenie powtórnej oceny [1].

Stan HER-2 jest negatywnym czynnikiem prognostycznym oraz wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia trastuzumabem (TZB) – rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym i innymi antagonistami HER-2 (np. lapatynibem). TZB posiada powinowactwo do receptora błonowego HER-2, poprzez selektywne wiązanie z receptorem hamuje jego aktywność zaburzając przekazywanie sygnału mitogennego, indukuje cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał oraz hamuje nowotworzenie naczyń krwionośnych. U chorych na rozsiały, HER-2 – dodatniego raka piersi leczenie TZB w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi o działaniu addytywnym lub synergistycznym (winorelbina, cispłatyna, karbopłatyna, paklitaksel, docetaksel, kapecytabina) pozwala uzyskać większy odsetek

odpowiedzi i znamienne wydłużyć wskaźniki przeżycia w porównaniu do wyłącznej chemioterapii [2]. Natomiast u kobiet z rozpoznaniem wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi TZB w leczeniu uzupełniającym obniża ryzyko nawrotu i wydłuża czas przeżycia ogólnego (ang. *overall survival* – OS). Z uwagi na istotne ryzyko niewydolności lewokomorowej, TZB nie należy kojarzyć z dokсорubicyną [3-7].

Trastuzumab w leczeniu wczesnego raka piersi

Wskazaniem do uzupełniającego leczenia TZB jest rozpoznanie HER-2 dodatniego raka piersi z guzem co najmniej T1c. TZB stosowany jest albo w schemacie 21-dniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg), albo w schemacie 7-dniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg). Wyniki 2 i 3-letnich obserwacji chorych na wczesnego raka piersi, które otrzymywały TZB w leczeniu uzupełniającym w ramach badań klinicznych rozpoczętych w 2000 i 2001 roku, wykazują zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 33% do 52% oraz zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 31% do 35% [3-7]. Ponieważ według obecnie obowiązujących zaleceń podstawą wyboru leczenia uzupełniającego są w pierwszym rzędzie cechy biologiczne guza warunkujące korzyści z leczenia, a ryzyko nawrotu u chorych z niewielkimi guzami (<1,0 cm) z nadekspresją HER-2 jest większe niż u chorych HER-2 ujemnych, poddaje się dyskusji celowość stosowania TZB również w tej grupie stosunkowo dobrze rokujących chorych, chociaż takie postępowanie nie ma oparcia w dowodach z badań randomizowanych. Nadal nie ustalono, która strategia leczenia TZB przynosi największe korzyści, to znaczy: optymalna sekwencja podawania TZB (jednocześnie z chemioterapią czy po jej zakończeniu), schemat chemioterapii w skojarzeniu oraz czas trwania leczenia. Z uwagi na ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego nie należy kojarzyć TZB z antracyklinami, możliwe jest natomiast podawanie TZB wraz z taksoidami. W badaniu *North Central Cancer Treatment Group* (NCCG) N9831 porównywano 3 schematy leczenia: AC → P (4 cykle dokсорubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym [ramię A]), AC → P → H (ten sam schemat chemioterapii z następowym leczeniem TZB przez rok [ramię B]) oraz AC → TH (ten sam schemat chemioterapii, ale leczenie TZB rozpoczynano jednocześnie z paklitakselem i kontynuowano do roku [ramię C]). Taki plan badania pozwala na porównanie skuteczności leczenia jednoczasowego wobec sekwencyjnego. Uaktualnione wyniki tej próby potwierdzają większe korzyści z leczenia jednoczasowego (DFS po 5 latach: 84,2% wobec 79,8%, odpowiednio w ramieniu C i B). [8] Względne ryzyko nawrotu u chorych leczonych jednoczasowo okazało się o 21% niższe niż w grupie otrzymującej TZB sekwencyjnie po zakończeniu chemioterapii, kosztem większej częstości powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Z drugiej strony w dwóch dużych badaniach klinicznych: NSABP B 21 i NCCTG N9831 poważne powikłania kardiologiczne występowały znamienne częściej u chorych leczonych jednoczasowo (4,1% wobec 0,8% i 3,3% wobec 2,8%, odpowiednio w badaniu NSABP B 21 i NCCTG N9831 w ramionach z TZB podawanym jednocześnie z chemioterapią i sekwencyjnie). [8-10] Wobec tego, że znane są czynniki ryzyka lewokomorowej niewydolności krążenia u chorych leczonych TZB, wydaje się racjonalne rozważanie takiego leczenia w starannie wyselekcjonowanych grupach. Skuteczność leczenia jednoczasowego TZB potwierdzają także pośrednie porównania wyników innych badań u chorych na wczesnego raka piersi (NSABP B-31, BCIRG 006, HERA, PACS04) oraz obserwacje kliniczne z leczenia TZB uogólnionego raka piersi. [3-7]

Dyskusyjny jest także wybór optymalnego schematu chemioterapii w skojarzeniu z TZB. W badaniu *Breast Cancer International Treatment Group* (BCIRG) 006 oceniano TZB w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą antracykliny (4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem, następnie 4 cykle docetakselu jednocześnie z TZB i kontynuacja TZB do roku- AC→TH) oraz schematem bez antracyklin (6 cykli docetakselu z karboplatiną jednocześnie z TZB, następnie kontynuacja TZB do roku- TCH) wobec samej chemioterapii (AC→T). W poprzednich analizach okresowych stwierdzono statystycznie nieznamiennie różnice w czasie przeżycia wolnego od choroby (o 1–3%) oraz przeżycia ogólnego (o 1%) pomiędzy ramionami z TZB, na korzyść leczenia z antracyklinami. [5] Obserwowano natomiast mniej poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, ostrych białaczek szpikowych i zespołów mielodysplastycznych (MDS) w ramieniu z TCH. Trzecia analiza okresowa badania BCIRG 006 potwierdziła te różnice, chociaż w podgrupie chorych wysokiego ryzyka nawrotu (z przerzutami do > 4 węzłów chłonnych) leczenie TCH miało taką samą skuteczność (DFS po 5 latach: 61% wobec 72% i 73%, odpowiednio w ramieniu AC→T, TCH i AC→TH) [11]. W 5-letniej obserwacji różnice częstości poważnych późnych następstw leczenia antracyklinami: niewydolność krążenia w stopniu 2 i 3 wg NYHA (4 wobec 21, odpowiednio w ramieniu TCH i AC→P→H) oraz ostrych białaczek i MDS (1 wobec 8, odpowiednio w ramieniu TCH i AC→P→H) są znaczące. Leczenie schematem TCH nie zawierającym antracyklin pozwala na wcześniejsze rozpoczęcie napromieniania i jest dobrze tolerowane, może więc być zasadne zwłaszcza w grupie wysokiego ryzyka nawrotu i/lub w przypadku względnych przeciwwskazań do leczenia antracyklinami. Ponieważ w większości prospektywnych badań klinicznych TZB podawano przez okres 12 miesięcy, jest to standardowy czas trwania leczenia, o ile nie wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające jego kontynuację. Obecnie przedmiotem oceny jest również wydłużenie leczenia (przez 2 lata), jak też jego skrócenie (schematy 9-tygodniowe). Kwalifikacja do leczenia wymaga starannej oceny kardiologicznej z pomiarem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub MUGA. Bez ograniczeń mogą otrzymywać TZB wyłącznie chore z LVEF >55%. Podczas leczenia wymagane jest monitorowanie funkcji serca w odstępach 3-miesięcznych. Przeciwwskazania do leczenia TZB przedstawiono w rozdziale „kardiotoksyczność leczenia TZB”. Stosowanie TZB w skojarzeniu z hormonoterapią (bez chemioterapii) wydaje się być zasadne u chorych z guzami o znacznej ekspresji receptorów hormonalnych, zwłaszcza w przypadku względnych wskazań do wyłącznej hormonoterapii ale nie ma oparcia w dowodach naukowych.

Trastuzumab w leczeniu raka piersi w stadium uogólnienia

Leczenie z udziałem TZB u chorych na zaawansowanego raka piersi należy rozpoczynać w możliwie wczesnym etapie postępowania. Ze względu na synergistyczny lub addytywny efekt kojarzenia TZB z lekami cytotoksycznymi, wartościowe jest leczenie skojarzone [2]. Stosowanie z TZB więcej niż jednego leku cytotoksycznego nie ma uzasadnienia. Monoterapia TZB może być rozważana jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii i powolnym przebiegiem nowotworu. TZB można również stosować łącznie z hormonoterapią, aczkolwiek to skojarzenie jest słabiej udokumentowane w piśmiennictwie [12]. Optymalny czas stosowania TZB w okresie rozsiewu nowotworu nie został określony. Mechanizm działania leku sugeruje celowość podawania go do stwierdzenia progresji lub toksyczności. W prakty-

ce możliwe jest prowadzenie leczenia skojarzonego (TZB i lek cytotoksyczny) do uzyskania optymalnej odpowiedzi, a następnie stosowanie podtrzymującej monoterapii TZB.

Podobnie jak u chorych na wczesnego raka piersi, poza oceną odpowiedzi, podczas leczenia TZB ważne jest monitorowanie wydolności układu sercowo-naczyniowego według schematu przyjętego w uzupełniającym leczeniu.

Progresja po leczeniu trastuzumabem

Nadal kontrowersyjne pozostaje postępowanie u chorych po progresji leczenia TZB. Powszechną praktyką, która wyprzedziła dowody naukowe, jest kontynuacja TZB w skojarzeniu z innym cystostatykiem. Takie postępowanie opiera się przede wszystkim na wynikach badań obserwacyjnych i nierandomizowanych oraz jednego niewielkiego badania III fazy (TZB z kapecytabiną wobec samej kapecytabiny), w którym wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o około 3 miesiące w grupie leczonej TZB [13]. Możliwą opcją w tej grupie chorych jest także stosowanie lapatynibu (niskocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych HER1 i HER2) w skojarzeniu z kapecytabiną. Ten schemat oceniano u chorych wcześniej leczonych antracyklinami, taksoidami oraz TZB i wykazano wydłużenie czasu przeżycia do progresji o około 4 miesiące w porównaniu do samej kapecytabiny, bez wpływu na całkowity czas przeżycia [14]. Wyniki badania III fazy z lapatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem dostarczają dowodów na skuteczność trzeciej alternatywnej metody leczenia polegającej na „podwójnym” zahamowaniu aktywności HER-2, to jest jego domeny zewnątrz i wewnątrzkomórkowej [15]. Badanie prowadzano w grupie chorych wcześniej intensywnie leczonych (mediana linii leczenia z TZB-3, około 30% chorych otrzymało ponad 6 linii leczenia). Pomimo niewielkiej częstości odpowiedzi objektywnych (6,9% i 10,3%, odpowiednio u chorych leczonych lapatynibem oraz lapatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem) uzyskano znamienne wydłużenie czasu do progresji oraz czasu przeżycia ogólnego odpowiednio o 4,5 i 4 miesiące w grupie otrzymującej oba leki antagonizujące HER-2.

W tej populacji chorych aktywność mają także inne leki anty-HER-2: pertuzumab, neratynib i trastuzumab DM1. Potwierdzeniem skuteczności strategii „podwójnego zablokowania receptora HER-2” są odpowiedzi kliniczne na leczenie pertuzumabem wraz z TZB obserwowane u chorych po progresji podczas leczenia TZB, u których także nie uzyskano odpowiedzi na pertuzumab w monoterapii [16]. Kolejnym interesującym preparatem jest trastuzumab DM1, przeciwciało skoniugowane z lekiem cytotoksycznym (maytansinoidem). W badaniu II fazy u chorych wcześniej leczonych antracyklinami, taksoidami, kapecytabiną, TZB i lapatynibem częstość odpowiedzi objektywnych przekraczała 30% [17].

Rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego u chorych leczonych trastuzumabem

Już wczesne obserwacje z badań klinicznych z udziałem TZB, a także z doświadczeń po rejestracyjnych potwierdziły znaczną częstość rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych leczonych TZB. Chroniony przez barierę krew-mózg, nieprzenikalną dla większości leków przeciwnowotworowych, OUN określany jest często jako obszar chroniony (ang. *sanctuary*). Rozsiew do OUN okazał się być najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia TZB, który jako cząstka o dużej masie nie przekracza bariery krew-mózg. Jednak nie leczenie TZB, a – poza innymi cechami klinicznymi chorych i własnościami biologicznymi

guza (młody wiek, fenotyp BRCA-1, guzy ER-ujemne, o niskim zróżnicowaniu) – status receptora HER-2 okazał się silnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia rozsiewu do OUN. O ile w populacji wszystkich chorych na raka piersi przerzuty do OUN występują u około 15–20% chorych, odsetek ten jest znacząco większy u kobiet z guzami HER-2 dodatnimi i wynosi około 25–40% [18]. Rokowanie u chorych z rozsiewem do OUN jest niekorzystne, a standardowe metody terapii, to jest napromienianie, chirurgia i leczenie objawowe (hormony steroidowe) mają ograniczoną skuteczność. Mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi w przybliżeniu 3–6 miesięcy. Pewną poprawę wyników leczenia można uzyskać u chorych ze zmianami resekcyjnymi i ograniczoną chorobą w lokalizacji poza OUN, stosując leczenie skojarzone (doszczętne zabiegi chirurgiczne i radioterapia). W ostatnich latach ukazało się szereg doniesień dotyczących czasu przeżycia chorych z guzami HER-2 dodatnimi i przerzutami do OUN. Ich wyniki wskazują na wydłużenie czasu przeżycia u chorych leczonych TZB, przy czym zakres korzyści w OS nie koreluje z lepszą kontrolą przerzutów w OUN, ale w innych lokalizacjach [19–20]. Wobec tego celowe jest kontynuowanie leczenia TZB u tych chorych, u których uzyskano kontrolę choroby poza OUN. Wobec tego, że TZB nie przekracza bariery krew-mózg, lub przekracza ją w bardzo ograniczonym stopniu u chorych napromienianych, stosowanie tego leku u chorych, u których OUN jest jedyną lokalizacją rozsiewu oraz w przypadku braku odpowiedzi poza OUN, jest niewskazane.

W leczeniu rozsiewu do OUN oceniana jest skuteczność lapatynibu. Jako niskocząsteczkowy inhibitor tyrozynowej kinazy lapatynib może przekraczać barierę krew-mózg. W badaniu, w którym oceniano leczenie lapatynibem u chorych na rozlanego, HER2 dodatniego raka piersi i stwierdzono mniejszą częstość rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w grupie otrzymującej ten preparat. W uaktualnionej analizie danych z badania rozsiewu do OUN wystąpił u 2% chorych w ramieniu otrzymującym lapatynib z kapecytabiną, wobec 6% w ramieniu leczonym samą kapecytabiną [14]. Aktywność lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną było przedmiotem bezpośredniej oceny w badaniu II fazy EGF 105084 u chorych na HER-2 dodatniego raka piersi z przerzutami do OUN, wcześniej leczonych TZB i poddanych napromienianiu mózgu [21]. W przypadku progresji do leczenia lapatynibem dołączano kapecytabinę. W grupie leczonych skojarzeniem lapatynibu i kapecytabiny odpowiedź obiektywną, to jest zmniejszenie guza o ponad 50%, stwierdzono u 20% chorych (a zmniejszenie guza o ponad 20% u 40% chorych). Rzeczywisty wpływ lapatynibu na odpowiedź w OUN w tym badaniu jest niejasna, wobec tego że kapecytabina przenika przez barierę krew-mózg i to ona może okazać się aktywnym składnikiem tego schematu leczenia. O niskiej aktywności samego lapatynibu w leczeniu przerzutów do OUN świadczą wyniki badania, w którym chorym (n=37) na HER-2 dodatniego raka piersi z rozsiewem do OUN podczas leczenia TZB podawano sam lapatynib po stwierdzeniu progresji zmian mózgowych po radioterapii. Tylko u jednej chorej uzyskano częściową odpowiedź w OUN, natomiast u 10 kobiet stwierdzono w badaniach wolumetrycznych zmniejszenie masy guza o około 10%–30%. Mechanizm działania lapatynibu pozwala przypuszczać, że, o ile stosowanie inhibitora kinaz w leczeniu rozsiewu nie jest optymalne, o tyle profilaktyka rozsiewu – to jest wykorzystanie lapatynibu w leczeniu uzupełniającym – może rzeczywiście wpływać na losy chorych, zwłaszcza obciążonych znacznym ryzykiem ujawnienia przerzutów ośrodkowych. Być może odpowiedzi na to pytanie dostarczą wyniki badania ALTTO (*Adjuvant Lapatinib and/*

or *Trastuzumab Treatment Optimisation*), w którym trastuzumab i lapatynib podawane są w leczeniu uzupełniającym w monoterapii lub w skojarzeniu. Obecnie skuteczność leczenia uzupełniającego lapatynibem i potencjalna rola tego TKI w zmniejszaniu ryzyka ujawnienia rozsiewu w OUN pozostaje przedmiotem spekulacji.

Kardiotoksyczność leczenia trastuzumabem

Działaniem niepożądanym TZB jest niewydolność krążenia. W początkowych badaniach z TZB stwierdzono, że jej częstość jest największa u chorych otrzymujących TZB jednocześnie w skojarzeniu z antracyklinami (16%) [2]. Choć jej patomechanizm nie jest w pełni poznany, wydaje się, że zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego są skutkiem reakcji immunologicznej. Częstość niewydolności krążenia u chorych leczonych TZB wynosi około 2–4%. W większości przypadków zmiany są odwracalne. Uzyskane dotychczas dane z prób klinicznych, w których bierze udział ponad 13 000 kobiet leczonych uzupełniająco, nie wskazują na to, aby TZB był przyczyną umieralności (1 zgon z powodu niewydolności krążenia, w ramieniu kontrolnym).

TZB może być stosowany jedynie u chorych bez wcześniejszych obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego i objawów kardiologicznych podczas chemioterapii z udziałem antracyklin oraz pod warunkiem prawidłowych wyników badań oceniających czynność serca (frakcja wyrzutu lewej komory) wykonanych po zakończeniu chemioterapii. Ryzyko niewydolności krążenia jest największe u chorych w wieku powyżej 50 lat, u których istnieje konieczność stosowania leków przeciwnadciśnieniowych oraz o wartości frakcji wyrzutu lewej komory poniżej 54% po chemioterapii). Stosowanie TZB jest przeciwwskazane u chorych z niewydolnością układu sercowo-naczyniowego, dławicą piersiową wymagającą leczenia, wysokim ryzykiem niekontrolowanych zaburzeń rytmu, klinicznie istotnymi wadami zastawkowymi, zawałem przeszłościowym, niekontrolowanym nadciśnieniem oraz objawami niewydolności oddechowej. Poza oceną odpowiedzi, podczas leczenia TZB ważne jest monitorowanie wydolności układu sercowo-naczyniowego w odstępach 3-6 miesięcznych. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej poniżej 50% lub o >10% od wartości stwierdzonej przed leczeniem jest wskazaniem do przerwania leczenia [22].

Podsumowanie

- Standardowym elementem badania patomorfologicznego naciekających nowotworów piersi jest ocena stanu HER-2 metodą immunohistochemiczną, a w przypadkach wątpliwych ocena amplifikacji genu HER-2 metodą FISH.
- Uzupełniające leczenie trastuzumabem powinno być stosowane u wszystkich chorych na wczesnego HER-2–dodatniego raka piersi, za wyjątkiem małych guzów (<1,0 cm) bez przerzutów do węzłów chłonnych.
- Chore na raka piersi z dodatnim stanem HER2 powinny otrzymywać trastuzumab od początku leczenia zaawansowanej choroby.
- Postępowanie w sytuacji progresji leczenia trastuzumabem jest dyskusyjne, choć dowody naukowe potwierdzają korzyści z leczenia lekami antagonistycznymi HER-2 stosowanymi w skojarzeniu (trastuzumab z lapatynibem) lub wraz z chemioterapią (trastuzumab z innym cytostatykiem, lapatynib z kapecytabiną).

Piśmiennictwo

1. Olszewski W. Molekularne wskaźniki rokownicze i predykcyjne, w „Rak piersi – praktyczny przewodnik dla lekarzy” pod red. J. Jassem i M. Krzakowskiego. Wyd. Via Medica Gdańsk 2009: 80-95.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
5. Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. BCIRG 006: 2nd interim analysis of phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patient. Przedstawiono podczas 28. SABCs, abstrakt 52.
6. Smith I, Procter M, Gelber RD i wsp. 2-year follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
7. Spielmann M, Roche H, Delozier T i wsp. Trastuzumab for patients with axillary lymph node positive breast cancer: Results from FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009.
8. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE i wsp. Results of Chemotherapy Alone, with Sequential or Concurrent Addition of 52 Weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-Positive Adjuvant Breast Cancer Trial. SABCs 2009 (LBA) Abstrakt 80.
9. Perez E, Suman V, Davidson N i wsp. Cardiac Safety Analysis\ of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With or Without Trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231-1238.
10. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E i wsp. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231-1238.
11. Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. SABCs 2009 (LBA). Abstrakt 62.
12. Kaufman B i wsp. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TANDEM Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-5537.
13. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M i wsp. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-Positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006.
14. Geyer CE, Forster J, Lindquist D i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
15. Blackwell KL, Burstein HJ, Sledge GW i wsp. Updated Survival Analysis of a Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination with Trastuzumab in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Progressing on Trastuzumab Therapy. *Cancer Research* 2009, 24 (supl) Abstrakt 61, s. 499.
16. Baselga J, Cortes J, Fumoleau P i wsp. Pertuzumab and Trastuzumab: Re-Responses to 2 Biological Agents in Patients with HER2-Positive Breast Cancer Which Had Previously Progressed during

- Therapy with Each Agent Given Separately: A New Biological and Clinical Observation. Cancer Research 2009, 24 (supl) Abstrakt 5114, s. 803.
17. Krop I, LoRusso P, Miller KD i wsp. A Phase II Study of Trastuzumab-DM1 (T-DM1), a Novel HER2 Antibody-Drug Conjugate, in Patients Previously Treated with Lapatinib, Trastuzumab, and Chemotherapy. Cancer Research 2009, 24 (supl) Abstrakt 5090, s. 795.
 18. Lin NU i Winer EP. Brain Metastases: The HER2 Paradigm. Clin Cancer Res 2007;13, 1648-1655.
 19. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ i wsp. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Annals of Oncology 2008, 19: 1242-1248.
 20. Gori S, Rimondini S, De Angelis V i wsp. Central nervous system metastases in HER-2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. Oncologist 2007; 12: 766-773.
 21. Lin N U i wsp. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2 positive breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). J Clin Oncol 2007; 25 (supl 18):a 1012.
 22. Krzakowski M. Przedoperacyjne i pooperacyjne leczenie systemowe w „Rak piersi – praktyczny przewodnik dla lekarzy” pod red. J. Jassem i M Krzakowskiego. Wyd. Via Medica Gdańsk 2009: 143-169.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

AC – doksorubicyna z cyklofosfamidem

AC → P – 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym

AC → P → H – 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym z następowym leczeniem TZB przez rok

AC → TH – 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym oraz TZB, podawanym jednocześnie z paklitakselem a następnie samodzielnie do roku

CISH – hybrydyzacja in situ z użyciem chromogenu

CMF – cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl

DFS – czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*)

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

IHC – ocena immunohistochemiczna

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

MDS – zespół mielodysplastyczny

MUGA – scyntygrafia bramkowana pomiarem krwi

Nab-paklitaksel – (*nanoparticle albumin-bound paclitaxel*)

OS – czas przeżycia ogólnego (ang. *overall survival*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

TC – docetaksel z cyklofosfamidem

TCH – docetaksel z karboplatiną i trastuzumabem

TZB – trastuzumab

XII. Chemioterapia uogólnionego raka piersi. Osteoliza i hiperkalcemia

dr n. med. Marcin EKIERT

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Rak piersi w 2007 roku był w Polsce przyczyną 5255 zgonów wśród kobiet i 45 wśród mężczyzn [1]. Wśród wszystkich chorych z rozpoznaniem raka piersi u około 5–10% choroba jest rozpoznawana w fazie rozsianej, a u około 20% dochodzi do nawrotu po pierwotnym leczeniu. 5-letnie przeżycia u chorych z obecnością przerzutów szacowane są na 14,8% [2]. Leczenie uogólnionej choroby obejmuje stosowanie chemioterapii, hormonoterapii, radioterapii oraz leczenie operacyjne. Głównym celem terapeutycznym winno być dążenie – przy zastosowaniu metod najmniej obciążających chorego – do wydłużenia czasu przeżycia i czasu do progresji choroby, maksymalnej poprawy jakości życia oraz miejscowej kontroli choroby.

Nawrót miejscowy

Wśród chorych, u których doszło do wznowy miejscowej intensywnie leczenie daje szansę na uzyskanie trwałych wyleczeń. W każdym przypadku należy wykluczyć obecność przerzutów odległych i ocenić rozległość nawrotu. Jeśli do wznowy miejscowej dochodzi po leczeniu oszczędzającym postępowaniem z wyboru jest pełna mastektomia w skojarzeniu z radioterapią pooperacyjną lub bez niej. U chorych, u których nie wykonano limfadenektomii pachowej należy rozważyć jej przeprowadzenie lub wykonanie biopsji węzła wartowniczego. Gdy dochodzi do nawrotu lokalnego po mastektomii należy w pierwszej kolejności ocenić możliwość doszczętnego wycięcia chirurgicznego wznowy z uzupełniającą radioterapią. Jeśli rozległość i lokalizacja wznowy uniemożliwiają radykalne usunięcie, najpierw należy rozważyć objęcie zmiany radykalnym napromienianiem (teleterapia, brachyterapia), o ile istnieje taka możliwość – po uwzględnieniu przebytego dotychczas napromieniania. U chorych, u których wykazano obecność receptorów steroidowych, wskazane jest włączenie leczenia hormonalnego

lub hormonoterapii drugiego rzutu, jeśli wcześniej były one leczone hormonalnie. Stosowanie chemioterapii należy ograniczyć do sytuacji nawrotu będącego poza zasięgiem leczenia miejscowego u chorych, u których nie wykazano obecności hormonów steroidowych. Dotychczas nie wykazano skuteczności chemioterapii stosowanej po radykalnym leczeniu miejscowym wznowy.

U wybranych chorych z nawrotem ograniczonym do ściany klatki piersiowej, po wyczerpaniu możliwości radioterapii, można rozważyć resekcję ściany klatki piersiowej połączonej z rekonstrukcją powłok.

Taktyka leczenia u chorych z przerzutami odległymi

Leczenie chorych z chorobą uogólnioną uzależnione jest od stanu sprawności, wieku, stanu hormonalnego, objawów choroby, przebytego leczenia, rozległości i dynamiki choroby, schorzeń współistniejących, obecności receptorów steroidowych i Her-2 oraz woli pacjenta. Przy obecności receptorów steroidowych należy rozważyć leczenie hormonalne, a przy ich braku, nieskuteczności hormonoterapii, bądź dużej dynamice choroby i nasilonych objawach – chemioterapię. Stwierdzenie nadekspresji receptora Her-2 lub jego amplifikacji w badaniu metodą FISH wskazuje na możliwość terapii trastuzumabem. Chemioterapia pozostaje jedyną opcją terapeutyczną przy braku ekspresji receptorów hormonalnych i Her-2. U tych chorych aktualne wyniki badań sugerują stosowanie leków wiążących się z DNA np. leki alkilujące. Innymi metodami leczenia stosowanymi w rozsiałym raku piersi są: radioterapia, chirurgia oraz stosowanie izotopów promieniotwórczych [3].

Hormonoterapia

Ze względu na uzyskiwaną wysoką odpowiedź na leczenie, bardzo dobrą tolerancję i możliwość leczenia ambulatoryjnego, hormonoterapia stanowi postępowanie z wyboru u chorych z ekspresją receptorów steroidowych, szczególnie u chorych po menopauzie. Największą korzyść z takiego leczenia odnoszą pacjentki z nawrotem choroby co najmniej po 2 latach hormonalnego leczenia uzupełniającego, z rozsiewem ograniczonym do węzłów chłonnych, tkanek miękkich i kości. Obecność przerzutów w narządach mięsistych nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia od hormonoterapii, szczególnie, gdy masa nowotworu jest niewielka i ma on małą dynamikę.

Chore miesiączkujące powinny w pierwszej linii leczenia otrzymywać tamoksifen (20 mg na dobę doustnie) w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem LHRH. Inną opcją jest kastracja chirurgiczna, farmakologiczna bądź z zastosowaniem radioterapii. U chorych, u których doszło do progresji choroby, po uzyskaniu odpowiedzi na hormonoterapię pierwszej linii możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na hormonoterapię drugiej linii. Stosuje się wtedy kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną u chorych leczonych dotychczas tamoksifenem, lub tamoksifen u chorych leczonych wyłącznie ablacyjnie.

Pacjentki po menopauzie w ramach leczenia paliatywnego pierwszej linii powinny otrzymywać tamoksifen lub inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol 1 mg na dobę doustnie lub letrozol 2,5 mg na dobę doustnie). Leczenie drugiej linii polega na stosowaniu inhibitora aromatazy niesteroidowego lub steroidowego (eksemestan 25 mg na dobę doustnie) u chorych leczonych wcześniej tamoksifenem. Trzecia linia hormonoterapii obejmuje

stosowanie steroidowych inhibitorów aromatazy, antyestrogenu – fulwestrantu (250 mg co 28 dni domięśniowo) lub gestageny: octan megestrolu lub medroksyprogesteronu w dawkach odpowiednio 160 i 500-1000 mg na dobę. Hormonoterapia jest na ogół dobrze tolerowana, pamiętać należy o powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, przeroście endometrium w trakcie stosowania tamoksifenu oraz działaniu anabolicznym gestagenów.

Chore, u których współistnieje ekspresja receptorów steroidowych i Her-2 mogą być leczone skojarzeniem trastuzumabu z anastrozolem [4].

Chemioterapia

Stosowanie chemioterapii z wykorzystaniem leków cytostatycznych wskazane jest w przypadku braku obecności receptorów steroidowych na komórkach nowotworu lub po niepowodzeniu hormonoterapii. Uważa się, że leczenie systemowe należy rozpocząć od chemioterapii w przypadkach stwierdzenia rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego, zajęcia naczyń chłonnych płuc – *lymphangitis carcinomatosa* lub nasilonych objawach spowodowanych przerzutami.

Do chwili obecnej nie udało się ustalić optymalnego schematu chemioterapii. Polichemioterapia w porównaniu z monoterapią skutkuje wyższymi odsetkami odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu do progresji oraz nieznacznie wydłuża czas przeżycia, obciążone jest jednak wyższą toksycznością. Z tego powodu jej stosowanie powinno być ograniczone do chorych z dużą dynamiką choroby w dobrym stanie sprawności.

Lekami o potwierdzonej najwyższej skuteczności w postaci najwyższych współczynników obiektywnych odpowiedzi są antracykliny i taksany. Stosowanie schematów opartych na antracyklinach (doksorubicyna, epirubicyna), u chorych wcześniej nie leczonych skutkuje wyższymi odsetkami obiektywnych odpowiedzi w porównaniu ze schematami bez antracyklin. Powtórne zastosowanie tych cytostatyków można rozważyć u chorych, u których doszło do nawrotu choroby po ponad 12 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego. Uwzględnić należy dawkę kumulacyjną wynoszącą dla doksorubicyny 450–550 mg/m² i 800–1000 mg/m² dla epirubicyny. Antracykliny w postaci liposomalnej charakteryzują się mniejszą kardiotoxycznością.

Taksany (paklitaksel, docetaksel) podawane w terapii paliatywnej pozwalają uzyskać najwyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Porównując wyniki leczenia paklitakselem stosowanym w rytmie 7 i 21 dniowym stwierdzono, że podawanie częstsze jest korzystniejsze, gdyż skutkuje wyższymi odsetkami odpowiedzi, istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji i czasu przeżycia w porównaniu z leczeniem w rytmie co 21 dni [5].

Docetaksel stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w rytmie co 21 dni.

Chemioterapię kolejnej linii można rozważyć u chorych w dobrym stanie sprawności, szczególnie, gdy leczenie wcześniejsze przyniosło odpowiedź przy akceptowalnej toksyczności.

Możliwość prowadzenia chemioterapii doustnej jest szczególnie wartościowa u chorych z utrudnionym dostępem dożylnym, nie wyrażających zgody na leczenie dożylnie, bądź mających trudności komunikacyjne w dotarciu do ośrodka leczącego. Do cytostatyków doustnych należą: kapecytabina, winorelbina, cyklofosfamid, etopozyd.

Iksabepilon należy do nowej generacji leków – epotilonów. Podawany jest w monoterapii u chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia antracyklinami, taksanami i kapecytabiną. Skojarzenie z kapecytabiną stosowane jest u chorych leczonych antracyklinami i taksanami [6,7].

Nadekspresja receptora Her-2 stwierdzonej w badaniu immunohistochemicznym lub amplifikacja genu Her-2 w teście FISH występująca u 20–30% chorych z rakiem piersi obarczona jest niekorzystnym rokowaniem. Trastuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG₁. Po podaniu dożylnym lek łączy się z receptorem Her-2, a jego mechanizm działania polega na hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych i pobudzeniu cytotoksyczności zależnej od przeciwciał. Trastuzumab podawany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z cytostatykami. U chorych z nadekspresją receptora lub amplifikacją genu Her-2 stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z cytostatykiem w porównaniu z samym cytostatykiem skutkuje zwiększeniem odsetka odpowiedzi, wydłużeniem czasu do progresji i czasu przeżycia w porównaniu do schematów nie zawierających trastuzumabu [8]. Lek podawany jest dożylnie w dawce nasycającej 8 lub 4 mg/kg masy ciała i podtrzymującej 6 lub 2 mg/kg masy ciała odpowiednio co 21 lub 7 dni. Szczególnie korzystne jest kojarzenie trastuzumabu z lekami wykazującymi synergizm (cisplatyna, karboplatyna, winorelbina, etopozyd) lub efekt addytywny (paklitaksel, winblastyna) [9]. Nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami z powodu zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności. Przeciwwskazaniami do leczenia trastuzumabem są: ciężka duszność spowodowana nowotworem, niewydolność krążenia i uczulenie na lek. Leczenie prowadzi się do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Kontynuacja leczenia trastuzumabem po wystąpieniu progresji ze zmianą skojarzonego cytostatyku pozostaje przedmiotem badań. W trakcie terapii trastuzumabem obowiązuje regularne monitorowanie funkcji serca spowodowane ryzykiem kardiotoxyczności, na którą są narażone pacjentki z obciążeniami kardiologicznymi, bądź leczone antracyklinami o wysokiej dawce kumulacyjnej.

Bewacizumab jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw VEGF-A. Stosowanie bewacizumabu u chorych z rozsiałym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z paklitaksem, docetaksem lub kapecytabiną wydłuża czas do progresji, ale bez wpływu na czas przeżycia [10]. Leczenie bewacizumabem obciążone jest ryzykiem wzrostu ciśnienia tętniczego, rozwoju białkomoczu, perforacji przewodu pokarmowego lub wystąpienia krwawień i powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Lapatinib jest doustnym inhibitorem kinaz receptorów EGFR (Her-1) i Her-2. Zastosowany doustnie u chorych z rozsiałym rakiem piersi w dawce 1,25 g dziennie po niepowodzeniu terapii z udziałem antracyklin, taksanów i trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną skutkuje wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z samą kapecytabiną. Jego stosowanie nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Podobnie do trastuzumabu lapatinib jest przeciwwskazany u chorych z upośledzoną funkcją serca.

W trakcie leczenia systemowego obowiązuje regularna kontrola morfologii krwi oraz parametrów biochemicznych, a także monitorowanie efektu leczniczego w badaniach obrazowych. Optymalne wydaje się wykonywanie badań najmniej obciążających chorego. Brak możliwości monitorowania leczenia stanowi przeciwwskazanie do jego stosowania.

Regularna kontrola umożliwia zaprzestanie leczenia nieskutecznego, którego kontynuowanie nie przynosi korzyści, a wiąże się tylko z narażeniem pacjenta na ryzyko wystąpienia powikłań.

Dotychczas nie wykazano skuteczności chemioterapii wysokodawkowej w połączeniu z przeszczepem komórek macierzystych. Takie leczenie powinno być ograniczone do badań klinicznych.

Najczęstsze schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi przedstawiono w tabeli 12.1.

Tabela 12.1. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi [11]

AC	FAC
Dokсорubicyna 60 mg/m ² iv dz 1 Cyklofosfamid 600 mg/m ² iv dz1 co 21 dni	Fluorouracyl 500 mg/m ² iv dz1 Dokсорubicyna 50 mg/m ² iv dz1 Cyklofosfamid 500 mg/m ² iv co 21 dni
FEC	CMF
Fluorouracyl 500 mg/m ² iv dz 1 Epirubicyna 75 mg/m ² iv dz 1 Cyklofosfamid 500 mg/m ² iv dz 1 co 21 dni	Cyklofosfamid 100 mg/m ² po dz 1-14 Metotreksat 40 mg/m ² iv dz 1 i 8 Fluorouracyl 600 mg/m ² iv dz 1 i 8 co 28 dni
AT	AP
Dokсорubicyna 50 mg/m ² iv Docetaksel 75 mg/m ² iv 1h co 21 dni	Dokсорubicyna 50 mg/m ² iv Paklitaksel 220 mg/m ² iv 3h co 21 dni
NA	NF
Winorelbina 25 mg/m ² iv dz 1 i 8 Dokсорubicyna 50 mg/m ² iv dz 1 co 21 dni	Winorelbina 25 mg/m ² iv dz 1 i 8 Fluorouracyl 500 mg/m ² iv dz 1 i 8 lub Fluorouracyl 750 mg/m ² iv dz 1-5 co 21 dni
CNF	DC
Cyklofosfamid 600 mg/m ² iv dz 1 Mitoksantron 10 mg/m ² iv dz 1 Fluorouracyl 600 mg/m ² iv dz 1 co 21 dni	Kapecytabina 950 mg/m ² po 2x dz 1-14 Docetaksel 75 mg/m ² iv 1h co 21 dni
DOKSORUBICYNА	PAKLITAKSEL
Dokсорubicyna 20-30 mg/m ² dz 1 co 7 dni lub Dokсорubicyna 75 mg/m ² dz 1 co 21 dni	Paklitaksel 75 mg/m ² iv dz 1 co 7 dni lub Paklitaksel 175 mg/m ² iv 3h dz 1 co 21 dni
DOCETAKSEL	KAPECYTABINA
Docetaksel 60-100 mg/m ² iv 1h dz 1 co 21 dni	Kapecytabina 1250 mg/m ² po 2x dz 1-14 co 21 dni
WINORELBINA	GP
Winorelbina 25-30 mg/m ² iv dz 1 i 8 co 21 dni	Paklitaksel 175 mg/m ² iv dz 1 Gemcytabina 1000 mg/m ² iv dz 1 i 8 co 21 dni

Jassem, J.: Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r., Gdańsk, Via Medica, 2009, s. 222.

Trwają intensywne badania nad wprowadzeniem nowych leków do terapii raka piersi. Obiecującą grupę stanowią inhibitory polimerazy poli ADP-rybozy (PARP). Chore z potrójnie ujemnym rakiem piersi z niepowodzeniem co najmniej 2 linii leczenia, u których do chemioterapii zawierającej gemcytabinę z karboplatiną dołączono inhibitor PARP – BSI-201, uzyskiwały istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi, wydłużenia czasu do progresji i wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z chorymi, u których stosowano same cytostatyki [12].

Radioterapia

Radioterapia stanowi leczenie z wyboru w sytuacji nieoperacyjnych nawrotów miejscowych, przerzutów do kości, rozsiewu do mózgu. Stosowana na ograniczone pola wykazuje korzystny efekt przeciwbólowy czy przeciwnowotworowy. Mnogie, bolesne przerzuty do kości są wskazaniem do zastosowania izotopów samaru lub strontu. Brachyterapia umożliwia leczenie wznów miejscowych, przerzutów węzłowych lub zmian wewnątrzopłucnowych.

Leczenie chirurgiczne

Pobranie materiału ze zmian w piersi lub ognisku przerzutowym w celu weryfikacji histopatologicznej i oceny receptorów pozostaje kluczowym zadaniem chirurga. Niezbędna jest weryfikacja nawrotów występujących po wielu latach od zakończenia leczenia radykalnego. Leczenie operacyjne jest wskazane w ograniczonym rozsiewie do OUN, stabilizacji złamań, leczeniu niedrożności przewodu pokarmowego, kompresji rdzenia kręgowego, leczeniu wysięku opłucnowego lub osierdziowego.

W zaawansowanych miejscowo guzach stosuje się paliatywne zabiegi mastektomii kosmetycznej. Niektóre wyniki badań dowodzą poprawy przeżyć po wykonaniu mastektomii lub napromienianiu piersi u chorych z rozsiewem choroby [13]. Nie jest jasne czy poprawa wyników leczenia wynika z przeprowadzonego leczenia chirurgicznego, czy z faktu, że do takiego leczenia są kwalifikowane ściśle wyselekcjonowane chore [14].

Rola metastazektomii w raku piersi nie została ostatecznie ustalona, choć w wybranych sytuacjach ograniczonego rozsiewu do jednego narządu można ją rozważyć, szczególnie przy przerzutach do płuc lub mózgu [14].

Hiperkalcemia i osteoliza

Hiperkalcemia jest najczęstszym zaburzeniem metabolicznym stwierdzanym w onkologii, a jej rozpoznanie potwierdza stężenie wapnia w osoczu ponad 2,75 mmol/l. Najczęstsze przyczyny hiperkalcemii przedstawiono w tabeli 12.2, wytluszczoną czcionką oznaczono przyczyny szczególnie istotne u chorych z nowotworami [15].

Przyczyną hiperkalcemii w przebiegu nowotworów złośliwych jest produkcja mediatorów zapalnych wydzielanych przez guz, pobudzających resorpcję kości przez osteoklasty, zmniejszających wydalanie wapnia przez nerki i zwiększających absorpcję wapnia z jelit. Rzadziej za hiperkalcemię odpowiada pobudzenie osteoklastów przez przerzuty do kości [16]. 80% przypadków hiperkalcemii można wytłumaczyć czynnikami humoralnymi, a 20% bezpośrednim pobudzeniem osteoklastów przez komórki nowotworowe stąd obecność przerzutów do kości nie jest warunkiem niezbędnym wystąpienia hiperkalcemii. Rak piersi razem z rakiem płuca, nerki, szpiczakiem i chłoniakami należy do najczęstszych nowotworów powodujących hiperkalcemię.

Tabela 12.2. Najczęstsze przyczyny hiperkalcemii [15]

HIPERKALCEMIA		
z dużym stężeniem parathormonu	z małym stężeniem parathormonu	z prawidłowym stężeniem parathormonu
– pierwotna nadczynność przytarczyc – mutacje inaktywujące receptor wapniowy – przeciwciała wiążące receptor wapniowy	– nowotwory – zatrucie witaminą A, D i jej metabolitami – wytwarzanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przez ziarniniaki lub chłoniaki – nadczynność tarczycy – leki (diuretyki tiazydowe) – unieruchomienie – zespół mleczno-alkaliczny – zespoły wrodzone	– zespół Jansena

Kokot, F., Franek, E.: Choroby przytarczyc. W: Szczeklik A. red.: Choroby wewnętrzne. T.1. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2005, s. 1085.

Objawy hiperkalcemii są wielonarządowe i dotyczą nerek (wielomocz, odwodnienie, kamica), przewodu pokarmowego (brak apetytu, nudności i wymioty, zaparcia, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki, kamica żółciowa), układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemiarowość, wydłużenie PQ i skrócenie QT w EKG), układu nerwowo-mięśniowego (osłabienie siły mięśniowej, wzmożenie odruchów, zaburzenia orientacji, śpiączka) [15].

Leczenie hiperkalcemii – poza działaniem najważniejszym, jakim jest leczenie przeciwnowotworowe dążące do kontroli choroby podstawowej – polega na zwiększeniu wydalania wapnia (nawodnienie i wymuszona diureza), zmniejszeniu uwalniania wapnia z kości (bisfosfoniany, kalcytonina), zmniejszeniu wchłaniania (glikokortykosterydy). Przy objawowej hiperkalcemii z towarzyszącą niewydolnością nerek konieczne jest rozważenie dializy. W ostrej hiperkalcemii, która jest stanem zagrożenia życia, najważniejszym postępowaniem jest intensywne nawodnienie chorego.

Szczególną rolę w leczeniu hiperkalcemii nowotworowej odgrywają bisfosfoniany. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu osteoklastów przez zmniejszenie uwalniania cytokin. Podane dożylnie w ciągu kilku dni normalizują poziom wapnia u większości chorych.

Przerzuty do kości stwierdzane są u dużej części chorych z rakiem piersi. Zwykle są one mnogie i mają charakter osteolityczny lub mieszany, rzadziej osteoblastyczny. Najczęściej lokalizują się w odcinku piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa, żebrach, czaszce i miednicy. Część zmian kostnych rozpoznawana jest przypadkowo w trakcie diagnostyki obrazowej wykonanej z innych wskazań. W przypadkach objawowych na rozpoznanie naprowadzają dolegliwości bólowe, często nie ustępujące w nocy. Rozsiew do kości potwierdzają badania radiologiczne: RTG, scyntygrafia, a przy wątpliwościach – tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny.

U chorych, u których kości są jedynym miejscem rozsiewu, możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć, dlatego właściwe leczenie tych chorych powinno szczególnie uwzględniać powikłania kostne, które znacznie obniżają jakość życia. Podstawową rolę odgrywa miejscowe leczenie ortopedyczne: stabilizacja operacyjna złamań lub miejsc nim zagrożonych, zaopatrzenie w gorsety, kołnierze.

Czynnikami ryzyka złamań patologicznych kości długich są: lokalizacja okołokrętarzowa zmian, osteoliza, zajęcie ponad 2/3 warstwy korowej kości i wystąpienie ostrego bólu [17]. Do klasyfikacji zmian w miednicy i kręgosłupie oraz ustalenia wskazań do leczenia operacyjnego stosuje się skalę zaproponowaną przez Harringtona [18].

Radioterapia przynosi szybkie ustąpienie dolegliwości bólowych u większości chorych. Po kilku tygodniach od jej zastosowania dochodzi do rekalcyfikacji ognisk litycznych. Wskazania do napromieniania obejmują: bóle kostne, ucisk nerwów lub rdzenia, zagrożenie złamaniem lub uciskiem na rdzeń kręgowy bądź nerwy [19]. Bisfosfoniany stosowane u chorych z rozsiewem do kości obniżają istotnie częstość powikłań w postaci złamania, ucisku rdzenia, hiperkalcemii. Najczęściej stosowanymi bisfosfonianami są:

- kłodronian 1600 mg doustnie, codziennie
- pamidronian 90 mg dożylnie co 4 tygodnie, wlew co najmniej 90 minut
- zoledronian 4 mg dożylnie co 4 tygodnie, wlew 15 minut

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi bisfosfonianów są objawy grypopodobne, nudności i wymioty oraz zapalenie przełyku. Rzadkim, ale groźnym powikłaniem jest martwica szczęk i żuchwy, której ryzyko jest najwyższe u chorych leczonych dożylnymi bisfosfonianami. Ich stosowanie jest przeciwwskazane u chorych ze stężeniem kreatyniny powyżej 3 mg/dl. Przy podawaniu kłodronianu doustnie należy pamiętać o jego niskiej wchłanialności, co wymaga przyjmowania bezwzględnie na czczo. Hipokalcemia w trakcie leczenia wymaga zmniejszenia dawki bisfosfonianu, wydłużenia rytmu leczenia i rozpoczęcia suplementacji preparatami wapnia. Wykazanie zmian kostnych wyłącznie w badaniu scyntygraficznym bez ich zobrazowania w badaniach radiologicznych (RTG, TK, MRI) nie stanowi podstawy do rozpoczęcia terapii bisfosfonianami [20].

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów [on line] [dostęp: 17 lipca 2010, 19:02 CEST] Dostępny w internecie: <http://85.128.14.124/krn/>
2. Cancer Staging Handbook, seventh edition, Edge, S. [et al.], Nowy Jork, Dordrecht, Heidelberg, London, Springer, s. 438.
3. Guarneri, V., Conte, P.: Metastatic Breast Cancer: Therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist*, 2009, 14, s. 645-656.
4. Kaufman, B. [et al]: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 33, s. 5529-5537.
5. Seidman, AD., [et al.]: Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: Final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*, 2008, 26, s. 1642-1649.

6. Thomas, E. [et al.]: Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007, 25, s. 5210-5217.
7. Thomas, E. [et al.]: Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxanerelated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25, s. 3999-3406.
8. Slamon, DJ. [et al.]: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344: s. 783-792.
9. Pegram, M. [et al.]: Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene*. 1999, 18, 13, s. 2241-51.
10. Miller, K. [et al.]: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357, 26, s. 2666-76.
11. Jassem, J.: Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych–2009 r., Gdańsk, Via Medica, 2009, s. 222.
12. O'Shaughnessy, J. [et al.]: Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial, *J Clin Oncol*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2009, 27, suppl. 18, s. 3.
13. Le Scodan, R. [et al.]: Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy, *J Clin Oncol*, 2009, 27, 9, 1375-1381.
14. Paganì, O. [et al.]: International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102, s. 456-463.
15. Kokot, F., Franek, E.: Choroby przytarczyc. W: Szczeklik A. red.: Choroby wewnętrzne. T.1. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2005, s. 1085.
16. Buss, T [et al.]: Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej Polska Medycyna Paliatywna, 2006, 5, 1, s. 34-38.
17. Mirels, H.: Metastatic disease in long bones. *Clin Orthop Rel Res*, 1989, 249, s. 256-264.
18. Harrington, K.: Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1995, 312, s. 136.
19. Rainfus, M.: Radioterapia chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. W: Pawlicki, M. (red.): Przerzuty nowotworowe do kości – nowe kierunki leczenia, Bielsko-Biała, 2004, α-medica Press, s. 87.
20. Hillner, B. [et al.]: American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer, *J Clin Oncol*, 2003, 21, s. 4042-4057.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

Her-2 – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

LHRH – gonadoliberyna

IgG1 – immunoglobulina G1

VEGF-A – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego typu A

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

Her-1 – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

PARP – polimeraza poli ADP-rybozy

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

1,25(OH)₂D₃ – 1,25 dihydroksykalcysterol, witamina D₃

PQ – odcinek PQ

QT – odstęp QT

EKG – elektrokardiogram

RTG – rentgenogram

XIII. Leczenie chorych na raka piersi w ciąży

dr n. med. Agnieszka IGNATOWICZ-PACYNA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Nowotwory u kobiet w ciąży występują rzadko, rozpoznaje się je w przebiegu niewielkiego odsetka wszystkich ciąż. Stanowią jednak poważny problem epidemiologiczny bowiem są drugą przyczyną zgonów kobiet w okresie ciąży. Dane liczbowe są danymi szacunkowymi pochodzącymi z różnych opracowań i rejestrów. Jednym z najczęstszych nowotworów u kobiet w ciąży jest rak piersi. Diagnostyka i leczenie pozostaje tutaj zadaniem trudnym ze względu na często kontrowersyjne decyzje dotyczące zarówno matki, jak i płodu. Działania wobec chorej kobiety ciężarnej powinny być podejmowane przez zespół specjalistów, przede wszystkim onkologa i położnika, ze względu na fakt odmiennego spojrzenia na przedmiot diagnostyki i terapii.

Z punktu widzenia onkologicznego ważny jest wpływ ciąży na dynamikę procesu nowotworowego i dążenie do jak najszybszego rozwiązania ciąży. Zwykle bowiem, w odczuciu onkologa odroczenie diagnostyki i leczenia ma niekorzystny wpływ na przeżycie matki. Matka ma odnieść korzyść z leczenia nowotworowego, które może wiązać się ze znacznym ryzykiem wad lub zgonu płodu. Należy zgodzić się ze stwierdzeniem, że gdy zagrożenie życia kobiety jest niewątpliwe, bezpieczeństwo matki musi przeważać nad ryzykiem dotyczącym zarodka lub płodu.

Określenie „rak piersi u kobiet w ciąży” oznacza rozpoznanie tego nowotworu w czasie ciąży. „Rak piersi związany z ciążą”, to z kolei rak rozpoznany w czasie jej trwania i do 12 miesięcy po porodzie, np. w okresie laktacji. Rak piersi u kobiet w ciąży występuje z częstością 1:3000–1:10 000 ciąż, stanowiąc około 3% wszystkich przypadków raka piersi. Średnia wieku chorych na raka piersi w ciąży wynosi 33 lata. Przewidywany jest wzrost liczby zachorowań ze względu na wyraźnie widoczną u kobiet tendencję do zachodzenia w ciążę w późniejszym wieku reprodukcyjnym. Nowotwór często rozpoznawany jest w wyższym stopniu zaawansowania (palpacyjnie wyczuwalny guz wraz z przerzutami do węzłów chłonnych – szacuje się, iż u około 60% ciężarnych stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych), histologicznie niskorozóżnicowany (G3), z ujemnym statusem receptorowym (ujemne receptory estrogenowe i progesteronowe), w jednej trzeciej przypadków z pozytywnym receptorem Her2 [1,2].

Etiologia

Wpływ ciąży na proces nowotworowy pozostaje niewyjaśniony. Wśród niektórych badaczy panuje pogląd, iż ciąża nie wpływa na powstanie nowotworu ani na jego rozwój. Niektórzy badacze uważają, iż wytwarzany przez trofoblast w I trymestrze płodowy czynnik immunosupresyjny może być pośrednio przyczyną stanu upośledzonej immunoobronności. Stąd lepsze warunki dla bardziej dynamicznego rozwoju komórek nowotworowych oraz ich inwazji. Aktualne pozostaje także stwierdzenie, iż tolerancja immunologiczna (w tym odporność komórkowa) jest w ciąży obniżona, zatem rozwój procesów nowotworowych jest przyspieszony. Uważa się wtedy, iż mechanizmy, które zapewniają przeżycie płodu w łonie matki umożliwiają rozwój nowotworu. Dodatkowo jeszcze, za sprawą zmian w układzie krążenia powodujących lepsze ukrwienie narządów, proces nowotworowy może osiągać wyższą dynamikę rozprzestrzeniania się, co dotyczy jednakowo naciekania przez nowotwór, jak i procesu przerzutowania. Lokalizacja przerzutu nowotworowego może obejmować wówczas płód, płytę kosmkową i płodową łożyska [3,4] – pojawienie się zmian przerzutowych w łożysku obserwuje się dość często. Nadal pozostaje nieznany wpływ przestrojenia hormonalnego. Występujący w dużych stężeniach estradiol wykazuje właściwości supresyjne w stosunku do odpowiadających za obronę komórkową limfocytów.

Rokowanie

Nie stwierdzono, aby występowanie raka piersi predestynowało do poronień. Nie ustalono także ostatecznie wpływu ciąży na rokowanie. Panuje pogląd, iż ciąża nie wpływa na jego pogorszenie oraz, że przerwanie ciąży nie poprawia wyników leczenia. Gorsze rokowanie wynika zwykle ze spóźnionego działania, czego konsekwencją jest większe zaawansowanie kliniczne. Analiza zachorowań na raka piersi w jednolitych grupach chorych na raka piersi ciężarnych i niebędących w ciąży pokazała, iż pomimo opóźnienia postawienia diagnozy u ciężarnych o 5 do 7 miesięcy, nie było większych różnic w przeżyciach w obu powyższych grupach. Istnieją oczywiście poglądy przeciwstawne do powyższych, które opierają się w dużej mierze na fakcie występowania większego odsetka zajęcia pachowych węzłów chłonnych. Odsetek zajęcia regionalnych węzłów chłonnych u ciężarnych sięga 60%, podczas gdy u nieciężarnych 40%. Szacuje się też, iż rozpoznanie tego nowotworu u ciężarnych w stadium rozsiewu jest około 2,5 krotnie częstsze, niż w normalnej populacji. Opóźnienia diagnostyczne wynikają z faktu powiększenia i większego ukrwienia gruczołu piersiowego w ciąży oraz procesu laktogenezy. Guzowate zmiany są wówczas traktowane jako zmiany związane z ciążą, co powoduje ograniczenia diagnostyczne (ograniczenie wartości badania palpacyjnego, ultrasonograficznego i mammograficznego) i ma swój efekt w opóźnieniu rozpoznania przeciętnie o 2 do 7 miesięcy. Obserwuje się nieco łagodniejszy przebieg nowotworu w okresie laktacji. Terapeutyczna aborcja wydaje się nie odgrywać istotnej roli w leczeniu nieuogólnionego raka piersi. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 62% u kobiet, u których przeprowadzono aborcję w stosunku do 54% kobiet, które jej się nie poddały [4,5].

Diagnostyka

Diagnostyka i leczenie chorych na nowotwory w ciąży dotyczą matki i płodu. Należy mieć na uwadze optymalne leczenie matki z jednoczesnym zachowaniem prawidłowego rozwoju płodu. Najważniejszą sprawą jest podejmowanie najlepszego sposobu leczenia nowotworu, ratowanie życia matki, dążenie do maksymalnej ochrony płodu i zachowania zdolności roz-

rodnych matki w przyszłości. Należy mieć na uwadze, iż diagnostyka w czasie ciąży pozostaje utrudniona, co może wynikać z faktu uznania objawów rozwijającego się nowotworu za adaptację organizmu do stanu ciąży oraz maskowania pewnych objawów rzekomymi zmianami fizjologicznymi. Postępowanie z pacjentkami w ciąży powinno polegać na ścisłej analizie wskazań do badania, ograniczeniu pola badanej części ciała, unikania procedur wykorzystujących wysokie dawki promieniowania. Diagnostyka powinna obejmować badanie fizykalne z precyzyjnym badaniem palpacyjnym oraz oglądaniem skóry.

Ważne jest, aby zwracać uwagę na badanie piersi już w okresie perinatalnym u kobiet świadomie planujących ciążę, a pochodzących z rodzin, w których występują genetyczne uwarunkowania dla tego nowotworu. Dla określenia stopnia zaawansowania klinicznego wykonuje się badania obrazowe. Badanie promieniowaniem jonizującym (badania rentgenograficzne jamy brzusznej, tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej – najbardziej obciążające!) oraz badania radioizotopowe są przeciwwskazane w ciąży. Przeciwwskazania bezwzględne dotyczą I trymestru ciąży, ponieważ wówczas ryzyko uszkodzenia płodu jest największe i może prowadzić do uszkodzenia płodu (białaczki, guzy lite u dzieci poddanych ekspozycji na diagnostyczne dawki promieniowania). Badania z udziałem promieniowania jonizującego u kobiet w ciąży (poza obszarem jamy brzusznej!) można wykonywać, jeżeli jednorazowa dawka nie przekracza 0,05–0,1 Gy (dawniej 5–10 radów), przy dawce poniżej 0,05 Gy nie występuje zwiększone ryzyko poronień i zaburzeń rozwoju płodu. W okresie organogenezy między 3 a 8 tygodniem wartość progowa wynosi 0,1–0,2 Gy, dla uszkodzeń mózgowia płodu od 8 do 25 tygodnia ciąży wartość progowa wynosi 0,2 Gy (możliwa indukcja nowotworu przy dawkach 0,5 Gy). W uzasadnionych sytuacjach zatem można wykonać rentgenografię klatki piersiowej, mammografię zawsze z osłoną jamy brzusznej i badanie rezonansu magnetycznego (w I trymestrze należy unikać stosowania kontrastu gadolinowego).

Mammografia wykonywana z osłoną płodu cechuje się ograniczoną użytecznością z uwagi na zwiększoną gęstość gruczołową piersi oraz zawartość wody (czułość badania bardzo niska, około 70–80%), aczkolwiek uznawana jest cały czas za badanie wiodące w rozpoznaniu choroby, gdyż jako jedyne pozwala na wykluczenie obecności rozległych mikrozwapnień. Zalecane są natomiast badania ultrasonograficzne piersi i węzłów chłonnych (czułość badania około 90%). Nie ma przeciwwskazań do wszelkich badań ultrasonograficznych, w tym także badań w kierunku oceny wieku płodu z ustaleniem daty porodu w celu zaplanowania chemioterapii. Nie zaleca się diagnostyki z udziałem pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) ze względu na fakt przenikania przez łożysko do krwioobiegu płodu fluorodeoksyglukozy. Technika ta może nawet wiązać się z większym narażeniem, niż klasyczne badanie tomografii komputerowej. W celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego można przeprowadzać biopsję gruboigłową oraz – w zależności od wskazań – otwartą (wycinek, pobranie węzła chłonnego). Biopsja cienkoigłowa nie zyskuje tutaj na popularności ze względu na brak możliwości uzyskania większej ilości materiału do badania (brak możliwości wykonania badań immunohistochemicznych i oceny receptorów) oraz błędne dodatnie wyniki. U chorej na raka podczas ciąży zaburzenia jej przebiegu, porodu i rozwoju płodu mogą się wiązać z nadkrzepliwością zależną od nowotworu oraz samej ciąży (zatrzymywanie płynów, zwiększenie objętości krwi krążącej i zaburzenia hemostazy (w trzecim trymestrze wzrasta stężenie fibrynogenu, czynników krzepnięcia, upośledzona jest czynność fibrynolityczna). Wzmo-

żona gotowość zakrzepowa ustępuje w ciągu kilku dni po porodzie. Sytuacja taka sugeruje, aby prowadzić także diagnostykę w tym kierunku monitorując regularnie parametry układu krzepnięcia [2,3,5,6,7].

Histologia

Około 75–90% przypadków rozpoznania stanowi rak gruczołowy (*adenocarcinoma*). Najczęściej wykrywa się raka przewodowego naciekającego o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, jednakże charakteryzującego się naciekaniem naczyń chłonnych. Komórki nowotworowe cechuje zdecydowanie niższa ekspresja receptorów hormonalnych lub jej brak. Szacuje się, iż dotyczy to około 80% przypadków. W przypadku raka sutka występującego w okresie ciąży częściej obserwuje się ekspresję genu HER2, p53, antygenu jądrowego Ki-67. Charakterystyka histologiczna i immunohistochemiczna raka sutka występującego u kobiet w ciąży nie odbiega od charakterystyki takich guzów występujących u nieciężarnych w młodym wieku [2,6,7].

Objawy

Większość objawów ma charakter niespecyficzny i może imitować stany fizjologiczne i patologiczne, niekoniecznie dotyczące nowotworu. Rak klinicznie objawia się podobnie, jak u kobiet nieciężarnych. Zwykle podczas badania nowotwór objawia się jako palpacyjnie wyczuwalna masa guza. Obecny może być wyciek z brodawki sutkowej (utrzymująca się jednostronna bezbarwna, przejrzysta lub krwista wydzielina, około 3–11% przypadków), a także ból, zaczerwienienie miejscowe skóry, deformacja piersi. Jednostronny ból o charakterze ogniskowym może być związany z guzem złośliwym i zwykle wskazuje na zaawansowanie procesu nowotworowego (około 10% przypadków). Bezbolesne guzki należy różnicować z gruczolakami mlekowymi, torbielami zastoinowymi, guzami zapalnymi, zawałami gruczołu piersiowego. Zmiany bolesne natomiast – ze zmianami włóknisto-torbielowatymi, zapaleniem piersi, ropniem piersi. Wyciek z brodawki może być obecny także przy brodawczakach wewnątrzprzewodowych, zmianach włóknisto-torbielowatych, zapaleniu gruczołu, mlekotoku, rozstrzeniach przewodów wyprowadzających [5,6,7].

Leczenie

Leczenie ciężarnych stanowi problem trudny i interdyscyplinarny. Wybór terapii jest decyzją wspólną całego zespołu leczącego oraz chorej i jej rodziny. Powinien być dostosowany do zaawansowania ciąży, charakteru i zaawansowania raka, życzenia pacjentki a także jej rodziny. Podczas leczenia pojawić się mogą problemy natury etycznej i moralnej, a lekarz może stanąć przed koniecznością podjęcia decyzji o przerwaniu ciąży. Ogólne zasady leczenia w tym przypadku, to dążenie do osiągnięcia maksymalnej korzyści w leczeniu nowotworu, podejmowanie leczenia o uzasadnionej skuteczności w danej jednostce chorobowej, podejmowanie działań zapewniających ochronę płodu, wybór odpowiedniego czasu rozpoczęcia leczenia z uwzględnieniem wielkości ciąży, podjęcie prób zachowania rodności kobiety. Wskazania do leczenia są zgodne ze stopniem zaawansowania i są takie same, jak u pacjentek nieciężarnych. Generalnie reguły sprowadzają się do: powstrzymania się od radioterapii (tj. odkładanie jej najpóźniej jak tylko się da, bądź całkowita rezygnacja z tego typu terapii),

stosowania hormonoterapii po porodzie, wstrzymania się od chemioterapii w I trymestrze ciąży. Promieniowanie jonizujące oraz cytostatyki posiadają potencjalny wpływ mutageny, teratogeny i rakotwórczy na płód w zależności od dawki, substancji, pola leczenia i zaawansowania ciąży. Zakończenie ciąży jest zalecane w przypadku konieczności zastosowania radioterapii i chemioterapii w I trymestrze w przypadku niekorzystnego rokowania względem życia matki. Przed rozpoczęciem leczenia ciężarna musi być poinformowana o możliwych zagrożeniach i to ona podejmuje decyzję o rozpoczęciu leczenia po konsultacji z lekarzem, partnerem [6,7].

Chirurgia

Operacje chirurgiczne można bezpiecznie przeprowadzać w czasie trwania ciąży. Obarczone są one nieznacznym ryzykiem poronienia w I trymestrze, stąd pojawiające się niekiedy sugestie o odroczeniu tego postępowania do jego zakończenia (w trzecim trymestrze można zdecydować się na przeprowadzenie operacji po porodzie). W stadium operacyjności wskazanym typem zabiegu jest mastektomia radykalna. Leczenie oszczędzające wchodzi w grę, gdy możliwe jest odroczenie radioterapii do okresu po porodzie. Dotyczy to chorych w III trymestrze, dłuższa przerwa jest bezwzględnie niewskazana. Natychmiastowa jednoczasowa rekonstrukcja piersi jest przeciwwskazana w ciąży ze względu na dłuższy czas znieczulenia i znaczną utratę krwi, co skutkuje niedotlenieniem płodu, pojawia się także problem złego efektu kosmetycznego (częsty brak symetrii piersi). Dla oceny statusu węzłowego można wykorzystać procedurę węzła wartowniczego, nie zaleca się jednak stosowania błękitu izosulfanu jako barwnika. Stosuje się w tym przypadku wyłącznie izotopy o krótkim okresie półtrwania, np. technet [5,6,7,8].

Chemioterapia

Chemioterapia pozostaje kontrowersyjną metodą leczenia nowotworu piersi w ciąży. Okres ciąży, w którym zastosowano chemioterapię, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka. Istnieje pogląd, iż stosowanie chemioterapii jest bezpieczne dopiero w drugim i trzecim trymestrze. W tym czasie narażenie na cytostatyki nie wiąże się z działaniem teratogenym, ale zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i małej masy urodzeniowej [9]. Aplikacja cytostatyków wiąże się generalnie z nieznacznie zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu, urodzenia martwego płodu, uszkodzenia płodu lub hamowania jego wzrostu (niska masa urodzeniowa), ryzykiem wystąpienia pancytopenii u noworodka. Większość uszkodzeń płodów opisywano w okresie embriogenezy i organogenezy – w czasie pierwszych dwóch miesięcy ciąży. W związku z tym chemioterapii nie powinno się stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Jeśli istnieje bezwzględna konieczność do wdrożenia takiego leczenia, to powinno się mieć na uwadze podanie antracyklin lub alkaloidów barwinka w monoterapii. Chemioterapia stosowana u kobiet w ciąży może powodować też późne objawy niepożądane (niepłodność, opóźnienia w rozwoju fizycznym i psychicznym, nowotworzenie, mutacje, wpływ teratogeny w następnych pokoleniach).

Nie istnieje chemioterapeutyk, który byłby całkowicie bezpieczny dla płodu. Szczególnie teratogenne są antymetabolity (metotreksat, fluorouracyl) i leki alkilujące (cyklofosfamid). Po stosowaniu antymetabolitów i leków alkilujących w pierwszym trymestrze ciąży obserwowano odpowiednio 20% i 14% uszkodzeń płodów. Brak jest, niestety, w piśmiennictwie informacji o szkodliwości

dla płodu alkaloidów barwinka i antybiotyków przeciwnowotworowych – leków powszechnie stosowanych w leczeniu raka piersi. Istnieje pogląd o ich trudniejszym przechodzeniu przez łożysko ze względu na duże rozmiary cząsteczek. Przy planowaniu leczenia odpowiednim schematem pod uwagę bierze się antracykliny. Preferowana jest doksorubicyna (najmniej toksyczna oraz najlepiej poznana w badaniach klinicznych). Do wyjaśnienia pozostaje fakt istnienia oddziaływania kardiotoxycznego na płód w związku ze stosowaniem tego leku. Pochodne platyny powodują pewne opóźnienia w rozwoju płodu, mogą wywołać niedosłyszenie. W ciąży zalecana jest cisplatyna. Etopozyd powoduje zwykle pancytopenię u płodów i noworodków. U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wskazana jest chemioterapia uzupełniająca w drugim i trzecim trymestrze ciąży (np. 4–6 cykli z doksorubicyną i cyklofosfamidem – schemat AC lub doksorubicyną, cyklofosfamidem i fluorouracylem – schemat FAC). Informacje z piśmiennictwa świadczą o braku szkodliwości dla płodu chemioterapii według schematu FAC, zarówno w leczeniu pooperacyjnym, jak i w leczeniu przedoperacyjnym. W zaawansowanym raku piersi, zwłaszcza przebiegającym agresywnie, zawsze można rozważyć aborcję, a następnie przeprowadzić dokładną diagnostykę i prowadzić leczenie odpowiednie do stopnia zaawansowania.

W drugim i na początku trzeciego trymestru ciąży w chorobie zaawansowanej wskazana jest podobna chemioterapia, jak wyżej. Przy planowaniu wcześniejszego rozwiązania ciąży kobiet leczonych chemioterapią należy je przeprowadzić po 2–4 tygodniach od jej podania w celu normalizacji obrazu szpiku matki i płodu. W późnej ciąży, w III trymestrze, można ewentualnie przyspieszyć rozwiązanie i postępować jak wyżej. Zatem przeciętnie poród powinien nastąpić 3 tygodnie po ostatnim cyklu chemioterapii. Po 35. tygodniu chemioterapia nie powinna być stosowana ze względu na powikłania hematologiczne w trakcie porodu. W pierwszym trymestrze można bezpiecznie stosować leki przeciwwymiotne (ondansetron, metoklopramid), a także leki przeciwhistaminowe. Nie stwierdzono związku negatywnego pomiędzy ich stosowaniem a wadami występującymi u płodów [9,10]. Należy unikać kortykosteroidów (głównie w I trymestrze), chociaż niektórzy klinicyści dopuszczają zastosowanie deksametazonu.

U kobiet w ciąży nie należy stosować leczenia hormonalnego, ponieważ istnieje obawa ingerencji w stan hormonalny związany z ciążą, a dodatkowo tamoksyfen ma wysoki potencjał teratogeny. Stosowanie bisfosfonianów należy również odłożyć na czas po porodzie. Istnieje mało danych dotyczących możliwości stosowania w terapii nowych skutecznych leków, takich jak taksany, trastuzumab. Doniesienia mówiące o zastosowaniu taksanów w ciąży wskazują na brak ich szkodliwego działania w II i III trymestrze, podobnie w przypadku monoklonalnego przeciwciała. Natomiast wybór cytostatyku w tym czasie powinien dotyczyć głównie docetakselu i paklitakselu. Stosowanie trastuzumabu w kilku opisywanych przypadkach wiązało się z występowaniem bezwrodzia. Uważa się, iż może on też zaburzać prawidłowy rozwój nerek u płodu i nie powinno się stosować go u kobiet w ciąży. W kwestii stosowania czynników pobudzających wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) istnieje ograniczona liczba dowodów na bezpieczeństwo ich stosowania w przypadku obniżonej liczby leukocytów [11].

Karmienie piersią

Pogląd dotyczący zakazu karmienia piersią podczas stosowania leczenia onkologicznego, a przede wszystkim podczas stosowania chemioterapii, jest nadal aktualny, ponieważ leki do-

stają się do mleka matki. Chemioterapeutyki cechują się różnym stężeniem w mleku matki, a stopień ich toksyczności nie jest jasny. Rozważana jest kwestia karmienia po okresie leczenia – okres czasu od zakończenia leczenia do momentu podjęcia karmienia nie został jasno określony. Bardziej na podstawie doświadczeń klinicznych terapeutów, niż udokumentowanych źródeł, uważa się, iż okres sześciu miesięcy jest wymaganym odstępem czasu, co być może wiąże się także częściej z zalecanym odstępem czasu odpowiednim na podjęcie prokreacji po leczeniu onkologicznym. Jednakże w opublikowanych ostatnio pracach prezentowany jest pogląd, iż kobiety, które były leczone cytostatykami z powodu raka piersi, mogą bezpiecznie naturalnie karmić swoje dzieci. Ponadto, również kobiety po amputacji mogą z powodzeniem karmić drugą piersią, a te które zostały poddane leczeniu oszczędzającemu (kwadrantektomia, tumorektomia z następową radioterapią) mogą próbować karmić piersią leczoną. Należy liczyć się z faktem, iż produkcja mleka jest wówczas zdecydowanie zmniejszona, co może być przedmiotem niepokoju dla karmiącej. Przyczyna tkwi najprawdopodobniej w popromiennym zwłóknieniu gruczołu. Czynniki, które mogą wpływać na powodzenie laktacji, to technika chirurgiczna, umiejscowienie guza, rodzaj zastosowanej radioterapii. Ilość mleka produkowanego przez jedną pierś jest wystarczająca dla zaspokojenia potrzeb dziecka, o czym należy informować kobiety.

Nadal istnieje rozbieżność co do poglądów w kwestii ochronnego wpływu karmienia piersią na zmniejszenie zapadalności na raka tego narządu. W zaleceniach SOGC (ang. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) znajduje się informacja o tym, iż brak dowodów na zwiększenie ryzyka nawrotu raka piersi lub rozwoju raka w drugiej piersi [12,13,14].

Tabela 13.1. Skutki terapii onkologicznej [6]

Wiek ciążowy	Rodzaj oddziaływania
Tydzień 0–2	poronienie samoistne lub prawidłowy rozwój
Tydzień 3–12	poronienie samoistne, duże wady wrodzone
Trymestr 2 i 3	wady czynnościowe, poród martwego płodu, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, poród przedwczesny, mielosupresja

Radioterapia

Uważa się, iż radioterapia powinna być stosowana u kobiet w ciąży jedynie ze wskazań życiowych. Wpływ promieniowania na płód zależy od wieku ciąży. Powoduje ono uszkodzenie płodu, a biologiczny efekt napromieniania zależy tutaj od dawki promieniowania, wielkości pola napromienianego, odległości pola napromienianego od płodu. Całkowita, dopuszczalna dawka promieniowania na płód wynosi 0,05–0,1 Gy, co często jest nie możliwe do uzyskania w trakcie prowadzenia terapii. Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem radioterapii u kobiet w ciąży są: uszkodzenia letalne, poronienia, uszkodzenia narządów, zahamowanie rozwoju fizycznego i psychicznego płodu, nowotworzenie.

W przypadku bezwzględnej konieczności należy stosować radioterapię z zachowaniem środków ostrożności, które obejmują osłonę płodu i monitorowanie dawki podanej na płód oraz unikanie leczenia w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży (czyli okresie embriogenezy

i organogenezy, w trzecim trymestrze ciąży istnieją trudności dotyczące wykonania osłon związane z wielkością płodu). Zwykle przy radioterapii, jeżeli guz nowotworowy u ciężarnej występuje w odległej części ciała, naświetlania muszą być przeprowadzane ze szczególną ostrożnością w kwestii osłony brzucha.

Przeciętne dawki w terapii raka piersi wynoszą 50 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy, niezależnie od obszaru klatki piersiowej objętego napromienianiem. Obszar jamy brzusznej znajduje się w strefie promieniowania rozproszonego pochodzącego z obszaru klatki piersiowej (napromienianie ściany klatki piersiowej po mastektomii lub piersi po operacji oszczędzającej). Jeżeli istnieje bezwzględna konieczność zastosowania leczenia energią jonizującą zaleca się zastosowanie go dopiero po upływie 16. tygodnia ciąży, niektórzy badacze problemu uważają, że dopiero w III trymestrze ciąży. W praktyce jednak odracza się napromienianie czekając na termin rozwiązania.

Napromienianie w okresie organogenezy (2–8 tygodni po poczęciu) dawką większą niż 0,1 Gy zwiększa ryzyko wad wrodzonych. Narażenie na promieniowanie pomiędzy 8. a 25. tygodniem ciąży dawką 0,1 Gy może spowodować zmniejszenie ilorazu inteligencji, natomiast przy dawce 1 Gy może dojść do upośledzenia umysłowego (ryzyko 40%) [15]. W III trymestrze ciąży, niezależnie od wielkości dawki, zastosowanie promieniowania jonizującego wiąże się często z rozwojem białaczki i guzów litych w pierwszych latach życia dziecka. Uważa się, iż po 25. tygodniu ciąży wpływ promieniowania jest znacznie mniej szkodliwy – w tym momencie – niezależnie od wielkości dawki [16]. Napromienienie dawką wielkości 0,01 Gy wiąże się ze zwiększeniem częstotliwości występowania dziecięcych nowotworów złośliwych o 40%. Płód, który przeżył radioterapię matki, ma zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu w pierwszej i drugiej dekadzie życia.

Tabela 13.2. Zalecane postępowanie przed 12. tygodniem ciąży [2]

guz pierwotnie operacyjny	guz nieoperacyjny, lub operacyjny lecz duży
	zaczekać do ukończenia 12–14. tygodnia ciąży
operacja	chemioterapia neoadjuwantowa
chemioterapia adjuwantowa	operacja (ewentualnie po porodzie)
poród	poród
radioterapia (jeśli wskazania)	radioterapia (jeśli wskazania)
hormoterapia (jeśli wskazania)	hormoterapia (jeśli wskazania)

Termin porodu ustala się w zależności od wymogów leczenia. Poród można spowodować lub rozwiązać ciążę za pomocą cięcia cesarskiego. W przypadku planowanej po porodzie chemioterapii preferuje się poród siłami natury, bowiem w takich sytuacjach prawdopodobieństwo opóźnienia rozpoczęcia chemioterapii z powodu powikłań poporodowych jest mniejsze niż po cięciu cesarskim. Uważa się, iż poród powinien się odbyć około trzy tygodnie po podaniu ostatniej dawki chemioterapii z udziałem antracyklin (zmniejszenie ryzyka neutropenii u matki i dziecka). Powinno zostać przebadane łóżysko, obowiązuje kontrola liczby płytek krwi.

Tabela 13.3. Zalecane postępowanie pomiędzy 12. a 34. tygodniem ciąży [2]

guz pierwotnie operacyjny	guz nieoperacyjny, lub operacyjny lecz duży
operacja; rozważyć poród po 35. tygodniu ciąży i kontynuację leczenia po porodzie	pierwotna chemioterapia; rozważyć poród po 35. tygodniu ciąży i kontynuację leczenia po porodzie
uzupełniająca chemioterapia w zależności od stopnia zaawansowania choroby (hormonoterapia – jeśli wskazania – po porodzie)	operacja; rozważyć poród po 35. tygodniu ciąży i kontynuację leczenia po porodzie
	uzupełniające leczenie systemowe (chemiczne i hormonalne) w zależności od stopnia zaawansowania choroby
radioterapia (jeśli wskazania)	radioterapia (jeśli wskazania)
hormoterapia (jeśli wskazania)	hormoterapia (jeśli wskazania)

Brak wystarczających dowodów pozwalających stwierdzić, że po leczeniu onkologicznym ciąża jest absolutnie bezpieczna. Niektórzy autorzy zalecają, aby nie planować ciąży przez pierwsze 2–3 lata po zakończeniu terapii, czyli w okresie objętym największym ryzykiem nawrotu. Pacjentki, u których stwierdza się rodzinne predyspozycje do występowania nowotworów, zwłaszcza raka piersi i raka jajnika (nosicielki mutacji w genach BRCA1 i BRCA2), informuje się o roli profilaktycznego usunięcia jajników i o tym, że brakuje informacji dotyczących wpływu ciąży na ryzyko nawrotu choroby w tej grupie kobiet. Następstwami neonatologicznymi stosowanej chemioterapii są najczęściej niedokrwistość, neutropenia lub pancytopenia oraz łysienie.

Dane dotyczące odległych skutków chemioterapii prowadzonej w okresie ciąży są niejasne. Badania kontrolne kobiet, u których rozpoznano raka podczas ciąży, oraz ich potomstwa powinny być postępowaniem standardowym. Ciężarnym chorującym na raka piersi oraz ich rodzinom należy zapewnić pomoc psychologiczną podczas trwania leczenia oraz porodu. Należy wspomagać chorą i jej partnera, aby umożliwić im całkowite zrozumienie charakteru i konsekwencji leczenia przeciwnowotworowego [2,4,6].

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. (red.): Nowotwory u kobiet w ciąży. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, Warszawa, 2009, s. 457-465.
2. Loibl S. et al.: Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an Expert Meeting. Cancer, 2006, 106, s. 237-246.
3. Pisarska-Krawczyk M.: Nowotwory u kobiety ciężarnej. W: Położnictwo i ginekologia. Podręcznik dla studentów, PZWL, Warszawa, 1998, s. 52-528.
4. Litwiniuk M.: Rak piersi związany z ciążą. W: Ginekologia Onkologiczna. Tom 2. Markowska J. (red.), Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 1126-1131.
5. Sajdak S., Englert-Golon M.: Nowotwory złośliwe u kobiet w ciąży. Ginekologia Praktyczna, 2009, 3, s. 17-20.

6. Pereg D. et al.: Nowotwór złośliwy w czasie ciąży. *Medycyna Praktyczna* 2009, 1, s. 65-77.
7. Markwitz W., Bręborowicz G.H.: Nowotwory w czasie ciąży. W: *Ginekologia Onkologiczna*. Tom 2. Markowska J. (red.), Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 1135-1144.
8. Hahn K. et al.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 2006, 107, s. 1219-1226.
9. Zemlickis D. et al.: Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Inter Med.*, 1992, 152, s. 573-576.
10. Cardonick E. et al.: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 2004, 5, s. 283-291.
11. Mir O. et al.: Nowe możliwości terapeutyczne w chemioterapii raka piersi podczas ciąży. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2008, 4, 2, s. 65-73.
12. Pentheroudakis G. et al.: Zalecenia Kliniczne ESMO dotyczące diagnostyki, leczenia i kontroli wybranych nowotworów narządów kobiecych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2008, 4, 4, s. 145-154.
13. Litwiniuk M., Niwińska A.: Macierzyństwo kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2007, 3, 1, s. 23-27.
14. Azim H. A. et al.: Karmienie piersią po leczeniu z powodu raka sutka. *Medycyna Praktyczna Onkologia*, vol. 4 (15), 2009, 29-35.
15. Kal H.B., Struikmans H.: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.*, 2005, 6, s. 328-333.
16. Otake M., Schull W. J.: Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, 74, s. 159-171.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

Her 2 – (ang. *Human Epidermal growth factor Receptor 2*), receptor naskórkowego czynnika wzrostu Her2

PET – pozytonowa emisyjna tomografia

Ki-67 – białko, marker komórkowej proliferacji

p53 – białko, czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresora nowotworowego

FAC – fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid

AC – adriamycyna, cyklofosfamid

G-CSF – (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

SOGC – (ang. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*)

BRCA1 – (ang. *breast cancer 1*), gen supresorowy na długim ramieniu chromosomu 17

BRCA2 – (ang. *breast cancer 2*), gen supresorowy na długim ramieniu chromosomu 13

XIV. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi

dr n. med. Radosław TARKOWSKI

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Chorzy na nowotwór niejednokrotnie stawiają pytanie o rokowanie wyrażone jako przewidywany czas ich przeżycia. Trudno udzielić precyzyjnej odpowiedzi, o ile w ogóle jest to możliwe. Podając średni czas przeżycia możemy posłużyć się statystyką, sięgając do analiz przeżywalności grup pacjentów z określonym nowotworem w konkretnym stadium zaawansowania, ale czy taka odpowiedź zadowoli osobę pytającą? W jaki celu określamy i analizujemy czynniki prognostyczne? Definicja mówi o czynniku wskazującym przewidywany czas przeżycia osoby chorej w sytuacji niezastosowania leczenia uzupełniającego. Innymi słowy, czynnik ten wskazuje konieczność lub brak potrzeby stosowania leczenia adjuwantowego – określa zatem rodzaj terapii. Określenie rokowania i wybranie sposobu (czy sposobów) leczenia jest istotą wyodrębniania i analizy czynników rokowniczych.

Czy doceniając ogrom zagrożenia nawrotem choroby nowotworowej nie byłoby prościej i – co najważniejsze – skuteczniej zastosować leczenie uzupełniające w postaci napromieniania i terapii systemowej (chemioterapii, hormonoterapii i leczenia celowanego przeciwciałami) u wszystkich kobiet operowanych uprzednio z powodu raka piersi? Z pewnością nie. Pomijając względy ekonomiczne, narażanie chorych o dobrym rokowaniu na niepożądane działania cytostatyków i radioterapii mogłoby mieć bardzo poważne i nieprzyjemne konsekwencje (np. w postaci aplazji szpiku, neutropenii, zakażenia powikłanego posocznica, nasilonego odczynu w polu napromienianym). Ponadto zastosowanie leczenia uzupełniającego nie poprawiłoby, i tak dobrego w części przypadków, rokowania. W epoce coraz skuteczniejszych programów przesiewowych leczenie raka piersi rozpoczyna się u chorych z coraz mniej zaawansowanymi zmianami. Podstawowym sposobem leczenia w tej grupie jest dobrze wykonany zabieg operacyjny oraz napromienianie po leczeniu oszczędzającym.

Spotykamy jednak także sytuacje, w których u chorych z nisko zaawansowanym guzem po pewnym czasie od zakończenia leczenia pojawiają się przerzuty do narządów odległych,

pomimo wykluczenia disseminacji w badaniach wykonanych przed rozpoczęciem terapii. Wyjaśnieniem jest obecność mikroprzerzutów obecnych w chwili rozpoczęcia leczenia, a niewykrywalnych dostępnymi obecnie metodami diagnostycznymi. Według koncepcji Fischera [7] rak piersi jest chorobą uogólnioną w chwili rozpoznania (teoria Fischera zderza się z paradygmatem Halsteda, zakładającym etapowy rozwój choroby nowotworowej). Ponieważ nie jesteśmy w stanie stwierdzić obecności mikroprzerzutów, nie możemy jednoznacznie wskazać chorych, u których dojdzie do rozsiewu choroby. O takim prawdopodobieństwie dowiemy się natomiast z analizy czynników prognostycznych. Pozwalają one na ocenę biologicznych właściwości guza: jego inwazyjności i zdolności do przerzutowania [11]. Obok nich istnieje również grupa czynników predykcyjnych, stosowanych w celu oceny skuteczności proponowanego leczenia. Niektóre czynniki prognostyczne mają równocześnie znaczenie predykcyjne (np. stopień ekspresji receptorów hormonalnych lub receptora Her2-neu).

Z uwagi na skalę problemu, jaki rak piersi stanowi jako najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet i związaną z nim wysoką liczbę chorych wymagających leczenia, przeprowadzono wiele badań mających na celu odkrycie i ocenę czynników rokowniczych. W czasie ostatnich 15 lat zaproponowano około 100 nowych czynników. Celem niniejszego rozdziału nie jest wymienianie i analiza wszystkich elementów tego obszernego zbioru. Oznaczanie znacznej ich części nie znalazło zastosowania w praktyce z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących ich wartości rokowniczej lub trudności w ich oznaczaniu. Zróznicowanie wyników dotyczy także wiarygodności danych (ang. *levels of evidence*), wg *American Society of Clinical Oncology* podzielonych na pięć poziomów, w których pierwszy posiada największą wartość, zaś piąty – najniższą.

Czynnik prognostyczny powinno charakteryzować kilka cech, a mianowicie: odzwierciedlenie biologii nowotworu, powtarzalność oceny w różnych pracowniach, ustalone wartości odcięcia, wykazanie jego wartości rokowniczej w badaniach prospektywnych obejmujących duże liczby pacjentów oraz ponadto potwierdzenie jej niezależnie przez różnych badaczy [15].

W związku z wysoką liczbą proponowanych czynników oraz wymienionymi wyżej względami, Amerykańskie Towarzystwo Patologów (*College of American Pathologists*) zaproponowało podział czynników prognostycznych na trzy grupy, wyodrębnione z uwagi na praktyczną wartość tworzących je elementów [10]. Do pierwszej należą czynniki obowiązkowo oznaczane u każdej chorej na raka piersi. Analiza czynników grupy drugiej jest zalecana, choć nie obligatoryjna (z wyjątkiem ekspresji receptora Her2/neu). Do trzeciej grupy zaliczono czynniki o nieokreślonej jednoznacznie wartości.

Grupa I:

- stan pachowych węzłów chłonnych
- wielkość guza
- stopień złośliwości histologicznej
- typ histologiczny raka
- stopień ekspresji receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych)

Grupa II:

- stopień ekspresji receptora c-ErbB-2 (Her2/neu)
- obecność zatorów komórek raka w naczyniach krwionośnych i chłonnych w okolicy guza
- odsetek komórek w fazie S
- markery proliferacji: Ki-67 i MIB-1

Grupa III:

- ocena angiogenezy
- ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)
- zawartość transformującego czynnika wzrostu alfa (TGF α)
- zawartość katepsyny D
- zawartość białka pS2
- zawartość DNA

Należy zaznaczyć, że zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi ocena ekspresji receptora c-ErbB-2 (Her2-neu) powinna zostać przeprowadzona u każdej chorej na raka piersi.

Stan pachowych węzłów chłonnych

Węzły chłonne dołu pachowego drenują dorzecze chłonki płynącej z obszaru piersi. Ponieważ rak piersi oprócz drogi krwionośnej szerzy się również drogą limfatyczną, zmiany metastatyczne będą zlokalizowane w tej właśnie grupie węzłów. Wprawdzie chłonka z kwadrantów wewnętrznych jest drenowana przez węzły chłonne zamostkowe, jednak zajęcie tej grupy w sytuacji, gdy węzły pachowe pozostają wolne od nowotworu, jest spotykane sporadycznie i dotyczy nie więcej niż 5% przypadków [16]. Zaprzestano usuwania węzłów zamostkowych, wykonywanego przed laty podczas zabiegu sposobem Urbana.

Stan pachowych węzłów chłonnych jest najważniejszym, niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka piersi. Ich zajęcie pogarsza rokowanie. Wykazano duże znaczenie rokownicze liczby zajętych węzłów chłonnych (odsetek pacjentek przeżywających 10 lat w grupie pN0 wynosi do 80%, w przypadku zajęcia od 1 do 3 węzłów: 35–65%, więcej niż 4 – 13–24%) [20]. Nie wykazano natomiast znaczenia rokowniczego mikroprzerzutów (czyli zmian o średnicy poniżej 0,2 cm) znalezionych podczas badania histopatologicznego. Potwierdzono natomiast wartość prognostyczną mikroprzerzutów stwierdzanych w badaniu immunohistochemicznym – ale tylko w grupie chorych na inwazyjnego przewodowego raka piersi [14], natomiast ich wartości rokowniczej nie stwierdzono u chorych na raka zrazikowego [ibidem].

W związku z tym ocena pachy jest obowiązkowa u każdej chorej na raka piersi. Jakkolwiek pierwszym w kolejności sposobem oceny jest badanie dotykiem lub badanie obrazowe wykonywane u kobiet podczas badań przesiewowych (opis powiększonych węzłów chłonnych w badaniu mammograficznym bądź patologicznie zmienionych węzłów w USG, o ile takie badanie zostało wykonane w ramach pogłębionej diagnostyki), decydującym badaniem rozstrzygającym o stanie pachy jest badanie histopatologiczne wyciętego węzła wartowniczego lub wyciętych węzłów pachy. Skutecznym sposobem oceny zmienionych węzłów chłonnych stosowanym przed podjęciem decyzji o wykonaniu zabiegu jest badanie cytologiczne biopsji węzła uzyskanego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, wykonanej pod kontrolą USG. Węzły określone na podstawie badania palpacyjnego jako powiększone, w znacznej części przypadków są zmienione zapalnie. Z kolei w niewyczuwalnych dotykiem węzłach pachy w części przypadków stwierdza się utkanie raka. (Proporcje niedoszacowania wyniosły w analizowanej grupie 100 kobiet odpowiednio po 50% – dane własne, niepublikowane). Po wykonaniu przez chirurga limfadenektomii pachowej węzły są wypreparowywane i oceniane przez patologa. Aby badanie było wiarygodne i pozwalało na określenie rokowania, liczba

ocenionych węzłów nie może być mniejsza od dziesięciu. (Limfadenektomia jest zabiegiem wykonywanym w określonych granicach anatomicznych, podczas zabiegu usuwane są wszystkie węzły chłonne dołu pachowego).

Z uwagi na powikłania będące następstwem limfadenektomii pachowej (przewlekły obrzęk chłonny kończyny górnej po stronie operowanej, zaburzenia czucia w obszarze nerwu międzybrowo-ramiennego przecinanego podczas zabiegu) poszukiwano metody innej niż limfangiektomia, pozwalającej na wiarygodną ocenę układu chłonnego. Wprowadzono metodę biopsji węzła wartowniczego (SLNB, ang. *sentinel lymph node biopsy*). Stan oznaczanego i wycinanego węzła (lub 2–3 węzłów) jest odzwierciedleniem stanu pozostałych. Wykazanie jego zajęcia stanowi wskazanie do limfadenektomii. Brak obecności przerzutów w węźle wartowniczym oznacza brak zajęcia pachy, a tym samym bezcelowość usuwania jej węzłów przy jednoczesnym zapewnieniu informacji niezbędnych do ustalenia rokowania. SLNB jest procedurą skuteczną i bezpieczną pod warunkiem stosowania przez operatora z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu metody (chirurg – jego wyszkolenie, przestrzeganie zasad chirurgii onkologicznej i związany z tym sposób wykonywania zabiegu jest kolejnym, niezależnym czynnikiem prognostycznym, jak wykazano w badaniu Hermanka i wsp.) [12]. Istnieje wyraźna tendencja do rozszerzania wskazań do wykonywania biopsji węzła wartowniczego, (w oparciu o wyniki badań klinicznych).

Wielkość guza

Wielkość guza jest kolejnym niezależnym czynnikiem prognostycznym. Jej znaczenie rokownicze jest szczególnie wyrażone u chorych z węzłami chłonnymi pachy wolnymi od przerzutów raka. Im większa średnica guza, tym gorsze rokowanie. Ponadto im większy guz, tym wyższe ryzyko zajęcia węzłów chłonnych pachy.

Wymiary są oceniane w badaniach: fizykalnym i radiologicznym (bądź jedynie w badaniu obrazowym, w przypadku zmian niewyczuwalnych dotykem). Poza przypadkami o znacznym zaawansowaniu miejscowym lub rozsiewem, chirurgia stanowi leczenie z wyboru. Po zabiegu średnica guza jest mierzona przez patologa – i ta właśnie ocena jest brana pod uwagę jako ostateczna i decydująca w przypadku rozbieżności pomiarów z kolejnych badań.

Guzy o średnicy mniejszej niż 1 cm cechuje dobre rokowanie. Ryzyko nawrotu choroby w czasie 20 lat wynosi w ich przypadku 12% [18], częstość zajęcia pachowych węzłów chłonnych wynosi 10-20% [5].

Typ histologiczny guza

Najczęściej występującym typem histologicznym raka piersi jest rak przewodowy naciekający określany jako NST (ang. *no special type*) lub NOS (ang. *no other specified*). Stanowi ponad 80% wszystkich przypadków. Około 10% wykazuje utkanie inwazyjnego raka zrazikowego. Odrębną grupę stanowią przypadki o korzystniejszym rokowaniu: rak rdzeniasty (około 2% przypadków), śluzowy i cewkowy (oba ostatnie odpowiednio 1%). Ryzyko zajęcia węzłów chłonnych pachy jest w ich przypadku mniejsze niż w wymienionych wcześniej typach. Ponadto znaczącą część masy guza w przypadku raka śluzowego stanowi śluz. Natomiast rak zapalnego, stanowiącego około 1% przypadków cechuje zdecydowanie złe rokowanie.

Ekspresja receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych)

W 1895 roku George Beatson usunął przydatki pacjentce chorej na zaawansowanego raka piersi, odnotowując regresję zmiany gruczołu piersiowego [4]. Do obserwacji Beatsona powrócono w latach 70-tych dwudziestego wieku. Obecnie wiemy, że rak piersi jest nowotworem estrogenozależnym (stan hormonalny zajmuje miejsce w grupie czynników ryzyka). Dzięki obserwacji Beatsona wiemy, że zmiana stanu hormonalnego organizmu może wywrzeć wpływ na losy chorej. Dalsze badania doprowadziły do odkrycia receptorów hormonalnych. Obecnie ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych zajmuje niezwykle ważną rolę jako czynnik prognostyczny i równocześnie predykcyjny. Dodatnia ekspresja receptorów hormonalnych wskazuje skuteczność stosowania hormonoterapii.

Guzy cechujące się dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych (ER+) występują zwykle u kobiet po okresie menopauzy; są zwykle dobrze zróżnicowane i diploidalne [2]. Wykazują inny niż guzy (ER-) wzór przerzutowania: przerzuty lokalizują się zazwyczaj w kościach, tkankach miękkich i gonadach (guzy o ujemnej ekspresji ER częściej przerzutują do mózgu i wątroby, a więc lokalizacji obarczonej cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem). Ujemna ekspresja występuje częściej w guzach pojawiających się na tle genetycznych predyspozycji do zachorowania na raka piersi (mutacji genów: BRCA1, BRCA2, p53). Ocena ekspresji receptorów pozwala na wyodrębnienie jednego z typów molekularnych raka piersi, tzw. trójujemnego raka piersi (ang. *triple negative*: ER-, PgR-, Her2/neu-), cechującego się niekorzystnym przebiegiem klinicznym.

Wartość prognostyczna receptorów hormonalnych maleje wraz z czasem obserwacji [8].

Wartość predykcyjna pozwala na ustalenie sposobu leczenia uzupełniającego. W przypadku dodatniej ekspresji receptorów na leczenie hormonalne odpowiada 90% chorych, w przypadku ujemnych – 10%. Ocena ekspresji ER i PgR jest rutynowym badaniem, obowiązkowym w każdym przypadku chorej na raka piersi. Zmiany o ujemnej ekspresji receptorów hormonalnych lepiej odpowiadają na leczenie cytostatykami.

Stopień złośliwości histologicznej guza

Trzy stopnie zróżnicowania budowy histologicznej guza (I – dobrze, II – średnio, III – nisko-zróżnicowany) znajdują odzwierciedlenie w rokowaniu: najlepiej rokuje I, zaś najgorzej III stopień. Odsetek osób przeżywających 10 lat wynosi odpowiednio 45% dla stopnia I, 28% dla II oraz 13% dla III. Podczas określania stopnia zróżnicowania według stosowanej obecnie skali Blooma Richardsona w modyfikacji Elstona i Ellisa [6], brane są pod uwagę następujące jego parametry: tworzenie struktur cewkowatych, polimorfizm jąder komórkowych oraz liczba mitoz w polu widzenia.

Zajęcie naczyń krwionośnych i chłonnych

Obecność zatorów nowotworowych w świetle naczyń chłonnych i krwionośnych ma znaczenie prognostyczne. Koreluje z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, czynnikiem o potężnej sile prognostycznej, stąd znaczenie przypisywane ocenie naczyń pod kątem obecności nowotworu – aż do sugestii zapewnienia oceny w sytuacji, w której brakłoby informacji na temat stanu pachowych węzłów chłonnych. Problem w zastosowaniu opisywanego czynnika stanowi jednak ograniczona powtarzalność badania polegająca na subiektywności oceny prowadzonej przez patologa.

Wiek chorej

Młody wiek kobiety zapadającej na raka piersi jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [17]. Jako wartość graniczną przyjmuje się 35 lat. Młody wiek w chwili rozpoznania świadczy o wysokiej agresywności procesu.

Stan receptora c-ErbB-2 (Her2/neu)

Wspomniany receptor jest elementem przesyłania sygnału zapoczątkowującego wzrost nabłonka i jego różnicowanie. Jego nadekspresja, obserwowana u 20-30% chorych na raka piersi jest związana z gorszym rokowaniem. Guzy o nadekspresji Her2-neu wykazują przeważnie ujemną ekspresję receptorów hormonalnych (ER, PgR), są niskozróżnicowane; węzły chłonne pachy są zajęte częściej w przypadku amplifikacji opisywanego receptora. Nadekspresja Her2-neu jest stwierdzana po uzyskaniu wybitnie dodatniego (+3) wyniku badania. Wyniki 0 i (+1) traktowane są jako ujemne. Wynik (+2) upoważnia do dalszej oceny za pomocą kolejnej metody, FISH (ang. *fluorescence in situ hybridisation*). Oprócz wartości prognostycznej ekspresja receptora Her2-neu ma silne znaczenie predykcyjne, określając zasadność stosowania leczenia celowanego trastuzumabem. Może wskazać chore odnoszące korzyść z leczenia antracyklinami. Wartość predykcyjna ekspresji receptora Her2-neu w odniesieniu do hormonoterapii chorych na raka piersi nie została jednoznacznie udowodniona.

Odsetek komórek w fazie S

Wskaźnik proliferacji komórkowej; jego wysoka wartość jest wiązana z aneuploidią i niskim zróżnicowaniem. Z uwagi na trudności w określeniu metodyki oceny czynnika nie otrzymał on rekomendacji rutynowego oznaczania³

Angiogeneza

Frapująca teoria opracowana przez Judaha Folkmana głosi angiogenezozależność guzów nowotworowych [9]. Wytworzenie nowych naczyń krwionośnych przez guz jest niezbędne dla jego wzrostu. Odżywianie drogą dyfuzji jest wystarczające dla zmian o objętości 1–2 mm³. Większe guzy wymagają wytworzenia sieci unaczynienia, zaopatrującej je w tlen i substancje odżywcze niezbędne do wzrostu. Guz wydziela substancje aktywujące powstawanie chaotycznej sieci naczyń. Stąd zrozumiałe staje się twierdzenie Folkmana mówiące, że im bardziej rozwinięta sieć naczyń, tym gorsze rokowanie. Angiogenezę guza w roli czynnika prognostycznego poddano ocenie w szeregu badań. Pierwsze, bardzo entuzjastyczne publikacje potwierdziły wartość rokowniczą. Pojawiły się także doniesienia negujące. Jako przyczyny rozbieżności wymienia się heterogenność guzów (zarówno różnice między poszczególnymi mianami, jak i niejednorodny wzór unaczynienia w obrębie pojedynczego guza), brak jednorodnego standardu oceny unaczynienia, subiektywność oceny (różnice ocen dokonanych przez różnych patologów, a nawet rozbieżności wyników oceny tego samego materiału przez tę samą osobę przeprowadzanej w różnych sesjach). W ten sposób potencjalnie skuteczny, zbudowany na niezwykle atrakcyjnej i spójnej teorii czynnik znalazł swoje miejsce w trzeciej grupie wg *College of American Pathologists* i nie jest w związku z tym oceniany w praktyce. Jest też doskonałą ilustracją problemów napotykaných w badaniach opisywanego tematu. Wiele trudności napotyka również zastosowanie oceny angiogenezy w roli czynnika predykcyjnego. Zastosowania leków hamujących unaczynienia guza nie można, jak dotąd,

traktować jako panaceum działającego na zasadzie odciążenia dopływu substancji odżywczych do guza. Strategia leczenia oparta na hamowaniu angiogenezy guza wymaga dalszych badań.

Zawartość DNA

Podczas gdy guzy diploidalne cechuje lepsze rokowanie, ponad połowę przypadków cechuje aneuploidia. Brak dowodów wskazujących prognostyczną rolę oceny zawartości DNA [3].

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)

Receptor jest związany ze wzrostem i proliferacją komórek. Guzy o dodatniej ekspresji cechuje gorsze rokowanie. Z uwagi na trudności w porównywaniu wyników poszczególnych badań istnieje konieczność standaryzacji metody oznaczania.

Katepsyna D

Wyniki badań oceniających prognostyczną rolę katepsyny D są rozbieżne – w związku z tym brak zaleceń stosowania jej oceny w roli czynnika prognostycznego³.

Nowe czynniki prognostyczne

W ostatnim czasie zaproponowano nowe, obiecujące sposoby oceny rokowania. Nie znalazły jeszcze miejsca w standardzie, ich wprowadzenie wymaga bowiem dalszych badań.

Ocena szpiku kostnego pod kątem obecności mikroprzerzutów wydaje się mieć znaczenie rokownicze [1]. Nie opracowano dotychczas sposobu przełożenia informacji uzyskanych z badania na praktykę kliniczną.

Kolejny czynnik, to ekspresja aktywatora plazminogenu urokinazy UPA/PAI-1 (analiza EORTC wykazała istotną wartość prognostyczną [13]) oraz ocena profilu genetycznego guza za pomocą oznaczania mikromacierzy. Ostatnia z wymienionych metod pozwala na wyodrębnienie pięciu typów molekularnych raka piersi, cechujących się odmiennym przebiegiem i różną wrażliwością na leczenie systemowe (typ normalny, Her-2/neu(+), dwa typy raka ER(+): luminalny A o korzystnym rokowaniu i luminalny B oraz rak basalny (*basal-like*) cechujący się wyjątkowo niekorzystnym przebiegiem. Ten ostatni, zwany także potrójnie ujemnym ze względu na ujemną ekspresję receptorów hormonalnych oraz Her-2/neu, jest w związku z tym niewrażliwy na terapię hormonalną i leczenie celowane trastuzumabem [19].

Piśmiennictwo

1. American Joint Committee on Cancer. In Fleming I, Cooper J, Henson D et al. AJCC Cancer Staging Handbook, Breast, 5th Ed, Lippincott raven, Philadelphia 171-80.
2. Arisio R, Sapino A, Cassoni P et al. What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas? J Clin Pathol 2000;53(11):846-50.
3. Bast RC, Ravdin P, Hayes D et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19(6):1865-78.
4. Beatson GT. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104-7.
5. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-7.

6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
7. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer – A personal adventure: a David A Karnofsky lecture. *Cancer Res* 1980;40:3863-74.
8. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Pprotocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6(7):1076-87.
9. Folkman J. *Angiogenesis. Biology of Endothelial Cells*. Boston: Martinus-Nijhoff, 1984:412-28.
10. Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumors prognostic factors – which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:958-65.
11. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer. Current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol and Neoplasia* 2001;6(4):375-92.
12. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D et al. Prognostic factors of rectum carcinoma experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal carcinoma. *Tumori* 1995;81(3 Suppl):60-4.
13. Look MP, van Putten WJ, Duffy MJ et al. Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(2):116-28.
14. DeMascarel I, Bonichon F, Coindre JM et al. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: Reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66:523-7.
15. McGuire WL. Breast Cancer Prognostic Factors Evaluation Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:154-5.
16. Morrow M, Foster RS. Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg* 1981;116:748-51.
17. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast cancer. *Lancet* 1993;341: 1039-43.
18. Rosen PP, Groshen S, Saigo P et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-51.
19. Sorlie T, Perrou CM, Tibshirani R et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:10869-74.
20. Valgussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1170-78.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

EGFR – (ang. *Epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
 EORTC – (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)
 ER – receptor estrogenowy
 FISH – (ang. *fluorescence in situ hybridisation*) – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
 HER – (ang. *human epidermal receptor*) – ludzki czynnik naskórkowy
 NOS – (ang. *not otherwise specified*) – rak przewodowy bez charakterystycznych cech morfologicznych
 NST – (ang. *no special type*) – j.w.
 PAI-1 – (ang. *plasminogen activator inhibitor*) – inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1
 PgR – receptor progesteronowy
 SLNB – (ang. *sentinel lymph node biopsy*) – biopsja węzła chłonnego wartowniczego
 UPA – (ang. *urokinase-type plasminogen activator*) – aktywator plazminogenu typu urokinazy

XV. HTZ a rak piersi

dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Jak wspomniano w jednym z poprzednich rozdziałów jednym z czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi jest długotrwała ekspozycja na estrogeny. Pod koniec lat 70. rozpoczęto badania nad związkiem pomiędzy hormonalną terapią zastępczą (HTZ) a rakiem piersi. Podstawą rozważań stały się procesy proliferacji i wzrostu aktywności mitotycznej komórek gruczołu piersiowego regulowane, między innymi, przez estrogeny.

Eksperci badający temat w większości są zgodni, iż HTZ trwająca poniżej pięciu lat nie jest związana z istotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi. W 1997 roku naukowcy tworzący *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC) przeanalizowali blisko 90% ogólnościatowych publikacji epidemiologicznych dotyczących związku HTZ z ryzykiem rozwoju raka gruczołu piersiowego. Wykazano wzrost ryzyka raka piersi o około 2,7% na każdy rok stosowania HTZ. Ryzyko względne (RR) dla kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat i dłużej wyniosło 1,35 (1,21–1,49) [1].

Badanie brytyjskie o charakterze metaanalizy: *The Million Woman Study* oraz szwedzkie badanie kliniczno-kontrolne badające powyższy związek wykazały, iż ryzyko raka piersi jest wyższe dla kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-gestagenową (HTZ), aniżeli u kobiet stosujących estrogenową terapię zastępczą (ETZ) [2,3]. Analiza przeprowadzona przez CGHFBC nie wyjaśniła bezspornie czy HTZ daje wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi aniżeli stosowanie ETZ [1].

Opublikowano również wyniki badań dowodzących znamiennej niższej umieralności z powodu raka gruczołu piersiowego u kobiet stosujących ETZ (RR – 0,86, zakres 0,75– 0,94) [4]. Wg *American Cancer Society's Prevention Study II* (CPS II) badających kohortę ponad 400 000 kobiet, względne ryzyko śmierci z powodu raka piersi w grupie kiedykolwiek stosujących ETZ było niższe o 16% [5]. Dodatkowo Willis i wsp. zaobserwowali mniejsze ryzyko zgonu (RR – 0,59, zakres 0,4–0,87) w grupie kobiet, u których menopauza wystąpiła przed 40. rokiem życia [4].

Z innych badań amerykańskich wynika, iż ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego związane ze stosowaniem HTZ przez okres 5 lat i dłużej jest mniejsze aniżeli ryzyko

związane z otyłością lub codziennym spożywaniem alkoholu. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt częstszej kontroli mammograficznej u kobiet stosujących HTZ, co sprawia, że rak piersi jest u nich wykrywany częściej we wczesnych stadiach zaawansowania i wykazuje wyższą dojrzałość histologiczną aniżeli u kobiet pozbawionych takiego leczenia [6].

Przed zleceniem HTZ lekarz powinien każdorazowo indywidualnie ocenić korzyści i zagrożenia, jakie niesie za sobą terapia. Należy mieć na uwadze, iż przeprowadzone dotąd obserwacje nie wykazały jednoznacznie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu raka piersi, lecz jedynie wzrost zachorowalności, jakkolwiek często rozpoznawane są nowotwory przedinwazyjne oraz we wczesnym stadium klinicznym. Pomocne w podejmowaniu decyzji o włączeniu HTZ powinny być zalecenia sformułowane przez zespół ekspertów badających powyższy problem, które przedstawiono w tabeli 15.1 [7].

Tabela 15.1. Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną oraz usuniętą macicą

- Zmniejszyć dawkę i czas trwania HTZ do 2–3 lat
- U kobiet z usuniętą macicą – unikać kombinowanej terapii zastępczej (estrogen – progestogen)
- U kobiet z zachowaną macicą rozważyć relację ryzyko – korzyść HTZ i czy w pierwszej kolejności nie wykorzystać metod alternatywnych (tryb życia, dieta, ćwiczenia fizyczne, statyny, bisfosfoniany)

Badając wpływ HTZ na raka gruczołu piersiowego zwrócono również uwagę na szeroko obecnie stosowaną hormonalną terapię antykoncepcyjną (HTA, AH). Większość badań epidemiologicznych nie wykazała istotnej zależności pomiędzy HTA a zwiększonym ryzykiem raka gruczołu piersiowego [1,8], jakkolwiek wyodrębniono grupę kobiet, u których doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi do 70%. Są to kobiety dotąd nie zachodzące w ciążę, u których prawdopodobieństwo rozwoju raka piersi wzrasta z czasem przyjmowania HTA; w tej grupie kobiet względnie bezpiecznie można stosować AH przez okres do 2 lat (tabela 15.2). Ryzyko raka gruczołu piersiowego dla kobiet, które zaprzestały HTA, osiąga poziom populacyjny po 10 latach [1].

Tabela 15.2. Względne ryzyko zachorowania na raka piersi w zależności od czasu zażywania doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych przed pierwszą donoszoną ciążą.

Czas zażywania (w miesiącach)	Względne ryzyko (95% przedział ufności)
0	1,0
1–24	1,01 (0,9–1,2)
25–48	1,21 (1,0–1,5)
49–96	1,34 (1,1–1,6)
>96	1,61 (1,2–2,2)

Za bezpieczne uważa się zatem stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych przez okres nie dłuższy niż 2 lata. Stosowanie HTA powyżej 8 lat wiąże się natomiast ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi o około 46%.

Piśmiennictwo

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1069.
2. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Million Woman Study Collaborators. *Lancet*: 2003; 363: 419-427.
3. Mattson L.A. i wsp.: A continuous oestrogen – progestogen regimen for climacteric complaints. *Maturitas* 1982, 4, 95-102.
4. Willis D.: Does estrogen replacement therapy reduce the risk of fatal breast cancer in postmenopausal women. *Maturitas* 1997, 37, 105-108.
5. Calle EE. i wsp.: The American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort: rationale, study design, and baseline characteristics. *Cancer* 2002; 94 (2): 500-11.
6. Speroff L. i wsp.: The effect of oestrogen – progestogen postmenopausal hormone replacement therapy on the cardiovascular system. *Eur. Menopause J.* 1996, 3, 151-163.
7. Czekanowski R.: Choroby gruczołu sutkowego. Menopauza. Hormonalna Terapia Zastępcza. W: Menopauza i okres menopauzy. Borgis, 2003.
8. Romieu I. i wsp.: Oral contraceptives and breast cancer: review and metaanalysis. *Cancer* 1990; 66, 2253.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

CGHFBC – (ang. *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*) – grupa robocza do spraw hormonalnych czynników prognostycznych w raku piersi

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

ETZ – estrogenowa terapia zastępcza

HTA – hormonalna terapia antykoncepcyjna

XVI. Chirurgia „ratująca” niepowodzeń leczenia raka piersi

dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Definicja, epidemiologia, czynniki ryzyka i objawy kliniczne nawrotu miejscowego i regionalnego raka piersi

Pojęcie chirurgii „ratującej” niepowodzeń leczenia raka piersi obejmuje kwestie leczenia (nie tylko operacyjnego) nawrotów miejscowych i regionalnych. Określenie nawrotu lub wznowy dotyczy sytuacji ponownego ujawnienia się nowotworu po okresie, w którym nie stwierdzano jego klinicznych objawów. Czas upływający od leczenia nowotworu do jego nawrotu określa się często jako okres wolny od choroby DFI (ang. *disease-free interval*). Przyczyną nawrotu jest zwykle niedoszczędność leczenia chirurgicznego bądź obecność mikroskopowego rozsiewu nowotworu już w momencie zabiegu operacyjnego [1].

Powszechnie rozróżnia się nawrót miejscowy i nawrót regionalny. Pod pojęciem nawrotu miejscowego rozumiemy ujawnienie się nowotworu w piersi (u pacjentek leczonych metodą oszczędzającą pierś) lub w obrębie ściany klatki piersiowej (u chorych po amputacji piersi). Wznowa w obrębie ściany klatki piersiowej może dotyczyć skóry, tkanki podskórnej i mięśni, zaś jej granice wyznaczają: od góry obojczyk, od dołu granica żeber, przyśrodkowo linia mostka, a bocznie linia pachowa tylna (fot. 16.1). Termin „nawrót regionalny” oznacza obecność przerzutów w okolicznych (regionalnych) węzłach chłonnych, do których zalicza się



Fot. 16.1. Wznowa miejscowa raka piersi zlokalizowana na ścianie klatki piersiowej.



Fot. 16.2. Węzłowa wznowa lokoregionalna raka piersi.

węzły pachowe po stronie zmiany, węzły zamostkowe (obustronnie) oraz węzły nadobojczykowe i podobojczykowe po stronie zmiany. Zajęcie narządów zlokalizowanych poza powyższymi granicami oznacza obecność przerzutów odległych nowotworu (fot. 16.2) [1].

Wystąpienie nawrotu miejscowego i regionalnego (NMiR) nie tylko obniża szansę długotrwałego wyleczenia, lecz również znacznie pogarsza jakość życia. Wznowa w piersi po leczeniu oszczędzającym narząd niemal zawsze oznacza konieczność amputacji piersi, rozległa wznowa w obrębie ściany klatki piersiowej wiąże się z dolegliwościami takimi jak ból, krwawienie, czy obecność owrzodzenia, natomiast masywne przerzuty do pachowych węzłów chłonnych mogą powodować (lub nasilać) obrzęk kończyny górnej oraz dolegliwości związane z naciekiem splotu ramiennego. Stąd też zapobieganie NMiR, ich wczesna diagnostyka i leczenie mają podstawowe znaczenie u chorych leczonych z powodu raka piersi.

W puli NMiR po doszczętnym leczeniu operacyjnym (amputacji piersi) ponad 50% stanowią wznowy miejscowe, przerzuty do węzłów chłonnych pachowych – 9–33%, przerzuty do węzłów nadobojczykowych i podobojczykowych – 11–30%, a przerzuty do węzłów zamostkowych – jedynie kilka %. U pacjentek leczonych metodą oszczędzającą wznowy zdecydowanie najczęściej występują w pozostałej części operowanej piersi, a ich częstość określa się na 1–3% w skali roku. [2,3]

Większość NMiR (80-90%) diagnozuje się w okresie pierwszych pięciu lat po zakończeniu leczenia, jednak mogą one wystąpić po 15 i więcej latach [1,3]. Najistotniejsze czynniki ryzyka NMiR dla chorych po amputacji piersi oraz dla chorych po leczeniu oszczędzającym narząd zaprezentowano w tabeli 16.1 [4,5,6].

Tabela 16.1. Wybrane czynniki ryzyka nawrotu miejscowego i regionalnego po amputacji piersi oraz po leczeniu oszczędzającym narząd [4,5,6]

Czynniki ryzyka NMiR po amputacji piersi	Czynniki ryzyka NMiR po leczeniu oszczędzającym narząd
1. Wyściowa średnica guza i stopień jego złośliwości 2. Obecność i liczba zmienionych przerzutowo pachowych węzłów chłonnych 3. Metoda leczenia chirurgicznego 4. Rodzaj leczenia uzupełniającego	1. Młody wiek 2. Mikroskopowo niedoszczętne wycięcie guza 3. Rak wieloogniskowy 4. Obecność nasilonego komponentu śródprzewodowego 5. Naciek naczyń krwionośnych 6. Brak uzupełniającej radioterapii (RT)

NMiR towarzyszą zwykle typowe objawy kliniczne: obecność guzowatego zgrubienia lub owrzodzenia w obrębie ściany klatki piersiowej, powiększenie regionalnych węzłów chłonnych; niekiedy oba objawy występują jednocześnie. Szczególną postacią nawrotu miejscowego jest tzw. „pancerz rakowy”, czyli rozległe deskowate twarde nacieczenie skóry i tkanki podskórnej ściany klatki piersiowej, zazwyczaj wykraczające poza bliźnię pooperacyjną bądź obszar napromieniania i często przebiegające z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych [1].

Trudności diagnostyczne sprawiają niekiedy wznowy miejscowe po leczeniu oszczędzającym pierś, często maskowane przez popromienne zwłóknienie mięszu piersi. W tej grupie chorych konieczne jest regularne wykonywanie badań mammograficznych (pierwsze badanie po 6 miesiącach, następnie co 12 miesięcy) [7]. Podejrzenie wznowy w kontrolnej mamмоgrafii budzą: nowa lub powiększająca się nieostro odgraniczona zmiana lita oraz podejrzone skupiska mikrozwapnień w piersi.

Poza przypadkami nie budzącymi wątpliwości klinicznych, rozpoznanie NMiR każdorazowo powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. Przed rozpoczęciem leczenia NMiR należy ponownie ocenić stopień zaawansowania nowotworu w aspekcie ujawnienia ewentualnych przerzutów odległych. Planując zabieg operacyjny należy – o ile to możliwe – dążyć do wycięcia całego guza (wznowy) wraz z odpowiednim marginesem tkanek niezmienionych [1].

Ogólne rokowanie w przypadku NMiR jest niepomyślne: okres 5 lat bez objawów choroby przeżywa średnio 20–30% chorych, a 10 lat poniżej 10% chorych. Mediana czasu przeżycia bez objawów choroby w grupie NMiR wynosi od 2 do 3 lat [8]. Chore te stanowią jednak niejednorodną grupę: nawroty miejscowe zasadniczo rokują lepiej niż nawroty regionalne. Do korzystnych czynników rokowniczych u pacjentek ze wznową po amputacji piersi należą: długi okres od pierwszorazowego leczenia operacyjnego do wystąpienia nawrotu, mała masa guza w momencie nawrotu, niższy wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu i obecność receptorów steroidowych w tkance guza. Podobnie sytuacja wygląda w grupie chorych po leczeniu oszczędzającym narząd; w grupie tej niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: nacieki skóry i wznowa poza lokalizacją ogniska pierwotnego [1,2,9].

Leczenie nawrotu miejscowego i regionalnego raka piersi

NMiR stanowi niekorzystny zwrot w przebiegu choroby nowotworowej, wymagający niezwłocznego podjęcia właściwego postępowania leczniczego. Jest ono uzależnione od lokalizacji nawrotu, jego zaawansowania, stanu ogólnego chorej i przebytego uprzednio leczenia onkologicznego.

W sytuacji wznowy miejscowej raka piersi zlokalizowanej w ścianie klatki piersiowej radioterapia jest postępowaniem z wyboru (o ile pacjentka nie otrzymała RT po pierwotnym zabiegu operacyjnym), pozwalającym na uzyskanie wieloletniej kontroli miejscowej u większości chorych (42%–86%). Najlepsze wyniki leczenia wznowy miejscowej po mastektomii są uzyskiwane w razie jej radykalnego usunięcia chirurgicznego (resekcja R0). W przypadku niedoszczętnego usunięcia wznowy (resekcja R1 i R2) lub jej nieoperacyjności niepowodzenie RT jest bardzo częste (60%–70%). Z kolei u chorych uprzednio leczonych RT większość badaczy skłania się do napromieniania jedynie niewielkiego obszaru wznowy [1,2,7,9,11,12]. W sytuacji nawrotu choroby w lokoregionalnych węzłach chłonnych po wykonanej biopsji

węzła wartowniczego (SLNB) zaleca się doszczętne usunięcie pachowych węzłów chłonnych z następową radioterapią. U pacjentek ze wznową lokoregionalną po limfadenektomii pachowej i RT celem postępowania jest możliwie radykalne usunięcie wznowy [13]. Izolowana wznowa w węzłach chłonnych nadobojczykowych odznacza się wyraźnie gorszym rokowaniem, a leczeniem z wyboru jest jej napromienianie [14].

Ogólne zasady i metody leczenia nawrotów miejscowych i regionalnych przedstawiono w tabeli 16.2 [1,2,7,9,11-14].

Tabela 16.2. Metody leczenia nawrotów miejscowych i regionalnych [1,2,7,9,11-14]

Wznowy w obrębie ściany klatki piersiowej	1. Pojedyncze wznowy: wycięcie w granicach tkanek zdrowych + uzupełniająca RT (radioterapia) u chorych, które nie były naświetlane 2. Wznowy poza zakresem wycięcia: samodzielna RT 3. W wybranych sytuacjach (ból, owrzodzenie): resekcja zajętego fragmentu ściany klatki piersiowej * Obszar RT: cała ściana klatki piersiowej, węzły nadobojczykowe i zamostkowe, jama pachowa po usunięciu węzłów chłonnych (kontrowersje!) * Dawka RT: 45-50 Gy na cały obszar, dodatkowo 10–15 Gy na okolicę wznowy
Wznowy w piersi po leczeniu oszczędzającym	Amputacja piersi (możliwości RT zwykle wyczerpane w ramach leczenia oszczędzającego narząd), (wycięcie wznowy węzłowej)
Nawroty w węzłach chłonnych	1. Pachowych: doszczętny zabieg operacyjny + uzupełniająca RT; gdy chirurgiczne usunięcie wznowy niemożliwe – samodzielna RT 2. Nadobojczykowych i zamostkowych: RT * Dawka RT: 50-60 Gy (RT radykalna) oraz 30-40 Gy (RT paliatywna)

U części chorych z NMiR jeszcze przed klinicznym ujawnieniem nawrotu lub równolegle z nim stwierdza się obecność przerzutów odległych. U pozostałych 75–80% chorych, bez klinicznych cech rozsiewu, przerzuty odległe ujawnia się w ciągu najbliższych 5 lat. [2,7,10,11] Powyższe dane stanowią racjonalną podstawę do stosowania leczenia systemowego (chemioterapii, hormonoterapii) w sytuacji, gdy NMiR towarzyszy rozsiew procesu nowotworowego oraz u chorych z izolowaną wznową miejscową lub regionalną. Decyzję o włączeniu i rodzaju leczenia systemowego podejmuje się na podstawie analizy indywidualnej sytuacji klinicznej i w oparciu o kryteria obowiązujące u chorych z zaawansowanym nowotworem [2,7,11].

Piśmiennictwo

1. Jassem J.: Leczenie nawrotów miejscowych i regionalnych. W: Jassem J. (red.): Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer PWN, Warszawa 1998: 298-304.
2. Donegan WL.: Local and regional recurrence. W: Donegan WL., Spratt JS. (red.): Cancer of the breast. WB Saunders Company, Philadelphia 1995, 666.
3. Borger JH., Kemperman HWP.M., Hart AAM.: Risk factors in breast- conservation therapy. J. Clin. Oncol. 1994; 12, 653.
4. Donegan WL., Perez- Mesa CM.Watson FR.: A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. Surg. Gynecol. Obstet. 1966; 112, 529.

5. Fisher B., Redmond C., Fisher ER.: Ten- year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation. N. Engl. J. Med. 1985; 312, 674.
6. Fisher B., Redmond C., Poisson R.: Eight- year results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with and without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 1989; 320, 822.
7. Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M i wsp.: Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii, 2009.
8. Recht A., Hayes D.: Local recurrence following mastectomy. W: Harris J., Hellmann S., Henderson IC. (red.): Breast diseases. 2nded. JB. Lippincott, Philadelphia 1991, 527.
9. Goldhirsh A., Gelber RD., Castiglione M. for the Ludwig Breast Cancer Study Group: Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. J. Clin. Oncol. 1988; 6: 89.
10. Fentiman IS., Matthews PN., Davidson OW.: Survival following local skin recurrence after mastectomy. Br. J. Surg. 1985; 72, 14.
11. Spratt JS., Donegan WL.: Surgical management. W: Donegan WL., Spratt JS.: Cancer of the breast. WB Saunders Company, Philadelphia 1995, 443.
12. Wahl A.O., Rademaker A., Kiel K.D., et all.: Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; nr 70, s. 477-484.
13. Halverson K.J., Perez C.A., Kuske R.R., et all.: Isolated locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; nr 19, s. 851-858.
14. Willner J., Kiricuta I.C., Kolbl O.: Locoregional recurrence of the breast cancer following mastectomy: always a total event? Results of univariate and multivariate analysis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; nr 37, s. 853-863.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

DFI (ang. *disease - free interval*) – okres wolny od choroby (objawów choroby)

NMiR – nawrót miejscowy i regionalny

RT – radioterapia

SLNB (ang. *sentinel lymph node biopsy*) – biopsja węzła chłonnego wartowniczego

XVII. Profilaktyka i leczenie obrzęku chłonnego kończyny górnej

dr n. med. Krzysztof SZEWCZYK

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Epidemiologia i etiologia obrzęku chłonnego kończyny górnej

Radykalna zmodyfikowana amputacja piersi oraz część zabiegów oszczędzających pierś wykonywanych z powodu rozpoznanej choroby nowotworowej są połączone z koniecznością usunięcia pachowych węzłów chłonnych. Obrzęk chłonny (łac. *lymphoedema*) kończyny górnej (OChKG) związany z upośledzeniem odpływu chłonki z obszaru kończyny jest najczęstszym i niezwykle uciążliwym późnym powikłaniem u części chorych leczonych z powodu raka piersi. Może on występować w trzech różnych postaciach: jako obrzęk ramienia, obrzęk przedramienia bądź jako obrzęk całej kończyny [1]. Wtórny obrzęk limfatyczny (m.in. OChKG) jest spowodowany chorobą węzłów chłonnych lub naczyń chłonnych, rozwijającą się pierwotnie w innym miejscu (np. choroba nowotworowa), chorobą limfoproliferacyjną bądź chirurgicznym usunięciem węzłów i naczyń chłonnych.

OChKG występuje z różną częstością, która według danych literaturowych waha się w szerokim zakresie od 6,7% do 89% [2,3]. Częstość występowania i nasilenie OChKG zależy w znaczący sposób od metody leczenia raka piersi: zakresu resekcji gruczołu piersiowego i pachowych węzłów chłonnych, stosowania uzupełniającej radioterapii na okolicę dołu pachowego oraz od czasu obserwacji i przyjętych kryteriów oceny obrzęku. Do czynników ryzyka OChKG, poza



Fot. 17.1. Obrzęk chłonny kończyny górnej lewej u pacjentki po leczeniu raka piersi.

wymienionymi powyżej, należą również: dominacja ręki po stronie zabiegu, wiek chorej, stan hormonalny, otyłość czy rodzaj zastosowanego cięcia chirurgicznego [1,3,4,5,6]. Zaobserwowano również, iż powikłania infekcyjne zwiększają ryzyko wystąpienia przewlekłego OChKG [1].

W populacji polskiej zaobserwowano, że OChKG występował u ponad 20% chorych po amputacji piersi sposobem Pateya, u ponad 40% operowanych sposobem Halsteda; po zastosowaniu napromieniania odsetek chorych z OChKG wzrastał odpowiednio do ponad 30% i ponad 60%. Częstość występowania OChKG nieznacznie zmalała po wprowadzeniu radykalnej zmodyfikowanej amputacji piersi sposobem Maddena-Auchinclossa (19% i 29% po uzupełniającej radioterapii). Istotny spadek częstości OChKG zaobserwowano dopiero u chorych leczonych metodą oszczędzającą pierś (10%), przy rezygnacji z uzupełniającej radioterapii (7%) oraz po wprowadzeniu procedury biopsji węzła chłonnego wartowniczego SLNB (<8%), co obrazuje tabela 17.1 [8,9].

Tabela 17.1. Częstość występowania obrzęku chłonnego kończyny górnej w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia raka piersi [8,9]

Rodzaj leczenia raka piersi (zakres zabiegu operacyjnego, zastosowanie radioterapii)	Częstość występowania OChKG
Amputacja wg Pateya	21,6%
Amputacja wg Pateya + radioterapia	30,8%
Amputacja wg Halsteda	43,2%
Amputacja wg Halsteda + radioterapia	62,1%
Amputacja radykalna zmodyfikowana	19,1%
Amputacja radykalna zmodyfikowana + radioterapia	28,9%
Leczenie oszczędzające pierś + radioterapia	10,1%
Leczenie oszczędzające pierś (bez radioterapii)	6,7%
Biopsja węzła chłonnego wartowniczego (SLNB)	< 8%

Mechanizm powstawania OChKG jest – podobnie jak wiele zagadnień z zakresu fizjologii układu chłonnego – złożony i dotychczas nie w pełni wyjaśniony. Powstawanie chłonki jest związane z filtracją płynów przez włosowate naczynia krwionośne. Z uwagi na słabo rozwiniętą błonę podstawną oraz duże otwory pomiędzy komórkami śródbłonna włosowatych naczyń chłonnych, mogą do nich wnikać płyny oraz białka, a w warunkach patologicznych także komórki nowotworowe i bakterie. Przepływ chłonki w naczyniach limfatycznych jest uzależniony od mechanicznego oddziaływania na naczynia kurczących się tętnic i mięśni, od ułożenia ciała (siły ciężenia), ruchów oddechowych klatki piersiowej (oddziaływanie „ssące” na naczynia żyłne i chłonne) oraz od czynności skurczowej mięśni gładkich naczyń i węzłów chłonnych. [10] Zgodnie z klasyczną hipotezą Starlinga, powstawanie OChKG jest spowodowane przedostawaniem się osmotycznie czynnej chłonki zawierającej białka i tłuszcze do otaczających tkanek w następstwie zapalenia, uciśnięcia lub przecięcia naczyń limfatycznych. Prowadzi to do zaburzeń spływu chłonki i do zatrzymywania wody w przestrzeniach śródtkankowych. [11,12] Ponadto w chłonce znajdującej się w obrzękniętej kończynie stwierdzono zmieniony skład białek (m.in. podwyższony stosunek albumin do globulin). [1]

Pozostawiony bez leczenia obrzęk limfatyczny powoduje początkowo rozwój włóknienia (łac. *fibrosis*), a następnie poprzez fazę rogowacenia (łac. *fibrokeratosis*) może prowadzić do trwałej słoniowaczyny. Począwszy od fazy włóknienia proces ten jest nieodwracalny. Powiększenie obwodu kończyny i wzrost jej masy powodują stopniowe ograniczenie ruchomości oraz trwałą deformację stawów kończyny górnej. Obrzęknięte tkanki uciskają na elementy splotu barkowego, co w efekcie może doprowadzić do jego porażenia. Najgroźniejszym powikłaniem utrwalonego obrzęku limfatycznego jest zespół Stewarta-Trevesa – rzadka postać mięsaka naczyniopochodnego (łac. *lymphangiosarcoma*), rozwijająca się kilka lat po leczeniu i odznaczająca się wyjątkowo złym rokowaniem [11,12,15].

Przyczyny OChKG u osób po leczeniu raka piersi, które dzieli się klasycznie na bezpośrednie i pośrednie, zaprezentowano w tabeli 17.2 [10].

Tabela 17.2. Przyczyny obrzęku chłonnego kończyny górnej po leczeniu raka piersi [10]

Przyczyny bezpośrednie OChKG	1. Utrudnienie odpływu chłonki na skutek uciśnięcia naczyń i węzłów chłonnych podczas zabiegu operacyjnego 2. Powstawanie zmian bliznowatych w okolicy operowanych tkanek 3. Zakażenie rany pooperacyjnej, nasilające zmiany bliznowate
Przyczyny pośrednie OChKG	1. Zwłóknienie tkanek spowodowane radioterapią 2. Zwężenie światła żyły pachowej (podobojczykowej) w wyniku bliznowacenia, odruchowego skurczu lub ucisku 3. Wtórne zakażenie kończyny górnej po stronie operowanej 4. Przerzuty nowotworowe 5. Otyłość 6. Ograniczenie aktywności ruchowej kończyny w następstwie zabiegu operacyjnego 7. Nadmierne obciążenie kończyny wysiłkiem fizycznym (obrzęk powysiłkowy)

Diagnostyka obrzęku chłonnego kończyny górnej

OChKG jest zasadniczo późnym powikłaniem i najczęściej występuje w czasie od 6 miesięcy do nawet kilkudziesięciu lat po zakończeniu leczenia raka piersi. Względna niewydolność limfatyczna kończyny górnej („obrzęk przejściowy”) jest częstym następstwem urazu operacyjnego oraz procesem wtórnym do stanu zapalnego i przedłużonego gojenia się rany pooperacyjnej. Ich zejściem jest włóknienie blizny pooperacyjnej i dalsze zarastanie naczyń limfatycznych. Często współistnieją zaburzenia mechanizmów odporności miejscowej (další wzrost ryzyka powikłań infekcyjnych), zastój krwi żyłnej w kończynie oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe. [4,7,9]

Najprostszą metodą stwierdzenia OChKG jest porównanie obwodu kończyny po stronie operowanej przed i po zakończeniu leczenia raka piersi. W diagnostyce OChKG stosuje się także:

- pomiary obwodów ramienia i przedramienia objętego obrzękiem ze stroną przeciwną (rutynowo pomiary 15 cm powyżej i poniżej wyrostka łokciowego; norma: różnica obwodów < 2 cm)
- ocena objętości kończyny górnej poprzez zanurzenie jej w kolumnie z wodą i pomiar objętości wylanej wody (norma: różnica objętości < 200 ml lub < 10%)

- metoda pomiarów oporu bioelektrycznego w obrzękniętej kończynie MFBIA (*Multiple Frequency Bioelectrical Impedance Analysis*) – pozwala na dokładną ilościową ocenę OChKG; wykorzystywana do wczesnej diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia OChKG
- limfoscintygrafia (późna)
- USG Doppler i pletyzmografia – ocena stanu naczyń żylnych kończyny [1,9,13].

Do oceny stopnia nasilenia OChKG w zależności od procentowej różnicy objętości obu kończyn przyjęto klasyfikację Międzynarodowego Towarzystwa Limfologicznego z 2003 roku w sprawie diagnostyki i leczenia obwodowych obrzęków limfatycznych, co obrazuje tabela 17.3 [14].

Tabela 17.3. Klasyfikacja obrzęku limfatycznego wg porozumienia Międzynarodowego Towarzystwa Limfologicznego z 2003 roku [14]

Stadium obrzęku	Stopień nasilenia obrzęku	Różnica objętości obu kończyn (%)
I	Obrzęk minimalny	<20
II	Obrzęk nieznaczny, umiarkowany	20–40
III	Obrzęk poważny, uporczywy	>40

Profilaktyka i leczenie obrzęku chłonnego kończyny górnej

OChKG upośledza zdolność chorego do powrotu do normalnego życia po zakończeniu leczenia onkologicznego; jest on związany z gorszą tolerancją tego leczenia oraz z wyższym ryzykiem zaburzeń psychicznych [10]. W tabeli 17.4 przedstawiono uzgodnienia Międzynarodowego Towarzystwa Limfologicznego na temat diagnostyki i leczenia OChKG [14].

Tabela 17.4. Konsensus Międzynarodowego Towarzystwa Limfologicznego dotyczący diagnostyki i terapii obrzęku chłonnego kończyny górnej [14]

Diagnostyka
Leczenie zachowawcze:
złożona fizykoterapia (CPT, combined physical therapy)
przerzany masaż pneumatyczny
masaż
terapia termiczna
elewacja kończyny
Terapia farmakologiczna:
diuretyki
benzopiryny
leki przeciwbakteryjne
Dieta
Rehabilitacja psychospołeczna
Leczenie chirurgiczne:
resekcje
zabiegi mikrochirurgiczne
zabiegi rekonstrukcyjne i zabiegi pochodne.

Na ograniczenie zakresu występowania OChKG w największym stopniu wpłynął rozwój technik diagnostycznych i terapeutycznych pozwalających na wykrycie raka we wczesnych stadiach jego rozwoju, ograniczenie zastosowania radioterapii i rezygnację z radykalnego usuwania układu chłonnego pachy (na rzecz biopsji węzła chłonnego wartowniczego). Wprowadzenie populacyjnego *screeningu* mammograficznego w Szwecji doprowadziło do spadku częstości występowania OChKG z 15% do 8% [16].

Metody leczenia OChKG, zarówno zachowawcze jak i chirurgiczne, są trudne, długotrwałe i odznaczają się niewielką skutecznością, stąd też szczególny nacisk należy położyć na zapobieganie obrzękowi. Profilaktyka OChKG polega na wysokim układaniu kończyny, zarówno podczas ćwiczeń ruchowych, jak i w ciągu dnia, co wymiennie ułatwia odpływ krwi żyłnej i chłonki. Postępowanie takie powinno obowiązywać przez całe życie. Kończynę po stronie operowanej należy chronić przed oparzeniami, skaleczeniami i zakażeniem, w jej obrębie nie powinno się wykonywać wstrzyknień, szczepień, pobierać krwi, należy również unikać mierzenia ciśnienia tętniczego, noszenia ciasnych rękawów i ramiączek. Obciążanie kończyny ciężką pracą, noszenie nawet niewielkich ciężarów, pchanie czy ciągnięcie może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia już istniejącego obrzęku. Istotną rolę w zapobieganiu OChKG pełnią ćwiczenia ruchowe kończyny i automasaż, które zmniejszają zastój krwi żyłnej i usprawniają przepływ chłonki (rola „pompy mięśniowej”) [4,10,12].

Do metod leczenia zachowawczego OChKG należą m.in.: uniesienie kończyny poprzez umieszczenie jej w specjalnej podpórce (drenaż złożeniowy) oraz zastosowanie ciągłego ucisku na kończynę poprzez specjalnie zaprojektowaną odzież (noszenie elastycznego rękawa na obrzękniętej kończynie przez okres do 6 miesięcy) uzupełnione masażem w postaci pulsacyjnego ucisku pneumatycznego. Jednak najlepsze wyniki leczenia OChKG można uzyskać poprzez skojarzenie kilku różnych metod fizykoterapeutycznych – CPT (*Complex Physical Therapy*): poprawa higieny skóry, specjalny masaż limfatyczny, bandażowanie uciskowe, noszenie uciskowej odzieży i ćwiczenia fizyczne [4,9,10].

Podejmowano także próby chirurgicznego leczenia OChKG wytwarzając połączenia pomiędzy naczyniami limfatycznymi i żylnymi, wprowadzano stenty teflonowe i przewody silikonowe (tworzenie nowych dróg odpływu chłonki), usuwano nadmiar obrzękniętej tkanki podskórnej; efekty tych zabiegów były jednak niezadowalające [9,12]. Obiecującą metodą leczenia OChKG jest znana z chirurgii plastycznej technika *liposuction*, polegająca na odessaniu obrzękniętej tkanki tłuszczowej z chorego ramienia, które zostaje następnie umieszczone w odzieży uciskowej. Metoda ta wymaga weryfikacji w ramach prób klinicznych [4,10].

Piśmiennictwo

1. Fernandez J.C., Serin D., Bouges S.: Frequency of lymphoedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. Apropos of 683 cases. Bull. Cancer 1996, 83: 989-995.
2. Shunemann H., Willich N.: Lymphoedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases. Dtsch. Med. Wochenschr. 1997, 122: 536-541.
3. Segesrtom K., Bjerle P., Graffman S.: Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. 1992, 26: 223-227.
4. Tchórzewska H.: Rehabilitacja w leczeniu raka piersi. W: Pawlicki M. (red.): Rak piersi – nowe nadzieje i możliwości leczenia. Alfa- Medica Press, Bielsko- Biała 2002: 88-107.

5. Kołodziejski L., Niedbała E.: Problemy postępowania fizjoterapeutycznego po operacyjnym leczeniu chorych na raka sutka. Rehab. Med., 2008; 12: 24-30.
6. Lawenda B., Mondry T., Johnstone P.: Lymphedema: A primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. CA Cancer J Clin 2009; 59: 8-24.
7. Kułakowski A., Werner-Brzezińska H., Dudziak T.: Występowanie obrzęku ramienia w zależności od sposobu leczenia raka sutka. Nowotwory 1976, 26: 55-60.
8. Brorson H., Svensson H.: Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. 1997, 31: 137-143.
9. Jezierski A.: Obrzęk limfatyczny jako powikłanie leczenia chorych na raka piersi – przegląd piśmiennictwa. Onkol. Pol. 1999, 2, 2: 121-125.
10. Mika K.: Rehabilitacja po leczeniu. W: Jassem J. (red.): Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer PWN, Warszawa 1998: 182-216.
11. Spratt JS., Donegan WL.: Surgical management. W: Donegan WL., Spratt JS.: Cancer of the breast. WB Saunders Company, Philadelphia 1995, 443.
12. Jaśkiewicz J.: Doszczętnie leczenie chirurgiczne. W: Jassem J. (red.): Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer PWN, Warszawa 1998: 182-216.
13. Cornish B.H., Bunce I.H., Ward L.C.: Bioelectrical impedance for monitoring the efficacy of lymphoedema treatment programmes. Breast Cancer Res. Treat. 1996, 38: 169-176.
14. Consensus Document of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphoedema. Lymphology 2003, 36: 84-91.
15. Bisceglia M., Attino V., D'Addetta C.: Early stage Stewart- Treves syndrom: report of 2 cases and review of the literature. Pathologia 1996, 88: 483-490.
16. Suneson B.L., Lindhorn C., Hamrin E.: Clinical incidence of lymphoedema in breast cancer patients in Jonoping County, Sweden. Eur. J. Cancer Care Eng. 1996, 5: 7-12.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

OChKG – obrzęk chłonny kończyny górnej (łac. lymphoedema)

SLNB (ang. sentinel lymph node biopsy) – biopsja węzła chłonnego wartowniczego

CPT (ang. complex physical therapy) – złożona fizykoterapia

DFI (ang. disease-free interval) – okres wolny od (objawów) choroby

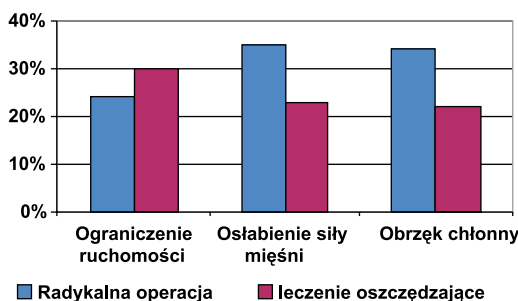
NMiR – nawrót miejscowy i regionalny

XVIII. Rehabilitacja chorych na raka piersi

prof. dr hab. Marek WOŹNIEWSKI

Katedra Fizjoterapii w Medycynie Zachowawczej i Zabiegowej
Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Leczenie raka piersi może być przyczyną zaburzeń czynnościowych prowadzących nie tylko do poważnego ograniczenia samodzielności i niezależności chorych, ale także stanowiących zagrożenie dla ich zdrowia, a nawet życia. Zależnie od metody leczenia zaburzenia te dotyczą od 20 do 50% chorych leczonych z powodu raka piersi. Wprowadzenie oszczędzającego leczenia raka piersi nie doprowadziło do radykalnego zmniejszenia częstości występowania czynnościowych zaburzeń. Nawet usunięcie tylko węzła wartowniczego może być przyczyną obrzęku chłonnego u 6% chorych.



Ryc. 18.1. Wpływ leczenia chirurgicznego na częstość występowania zaburzeń czynnościowych po leczeniu raka piersi.

Do najważniejszych przyczyn czynnościowych zaburzeń po leczeniu raka piersi należą ból związany z operacją oraz leczeniem uzupełniającym, usunięcie naczyń i węzłów chłonnych, przecięcie lub usunięcie mięśni, blizna pooperacyjna i zwłóknienie tkanek miękkich po naświetlaniach oraz ograniczenie aktywności ruchowej.

Zaburzenia czynności najczęściej dotyczą układów: ruchu, naczyniowego i krążeniowo-oddechowego, przejawiając się w ograniczeniu ruchomości w stawach i osłabieniu siły mięśni kończyny po stronie leczonej oraz tułowia, w występowaniu obrzęków chłonnych kończyny po stronie leczonej, upośledzeniu wentylacji płuc oraz zmniejszeniu sprawności i wydolności fizycznej prowadzących do zmęczenia będącego powszechnym objawem leczenia raka piersi.

Celem rehabilitacji w przebiegu leczenia raka piersi jest:

- zapobieganie czynnościowym zaburzeniom leczenia raka piersi,
- przywracanie sprawności psychofizycznej,
- zwiększanie skuteczności leczenia,
- łagodzenie objawów choroby i jej leczenia.

Tabela 18.1. Czynnościowe zaburzenia po leczeniu raka piersi

Zaburzenie	Przyczyna
Ograniczenie ruchomości w stawie ramiennym	Ból, pooperacyjna blizna, zwłóknienie okołostawowych tkanek miękkich, osłabienie mięśni, ograniczenie aktywności ruchowej
Osłabienie mięśni	Przecięcie lub usunięcie mięśni, zmiany przewodnictwa po radioterapii i chemioterapii, ograniczenie aktywności ruchowej, zmiany strukturalne
Niedowład lub porażenie mięśni kończyny górnej po stronie leczonej	Uszkodzenie splotu ramiennego po naświetlaniach, ucisk blizny, obrzęk chłonny dużych rozmiarów
Nieprawidłowa postawa ciała, zmiany przeciążeniowo-zwyrodnieniowe kręgosłupa	Ból, osłabienie i przykurcz mięśni, niedopasowana proteza piersi, rozległe blizny i zwłóknienie tkanek po naświetlaniach
Obrzęk chłonny	Usunięcie naczyń i węzłów chłonnych dołu pachowego, zwłóknienie po naświetlaniach, stan zapalny
Upośledzenie wentylacji płuc	Uszkodzenie pęcherzyków płucnych i zwłóknienie śródmiąższowe po radioterapii
Ograniczenie sprawności fizycznej	Wtórne zmiany czynnościowe i strukturalne w mięśniach, ograniczenie aktywności ruchowej
Obniżenie wydolności, zmęczenie	Anemia po radioterapii i chemioterapii, ograniczenie aktywności ruchowej

Rehabilitację w przebiegu leczenia raka piersi powinna cechować:

- Wczesność – rehabilitacja zapoczątkowana jest w momencie rozpoznania choroby, jeszcze przed rozpoczęciem jej leczenia;
- Powszechność – rehabilitacją objęci są wszyscy chorzy niezależnie od rodzaju i zaawansowania nowotworu, etapu i metody leczenia;
- Ciągłość – rehabilitacja obejmuje okres szpitalny oraz poszpitalny wczesny (sanatoryjny) i późny (ambulatoryjny), a zależnie od potrzeb jest realizowana nawet przez całe życie pacjenta;

- Kompleksowości – rehabilitacja musi obejmować aspekt medyczny, społeczny i zawodowy. Rehabilitacja w przebiegu leczenia raka piersi obejmuje:
- Rehabilitację medyczną, której celem jest zapobieganie zaburzeniom czynności i przywracanie sprawności psychofizycznej,
- Rehabilitację społeczną, której zadaniem jest zapobieganie wykluczeniu, rozpadowi więzi rodzinnych i towarzyskich oraz powrót do pełnej aktywności społecznej,
- Rehabilitację zawodową, która powinna stworzyć warunki do wykonywania pracy zawodowej.

Podstawą rehabilitacji medycznej w przebiegu leczenia raka piersi jest fizjoterapia obejmująca kinezyterapię (czyli leczenie ruchem), fizykoterapię (wykorzystującą w leczeniu czynniki fizykalne oraz masaż), jak również balneoterapia oraz protetyka i ortotyka. Są one stosowane zależnie od potrzeb i możliwości chorego wynikających z jego stanu psychofizycznego.

Rehabilitacja w okresie szpitalnym ma na celu zapobieganie powikłaniom leczenia raka piersi. Do najczęstszych należą zakrzepica żylna i zaburzenia czynności układu oddechowego, dlatego podstawowe znaczenie ma w tym okresie fizjoterapia klatki piersiowej obejmująca ćwiczenia oddechowe, oklepywanie klatki piersiowej, ćwiczenia skutecznego kaszlu, inhalacje, pozycje ułożeniowe i zależnie od potrzeb pozycje drenażowe oraz profilaktyka przeciwzakrzepowa polegająca na częstym wykonywaniu ćwiczeń kończyn dolnych, stosowaniu elastycznych pończoch, przerywanej kompresji pneumatycznej oraz jak najszybszym uruchamianiu chorych.

Zgodnie z zasadą wczesności już w tym okresie należy wdrożyć metody zapobiegające czynnościowym zaburzeniom po leczeniu raka piersi, a przede wszystkim ćwiczenia kończyn górnych, ich przeciwprzykurczowe ułożenie oraz metody zwiększające sprawność układu chłonnego. Zależnie od potrzeb i możliwości chorego można stosować wszystkie rodzaje ćwiczeń, kierując się zasadą częstego powtarzania mniej intensywnych sesji. Najczęściej prowadzi się 10–15-minutowe ćwiczenia 4–5 razy dziennie. Kończyna po stronie leczonej powinna być ułożona na klinie w lekkim odwiedzeniu i zgięciu w stawie ramiennym, tak aby zmniejszyć ryzyko ograniczenia ruchomości w tym stawie oraz ułatwić grawitacyjny odpływ chłonki. Poza tym dla wspomagania prawidłowego odpływu chłonki można stosować ręczny drenaż chłonny. Co prawda jego profilaktyczne wykorzystanie wzbudza kontrowersje i część autorów uważa, że jest to zbędne i nieskuteczne, to jednak z własnych doświadczeń wynika, że zmniejsza on ryzyko rozwoju obrzęku chłonnego dodatkowo wspomagając zwiększenie ruchomości w stawie ramiennym.

Rozpoznanie raka piersi i jego leczenie jest przyczyną poważnego stresu prowadzącego do depresji, lęku, drażliwości, niskiej samooceny i obniżenia jakości życia, nawet u 70% chorych. Dlatego bardzo istotne znaczenie od początku leczenia ma opieka psychologiczna, której zadaniem jest akceptacja choroby oraz umiejętne przeprowadzenie chorego przez ten trudny okres. Dla realizacji tych celów stosuje się wiele metod poczynając od psychoedukacji polegającej na pełnej i zrozumiałej informacji o chorobie, metodach leczenia, ich następstwach oraz postępowaniu w życiu codziennym, przez różne metody psychoterapii aż do metody Simontona, amerykańskiego onkologa, w której wykorzystywanych jest wiele metod behawioralnych, zwiększających nie tylko skuteczność rehabilitacji, ale także leczenia raka piersi.

Tabela 18.2. Rehabilitacja w okresie szpitalnym

Zaburzenia	Rehabilitacja
Układu oddechowego	Fizjoterapia klatki piersiowej Ćwiczenia ruchowe Szybkie uruchamianie
Układu naczyniowego	Zewnętrzny ucisk stały lub przerywany Wysokie ułożenie kończyny Ćwiczenia ruchowe Szybkie uruchamianie
Układu ruchu	Ułożenie przeciwprzykurczowe Ćwiczenia ruchowe Szybkie uruchamianie Szybkie wdrażanie do wykonywania czynności codziennych
Układu chłonnego	Pozycje ułożeniowe Ręczny drenaż chłonny Przerywana kompresja pneumatyczna Ćwiczenia ruchowe

Ze względu na zmianę organizacji ochrony zdrowia okres szpitalny uległ istotnemu skróceniu, co zwiększa rolę poszpitalnego etapu rehabilitacji. W tym czasie prowadzone jest leczenie uzupełniające, często w formie ambulatoryjnej lub dziennej, które może być także przyczyną powikłań i zaburzeń czynnościowych. Dotyczy to zwłaszcza radioterapii, która kilkakrotnie zwiększa ryzyko zaburzeń czynnościowych po leczeniu raka piersi.

Radioterapia i chemioterapia mogą prowadzić do niszczenia pierwotnych prekursorowych komórek szpiku kostnego, prowadząc do anemii, neutropenii lub trombocytopenii, uszkodzenia pęcherzyków płucnych, zwłóknienia naczyń wieńcowych i demineralizacji kości wynikającej z obumarcia osteoblastów. Ich następstwem mogą być również zaburzenia czucia, niedowłady i porażenia jako wynik uszkodzenia spłotu ramiennego. Dlatego podczas chemioterapii i radioterapii rehabilitacja powinna być kontynuowana z uwzględnieniem specyfiki wynikającej z tych metod leczenia. Ze względu na duże ryzyko zakrzepicy żył głębokich powinna być nadal prowadzona profilaktyka przeciwzakrzepowa według zasad podanych powyżej, a powikłań płucnych fizjoterapia klatki piersiowej. Chorzy powinni wykonywać systematycznie ćwiczenia fizyczne, których intensywność powinna być zależna od ich wydolności. Najbardziej wskazane w tym okresie są ćwiczenia o umiarkowanej intensywności, angażujące duże grupy mięśni trwające od 30 do 60 minut i powtarzane od 3 do 5 razy w tygodniu. Łagodzą one objawy radioterapii i chemioterapii zapobiegając następstwom hipokinezy, które nasilają te dolegliwości.

U chorych leczonych z powodu raka piersi istnieją pewne ograniczenia do wykonywania ćwiczeń fizycznych, które nie stanowią jednak bezwzględnych przeciwwskazań. W przypadku anemii należy unikać zbyt dużej ich intensywności. Powinny być one prowadzone w formie interwałowej, w której między ćwiczeniami są kilkuminutowe przerwy. Pozwala to na aktywność ruchową chorych nawet o niskiej wydolności. Podczas radioterapii i chemio-

terapii należy unikać ćwiczeń w warunkach zwiększających ryzyko infekcji ze względu na obniżenie odporności np. pływania lub ćwiczeń w dużej grupie oraz urazowych form ruchu u chorych z małopłytkowością np. gier zespołowych. W przypadku duszności, podwyższonej temperatury ciała powyżej 38°C, bólów kości i krańcowego zmęczenia ćwiczenia powinny uwzględniać ich przyczynę.

Tabela 18.3. Ograniczenia ćwiczeń ruchowych podczas radioterapii i chemioterapii w przebiegu leczenia raka piersi

Przyczyna	Ograniczenia
Anemia (< 8 g/100 ml)	Unikać ćwiczeń o dużej intensywności prowadzonych w formie ciągłej
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /μl)	Unikać ćwiczeń w warunkach sprzyjających infekcji
Trombocytopenia (< 50x10 ⁹ /μl)	Unikać urazowych ćwiczeń
Podwyższona temperatura ciała powyżej 38°C, bóle kości, nasilone zmęczenie, duszność, nudności	Ćwiczenia dostosowane do możliwości chorego

U chorych poddanych radioterapii istnieją pewne ograniczenia i przeciwwskazania do rehabilitacji. Nie należy u nich stosować zabiegów cieplnych i masażu na leczoną okolicę i przyległe kwadranty. Przeciwwskazane są intensywne ćwiczenia rozciągające i zabiegi terapii manualnej oraz ćwiczenia z dużym oporem w obrębie stawów objętych naświetlaniem, ze względu na ryzyko uszkodzenia okolicznych tkanek miękkich. W tym przypadku lepiej stosować ćwiczenia czynne i łagodne rozciąganie podczas pozycji ułożeniowych wykorzystując siłę grawitacji.

Głównym celem późnego okresu poszpitalnego jest przywrócenie i utrzymanie sprawności psychofizycznej umożliwiającej powrót do pełnej aktywności życiowej. Podstawowe znaczenie ma w tym przypadku systematyczna aktywność ruchowa, która musi uwzględniać możliwości chorych i ich potrzeby oraz zainteresowania. Najbardziej wskazane są naturalne formy ruchu angażujące duże grupy mięśni. Najczęściej polecany jest trening tlenowy, który może mieć charakter ciągły dla osób o większej wydolności lub interwałowy dla chorych o słabszej kondycji. Intensywność tych ćwiczeń powinna być umiarkowana na poziomie 75–85% maksymalnej częstości akcji serca odpowiedniej dla wieku. Muszą być one systematycznie wykonywane 3–5 razy w tygodniu przez 30–60 minut. Najbardziej popularny jest trening marszowy, który może mieć charakter spokojnego spaceru lub bardzo intensywnego marszu z kijami tzw. nordic walking, który angażuje większość mięśni. Bardziej sprawne osoby mogą uprawiać biegi lub jazdę na rowerze. Należy jednak pamiętać o dostosowaniu obciążenia do możliwości ćwiczących, aby zmniejszyć ryzyko urazu lub przeciążenia.

Oprócz treningu tlenowego po leczeniu raka piersi można stosować trening oporowy wykorzystując przyrządy lub środowisko wodne. Obciążenie tych ćwiczeń powinno wynosić od 50 do 75% maksymalnych zdolności chorego tzn. 11–13 w skali Borga. Najbardziej korzystne jest jednak łączenie obu rodzajów treningu, które się bardzo dobrze uzupełniają.

Dzięki systematycznej aktywności ruchowej po leczeniu raka piersi można uzyskać nie tylko wzrost sprawności i wydolności fizycznej, ale także łagodzić objawy psychiczne choroby i jej leczenia oraz uruchomić mechanizmy i procesy wspomagające walkę z chorobą nowotworową, przede wszystkim wzrost odporności, sprawniejszy metabolizm i zmianę gospodarki hormonalnej. Należy podkreślić, że unikanie wysiłku fizycznego i prowadzenie oszczędzającego trybu życia jest najczęstszym błędem popełnianym przez chorych po leczeniu raka piersi. Prowadzi to do uruchomienia „błędnego koła”, w którym taki styl życia powoduje nasilenie objawów leczenia jakim jest obniżenie wydolności fizycznej i zmęczenie. Najlepszym sposobem przerwania tego koła jest systematyczna, umiarkowana aktywność ruchowa, która jest bezpiecznym sposobem przywracania sprawności psychofizycznej chorych leczonych z powodu raka piersi. Nie potwierdziły się bowiem obawy o immunosupresyjne działanie ćwiczeń fizycznych, ich wpływ na wzrost kardiotoksyczności, a także niekorzystne następstwa psychofizyczne.

O ile ćwiczenia ruchowe zostały uznane za bezpieczną metodę przywracania sprawności psychofizycznej po leczeniu raka piersi, to fizykoterapia i masaż są nadal najczęściej przeciwskazane ze względu na ich bodźcowy charakter, który może być przyczyną nawrotu choroby nowotworowej lub jej rozsiewu. Brak jest jednak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających te obawy, a jednocześnie nie sprecyzowane są ograniczenia do stosowania fizykoterapii i masażu w onkologii. Natomiast w piśmiennictwie jest coraz więcej prac wykazujących zastosowanie czynników fizykalnych we wspomaganiu rehabilitacji chorych leczonych z powodu raka piersi np. lasera biostymulacyjnego lub elektroterapii w redukcji obrzęku chłonnego kończyny górnej.

Wskazania do zastosowania metod fizykoterapii i masażu powinny być zawsze bardzo wnikliwie rozważone. Muszą one z jednej strony uwzględniać spodziewane korzyści, a z drugiej ryzyko związane z ich oddziaływaniem na organizm chorego. Należy unikać stosowania zabiegów fizykalnych w obszarze leczenia nowotworu lub przyległych kwadrantów. We wczesnym okresie po leczeniu przeciwskazane jest także wykorzystanie metod o dużym ogólnoustrojowym oddziaływaniu bodźcowym jak np. sauny lub krioterapii ogólnoustrojowej. Istotne znaczenie ma czas od zakończenia leczenia raka piersi. Im jest on dłuższy tym szersze są możliwości wykorzystania fizykoterapii, przy czym jako bezpieczny przyjmuje się najczęściej okres 5-letni.

Mniejsze kontrowersje dotyczą masażu w rehabilitacji po leczeniu raka piersi, który jest stosowany głównie w przypadku redukcji obrzęku chłonnego w specyficznej formie ręcznego drenażu chłonnego lub przerywanej kompresji pneumatycznej. Dotychczasowe badania nie wykazały istotnie statystycznie częstszego nawrotu raka piersi lub jego rozsiewu po zastosowaniu ręcznego drenażu chłonnego. Jednak zawsze należy wnikliwie rozważyć wskazania i przeciwwskazania do jego stosowania.

W przypadku czynnościowych zaburzeń w późnym okresie szpitalnym stosuje się specjalistyczne metody odpowiednie do rodzaju i charakteru zaburzeń. Do najczęstszych zaburzeń należą ograniczenie ruchomości w stawie ramiennym, obrzęk chłonny kończyny górnej, czasami niedowład lub porażenie jej mięśni oraz upośledzenie wentylacji płuc.

Ograniczenie ruchomości w stawie ramiennym jest częstym następstwem leczenia raka piersi, chociaż prawidłowo prowadzona wczesna rehabilitacja skutecznie mu zapobiega. Jednak w krańcowych przypadkach może dojść do „zamrożenia barku”, w którym istnieją tylko śladowe

we ruchy w stawie ramiennym. Ruchomość w tym stawie jest zależna od prawidłowej torebki stawowej i okołostawowych tkanek miękkich oraz czynności mięśni działających na staw ramienny. W przypadku wystąpienia przykurczu w tym stawie stosuje się ćwiczenia rozciągające, techniki terapii manualnej, a także PNF. Oprócz tego można wykorzystać ćwiczenia czynne wspomagane, ćwiczenia oparte o rytmiczne pobudzenie, powtarzane skurcze i poizometryczną relaksację mięśni. Bardzo istotne znaczenie w prawidłowej ruchomości stawu ramiennego ma stan blizny pooperacyjnej u chorych po odjęciu piersi. Powinna być ona elastyczna i przesuwalna po powierzchni klatki piersiowej. Dla uzyskania jej prawidłowej elastyczności i ruchomości stosuje się elementy terapii manualnej i techniki tkanek miękkich. Z reguły prawidłowo przeprowadzona diagnostyka czynnościowa oraz dobór odpowiednich metod zwiększających ruchomość stawu ramiennego pozwala przywrócić pełen zakres ruchu w tym stawie.

Tabela 18.4. Rehabilitacja w poszpitalnym okresie po leczeniu raka piersi

Zaburzenia	Rehabilitacja
Zmniejszenie sprawności i wydolności fizycznej	Ćwiczenia ruchowe dostosowane do poziomu tolerancji wysiłkowej
Ograniczenie ruchomości	Ćwiczenia ruchowe Pozycje rozciągające PNF Terapia manualna Poizometryczna relaksacja mięśni
Oslabienie siły mięśni	Ćwiczenia ruchowe
Niedowład lub porażenie mięśni kończyny górnej po stronie leczonej	Reedukacja nerwowo-mięśniowa PNF Redukcja obrzęku chłonnego (jeżeli występuje)
Czynności układu oddechowego	Fizjoterapia klatki piersiowej Ćwiczenia ruchowe dostosowane do zdolności wysiłkowych
Obrzęk chłonny	Kompleksowa terapia udrażniająca Przerywana kompresja pneumatyczna Ćwiczenia ruchowe

U około 50% chorych leczonych z powodu raka piersi stwierdza się zaburzenia wentylacji płuc, których podstawową przyczyną jest radioterapia powodująca początkowo zwiększenie wydzielania śluzu i przekrwienie błony śluzowej, następnie reakcję zapalną płuc, która po pewnym czasie może prowadzić do stanu przewlekłego i przerostu błony śluzowej. Zaburzenia te mają najczęściej obturacyjny charakter, chociaż nie można wykluczyć innych rodzajów upośledzenia czynności układu oddechowego, dlatego zawsze wskazane jest wykonanie badania spirometrycznego, na podstawie którego opracowuje się program rehabilitacji obejmujący ćwiczenia oddechowe odpowiednie do rodzaju zaburzeń oraz zwiększające sprawność mięśni oddechowych i ruchomość klatki piersiowej, barku i stawów kręgosłupa.

Najpoważniejszym następstwem leczenia raka piersi jest obrzęk chłonny kończyny górnej, który średnio występuje u 30–40% chorych. Jego podstawowymi przyczynami jest usunięcie naczyń i węzłów chłonnych dołu pachowego oraz zwłóknienie tkanek po naświetlaniach. Obrzęk chłonny ma najczęściej charakter postępujący, prowadząc do olbrzymich rozmiarów kończyny określanej mianem słoniowacizny. Jej duży ciężar może być przyczyną podwichnięcia w stawie ramiennym i rozciągnięcia spłotu ramiennego powodującego niedowład lub nawet porażenie mięśni kończyny górnej. Utrudnienie odpływu chłonki zaburza miejscową odporność powodując znacznie większą skłonność do stanów zapalnych, które dodatkowo uszkadzają naczynia chłonne. W obrębie obrzęku chłonnego może rozwinąć się naczyniakomięsak naczyń limfatycznych, nowotwór złośliwy o złym rokowaniu. Wynikają z tego nie tylko kosmetyczne i estetyczne, ale przede wszystkim zdrowotne i życiowe wskazania do leczenia obrzęku chłonnego.

Farmakologiczne metody leczenia obrzęku chłonnego są nieskuteczne, natomiast chirurgiczne bardzo trudne i możliwe w wysoce specjalistycznych ośrodkach. Najlepsze wyniki leczenia tego obrzęku można uzyskać dzięki metodom rehabilitacji, a zwłaszcza kompleksowej terapii udrażniającej lub przerywanej kompresji pneumatycznej. Ich celem jest zwiększenie limfangiomotoryki, wzrost sprawności pompy mięśniowej lub zmniejszenie filtracji kapilarnej.

Kompleksowa terapia udrażniająca obejmuje ręczny drenaż chłonny polegający na wykonywaniu masażu w kierunku dośrodkowym od części bliższych do dalszych kończyny oraz w sąsiednich obszarach spływu chłonki, ćwiczenia ruchowe wspomagające odpływ chłonki, kompresjoterapię wykorzystującą bandażowanie i stosowanie elastycznych rękawów oraz higienę kończyny. Prowadzona jest w dwóch fazach: I – trwającej 4 tygodnie, w której ręczny drenaż chłonny i bandażowanie wykonuje się codziennie i II – której czas trwania zależny jest od indywidualnych potrzeb chorego. W tej fazie ręczny drenaż chłonny jest wykonywany 1–2 w tygodniu, a bandażowanie zastępuje się elastycznymi rękawami.

Przerywana kompresja pneumatyczna polega na cyklicznym ucisku obrzękniętej kończyny przez dwuwarstwowy rękaw za pomocą pompy, pod ustalonym ciśnieniem zależnym od rodzaju obrzęku i możliwości chorego. Stosuje się różne cykle ucisku i rodzaje rękawów od jedno- do wielokomorowych oraz czasy pojedynczego zabiegu od 30 minut do kilku godzin jak również całkowitego leczenia od 2 do 5 tygodni.

Można również łączyć elementy kompleksowej terapii udrażniającej z przerywaną kompresją pneumatyczną, uzyskując zwiększenie skuteczności redukcji obrzęku chłonnego lub stosować inne metody takie jak elektroterapię, laser biostymulacyjny, ultradźwięki, masaż wirowy lub kinesio taping, które mają jednak znacznie mniejsze znaczenie.

W rehabilitacji chorych z obrzękiem chłonnym przeciwwskazane są wszystkie metody zwiększające przekrwienie tzn. masaż klasyczny, czynniki ciepłe, krioterapia i elektroterapia przy użyciu prądu stałego.

Największą skuteczność redukcji obrzęku chłonnego po leczeniu raka piersi sięgającą średnio 45% można uzyskać stosując kompleksową terapię udrażniającą. Łączenie różnych metod pozwala na prawie 30% zmniejszenie obrzęku chłonnego, a wyłącznie stosowanie ręcznego drenażu chłonnego lub przerywanej kompresji pneumatycznej zmniejsza obrzęk o około 25%. Pozostałe metody wykazują skuteczność na poziomie 5–10% redukcji obrzęku chłonnego. Należy jednak pamiętać, że w każdym przypadku, niezależnie od metody fizykoterapii

podstawowe znaczenie w transporcie chłonki mają ćwiczenia ruchowe, a zwłaszcza ćwiczenia czynne, które wspomagają pompę mięśniową, bierne wzmacniające pompę stawową, oddechowe, które mają działanie ssące i rozluźniające pozwalające na wniknięcie płynu tkankowego do początkowych naczyń chłonnych.

Bardzo istotne znaczenie w rehabilitacji chorych na raka piersi ma rekonstrukcja usuniętej piersi, której celem jest odtworzenie jej kształtu. Najczęściej zabieg odtwórczy polega na umieszczeniu pod skórą i mięśniami klatki piersiowej implantu lub wykorzystaniu do odtworzenia piersi płata skóry wraz z tkanką tłuszczową i mięśniem, który zostaje przemieszczony z grzbietu lub brzucha, względnie przeszczepiony z podbrzusza. O wyborze rodzaju zabiegu odtwórczego decyduje między innymi metoda leczenia raka piersi, stan tkanek oraz budowa ciała i ogólny stan zdrowia chorych.

Bardzo istotne znaczenie w przygotowaniu do rekonstrukcji ma prawidłowa ruchomość barku oraz elastyczność i ruchomość blizny po odjęciu piersi. W tym celu stosuje się ćwiczenia ruchowe i różne formy masażu leczniczego, a w niektórych przypadkach fizykoterapię zmiękczejacą bliznę. Rehabilitacja po operacji rekonstrukcyjnej zależna jest od rodzaju zabiegu. Po zastosowaniu endoprotez istotne znaczenie ma masaż odtworzonej piersi, zapobiegający obkurczaniu się i zgrubieniu torebki łącznotkankowej wokół endoprotezy. Rehabilitacja po rekonstrukcji piersi przy wykorzystaniu płatów skórno-mięśniowych powinna obejmować zarówno okolicę odtworzonej piersi jak i miejsca pobrania tkanek i ma na celu zachowanie prawidłowej ruchomości okolicznych stawów oraz elastyczności okołostawowych tkanek miękkich. Podstawowe znaczenie w tym przypadku mają ćwiczenia ruchowe, które muszą być tak stopniowane, aby pełna ruchomość w stawie ramiennym była możliwa około 6 tygodni po rekonstrukcji. W rehabilitacji po zabiegach odtwórczych piersi należy także uwzględnić ogólne zasady rehabilitacji po leczeniu raka piersi, zwłaszcza dotyczące zapobiegania i redukcji obrzęku chłonnego oraz utrzymania i zwiększania sprawności i wydolności fizycznej.

Rehabilitacją powinni być również objęci chorzy na zaawansowanego raka piersi w terminalnym okresie choroby.

Tabela 18.5. Rehabilitacja w terminalnym okresie raka piersi

Objaw	Rehabilitacja
Ból	Elektroterapia np. przezskórna elektrostymulacja (TENS) Ćwiczenia ruchowe Metody relaksacji
Duszność	Fizjoterapia klatki piersiowej
Obrzęk chłonny	Kompleksowa terapia udrażniająca Przerywana kompresja pneumatyczna Ćwiczenia ruchowe
Nudności, wymioty, zaparcia	Łagodna (o niskiej/średnią intensywności) aktywność ruchowa
Zmniejszenie sprawności i wydolności fizyczne, zmęczenie	Łagodna (o niskiej/średniej intensywności) aktywność ruchowa

Celem rehabilitacji jest łagodzenie objawów tego okresu, przede wszystkim bólu, duszności i obrzęków chłonnych oraz poprawa jakości życia. Zależnie od wskazań stosowane są wszystkie metody rehabilitacji, ale podstawowe znaczenie mają fizjoterapia klatki piersiowej, łagodne ćwiczenia ruchowe i drenaż chłonny, jak również zaopatrzenie ortopedyczne i pomoc psychologiczna.

Bardzo istotnym elementem rehabilitacji związanym z leczeniem raka piersi jest przestrzeganie zasad prewencji pierwotnej i wtórnej, które mogą zmniejszyć ryzyko jego rozwoju lub nawrotu. Obejmują one przede wszystkim utrzymywanie prawidłowej masy ciała, odpowiednią dietę oraz wysoką aktywność ruchową. Nadwaga i otyłość jest przyczyną rozwoju około 9% nowotworów piersi. Ryzyko wystąpienia raka piersi wzrasta o 30% w przypadku BMI>28 w porównaniu z BMI<21. To ryzyko wzrasta też o 1/3 u kobiet po menopauzie wykazujących niską aktywność ruchową. Natomiast wysoka aktywność ruchowa zmniejsza ryzyko raka piersi o 30-40%, a u kobiet po 50. roku życia nawet prawie o 70%.

Odpowiednio wysoka aktywność ruchowa zmniejsza również ryzyko nawrotu raka piersi lub przedwczesnej śmierci o 26–40%. Za najbardziej odpowiednią uważa się aktywność rekreacyjną (poza zawodową i domową) na poziomie 1000 kcal wydatku energetycznego tygodniowo lub 150–400 kcal dziennie.

Tabela 18.6. Polecany poziom aktywności ruchowej w ciągu tygodnia dla człowieka o masie 70 kg

Rodzaj aktywności	Liczba godzin w ciągu tygodnia
Spokojny marsz (20 min/km)	6
Bieg (7,5 min/km)	2
Pływanie, taniec lub tenis	2,5

Wydatek ten jest zależny od masy ciała i dla człowieka o masie 70 kg wymaga około 6 godzin spokojnego marszu w ciągu tygodnia lub 2 godzin biegu, włącznie 2,5 godzin pływania, tańca lub tenisa ziemnego. W przypadku mniejszej masy ciała czas ten ulega wydłużeniu.

Tabela 18.7. Czas (w minutach) uzyskania polecanego, dziennego wydatku energetycznego (150–400 kcal) zależnie od masy ciała

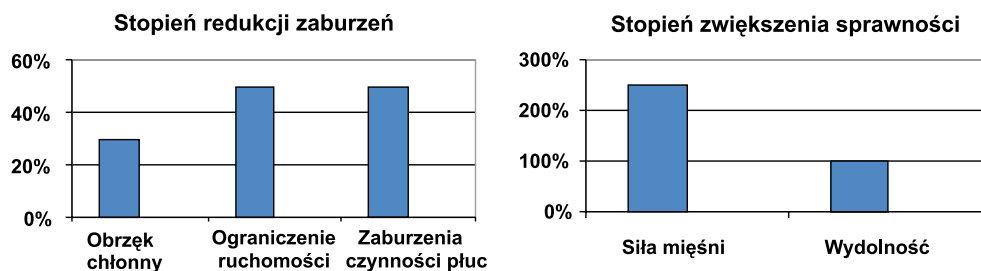
Rodzaj aktywności	50 kg	60 kg
	Czas w minutach potrzebny do uzyskania polecanego, dziennego wydatku energetycznego	
Marsz (20 min/km)	72	60
Bieg (7,5 min/km)	23	19
Pływanie	30	25
Tenis ziemny	26	21
Taniec	28	23

Prostym miernikiem aktywności ruchowej może być także liczba kroków wykonywanych w ciągu dnia. Przyjmuje się, że jeżeli jest ona mniejsza od 5 tysięcy świadczy o siedzącym try-

bie życia, nie przekraczająca 7,5 tysiąca uważana jest za niską aktywność ruchową, natomiast powyżej 12,5 tysiąca traktowana jest jako wysoka aktywność. Z badań wynika, że kobiety podczas chemioterapii z powodu raka piersi wykonują średnio poniżej 7,5 tysiąca kroków dziennie, co należy uznać za niską aktywność ruchową.

Mechanizmy protekcyjnego oddziaływania aktywności ruchowej zmniejszającego ryzyko rozwoju raka piersi lub jego nawrotu nie zostały jednoznacznie wyjaśnione. Prawdopodobnie jest wiele czynników odpowiedzialnych za ten efekt, ale do najważniejszych należy zaliczyć zwiększenie sprawności układu odpornościowego, lepszy metabolizm prowadzący do ograniczenia ryzyka nadwagi lub otyłości oraz zmianę gospodarki hormonalnej pod wpływem systematycznego uprawiania ćwiczeń fizycznych.

Obecnie nie ma wątpliwości, że rehabilitacja powinna być standardem postępowania w przebiegu leczenia raka piersi. Wynika to z ryzyka skutków ubocznych tego leczenia, istotnie ograniczających samodzielność i niezależność, a często zagrażających zdrowiu, a nawet życiu chorych.



Ryc. 18.2. Korzyści rehabilitacji w przebiegu leczenia raka piersi

Jednocześnie rehabilitacja jest skuteczna w utrzymywaniu i przywracaniu sprawności psychofizycznej, umożliwiając szybki powrót do pełnej aktywności życiowej, co ma duże znaczenie medyczne, społeczne i ekonomiczne. Nie może być traktowana wyłącznie jako zbędny dodatek, ale trzeba przyznać należne jej miejsce w systemie leczenia raka piersi, którego powinna stać się integralną częścią, tym bardziej, że wspomaga także walkę z tą chorobą zmniejszając ryzyko jej nawrotu.

Piśmiennictwo

1. Brookes C. Radiation therapy: guidelines for physiotherapists. *Physiotherapy*, 1998, 84, 8, 387-395.
2. Drozdowski Z., Wieliński D., Ziółkowska E. (red.) *Biospołeczne skutki mastektomii*. AWF, Poznań 1997.
3. Földi M., Strößenreuther R. *Podstawy manualnego drenażu limfatycznego*. Woźniewski M. (red). Wydanie I polskie. Urban&Partner, Wrocław 2005.
4. Gillis T. A., Garden F.H. *Principles of cancer rehabilitation*. In: Braddom R. L. (ed.) *Physical medicine & rehabilitation*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000.
5. Jethon Z., Murawska-Ciałowicz E. *Wartość aktywności ruchowej w profilaktyce nowotworowej*. W: Murawska-Ciałowicz E., Zatoń M. (red.) *Znaczenie aktywności ruchowej dla zdrowia*. AWF, Wrocław 2005.

6. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2006, 18, 4.
7. Moseley A.L., Carati C.J., Piller N.B. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. Annals of Oncology, 2007, 18, 4, 639-646.
8. Rosławski A., Woźniewski M. Fizjoterapia oddechowa. AWF, Wrocław 2001.
9. Towpik E., Mazur S., Witwicki T., Tchórzewska H. Operacje odtwórcze piersi po mastektomii. Terapia, 1999, 7, 2, 31-34.
10. Warburton D., Nicol C., Bredin S. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ, 2006, 174, 6, 801-809.
11. Warburton D., Nicol C., Bredin S. Prescribing exercise as preventive therapy. CMAJ, 2006, 174, 7, 961-974.
12. Woźniewski M. Rehabilitacja w onkologii. W: Kwolek A. (red.) Rehabilitacja medyczna. T.2, Urban & Partner, Wrocław 2003.
13. Woźniewski M. Aktywność ruchowa u chorych na nowotwory złośliwe. W: Murawska-Ciałowicz E., Zatoń M. (red.) Znaczenie aktywności ruchowej dla zdrowia . AWF, Wrocław 2005.
14. Woźniewski M., Kołodziej J. (red.) Rehabilitacja w chirurgii. PZWŁ, Warszawa 2006.
15. Zatoński W. (red.) Europejski kodeks walki z rakiem. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa, 2007.

Wykaz skrótów użytych w rozdziale

PNF – proprioceptive neuromuscular facilitation (torowanie nerwowo-mięśniowe)

BMI – body mass index (wskaźnik masy ciała)

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego
„Kształcenie w ramach procesu specjalizacji lekarzy deficytowych specjalności
tj. onkologów, kardiologów i lekarzy medycyny pracy”

ISBN 978-83-62110-19-3

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!