

Rak piersi

Redakcja:

Jacek Jassem, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

**Jacek Jassem, Maciej Krzakowski, Barbara Bobek-Billewicz,
Renata Duchnowska, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech Olszewski,
Elżbieta Senkus-Konefka, Hanna Tchórzewska**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	213
Badania przesiewowe	213
Poradnictwo genetyczne	215
Zasady kwalifikacji do badań genetycznych	216
Badanie nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	217
Patomorfologia	218
Raki przedinwazyjne	218
Raki naciekające	220
Elementy badania patomorfologicznego	220
Diagnostyka	221
Mammografia (MMG)	224
Ultrasonografia (USG)	225
Rezonans magnetyczny (MR)	226
Pozytonowa emisyjna tomografia (PET)	228
Badanie mikroskopowe	228
Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych	229
Leczenie	230
Zasady ogólne	230
Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)	231
Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS)	231
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	232
Leczenie raków naciekających (stopień I, IIA i IIB)	232
Leczenie chirurgiczne	232
Pooperacyjna radioterapia	238
Uzupełniające leczenie systemowe	239
Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)	246
Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych	248
Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)	250
Hormonoterapia	252
Chemioterapie	252
Leczenie anty-HER2	255
Rehabilitacja	257
Obserwacja po leczeniu	257

Epidemiologia i etiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — liczba zachorowań przekroczyła 16 500 rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności około 52/100 000) i wzrosła w ostatnich dwóch dekadach o około 10 000.

Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko — w ostatnich latach rejestrowano około 120 przypadków nowych zachorowań rocznie.

W Polsce rak piersi jest od kilku lat drugą — po raku płuca — przyczyną zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet (liczba zgonów — około 5500 rocznie, standaryzowany współczynnik umieralności — około 14,5/100 000).

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi. Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka według Gaila. Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja do działań zapobiegawczych u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Badania przesiewowe

Badania przesiewowe (skrining), polegające na poddawaniu badaniu mammograficznemu (MMG) kobiet bez objawów klinicznych, są najlepszą metodą wczesnego wykrywania raka piersi. Prawdłowo zaplanowany i prowadzony program badań przesiewowych zmniejsza umieralność związaną z rakiem piersi. Cel ten można osiągnąć pod warunkiem objęcia badaniami dużej części założonej populacji, powiązania tych badań z rejestrem nowotworów, przeprowadzania ich zgodnie z wytycznymi oraz systematycznej kontroli ich jakości i skuteczności.

Warunkiem racjonalnego programu badań przesiewowych jest możliwość monitorowania i oceny zgodnie ze standardami jakości przyjętymi przez Komisję Europejską (Perry i wsp.).

Badania przesiewowe zwiększają wykrywalność subklinicznych zmian. Rozpoznawanie zmian wykrytych w MMG powinno się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach wykonujących przynajmniej 2000 badań rocznie, przy ścisłej współpracy radiologa, chirurga, onkologa i patomorfologa. Rutynowe badanie MMG — zarówno przesiewowe, jak i diagnostyczne — wykonuje się w 2 podstawowych projekcjach (skośna i górnodolna). Badania obrazowe umożliwiają określenie stopnia prawdopodobieństwa raka dla rozpoznawanej zmiany i wybór odpowiedniego dalszego postępowania.

Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR) opracowało system oceny BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), który powinien stanowić standard opisów MMG (tab. 1). W opisie badania powinna się dodatkowo znaleźć informacja o budowie piersi,

Tabela 1. Kategorie końcowych wniosków w opisie mammografii według systemu BIRADS

Ocena	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna (konieczność wykonania dodatkowych badań)	Kategoria wyróżniana w zasadzie tylko w odniesieniu do badań przesiewowych, w sytuacjach kiedy potrzebne są dalsze procedury w celu określenia ostatecznej kategorii. Zalecenia mogą dotyczyć porównania z poprzednimi badaniami, konieczności wykonania dodatkowych zdjęć MMG lub USG w przypadku guzka dobrze odgraniczony lub gęstego utkania piersi u kobiet z grupy ryzyka.
1	Prawidłowa MMG	W programie przesiewowym u około 95% kobiet wynik badania MMG jest prawidłowy.
2	Zmiany łagodne	Typowe zmiany łagodne (tłuszczak, torbiel olejowa, inwolucyjny gruczolakowłókniak, węzły chłonne wewnątrzpiersiowe, typowe łagodne mikrozwapnienia). Zmiany te nie wymagają badań dodatkowych lub skrócenia okresu do kolejnego badania przesiewowego.
3	Zmiany prawdopodobnie łagodne	Dobrze odgraniczone guzki, skupiska jednorodnych mikrozwapnień, asymetryczne zagęszczenia. Standardowe postępowanie polega na obserwacji i badaniu kontrolnym po 6 miesiącach. U kobiet z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka piersi należy rozważyć mikroskopową weryfikację przy zastosowaniu biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub (bardziej wiarygodnej) biopsji gruboigłowej albo mammotomicznej.
4	Zmiany podejrzane	Guzki nieostro odgraniczone, niejednorodne mikrozwapnienia. Postępowaniem z wyboru jest biopsja gruboigłowa lub mammotomiczna. Mniej wiarygodna jest biopsja cienkoigłowa. Dodatni wynik badania mikroskopowego rozstrzyga wątpliwości diagnostyczne i jest podstawą do zastosowania odpowiedniego leczenia chirurgicznego. Ujemny wynik badania mikroskopowego, zwłaszcza poparty wynikami dodatkowych badań obrazowych, pozwala zakwalifikować do obserwacji niektóre kobiety z tej grupy.
5	Zmiany złośliwe	Zmiany typowe dla raka (guzki spikularne, polimorficzne mikrozwapnienia). Jednoznaczne przedoperacyjne rozpoznanie mikroskopowe raka piersi ułatwia omówienie z chorą dalszego postępowania. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Jeśli przewiduje się zastosowanie systemowego leczenia indukcyjnego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, mammotomicznej lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu, decydujących o wyborze metody leczenia (stopień różnicowania, obecność ER/PgR i HER2).
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony histopatologicznie przed wykonaniem badania MMG (badanie wykonane np. w celu oceny zaawansowania nowotworu, oceny innej zmiany w tej samej lub w drugiej piersi lub oceny zmiany po wstępnym leczeniu systemowym).

Tabela 2. Schemat badań kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka

Wiek kobiety	Badanie lekarskie	Mammografia (MMG)
20–39 lat	Co 36 miesięcy	Nie
40–49 lat	Co 12 miesięcy	Nie ¹
50–69 lat	Co 12 miesięcy	Co 24 miesiące
Od 70 lat	Co 12 miesięcy	Nie ²

¹W grupie kobiet pomiędzy 40. a 49. r. należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i uzależnić decyzję o rozpoczęciu badań MMG wykonywanych co 12–18 miesięcy od przedyskutowania z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka; ²w grupie kobiet powyżej 70. r. decyzje o wykonaniu MMG powinno się podejmować indywidualnie

co pozwala ustalić stopień wiarygodności uzyskanego wyniku. Według systemu ACR wyróżnia się 4 typy budowy gruczołu piersiowego:

- typ 1 — pierś o budowie tłuszczowej (tkanka tłuszczowa zajmuje > 75% piersi);
- typ 2 — pierś o budowie tłuszczowo-gruczołowej z rozproszonymi obszarami tkanki włókniasto-gruczołowej;
- typ 3 — pierś o budowie gruczołowo-tłuszczowej (tkanka gruczołowa stanowi 51–75% piersi — czułość MMG obniżona);
- typ 4 — pierś o budowie gruczołowej (tkanka gruczołowa stanowi > 75% piersi — czułość MMG wyraźnie obniżona).

Schemat kontrolnych badań wykonywanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawiono w tabeli 2. Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi oraz nosicielki mutacji związanych z rakiem piersi powinny być objęte programem opieki według wytycznych przedstawionych w kolejnej części rozdziału.

Poradnictwo genetyczne

Dziedziczne podłoże raka piersi, uwarunkowane germinalnymi mutacjami, dotyczy kilku procent chorych. Ryzyko zachorowania na uwarunkowany genetycznie nowotwór zależy od stopnia penetracji zmutowanego genu mierzonej odsetkiem zachorowań u nosicieli tej mutacji. Na tej podstawie wyróżnia się zespół najwyższej, wysokiej lub umiarkowanej predyspozycji dziedzicznej do zachorowania na raka piersi.

Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji: *BRCA1* i *BRCA2*. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi bez podziału na grupy wiekowe występuje zaledwie w 3–5% przypadków, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania na ten nowotwór (tab. 3). Do innych genów supresorowych o wysokiej penetracji, których mutacje w dużym stopniu predysponują do zachorowania na raka piersi, należą *TP53* (zespół Li-Fraumeni) i *PTEN* (zespół Cowdena). Wysoka predyspozycja towarzyszy sytuacji, w której w badaniach przesiewowych nie udaje się wykryć germinalnych mutacji, ale występuje silna agregacja zachorowań na raka w rodzinie. Zespół umiarkowanej predyspozycji towarzyszy mutacjom w genach: *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2* i *PALB2* — podnoszą one 2–3-krotnie ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu z ogólną populacją.

Tabela 3. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika

Grupa bardzo wysokiego ryzyka		
Ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją ¹ : — potwierdzona mutacja <i>BRCA1/2</i> — obciążony wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką) — krewnie I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi i jajnika		
Ryzyko zachorowania (%)²		
Wiek		
Kobiety³	Do 40. rż.	Do 80. rż.
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	21	56–84
— <i>BRCA2</i>	17	45–85
Rak jajnika/jajowodu:		
— <i>BRCA1</i>	5	36–62
— <i>BRCA2</i>	2	10–27
Mężczyźni⁴		
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	Brak danych	1,2
— <i>BRCA2</i>	Brak danych	7
Grupa wysokiego ryzyka		
4–10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją ¹ — bez potwierdzenia mutacji <i>BRCA1</i> — obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką)		

¹Jeden z wymienionych warunków; ²zmodyfikowano na podstawie Levy-Lahad E. i wsp.; ³wzrost ryzyka zachorowania raka trzonu i szyjki macicy, otrzewnej, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego; ⁴wzrost ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego

Zasady kwalifikacji do badań genetycznych

W kwalifikacji do wykonania badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* nadal najistotniejszym czynnikiem jest wywiad rodzinny. U około 10% chorych na raka piersi nie można jednak uzyskać wiarygodnego wywiadu rodzinnego z powodu braku informacji o krewnych lub zbyt małej liczby członków rodziny. W praktyce klinicznej w ocenie indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji wykorzystuje się różne programy komputerowe: Gail, Claus, Cuzick-Tyler, BRCAPRO, BOADICEA, Myriad 1 i 2, Manchester. W większości krajów progmem w kwalifikacji do wykonania badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia na poziomie 10% (w Wielkiej Brytanii 20%).

Do najważniejszych cech kliniczno-rodowodowych związanych ze zwiększonym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji *BRCA* należą:

- zachorowanie na raka piersi przed 40. rż.;
- mnogie zachorowania na raka piersi lub/i jajnika w rodzinie;

- przypadki zachorowań na inne nowotwory u tej samej osoby, zwłaszcza jeśli jednym z nich jest rak jajnika;
- obustronny rak piersi;
- rak piersi u mężczyzny;
- cecha ER/PgR- oraz ujemny stan HER2 — „potrójnie ujemny rak piersi” — u chorych przed menopauzą;
- rak rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty;
- pochodzenie aszkenazyjskie;
- potwierdzona obecność mutacji *BRCA* w rodzinie.

Zdefiniowane na podstawie kryteriów kliniczno-rodowodowych oraz wyników badań molekularnych grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (tab. 3) stanowią około 0,5–1% ogólnej populacji kobiet w Polsce i około 15% wśród chorych na raka piersi.

Badanie nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2*

Postępowanie diagnostyczne oraz poradnictwo w zakresie profilaktyki onkologicznej powinny realizować poradnie genetyczne zatrudniające lekarza ze specjalizacją w dziedzinie genetyki klinicznej. Wykonanie badania należy poprzedzić analizą wywiadu rodzinnego obejmującą krewnych I–III stopnia, informacją o ograniczeniach testów (tab. 4) oraz uzyskaniem pisemnej zgody na badanie. Ośrodek kierujący na badanie powinien zapewnić badanej kobiecie psychologiczną opiekę oraz dysponować procedurami umożliwiającymi objęcie pro-

Tabela 4. Testy molekularne stosowane w badaniu nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* w rodzinach z dużą liczbą zachorowań na raka piersi i raka jajnika w rodzinie

Badania przesiewowe		
Zakres badania	Korzyści	Ograniczenia
Analiza molekularna w kierunku obecności mutacji założycielskich ¹ oraz powtarzających się mutacji	Czułość uwarunkowana liczbą analizowanych mutacji ²	Pomija rzadko występujące mutacje oraz duże rearanżacje genomowe
Poszerzona analiza molekularna		
Rodzaj badania	Korzyści	Ograniczenia
Badanie całej sekwencji kodującej u probantów z częstszym rodzinnym występowaniem raka piersi i jajnika	Wykrywa rzadko występujące mutacje i warianty sekwencyjne	Czasochłonne i kosztowne
Analiza dużych rearanżacji, np. przy wykorzystaniu techniki multipleksowej amplifikacji połączonych działaniem ligazy sond molekularnych (MLPA, <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)	Wykrywa stosunkowo rzadkie, duże rearanżacje genomowe, np. delecje lub insercje całych eksonów Czuła, względnie prosta i tania	Rzadkie występowanie dużych rearanżacji

¹Mutacje genu *BRCA1* dla Polski: ex2: 185delAG; ex5: 300T > G; ex11: 3819del5; ex11: 4153delA; ex20: 5382insC; ²czułość testu zależy nie tylko od panelu mutacji, ale też rodzaju technik molekularnych

Tabela 5. Zakres wykonywanych procedur u kobiet w kategoriach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika

Badania przesiewowe (łączna czułość wszystkich procedur około 95%)	
Od 18. rz. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce Od 25. rz. ¹ co 6 miesięcy: — badanie piersi przez lekarza — badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. rz. ² lub w przypadku niejednoznacznego wyniku MMG; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. rz.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy Od 35. rz. ¹ co 6 miesięcy: — USG dopochwowa i oznaczanie stężenia Ca125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą) Coroczne badanie ginekologiczne ³ ; co 3 lata badanie cytologiczne	
Metody pierwotnej profilaktyki	
Profilaktyka chirurgiczna	Profilaktyka farmakologiczna ⁴
40–50 lat — profilaktyczna amputacja piersi (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%) 35–40 lat — na podstawie kryterium najmłodszego wieku zachorowania na raka jajnika w rodzinie lub po zakończeniu okresu rozrodczego — obustronne usunięcie przydatków ⁵ (zmniejszenie ryzyka raka jajnika o 80–95% i raka piersi o 50%)	Od 35. rz. selektywne modulatory ER: tamoksyfen, raloksyfen (nieznany wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji, zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi dla tamoksyfenu o 50%)

¹Lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie; ²u kobiet poniżej 30. rz. z obecnością mutacji w genach *BRCA* preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania badania MMG; ³doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30–60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi; ⁴stosowana rzadko ze względu na niepożądane działania tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji żadnego z tych leków w profilaktyce; ⁵przedwczesna menopauza wymaga krótkoterminowej HTZ zawierającej estrogeny MR — magnetyczny rezonans; MMG — mammografia; ER — receptor estrogenowy

filaktyką osób będących nosicielem mutacji predysponujących do zachorowania na nowotwór. W Polsce badania przesiewowe obejmują na ogół kilka najczęstszych mutacji *BRCA1*. Rzadziej wykonuje się badania *BRCA2*, ponieważ dla tego genu nie ma w polskiej populacji mutacji założycielskich i innych powtarzalnych.

Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika jest realizowany w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz>; tab. 5).

Patomorfologia

Nieprawidłowości o charakterze zaburzeń rozrostowych w obrębie piersi dotyczą nabłonka przewodów lub zrazików i w obu umiejscowieniach obejmują zmiany o typie łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji, raka *in situ* lub raka naciekającego. Uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi przedstawiono w tabeli 6.

Raki przedinwazyjne

Rak przewodowy *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) jest coraz częściej wykrywaną postacią raka piersi, co wynika z upowszechniania się przesiewowych badań MMG. Nowo-

Tabela 6. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (wg WHO)

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Rak naciekający bez specjalnego typu (NST) (dawniej rak przewodowy)
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak rdzeniasty
	Rak śluzotwórczy
	Rak cewkowy
	Inne rzadkie typy

Tabela 7. Indeks Van Nuys (VNPI, *Van Nuys Prognostic Index*)

Charakterystyka	Liczba punktów		
	1	2	3
Wielkość guza [mm]	< 15	15–40	≥ 41
Marginesy wycięcia [mm]	≥ 10	1–9	< 1
Stopień złośliwości histologicznej/ /martwica	Niski Bez obecności martwicy	Niski Z obecnością martwicy	Wysoki Z obecnością martwicy
Wiek chorej	> 60	40–60	< 40

twór ten nie jest jednolitym schorzeniem, dlatego też rozpoznanie DCIS powinno być ściślej określone, z podaniem stopnia zróżnicowania (niski, pośredni i wysoki) oraz ewentualnie stopnia jądrowego (NG, *nuclear grade* — NG1, NG2, NG3), podtypu histologicznego, wielkości zmiany i szerokości marginesów chirurgicznych oraz obecności martwicy w utkanie. Wymienione cechy, w połączeniu z wiekiem chorej, stanowią składniki tak zwanego wskaźnika rokowniczego Van Nuys (tab. 7). W mikroskopowej diagnostyce różnicowej istnieje pewien stopień subiektywizmu w różnicowaniu zwykłej hiperplazji, atypowej hiperplazji i raka *in situ* piersi. W wątpliwych przypadkach możliwe jest wykonanie badań immunohistochemicznych (IHC), które w większości przypadków pozwalają określić rodzaj rozrostu.

Osobną kategorię zmian wewnątrzprzewodowych stanowi neoplazja zrazikowa, gdzie wyróżnia się zmiany określane jako zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa, oraz rak zrazikowy *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*). Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2011 roku wyróżnia trzy podtypy LCIS: (1) klasyczny, (2) wariant z martwicą oraz (3) wariant ze znaczną atypią, charakterystyczną dla raka przewodowego *in situ*, jednak bez ekspresji e-kadheryny, typowej dla rozrostów przewodowych. Rak zrazikowy *in situ* jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu zrazikowo-pęcherzykowego. Zmiana ta nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa ona wyraźnie prawdopodobieństwo wystąpienia naciekającego raka piersi. Naciekający rak może powstać zarówno w tej samej piersi, w której rozpoznano LCIS, jak i w przeciwnej; może to być postać zrazikowa i bez specjalnego typu (dawniej przewodowa).

Raki naciekające

W IV edycji Klasyfikacji Nowotworów Piersi WHO z 2012 roku zrezygnowano (w przypadku naciekających raków) z określania najczęstszego z nich mianem raka przewodowego (*ductal carcinoma*). Zamiast tego wprowadzono określenie „rak naciekający bez specjalnego typu” (NST, *no special type*). Postać ta stanowi około 70–80% naciekających raków piersi. Drugim pod względem częstości naciekającym rakiem (około 10%) jest rak zrazikowy. Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi dodatkowo podaje się klasyfikację stopnia ich histologicznej złośliwości (nie stosuje się jej tylko w raku rdzeniastym). Jedyną zalecaną obecnie, w tym przez WHO i Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem — AJCC, jest klasyfikacja Blooma-Richardsona-Scarffa, zmodyfikowana przez Elstona i Ellisa. Klasyfikacja ta uwzględnia następujące mikroskopowe cechy nowotworu: tworzenie cewek (wyraźne > 75%; umiarkowane 10–75%; nieznaczne < 10%), wielkość jąder komórkowych i ich polimorfizm (niewielki, umiarkowany, znaczny) oraz wskaźnik mitotyczny zależny od wielkości pola widzenia w mikroskopie. Na podstawie sumy punktów wyróżnia się 3 stopnie złośliwości raka: I (3–5), II (6–7) i III (8–9). Według klasyfikacji AJCC w odniesieniu do raków nieodróżnicowanych stosuje się określenie G4 (IV stopień złośliwości). Wśród naciekających raków piersi postaciami histologicznymi o lepszym rokowaniu są: rak cewkowy, sitowaty śluzowy i rdzeniasty. Postacie te rozpoznaje się jednak wyłącznie wówczas, kiedy w obrazie mikroskopowym charakterystyczne dla tych nowotworów struktury stanowią ponad 90% utkania. Istnieje ponadto kilkanaście innych typów pierwotnego raka piersi, jednak stanowią one łącznie mniej niż 1% wszystkich raków piersi.

Elementy badania patomorfologicznego

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji ER i PgR, stanu HER2 i wskaźnika proliferacji Ki-67. Zaleca się ocenę ekspresji ER i PgR przy użyciu IHC w materiale tkankowym utwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Oceny receptorów metodą IHC można dokonać również w utwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe), jednak badanie to jest mniej wiarygodne. W opisie wyniku badania powinno się podać odsetek jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem. Obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn w $\geq 1\%$ komórek raka jest traktowany jako dodatni. Ekspresję ER i PgR powinno się oceniać w każdym pierwotnym naciekającym raku piersi i DCIS; ocenę w zmianach wtórnych (przerzut lub wznowa) zaleca się, jeśli może to mieć wpływ na wybór metody leczenia.

Stan HER2 metodą IHC należy określać wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ niezbędne jest prawidłowe zachowanie w materiale błon komórkowych. W ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę (HER2 0, 1+, 2+, 3+). Z klinicznego punktu widzenia wyniki 0 i 1+ określa się jako ujemne, a 3+ — jako dodatni. Ekspresja 2+ w badaniu IHC ma wartość graniczną (niejednoznaczną) i wymaga oceny liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization* lub CISH, *chromogenic in situ hybridization*). Amplifikacja w badaniu FISH oznacza przynajmniej 6 kopii genu (do 4 kopii — wynik ujemny, a wartości 4–6 — wynik niejednoznaczny, czyli wskazanie do powtórzenia badania). Wynik badania FISH najczęściej wyraża się jednak nadal jako stosunek liczby kopii genu *HER2* do liczby kopii chromosomu 17. w komórce nowotworowej; wówczas wartość wskaźnika powyżej 2,2 oznacza amplifikację. Około 15–20% raków piersi określonych metodą IHC jako HER2 2+

wykazuje amplifikację genu *HER2* i są one traktowane jako nowotwory HER2-dodatnie. Metoda IHC ma charakter półilościowy i mimo wystandaryzowania nie jest w pełni obiektywna. Ponadto jej stosowanie wymaga odpowiedniej aparatury i wyszkolonego personelu. Z tego powodu oznaczanie receptora powinno się przeprowadzać w pracowniach patomorfologicznych wykonujących dużą liczbę badań i spełniających odpowiednie standardy jakości. Stan HER2 powinien być oznaczany w każdym rozpoznanym histopatologicznie naciekającym raku piersi oraz, w miarę możliwości, w przypadkach nawrotu nowotworu.

Ocena wskaźnika proliferacji Ki-67 polega na określeniu w mikroskopie świetlnym odsetka jąder komórek raka, które wybarwiły się przy zastosowaniu przeciwciała Ki-67. Kryterium odczynu dodatniego nie jest nadal ostatecznie ustalone, ale na ogół stosowana jest wartość $\geq 14\%$.

W przypadku chirurgicznego usunięcia zmiany chirurg powinien dokładnie oznaczyć szwami lub kolorowymi znacznikami jej bieguny (górną, dolną, przyśrodkową, boczną, powierzchowną i głęboką). Ponadto zaleca się wybarwienie powierzchni zmiany specjalnym atramentem, co umożliwia ocenę marginesu chirurgicznego.

Elementy, które powinny się znaleźć w protokole badania patomorfologicznego, przedstawiono w tabeli 8.

Na podstawie badania mikroskopowego patolog powinien ocenić zaawansowanie nowotworu w klasyfikacji pTNM (tab. 9, 10). Jeśli pełna ocena zaawansowania nie jest możliwa (np. nie wycięto węzłów chłonnych), daną cechę określa się symbolem X.

W roku 2000, na podstawie oceny ekspresji genów, wyróżniono 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B, Erb-B2 (HER2), bazalnopodobny i „typu normalnej piersi”. W roku 2011, podczas konferencji w St. Gallen zaproponowano, aby w praktyce klinicznej te podtypy, wymagające trudno dostępnych badań genetycznych, zastąpić ich surrogatami, opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach kliniczno-patologicznych, a podczas kolejnej konferencji w 2013 roku zmodyfikowano ten podział (tab. 11). Poszczególne podtypy określa się na podstawie odpowiedniej kombinacji następujących cech:

- stanu receptorów steroidowych;
- stanu HER2;
- wskaźnika proliferacji.

Klasyfikacja ta jest obecnie podstawą wyboru uzupełniającego leczenia systemowego.

Diagnostyka

Wstępne badania diagnostyczne u chorych raka piersi obejmują w każdym przypadku: badanie podmiotowe i przedmiotowe (w tym — wywiad rodzinny i określenie stanu menopauzalnego), badania laboratoryjne (morfologia krwi, wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie wapnia), badania obrazowe piersi i rentgenografię (RTG) klatki piersiowej, a w stopniu III dodatkowo scyntyografię kości i badanie ultrasonograficzne (USG) lub komputerową tomografię (KT) jamy brzusznej i miednicy mniejszej (ryc. 1, 2). Nie zaleca się wykonywania oceny surowiczych markerów raka piersi (CA15–3, Ca 27.29, CEA i innych) w ramach wykrywania, rozpoznawania, oceny stopnia klinicznego zaawansowania i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia. Oznaczenia te mogą mieć pomocnicze znaczenia w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanego raka piersi w przypadku zmian niemierzalnych i trudnych do oceny. Dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od wskazań klinicznych. Chorym z obciążającym wywiadem rodzinnym należy zapewnić konsultację genetyczną.

Tabela 8. Niezbędne elementy pooperacyjnego raportu patologicznego u chorych na raka piersi

Ocena makroskopowa	Ocena mikroskopowa
<ul style="list-style-type: none"> — Opis dostarczonego preparatu — Opis guza (wymiary, wygląd, konsystencja, odgraniczenie); w przypadkach raków wielogniskowych, liczba i wymiary ognisk z uwzględnieniem tego w zapisie TNM (np. Pt[m]1c lub Pt[4]1c dla 4 ognisk raka, z których największe ma 1–2 cm) — Opis węzłów chłonnych — Ewentualnie inne cechy, na przykład blizny po poprzednich zabiegach, obecność zmian nienowotworowych lub obecność implantu 	<ul style="list-style-type: none"> — Typ histologiczny nowotworu — Stopień złośliwości histologicznej — pTNM (patrz tab. 9 i 10) — Wymiary nowotworu z uwzględnieniem komponentu naciekającego — Obecność mikrozwapnień — Obecność raka <i>in situ</i> (DCIS) i jego wymiary — Szerokość marginesów chirurgicznych — Obecność naciekania naczyń limfatycznych i żylnych w bezpośrednim sąsiedztwie guza — Obecność naciekania skóry lub mięśni — Obecność ER i PgR, wyrażona odsetkiem wybarwionych jąder komórek raka oraz intensywnością wybarwienia — Obecność białka HER2 oceniona IHC w 4-stopniowej skali (0, 1+, 2+, 3+). W przypadkach ocenianych metodami hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH, CISH) — stwierdzenie ewentualnej obecności amplifikacji genu <i>HER2</i> — Ocena odsetka komórek z dodatnią reakcją barwną IHC Ki-67 — Określenie biologicznego podtypu naciekającego raka piersi (tab. 11) — Liczba usuniętych węzłów chłonnych, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych i największy wymiar największego ogniska przerzutowego, uwzględnienie zajęcia węzłów chłonnych III piętra dołu pachowego (o ile usunięte były tylko węzły wartownicze, ich liczba nie może przekraczać 5) — Obecność naciekania okołowęzłowej tkanki tłuszczowej — ogniska te są traktowane jak przerzuty do węzłów chłonnych — W opisie komórek raka w węzłach chłonnych uwzględnienie podziału na izolowane komórki raka, mikroprzerzuty i makroprzerzuty (tab. 10)

Tabela 9. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji UICC (2009)

pT		
TX		Nie ma możliwości oceny guza
T0		Brak obecności guza
Tis		Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (LCIS)	Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1		Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2		Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3		Rak naciekający > 50 mm

→

Tabela 9. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji UICC (2009) (cd.)

T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych!)
	T4b	Owzrodenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny
pN		
NX		Nie ma możliwości oceny węzłów
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
	N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
	N0 (moI-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (moI+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1		Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SNB)
	N1c	N1a + N1b
N2		Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM		
M0		Bez przerzutów
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1		Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

HE — hematoksylina i eozyna; IHC — badanie immunohistochemiczne

Tabela 10. Stopień zaawansowania raka piersi według klasyfikacji pTNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Mammografia (MMG)

Mammografia w 2 projekcjach (górnodolna i skośna) jest podstawową metodą diagnostyczną, jeśli są spełnione następujące warunki:

- możliwie mała dawka promieniowania (średnia dawka dla piersi o grubości 5,3 cm nie większa niż 2,5 mGy na 1 ekspozycję, dla mniejszej grubości — odpowiednio mniejsza, a dla piersi o większej grubości — odpowiednio większa). Zdjęcia muszą mieć bardzo dobrą jakość (spełniać przyjęte standardy);
- wszystkie elementy wyposażenia oraz czynności wykonywane przez personel pracowni mammograficznej muszą podlegać stałym procedurom kontroli jakości, a odpowiedzialność za właściwe funkcjonowanie pracowni spoczywa na radiologu.

Czułość MMG w wykrywaniu zmian nowotworowych wynosi około 85% (zakres 50–90%), przy czym jest mniejsza w przypadku piersi o dużej gęstości, typowych dla kobiet w młodszym wieku. Część raków piersi, nawet wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym, jest niewidoczna w obrazie MMG. Innymi istotnymi przyczynami niewykrycia raka w MMG są błędy techniczne (głównie nieprawidłowe ułożenie piersi), błąd percepcji (przeoczenie zmiany) i błąd interpretacji (rozpoznanie zmiany jako niezłośliwej). Błąd percepcji przynajmniej częściowo eliminują nowoczesne systemy komputerowego wspomaganie wykrywania (CAD, *computer*

Tabela 11. Definicja biologicznych podtypów raka piersi na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER+ HER2– Ki-67 < 14% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna ¹	
Luminalny B	Luminalny B, HER2– ER/PgR+ HER2– Ki-67 ≥ 14% lub PgR < 20%	Jeśli nie jest możliwe oznaczenie Ki-67, można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego
	Luminalny B, HER2+ ER+ HER2+ Każde Ki-67 i PgR	
HER2+ nie „luminalny”	ER/PgR– HER2+	
<i>Basal-like</i>	„Potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR– HER2–	Okolo 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty)
Specjalne typy histologiczne	ER+ (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER– (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)	

¹Jeśli jest możliwość jej oceny

aided detection) i/lub ocena zdjęcia przez dwóch radiologów, co pozwala także zmniejszyć ryzyko błędu interpretacji. Tomosynteza (tzw. MMG 3D) pozwala uzyskać obrazy warstwowe piersi, co zwiększa czułość i swoistość badania oraz zmniejsza liczbę wezwań na powtórne badanie. Przydatność mammografii spektralnej ze wzmocnieniem kontrastowym (po dożylnym podaniu jodowego środka kontrastowego) nie jest dotychczas w pełni ustalona.

Ultrasonografia (USG)

Ultrasonografia jest wartościowym uzupełnieniem MMG (szczególna przydatność polega na różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz ocenie wielkości i granic zmian ogniskowych). Metoda ta jest szczególnie cenna w ocenie piersi o dużej gęstości (typowych zwłaszcza dla młodych kobiet), ponieważ wówczas wartość MMG jest ograniczona. Dodatkową zaletą jest pełne bezpieczeństwo metody, pozwalające na jej stosowanie u młodych kobiet i kobiet w ciąży. Badanie z opcją dopplerowską i/lub wykorzystaniem dożylnie podawanych środków kontrastujących zwiększa czułość i swoistość USG. Sonoelastografia pomaga w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Pod kontrolą USG wykonuje się biopsje cienko- i gruboigłowe oraz punkcje torbieli. Główną wadą USG jest duży subiektywizm — istotny wpływ na wynik mają technika badania i doświadczenie badającego. Trudna może być także ocena dużych piersi. Ultrasonografii piersi nie stosuje się w badaniach przesiewowych.

<p>Stopień 0 Tis, NO, MO</p> <p>Stopień I T1, NO, MO</p> <p>Stopień IIA T0, N1, MO T1, N1, MO T2, NO, MO</p> <p>Stopień IIB T2, N1, MO T3, NO, MO</p> <p>Stopień IIIA T3, N1, MO</p>	<p>Badanie podmiotowe¹ i przedmiotowe²</p> <p>Badania laboratoryjne: — badanie morfologii krwi z rozmazem — podstawowe badanie biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna)</p> <p>Badania obrazowe piersi: — obustronna mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem USG³ lub mammografią MR⁴</p> <p>Badanie mikroskopowe: — biopsja cienkoigłowa⁵ — biopsja gruboigłowa (sposób preferowany)^{6,7} — biopsja otwarta</p> <p>RTG klatki piersiowej</p> <p>W stopniu IIIA dodatkowo: — scyntygrafia kości — badanie USG lub KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej</p> <p>Dodatkowe badania w zależności od wskazań klinicznych: — scyntygrafia kości: bóle kostne lub/i wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej bądź wapnia — badanie USG lub/i KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej: bóle w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej; odchylenia w badaniu przedmiotowym lub/i wzrost stężenia parametrów wątrobowych — RTG lub/i KT klatki piersiowej: objawy ze strony układu oddechowego — PET/KT: przerzuty do pachowych węzłów chłonnych z ogniska o nieznanym pochodzeniu</p> <p>Konsultacja genetyczna u chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹Dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia), przebytych chorób piersi, pierwszej i ostatniej ciąży, porożeń (daty) oraz danych na temat karmienia piersią, stosowania preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja), innych chorób (współistniejących lub przebytych) oraz danych na temat ich leczenia, występowania nowotworów złośliwych w rodzinie, obecnych dolegliwości

²Obejmuje ocenę stanu sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne obu piersi (pozycja tułowia pionowa i pozioma), ocenę wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, umiejscowienie guza i stosunek do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość), pomiar guza w 2 wymiarach, ocenę pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych, ocenę innych narządów, badanie ginekologiczne

³Wskazane u kobiet o dużej gęstości piersi (cecha typowa zwłaszcza dla młodych kobiet); w różnicowaniu zmian litych i torbielowatych i u kobiet w ciąży

⁴Pomocna w poszukiwaniu pierwotnego ogniska u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub chorobie Pageta brodawk; w diagnostyce zmian w piersiach u nosicieli mutacji w genach *BRCA*

⁵Biopsję wykonuje się pod kontrolą USG lub MMG, poza przypadkami zmian łatwo dostępnych palpacyjnie; niediagnostyczny wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do powtórzenia jej wykonania; ciąża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji (konieczne jest poinformowanie patologa)

^{6,7}Zwłaszcza u chorych w stadium miejscowo-regionalnego zaawansowania, u których planuje się wstępne leczenie systemowe, w celu wiarygodnej oceny receptorów ER, PgR oraz HER2

MR — magnetyczny rezonans; RTG — rentgenografia; USG — ultrasonografia; KT — komputerowa tomografia; PET — pozytonowa tomografia emisyjna

Rycina 1. Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi

Obiecujące — w aspekcie stosowania w badaniach przesiewowych — są systemy USG, pozwalające na automatyczną objętościową akwizycję danych z przedstawieniem wyników w postaci 3-płaszczyznowych warstw.

Rezonans magnetyczny (MR)

Badanie MMG z zastosowaniem metody MR — dzięki bardzo dobrej rozdzielczości tkankowej przestrzennej i czasowej — pozwala na dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury, i wykrycie małych guzków. Rezonans magnetyczny powinno się wykonywać aparatami o indukcji pola magnetycznego ≥ 1 T i amplitudzie gradientów

<p>Stopień IIIA T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0</p> <p>Stopień IIIB T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0</p> <p>Stopień IIIC Każdy T, N3, M0</p>	<p>Badanie podmiotowe¹ i przedmiotowe²</p> <p>Badania laboratoryjne: — badanie morfologii krwi z rozmazem — podstawowe badanie biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna)</p> <p>Badania obrazowe piersi: — obustronna mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem USG³ lub MMG MR⁴</p> <p>Badanie mikroskopowe: — biopsja gruboigłowa (sposób preferowany)^{5,6} — biopsja otwarta</p> <p>RTG klatki piersiowej</p> <p>Dodatkowo zalecane: — scyntygrafia kości — badanie USG lub KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej</p> <p>Dodatkowe badania w zależności od wskazań klinicznych: — scyntygrafia kości: bóle kostne lub/i wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej lub wapnia — badanie USG lub/i KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej: bóle w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej; odchylenia w badaniu przedmiotowym lub/i wzrost stężenia parametrów wątrobowych — RTG lub/i KT klatki piersiowej: objawy ze strony układu oddechowego — PET/KT: przerzuty do pachowych węzłów chłonnych z ogniska o nieznanym pochodzeniu</p> <p>Konsultacja genetyczna u chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym</p>
<p>Stopień IV Każdy T, każdy N, M1</p>	<p>→ Zakres badań jak w nawrocie choroby (ryc. 7)</p>
<p>¹⁻⁵Jak w przypadku pierwotnie operacyjnego raka ⁶W przypadku indukcyjnego leczenia systemowego konieczne jest ustalenie stanu receptorów ER, PgR i HER2</p> <p>MMG — mammografia; MR — magnetyczny rezonans; RTG — rentgenografia; USG — ultrasonografia; KT — komputerowa tomografia; PET — pozytonowa tomografia emisyjna</p>	

Rycina 2. Zakres badań diagnostycznych u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi i w podejrzeniu rozsiewu

≥ 2 mT/m, zawsze za pomocą cewki powierzchniowej do jednoczesnego badania obu piersi. Standardem MR jest jednoczesne badanie obu piersi z dynamiczną sekwencją, po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego w dawce 0,1 mmol Gd/kg z prędkością 2–3 ml/s za pomocą automatycznej strzykawki. Wymagana jest rozdzielczość czasowa badania dynamicznego ≤ 120 s. Czułość metody w wykrywaniu inwazyjnego raka piersi wynosi ponad 98%, a swoistość 90–95%. Ograniczeniu liczby wyników nieprawdziwie dodatnich służy analiza cech morfologicznych i charakteru wzmocnienia kontrastowego oraz wykonywanie badania między 6. a 13. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą lub co najmniej 4 tygodnie po odstawieniu HTZ. Wskazania do wykonywania MR w raku piersi przedstawiono w tabeli 12. Biopsja zmian widocznych tylko w badaniu MR musi być przeprowadzona pod kontrolą tej metody.

Coraz częściej wykonuje się także obrazowanie dyfuzji metodą MR (DWI, *diffusion weighted imaging*). Sekwencja ta trwa 3–5 minut, nie wymaga podawania środka kontrastowego oraz znacznie ułatwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych.

Tabela 12. Wskazania do wykonywania MR u chorych na raka piersi (wg EUSOMA, z modyfikacjami)

<p>1. Przed leczeniem operacyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> — inwazyjny rak zrazikowy (wykonywanie MR u wszystkich kobiet przed leczeniem oszczędzającym nie jest zalecane); — różna wielkość guza w ocenie MMG i USG > 1 cm u chorej < 60. rż. (jeżeli ma to wpływ na decyzje terapeutyczne); — rozpoznanie <i>carcinoma occultum</i>, czyli obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych bez wykrycia guza w piersi w badaniu klinicznym, MMG i USG.
<p>2. Badania przesiewowe kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> — mutacja genów <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>TP53</i>; — obciążenie 50-procentowym ryzykiem mutacji <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>TP53</i> (mutacja u matki lub siostry); — wysokie (> 20%) ryzyko zachorowania na raka piersi związane z wywiadem rodzinnym; — wcześniejsza RTH na obszar klatki piersiowej w wieku < 30. rż., np. z powodu chłoniaka Hodgkina.
<p>3. Ocena odpowiedzi na przedoperacyjną CTH w przypadku dużego, potencjalnie operacyjnego raka.</p>
<p>4. Po leczeniu oszczędzającym z powodu raka piersi, jeżeli wyniki badań klasycznych są niejednoznaczne, a nie można wykonać biopsji lub wynik biopsji jest niejednoznaczny.</p>
<p>5. Po zabiegach operacyjnych powiększenia/rekonstrukcji piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> — w przypadku podejrzenia pęknięcia implantu po zabiegach estetycznych badanie MR bez wzmocnienia kontrastowego; — po rekonstrukcji piersi z powodów onkologicznych: w przypadku klinicznego podejrzenia wznowy, jeżeli wyniki konwencjonalnych badań są ujemne lub niejednoznaczne.
<p>6. Zapalny rak piersi: jeżeli po leczeniu prawdopodobnego zapalenia piersi pozostają wątpliwości, czy nie jest to rak zapalny.</p>

MR — magnetyczny rezonans; MMG — mammografia; USG — ultrasonografia; RTH — radioterapia; CTH — chemioterapia

Pozytonowa emisyjna tomografia (PET)

- Wskazania do badania 18FDG PET w raku piersi są ograniczone. Badanie 18FDG PET:
- nie jest przydatne w ocenie zaawansowania pierwotnego ogniska raka piersi i w wykrywaniu obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych;
 - w niektórych przypadkach ułatwia ocenę odpowiedzi na wstępną chemioterapię (CTH);
 - może być wykorzystywane w rozpoznawaniu nawrotu po radykalnym leczeniu, kiedy wyniki innych badań obrazowych są niejednoznaczne, a wynik badania może zmienić strategię leczenia;
 - może ujawnić bezobjawowe ogniska przerzutów w odległych narządach (wskazanie względne — na ogół niecelowe jest aktywne poszukiwanie bezobjawowych przerzutów).

Badanie mikroskopowe

Badanie mikroskopowe jest najistotniejszym elementem w diagnostyce nowotworów piersi, ponieważ jako jedyne pozwala na ich rozpoznanie (a nie tylko wykrycie, jak w przypadku technik obrazowych). Dokładna ocena histopatologiczna preparatu jest uzależniona od dobrej współpracy patologa i klinicysty. Rolą klinicysty jest udzielenie patologowi w pisemnej formie wszystkich istotnych informacji dotyczących zarówno chorej, jak i zmiany w piersi. Powinny one obejmować:

- najważniejsze dane z wywiadu;
- wyniki poprzednich biopsji;

- informacje dotyczące wcześniejszego leczenia (RTH, leczenie systemowe);
- najważniejsze informacje z badania klinicznego i MMG;
- informacje o stanie klinicznym węzłów chłonnych;
- ewentualnie informacja o obecności ciąży.

Mikroskopowe rozpoznanie raka jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania mikroskopowego powinien być uzyskany przed podjęciem pierwotnego leczenia, najlepiej przy użyciu biopsji gruboigłowej lub mammotomicznej, a jedynie jeśli to jest niemożliwe — aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej. U chorych z „dużymi” guzami operacyjnymi lub w stadium miejscowego zaawansowania, u których planuje się wstępne leczenie systemowe, należy wykonać biopsję gruboigłową, mammotomiczną lub otwartą. Uzyskanie materiału tkankowego pozwala na dokładniejszą ocenę stanu ER i PgR i HER2, co w przypadku systemowego leczenia ma szczególnie istotne znaczenie.

Biopsję bez użycia badań obrazowych można wykonać wyłącznie w przypadku zmian jednoznacznych i łatwo dostępnych palpacyjnie; we wszystkich pozostałych sytuacjach konieczne jest wykonanie biopsji pod kontrolą MMG lub USG. Dodatkowo zaleca się oznaczenie podejrzaną zmiany metalową kotwiczka (harpunem) albo radioznacznikiem, co umożliwi jej śródoperacyjną lokalizację. Oznaczoną w ten sposób zmianę należy po wycięciu poddać badaniu MMG. W przypadku skupisk mikrozwapnień biopsję (gruboigłową lub mammotomiczną) należy wykonać pod kontrolą MMG. Jeśli mikrozwapnienia budzą duże podejrzenie raka, najlepszą metodą jest wycięcie podejrzanego obszaru w całości.

Tak zwany „niediagnostyczny” wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do jej powtórzonego wykonania. Ciąża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji (konieczne jest poinformowanie o tych faktach patologa). Usunięcie guza bez wcześniejszego mikroskopowego rozpoznania raka jest dopuszczalne tylko wówczas, kiedy nie ma możliwości wykonania biopsji lub zachodzą sprzeczności między jej wynikiem i obrazem klinicznym. W tej sytuacji w każdym wypadku konieczne jest przeprowadzenie śródoperacyjnego badania histopatologicznego. W przypadku pierwotnego leczenia chirurgicznego ostateczne rozpoznanie mikroskopowe (w tym określenie typu i stopnia złośliwości histologicznej) powinno zawierać klasyfikację pTNM ustaloną na podstawie badania całego usuniętego materiału. Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało leczenie indukcyjne, w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę y (yTNM).

Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM z 2009 roku (tab. 9, 10).

Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;

- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (EIC, *extensive intraductal component*).

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na CTH i lepszym rokowaniem.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* (w dalszej części rozdziału oznaczane jako cecha HER2+) stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anti-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okolicyzowanych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie wielu molekularnych czynników — najbardziej obiecująca jest wartość rokownicza i predykcyjna tak zwanych profili molekularnych, oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie dotyczących celowości zastosowania CTH oprócz HTH u chorych na hormonozależne raki). Niektóre testy (np. Oncotype DX i MammaPrint) są już dostępne w Stanach Zjednoczonych i w Europie, ale ich wartość nie została jeszcze ostatecznie zweryfikowana w dużych prospektywnych badaniach klinicznych.

Leczenie

Zasady ogólne

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Specjalistów Raka Piersi (EUSOMA) kompleksowa opieka nad chorymi na raka piersi powinna się odbywać w ramach specjalistycznych jednostek zajmujących się rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi. Najlepszym rozwiązaniem są wielospecjalistyczne zespoły (tzw. *breast cancer units*), w których leczy się rocznie przynajmniej 150 chorych na raka piersi. Do czasu utworzenia takich jednostek w Polsce konieczne jest skoncentrowanie leczenia raka piersi w instytucjach o dużym doświadczeniu, dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów (specjalista chirurgii onkologicznej i chirurgii plastycznej, radioterapeuta, onkolog kliniczny, radiolog, patolog, rehabilitant, psychoonkolog).

Ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w przypadkach przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) i inwazyjnego raka piersi o wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z RTH i/lub leczeniem systemowym. W przypadkach dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie jest poprzedzone leczeniem systemowym (CTH i/lub HTH, u chorych z cechą HER2+ skojarzone z leczeniem przeciwciałem monoklonalnym trastuzumabem), w chorobie uogólnionej natomiast stosuje się przede wszystkim leczenie systemowe.

Wybór metod leczenia miejscowego lub systemowego w odpowiednich stopniach zaawansowania opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej. Uwzględnia się między in-

nymi typ histologiczny i stopień złośliwości raka, ekspresję ER/PgR i stan HER2, zaawansowanie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecność, lokalizację i objętość przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związane z nowotworem, obecność objawów stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia, czas od leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu, rodzaj dotychczas stosowanego leczenia i odpowiedź na nie, stan menopauzalny i wiek chorej, stan sprawności, przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie, a także opinie i preferencje chorych.

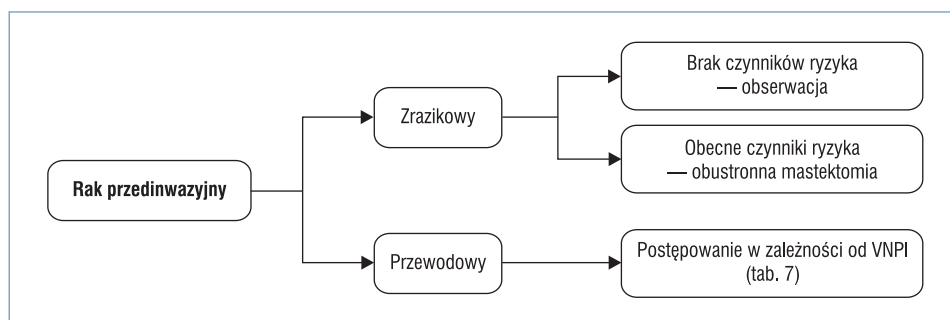
Decyzje dotyczące strategii radykalnego leczenia powinny być podejmowane przed jego rozpoczęciem, przez zespoły interdyscyplinarne złożone z chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, a w miarę możliwości również radiologa i patologa specjalizujących się w nowotworach piersi. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinno się podejmować przy świadomym udziale chorych, po przekazaniu im pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości leczniczych.

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Postępowanie terapeutyczne ma na celu uzyskanie miejscowego wyleczenia (DCIS) oraz zapobieganie wystąpieniu raka inwazyjnego (DCIS i LCIS). Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od histologicznego typu raka (ryc. 3). W przypadku wykrycia w trakcie procesu diagnostyczno-terapeutycznego inwazyjnego komponentu postępowanie powinno być takie jak w naciekającym raku.

Rak zrazikowy *in situ* (LCIS)

W przypadku rozpoznania LCIS zaleca się jedynie obserwację obejmującą badanie kliniczne co 6–12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy, a także wykonywanie MMG co 12 miesięcy. U chorych z rozpoznaniem LCIS obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, na przykład nosicielstwem mutacji *BRCA1/2* lub obciążającym wywiadem rodzinnym raka piersi (np. rak piersi przed 40. rż.), należy rozważyć wykonanie obustronnej profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi. Przypadkowe wykrycie LCIS towarzyszącego usuniętym zmianom łagodnym jest wskazaniem do wykonania obustronnej MMG, o ile nie zrobiono tego wcześniej. Jeśli LCIS rozpoznano na podstawie biopsji gruboigłowej, należy rozważyć usunięcie w całości zmiany poddanej biopsji gruboigłowej w celu wykluczenia DCIS lub naciekającego raka w pobliżu LCIS.



Rycina 3. Strategia leczenia przedinwazyjnych raków piersi

Rak przewodowy *in situ* (DCIS)

Pierwotne leczenie DCIS polega na usunięciu zmiany widocznej w MMG lub wyczuwalnego palpacyjnie guza. Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek oprócz DCIS zostaną wykryte ogniska naciekającego raka (w tym mikroinwazji w obrębie DCIS), leczenie prowadzi się zgodnie z zasadami dla naciekającego raka piersi.

Jeżeli w usuniętych tkankach rozpoznano wyłącznie DCIS, najważniejszym kryterium wyboru sposobu leczenia jest tak zwany indeks Van Nuys (VNPI, *Van Nuys Prognostic Index*), w którym bierze się pod uwagę wielkość guza, szerokość marginesów wycięcia, stopień złośliwości komórek raka, obecność martwicy oraz wiek chorej (tab. 7).

Suma punktów w skali VNPI 4–10 pozwala na przeprowadzenie doszczętnego wycięcia miejscowego DCIS z uzupełniającą RTH, najczęściej w dawce 50 Gy w 25 frakcjach (uzupełniająca RTH w DCIS zmniejsza o połowę ryzyko wznowy). Jeśli u chorych poddanych oszczędzającemu leczeniu doszczętność wycięcia jest wątpliwa, należy wykonać MMG usuniętej zmiany (*specimen mammography*). Suma punktów VNPI powyżej 10 lub istnienie innych przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego pierś jest wskazaniem do wykonania prostej amputacji z biopsją węzła wartowniczego.

Amputację prostą należy również wykonać u chorych, u których:

- nie uzyskano zgody na oszczędzające leczenie;
- zmiany są rozległe (DCIS wielośrodkowo lub jednośrodkowo z objęciem więcej niż jednego kwadrantu piersi);
- istnieją przeciwwskazania do pooperacyjnej RTH;
- wielkość zmian nowotworowych w stosunku do wielkości piersi nie pozwala na uzyskanie zadowalającego estetycznego efektu po oszczędzającym leczeniu.

Wykonanie biopsji węzła wartowniczego należy rozważyć u chorych na DCIS o dużej średnicy, u których planuje się przeprowadzenie amputacji bez usunięcia pachowych węzłów chłonnych, oraz w przypadku guzów zlokalizowanych w ogonie Spence'a. Dodatkowo można rozważyć wykonanie biopsji węzła wartowniczego w sytuacji, kiedy guz jest wyczuwalny klinicznie lub w MMG średnica zmian przekracza 4 cm. U takich chorych, ze względu na rozległość zmian, istnieje zwiększone ryzyko przeoczenia w badaniu histopatologicznym ognisk mikroinwazji lub naciekania w obrębie DCIS.

Nie ma zgodności co do optymalnej szerokości marginesów wycięcia DCIS. Margines chirurgiczny mniejszy niż 3 mm wydaje się niewystarczający i należy wówczas rozważyć poszerzenie zakresu wycięcia (z wyjątkiem marginesu od strony powięzi piersiowej lub od strony skóry).

U chorych z cechą ER/PgR+ poddanych oszczędzającemu leczeniu należy rozważyć zastosowanie tamoksyfenu przez 5 lat, ponieważ takie postępowanie zmniejsza ryzyko wznowy w operowanej piersi oraz rozwoju raka w przeciwległej piersi. W DCIS nie stosuje się inhibitorów aromatazy.

Leczenie raków naciekających (stopień I, IIA i IIB)

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne chorych na raka piersi obejmuje zabieg w obrębie piersi oraz regionalnych węzłów chłonnych. Zabieg operacyjny powinien mieć doszczętny charakter oraz dostarczyć możliwie najwięcej informacji na temat miejscowo-regionalnego stopnia zaawansowania raka piersi. W odniesieniu do piersi leczenie polega na usunięciu części (zabieg

oszczędzający) lub całej piersi (amputacja), natomiast w obrębie regionalnych węzłów chłonnych wykonuje się wycięcie całej grupy węzłów chłonnych (limfadenektomia pachowa) bądź usunięcie tylko jednego lub kilku węzłów wartowniczych.

Wybór metody chirurgicznego leczenia piersi i regionalnych węzłów chłonnych opiera się na analizie wielu czynników kliniczno-patologicznych. Wybór ten należy zawsze omówić z chorą. W leczeniu z intencją wyleczenia dopuszczalne jest wykonanie jednego spośród następujących zabiegów:

- amputacja piersi i limfadenektomia pachowa;
- amputacja piersi i biopsja węzła wartowniczego;
- zabieg oszczędzający i limfadenektomia pachowa;
- zabieg oszczędzający i biopsja węzła wartowniczego.

Ogólne zasady pierwotnego leczenia chirurgicznego raka piersi przedstawiono na rycinie 4.

Leczenie oszczędzające

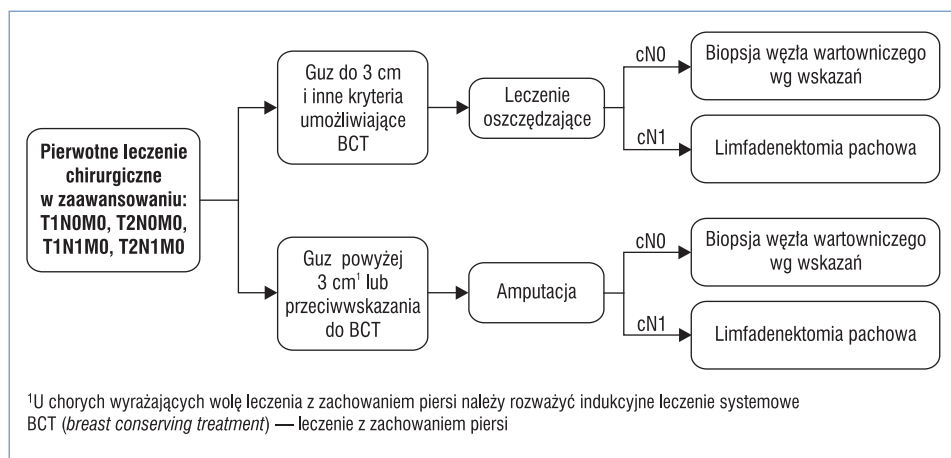
Leczenie oszczędzające należy zaproponować każdej chorej, u której nie ma do niego przeciwwskazań (tab. 13). Tego typu leczenie obejmuje zabieg oszczędzający pierś, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz pooperacyjną RTH.

Prowadzenie oszczędzającego leczenia jest możliwe jedynie w ośrodkach, które dysponują możliwością pełnej współpracy chirurga, radioterapeuty, radiologa i patologa. Jeśli chora spełnia kryteria leczenia oszczędzającego i wyraża taką wolę, a ośrodek nie dysponuje możliwością jego przeprowadzenia, należy ją skierować do innego ośrodka, w którym będzie ono możliwe.

Stosuje się następujące formy oszczędzającego chirurgicznego leczenia raka piersi:

- szerokie wycięcie guza;
- kwadrantektomia;
- stożkowe wycięcie kompleksu otoczka–brodawka.

Najczęściej wykonywanym zabiegiem oszczędzającym pierś jest szerokie wycięcie guza (obecnie rzadziej kwadrantektomia). Po usunięciu guza pierwotnego — w czasie tego samego zabiegu operacyjnego — można wykonać rekonstrukcję piersi w celu uzyskania dobrego



Rycina 4. Strategia chirurgicznego leczenia wczesnego raka piersi

Tabela 13. Wskazania i przeciwwskazania do oszczędzającego leczenia raka piersi

Wskazania do leczenia oszczędzającego	Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego
<p>Zgoda chorej</p> <p>Stopień zaawansowania T1N0M0 lub T1N1M0 oraz T2N0M0 lub T2N1M0, jeśli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm¹ [wymiar guza określa się na podstawie przedoperacyjnego badania obrazowego (MMG lub USG)]</p> <p>Możliwość uzyskania doszczętności wycięcia guza pierwotnego</p> <p>Możliwość uzyskania dobrego estetycznego efektu</p> <p>Brak przeciwwskazań</p>	<p>Wiek poniżej 35 lat²</p> <p>Nosicielstwo mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>²</p> <p>Rak wieloogniskowy (obejmujący na ogół jeden kwadrant) i wielośrodkowy (obejmujący więcej niż jeden kwadrant)</p> <p>Przebyta wcześniej RTH piersi</p> <p>Rozległe mikrozwapnienia widoczne w MMG²</p> <p>Kolagenozy</p> <p>Guz zlokalizowany w pobliżu brodawki²</p> <p>Stwierdzenie w marginesie poszerzonego wycięcia guza ognisk raka naciekającego lub przedinwazyjnego</p>

¹Możliwość oszczędzającego leczenia w przypadku guzów > 3 cm przedstawiono w podrozdziale *Leczenie chirurgiczne*; ²względne przeciwwskazanie

MMG — mammografia; USG — ultrasonografia; RTH — radioterapia

efektu estetycznego (chirurgia onkoplastyczna). Możliwe jest również wykonanie jednoczasowego zabiegu plastycznego drugiej piersi w celu uzyskania symetrii kształtu obu piersi lub poprawienia estetycznego efektu.

W przypadku zabrodawkowego położenia guza pierwotnego (szczególnie w chorobie Pageta brodawki sutkowej ze współtowarzyszającym rakiem piersi) można wykonać zabieg oszczędzający polegający na stożkowym wycięciu centralnej części piersi, czyli kompleksu otoczka-brodawka oraz tkanki zabrodawkowej. Zabieg polega na usunięciu w jednym bloku tkankowym brodawki sutkowej wraz z otoczką oraz wyczuwalnego guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 1 cm makroskopowo niezmiennych tkanek.

Inne aspekty oszczędzającego leczenia

Ciąża

Ciąża nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego. U części ciężarnych chorych na raka piersi można wykonywać zabieg oszczędzający pierś z odroczeniem do zakończenia ciąży (na ogół o kilka tygodni) pooperacyjnej RTH (stosowanie RTH w ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane).

Typ histologiczny

Sposób chirurgicznego leczenia nie zależy od typu histologicznego inwazyjnego raka (np. rozpoznanie naciekającego raka zrazikowego nie jest przeciwwskazaniem do leczenia oszczędzającego).

Mutacje genów *BRCA1* lub *BRCA2* u młodych kobiet

Występowanie potwierdzonego nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* u kobiet przed menopauzą, a szczególnie u kobiet w wieku 35 lat lub młodszych, uważa się za względne przeciwwskazanie do oszczędzającego leczenia. Ryzyko rozwoju nowego raka w obrębie piersi poddanej oszczędzającemu leczeniu lub zachorowania na raka drugiej piersi jest

u młodych kobiet znacznie podwyższone, choć samo ryzyko nawrotu miejscowego nie różni się od obserwowanego w populacji bez genetycznego obciążenia — należy raczej wykonać amputację piersi, w której rozwinął się rak, oraz rozważyć profilaktyczną amputację drugiej piersi.

Największy wymiar pierwotnego guza przekraczający 3 cm

W przypadku pierwotnego guza o średnicy powyżej 3 cm leczenie oszczędzające jest możliwe u kobiet z dużymi piersiami, u których zabieg ten nie spowoduje defektu estetycznego, a także po indukcyjnym leczeniu systemowym, pod warunkiem że:

- chora jest leczona w specjalistycznym ośrodku o dużym doświadczeniu w leczeniu raka piersi;
- pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano potwierdzoną w badaniach obrazowych remisję nowotworu (największy wymiar guza po leczeniu systemowym nie może przekraczać 3 cm; brak remisji guza oznacza konieczność amputacji piersi);
- położenie guza pierwotnego oznaczono przy użyciu tatuażu skóry lub wszczepienia metalowego znacznika przed rozpoczęciem leczenia systemowego, przy czym oznaczenie wykonuje się w takim samym ułożeniu chorej, w jakim będzie wykonywany zabieg operacyjny.

Techniczne aspekty zabiegu oszczędzającego piersi

Szerokie wycięcie guza (WLE, *wide local excision*) polega na jego usunięciu, optymalnie z marginesem 1 cm makroskopowo zdrowych tkanek wokół wyczuwalnej palpacyjnie zmiany. Badanie palpacyjne łoży po usuniętym guzie nie powinno wykazywać nieprawidłowości. Jeśli od strony mięśnia nie można uzyskać marginesu 1 cm, należy usunąć powięź.

Kwadrantektomia polega na usunięciu guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 2 cm makroskopowo zdrowych tkanek. Od strony mięśnia margines może być węższy, ale nie mniejszy niż 1 cm (jeśli jest mniejszy, konieczne jest usunięcie powięzi). Kwadrantektomia nie musi oznaczać usunięcia 1/4 piersi. Obejmuje ona usunięcie układu przewodów wyprowadzających, znajdujących się między guzem pierwotnym a brodawką sutkową. W przypadku obwodowego położenia guza pierwotnego nie usuwa się tkanek między brodawką sutkową i guzem.

Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętego guza pierwotnego stwierdza się komórki nowotworowe w wybarwionej atramentem powierzchni wyciętej zmiany, należy poszerzyć zakres wycięcia lub wykonać amputację piersi. Decyzja o dalszym postępowaniu powinna być podjęta przez wielodyscyplinarny zespół oraz przedyskutowana z chorą.

Warunkiem poszerzenia marginesu wycięcia guza jest dokładne oznakowanie przez chirurga szwami lub kolorowymi znacznikami biegunów usuniętych tkanek piersi podczas pierwotnego zabiegu (przynajmniej 2 — od strony brodawki sutkowej oraz od strony dna/mięśni piersiowych), co umożliwi dokładne wskazanie strony z niedostatecznym marginesem oraz określenie tkanek, które należy wyciąć w celu poszerzenia marginesu. Preparat musi zostać oznakowany śródoperacyjnie.

U chorych poddawanych zabiegowi oszczędzającemu pierś bardzo pomocne jest oznaczenie metalowymi znacznikami granic łoży po usuniętym guzie pierwotnym, co pozwala precyzyjnie zaplanować pooperacyjną RTH.

Amputacja piersi

Amputację wykonuje się u wszystkich chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania I, IIA i IIB, które ze względów medycznych nie kwalifikują się do leczenia oszczędzającego lub nie wyrażają na nie zgody. Zabieg polega na usunięciu całej piersi wraz ze skórą pokrywającą gruczoł (nie dotyczy to tylko amputacji podskórnej). Możliwe jest wykonanie amputacji:

- prostej;
- podskórnej;
- zmodyfikowanej — radykalnej — według metody Maddena;
- radykalnej według metody Halsteda.

Amputację prostą wykonuje się u chorych, które nie kwalifikują się do radykalnej amputacji ze względu na miejscowe zaawansowanie raka. Taki paliatywny zabieg — tzw. amputacja toaletowa — przeprowadza się najczęściej w celu usunięcia krwawiącego lub owrzodzonego pierwotnego guza.

Amputację podskórną wykonuje się (jako przygotowanie do operacji odtwórczej) w przypadku:

- rozległych zmian o typie *mastopathia fibrocystica* przebiegających z dużymi dolegliwościami bólowymi, niereagującymi na leczenie zachowawcze;
- obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie *hyperplasia lobularis s. ductalis atypica*, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka;
- nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* (amputacja podskórna o charakterze profilaktycznym w celu zapobiegania wystąpieniu nowotworu piersi);
- wybranych chorych na raka piersi, u których planuje się rekonstrukcję piersi (usunięcie gruczołu i ew. kompleksu otoczka–brodawka).

Wskazaniem do zmodyfikowanej radykalnej amputacji piersi według metody Maddena jest nowotwór w I lub II stopniu zaawansowania, który nie kwalifikuje się do oszczędzającego leczenia, lub niezyskanie zgody na takie leczenie. Często stosowaną wcześniej zmodyfikowaną radykalną amputację piersi według metody Pateya obecnie wykonuje się bardzo rzadko (wskazaniem jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych drogi Rottera z naciekaniami na mięsień piersiowy mniejszy).

Jedynym wskazaniem do radykalnej amputacji piersi według metody Halsteda (obecnie bardzo rzadko wykonywanej) jest nowotworowe naciekanie mięśnia piersiowego większego, który należy usuwać nawet w przypadku zmniejszenia guza i uzyskania jego ruchomości po wstępnym CTH lub HTH.

Zabiegi operacyjne w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego jest standardową procedurą diagnostyczną u chorych na raka piersi, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów pachowe węzły chłonne (cecha N0). Procedura ta pozwala na wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Jeśli w węzle wartowniczym nie stwierdza się przerzutów, można bezpiecznie odstąpić od limfadenektomii pachowej. Stwierdzenie przerzutów w węzle wartowniczym (z wyjątkiem obecności w węzle pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) jest na ogół wskazaniem do limfadenektomii pachowej. Ostatnio przeprowadzone badanie kliniczne (ACOSOG Z0011) wskazuje na możliwość odstąpienia od limfadenektomii w przypadku zajęcia przerzutami 1–2 węzłów wartowniczych u chorych z kliniczną cechą N0, poddanych zabiegowi oszczędzającemu i uzupełniającej RTH z pól tangencjalnych obejmujących całą

piers. Decyzję taką można podjąć jedynie w ośrodkach o dużym doświadczeniu w leczeniu raka piersi, na podstawie wspólnej decyzji specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii. Wykonanie limfadenektomii pachowej jest konieczne, jeżeli chirurgowi w trakcie operacji nie udaje się zidentyfikować węzła wartowniczego i pobrać go do badania.

Biopsję węzła wartowniczego można wykonywać jedynie w ramach ścisłej współpracy specjalisty medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Warunkiem koniecznym do podejmowania decyzji terapeutycznych na podstawie wyniku biopsji węzła wartowniczego jest odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu takich zabiegów (obecnie uważa się, że w ośrodkach referencyjnych powinno to być przynajmniej 30 udanych biopsji). Każdą chorą na raka piersi, która spełnia warunki kwalifikacji do biopsji węzła wartowniczego, należy poinformować o takiej możliwości. Jeżeli ośrodek leczący nie dysponuje możliwościami wykonania biopsji węzła wartowniczego (brak zespołu, brak odpowiedniego zaplecza technicznego, brak doświadczenia), należy chorą skierować do ośrodka, w którym takie zabiegi są przeprowadzane.

Limfadenektomia pachowa

Limfadenektomia pachowa wiąże się z ryzykiem nieodwracalnych powikłań czynnościowych i powinna być wykonywana jedynie w przypadku znalezienia przerzutów w węzłach chłonnych oraz u chorych z przeciwwskazaniami do biopsji węzła wartowniczego. W takiej sytuacji należy wykonać usunięcie pachowych węzłów chłonnych I i II piętra. Usunięcie węzłów chłonnych III piętra jest wskazane jedynie w przypadku klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych I lub II piętra pachy.

Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

Chirurgiczne leczenie odtwórcze (rekonstrukcyjne) jest nieodłączną częścią nowoczesnego postępowania w raku piersi i każdą chorą należy poinformować o takiej możliwości. Zabiegi rekonstrukcyjne dotyczą chorych poddanych amputacji piersi, ale także zabiegom oszczędzającym, jeśli efekt estetyczny jest niezadowolający. Wykonanie rekonstrukcji piersi nie utrudnia w zasadniczy sposób możliwości oceny miejscowego stanu w ramach badań kontrolnych po leczeniu.

Rekonstrukcję można wykonać w trybie natychmiastowym lub odroczonym. Natychmiastowa rekonstrukcja jest możliwa u chorych na raka piersi, pod warunkiem że:

- chora poddana amputacji wyraża silną wolę wykonania rekonstrukcji piersi;
- wyjściowy stopień zaawansowania raka piersi nie jest wyższy niż T2N0M0 (przeciwwskazanie względne);
- nie przewiduje się zastosowania pooperacyjnej RTH (przeciwwskazanie względne).

Odroczoną rekonstrukcję wykonuje się po upływie przynajmniej 6 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia (RTH i/lub CTH; uwaga ta nie dotyczy HTH). Zabieg można wykonać wcześniej u chorych, u których nie stosuje się pooperacyjnej RTH lub CTH.

Rekonstrukcja odroczonej może być wykonana, jeżeli chora wykazuje silną wolę rekonstrukcji piersi i równocześnie nie stwierdza się cech nawrotu nowotworu oraz nie ma ogólnych przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego. Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do rekonstrukcji piersi.

Pooperacyjna radioterapia

Pooperacyjna RTH stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu, ponieważ kilkakrotnie zmniejsza ona ryzyko wystąpienia wznowy. W tej grupie podaje się na całą pierś dawkę 50 Gy (25 frakcji po 2 Gy w ciągu 5 tygodni) lub (obecnie preferowana metoda) 40 Gy w 15 frakcjach. Zalecane są fotony o energii 4–6 MeV. W większości przypadków na łożę po wyciętym guzie z marginesem 1–2 cm należy podać dodatkową dawkę (*boost*) 10–15 Gy (wiązka elektronowa, fotonowa lub brachyterapia). Obecnie coraz częściej stosuje się napromienianie piersi metodą modulacji intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiotherapy*) z jednoczesnym dodatkiem na łożę guza (SIB, *simultaneous integrated boost*). W wybranych sytuacjach (np. mały guz ER+ bez zajęcia węzłów chłonnych u chorej w starszym wieku) można rozważyć RTH obejmującą wyłącznie łożę po usuniętym guzie (*partial breast irradiation*).

Jeśli u chorych leczonych z zachowaniem piersi istnieją wskazania do uzupełniającej CTH, na ogół poprzedza ona RTH. U chorych po amputacji piersi ze wskazaniami do uzupełniającej RTH należy ją przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CTH. Uzupełniająca HTH i leczenie trastuzumabem można stosować równocześnie z RTH. Radioterapia jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży.

Wskazania do uzupełniającej RTH po amputacji piersi obejmują obecność przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych oraz obecność „dodatnich” (< 1 mm) marginesów chirurgicznych. Rola uzupełniającej RTH u chorych z guzem o średnicy powyżej 5 cm i cechą N0 jest dyskusyjna. Napromienianie jest natomiast konieczne u chorych z cechą T3 i obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz u wszystkich chorych z cechą T4. Wskazania do uzupełniającej RTH po amputacji piersi w przypadku zajęcia przerzutami 1–3 pachowych węzłów chłonnych nie są ostatecznie ustalone, jednak RTH należy rozważyć u chorych ze współistnieniem innych czynników ryzyka (młody wiek, cecha ER– lub G3, zatory z komórek nowotworowych w naczyniach).

Napromieniany obszar powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych — także przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej. Wartość RTH węzłów zamostkowych nie jest jednoznacznie ustalona — można ją rozważyć u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych. Celowość napromieniania dołu pachowego jest kontrowersyjna, ponieważ prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu w okolicy pachowej jest niewielkie, a ryzyko obrzęku kończyny górnej po skojarzeniu leczenia operacyjnego i RTH — względnie wysokie. Obecnie coraz częściej odstępuje się od rutynowego napromieniania okolicy pachowej, z wyjątkiem przypadków z wysokim ryzykiem nawrotu w tej okolicy (np. masywne przejście nacieku przez torebkę węzła, zajęcie ponad połowy usuniętych węzłów chłonnych).

Wskazane jest trójwymiarowe planowanie leczenia na podstawie obrazów KT wykonanej w pozycji terapeutycznej.

Pooperacyjna RTH obejmuje:

- okolicę ściany klatki piersiowej — 50 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie przy użyciu elektronów o odpowiedniej energii (zwykle 6–9 MeV) lub fotonów o energii 4–6 MV (technika pól tangencjalnych). U wybranych chorych (starszy wiek, bez przedoperacyjnej CTH, bez konieczności napromieniania obszarów węzłowych, dobry rozkład dawki) możliwe jest napromienianie większą dawką frakcyjną, np. 42,5 Gy/16 frakcji lub 40 Gy/15 frakcji. Przy planowaniu leczenia należy ograniczyć dawkę RTH, którą otrzymuje serce;

— pola węzłowe — dawka całkowita 50 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie przy użyciu fotonów o energii 4–6 MV (w odniesieniu do węzłów zamostkowych konieczne jest planowanie trójwymiarowe; zwykle stosuje się napromienianie mieszaną wiązką składającą się z fotonów o energii 4–6 MV i elektronów o odpowiedniej energii).

Wskazania do napromieniania okolic węzłowych u osób poddanych leczeniu oszczędzającemu są takie same jak u chorych po amputacji piersi.

Uzupełniające leczenie systemowe

Zasady ogólne

Decyzja o zastosowaniu systemowego leczenia uzupełniającego powinna się opierać na ocenie prawdopodobieństwa korzyści związanych z poszczególnymi metodami terapii i indywidualnego ryzyka nawrotu (określonego na podstawie znanych czynników rokowniczych). Konieczne jest także uwzględnienie przewidywanych niepożądanych działań systemowego leczenia, stanu sprawności, współistniejących chorób i preferencji chorych. Uzupełniające leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 3 miesięcy od zabiegu operacyjnego, przy czym zalecane jest jego podjęcie w ciągu 2–4 tygodni.

Według zaleceń konferencji z St. Gallen z 2013 roku decyzja o zastosowaniu pooperacyjnego leczenia systemowego i jego rodzaju zależy od biologicznego podtypu określonego na podstawie oznaczeń IHC (tab. 11). Szczegóły leczenia dla każdego z podtypów przedstawiono w tabeli 14.

Jeśli w guzie stwierdza się ekspresję receptorów steroidowych, bez cechy HER2+, uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HTH, a wskazania do dodatkowego zastosowania CTH określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (tab. 15).

Tabela 14. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HTH	CTH w nielicznych przypadkach masywnego zajęcia węzłów lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER2–	HTH ± CTH (większość chorych)	Zastosowanie CTH i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2+	CTH + trastuzumab + HTH	Brak danych na temat leczenia bez udziału CTH
HER2+ nie „luminalny”	CTH + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) ¹ i u chorych z pN+
Rak „potrójnie ujemny”, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CTH	
Specjalne typy histologiczne (tab. 11)		
ER+	HTH	
ER–	CTH	W przypadku N0 można nie stosować CTH w raku rdzeniastym i gruczołowo-torbielowatym

¹W Polsce refundowany od stopnia T1c (średnica > 10 mm) i u chorych z pN+
HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia

Tabela 15. Czynniki decydujące o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii (CTH) u chorych ER+ HER2– (wg zaleceń konferencji St. Gallen z 2013 roku)

Cechy kliniczno-patologiczne	Za CTH	Czynniki bez wpływu na wybór	Przeciw CTH
Ekspresja ER/PgR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Proliferacja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	≥ 4 N+	1–3 N+	N–
pT	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie niepożądanych objawów CTH
Ryzyko na podstawie profilu molekularnego	Wysokie	Pośrednie	Niskie

Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej HTH i CTH.

W ocenie wskazań do CTH dopuszczalne jest stosowanie indywidualnej oceny ryzyka nawrotu na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint). Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, kiedy przy zastosowaniu standardowych czynników rokowniczych istnieją wątpliwości dotyczące wskazań do CTH. Wartość tych metod nie została jednak dotychczas zweryfikowana w prospektywnych badaniach i nie są one w Polsce refundowane w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. Przydatnym narzędziem, pozwalającym oszacować korzyść systemowego leczenia uzupełniającego w konkretnych sytuacjach klinicznych jest także komputerowy model ryzyka nawrotu (Adjuvant! Online), dostępny pod internetowym adresem www.adjuvantonline.com.

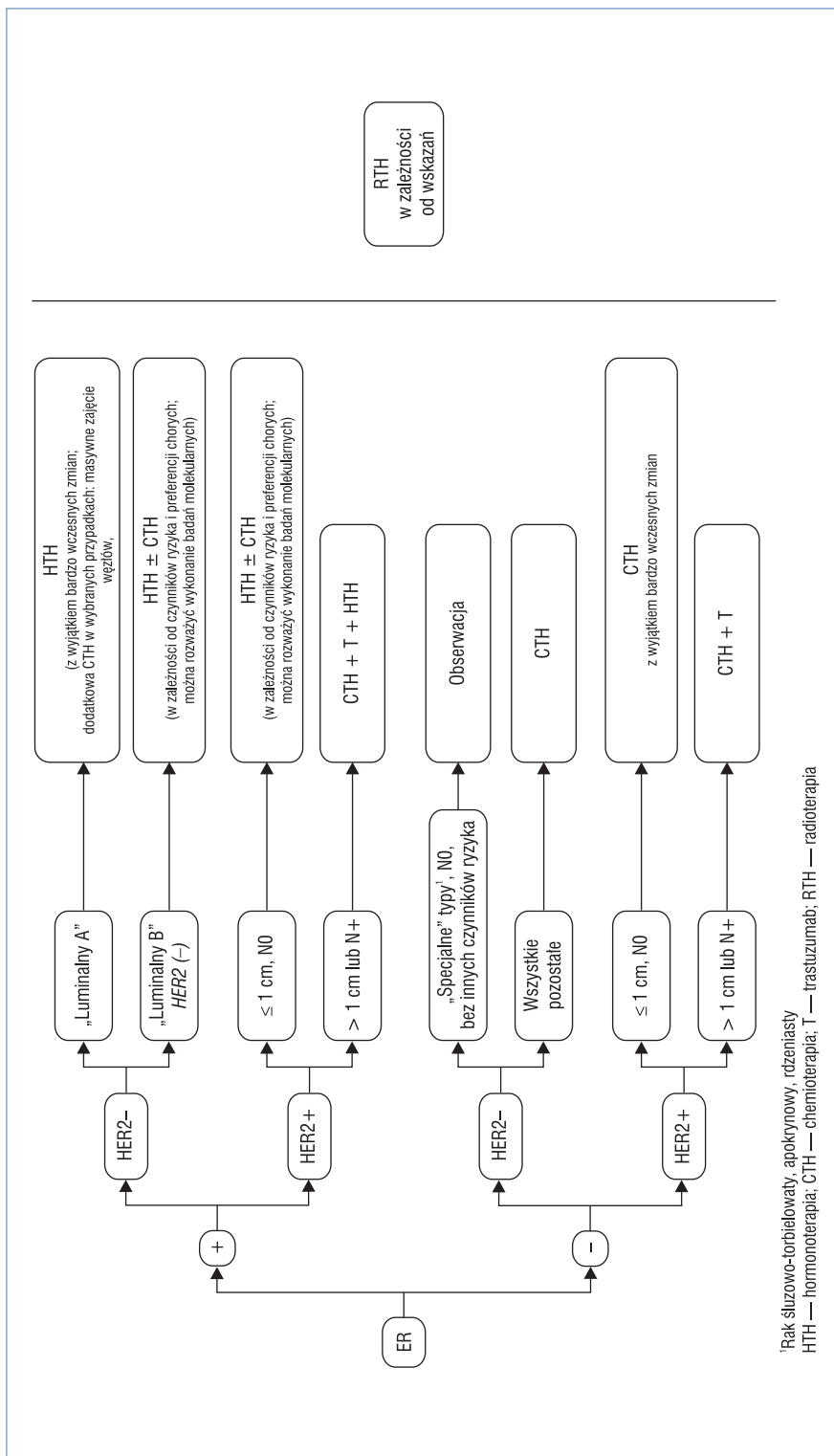
Ogólne zasady dotyczące pooperacyjnego leczenia systemowego chorych na raka piersi przedstawiono na rycinie 5.

Hormonoterapia

W pooperacyjnej HTH stosuje się kilka leków, a ich wybór zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej. U chorych przed menopauzą stosuje się przede wszystkim tamoksyfen, a po menopauzie — tamoksyfen lub inhibitory aromatazy.

Tamoksyfen

Do leczenia tamoksyfenem (dobowa dawka — 20 mg) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego. Standardowy czas leczenia tamoksyfenem wynosi 5 lat, choć wyniki przedstawionego ostatnio badania ATLAS wskazują, że korzystne może być przedłużenie tego okresu do 10 lat. Według zaleceń konferencji St. Gallen 2013 przedłużone leczenie tamoksyfenem (zarówno przed, jak i po menopauzie) wydaje się wskazane u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu (np. z przerzutami do węzłów chłonnych). Nie ma wskazań do stosowania tamoksyfenu u chorych bez ekspresji ER/PgR. Względny przeciwwskazaniem do podawania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej macicy. Zaleca się, aby chore przyjmujące ten preparat unikały równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowa-



¹Rak śluzowo-tribielowaty, apokrynowy, rdzeniasty
 HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; T — trastuzumab; RTH — radioterapia

Rycina 5. Zasady pooperacyjnego systemowego leczenia wczesnego raka piersi

nych inhibitorów enzymu CYP2D6 (szczególnie stosowanych w leczeniu „uderzeń gorąca” leków antydepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, np. fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu, fluwoksaminy i sertraliny).

Inhibitory aromatazy

Leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy — anastrozolem (dobowa dawka 1 mg), letrozolem (dobowa dawka 2,5 mg) — lub steroidowym inhibitorem — eksemestanem (dobowa dawka 25 mg) może być stosowane wyłącznie u kobiet po naturalnej menopauzie, po kastracji lub w skojarzeniu z farmakologiczną supresją czynności jajników. U chorych do 60. rż., u których menopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH, konieczna jest biochemiczna weryfikacja stanu hormonalnego. Podawanie inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu przez 5 lat, po 2–3 latach lub po 5 latach stosowania tamoksyfenu wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. Ponieważ w przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów aromatazy istnieje podwyższone ryzyko osteoporozy i złamań kości, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić wyjściową gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), a w czasie leczenia wskazane jest uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D₃ oraz regularne (co 1–2 lata) monitorowanie gęstości mineralnej kości.

U chorych po menopauzie można zastosować tamoksyfen, inhibitor aromatazy lub — sekwencyjnie — obie formy leczenia. Decyzję o wyborze leczenia hormonalnego powinno się podejmować indywidualnie, po dokładnym przedstawieniu chorej potencjalnych korzyści i możliwych działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem obu grup leków. Inhibitory aromatazy jako jedyne leczenie lub w sekwencji z tamoksyfenem są preferowane u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu (np. przerzuty do pachowych węzłów chłonnych), natomiast w pozostałych grupach obie metody można stosować wymiennie. W wyborze metody leczenia należy także uwzględnić przeciwwskazania do stosowania wymienionych grup leków (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe, rak błony śluzowej macicy, przerost błony śluzowej macicy, zaćma w odniesieniu do tamoksyfenu i osteoporoza w odniesieniu do inhibitorów aromatazy).

Ablacja lub supresja jajników

Zahamowanie hormonalnej czynności jajników można uzyskać w wyniku kastracji (abłacji) lub farmakologicznej supresji jajników przy użyciu leków z grupy analogów GnRH (*gonadotropin releasing hormone*). Do nieodwracalnej kastracji (chirurgiczne usunięcie jajników) lub odwracalnej supresji farmakologicznej (stosowanie analogu GnRH; przyjęty czas leczenia: 2 lata) kwalifikują się chore przed menopauzą, z ekspresją ER/PgR. W Polsce w leczeniu raka piersi dostępne są dwa analogi GnRH — goserelina i leuprorelina. Oba leki stosuje się w formie implantów wszczepianych podskórnie w ścianę brzucha — goserelinę co 28 dni w dawce 3,6 mg, a leuprorelinę co 3 miesiące w dawce 11,25 mg (może też być podawana domięśniowo). Toksyczność obejmuje głównie objawy wypadowe i utratę masy kostnej. W uzupełniającym leczeniu kobiet przed menopauzą nie ma wskazań do rutynowego łączenia tamoksyfenu i analogów GnRH, jak również zastępowania tamoksyfenu analogami GnRH. Analogi GnRH jako wyłączne leczenie lub w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy mogą być stosowane wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem.

Chemioterapia

Do kooperacyjnej CTH (czas leczenia — 3–6 miesięcy, liczba cykli — 4–8) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka „potrójnie ujemnego” lub z cechą HER2+ (wyjątek stanowi

Tabela 16. Schematy chemioterapii (CTH) stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi*

<p>AC DOX 60 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni</p> <p>FAC FU 500 mg/m² <i>p.o.</i> dzień 1. DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni</p> <p>FEC FU 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. EPI 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni</p> <p>FEC 100 FU 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. EPI 100 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni</p> <p>A → CMF DOX 60 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. × 4 co 21 dni, a następnie schemat CMF × 4</p> <p>AC → P DOX 60 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m² <i>m i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 4; rytm co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m² co tydzień przez 12 tygodni</p> <p>AT DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. DXL 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 6; rytm co 21 dni</p>	<p>AC → T DOX 60 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m² <i>m i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 4; rytm co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. × 4</p> <p>TAC DXL 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli 6; rytm co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)</p> <p>TC DXL 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli: 4; rytm co 21 dni</p> <p>FEC → T FU 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. EPI 100 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Liczba cykli: 3; rytm co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. × 3, rytm co 21 dni</p> <p>CMF CTX 100 mg/m² <i>p.o.</i> dzień 1.–14. MTX 40 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FU 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. Liczba cykli 6; rytm 28 dni</p> <p>DXL 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Karboplatyna AUC6 dzień 1. Schemat stosowany u chorych z dodatnim sta- nem HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastu- zumabem)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Zasady kojarzenia uzupełniającej chemioterapii z trastuzumabem przedstawiono w tekście

CTX — cyklofosfamid; DOX — dokсорubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; GCSF — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX — metotreksat; PXL — paklitaksel

podgrupa o niskim ryzyku nawrotu — tab. 14) oraz część chorych z guzami luminalnymi, tj. wykazującymi ekspresję ER i PgR, bez cechy HER2+ (w zależności od indywidualnie określonej przewidywanej wrażliwości na HTH i ryzyka nawrotu).

W praktyce klinicznej zwykle stosuje się wielolekowe schematy CTH oparte na antracyklinach, a u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu — schematy zawierające dodatkowo taksoidy (tab. 16). Taksoidy najczęściej są stosowane u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych (zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne czynniki podwyższonego ryzyka — np. cecha HER2+). W przypadku CTH z udziałem antracyklin i taksoidów zalecane jest sekwencyjne stosowanie tych leków. Schematy zawierające taksoidy bez antracyklin (docetaksel + cyklo-

fosfamid, docetaksel + karboplatyna + trastuzumab) mogą być stosowane jako alternatywa dla leczenia antracyklinami, szczególnie w przypadku przeciwwskazań dla tej grupy leków.

W praktyce klinicznej nie ma zastosowania wysokodawkowana CTH z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych szpiku lub krwi. Nie określono również ostatecznie wartości uzupełniającej CTH ze skróconymi przerwami między cyklami (tzw. *dose-dense chemotherapy*).

Trastuzumab

Skojarzenie uzupełniającej CTH z trastuzumabem u osób z cechą HER2+ zmniejsza 2-krotnie względne ryzyko nawrotu nowotworu w porównaniu z wyłączną CTH, co odpowiada zmniejszeniu odsetka niepowodzeń o około 10 punktów procentowych po 3 latach (towarzyszy temu obniżenie ryzyka zgonu po 3 latach o około 3 punkty procentowe). Zalecany czas stosowania trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu wynosi 12 miesięcy, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w terapii. Leczenie trastuzumabem jest na ogół dobrze tolerowane, jednak wiąże się z podwyższeniem ryzyka zaburzeń czynnościowych serca, a jego odległe działania niepożądane nie są nadal w pełni poznane. Nie ma dowodów, które uzasadniałyby stosowanie trastuzumabu jako jedyne leczenia lub wyłącznie w skojarzeniu z HTH (bez CTH).

Dodanie trastuzumabu do uzupełniającej CTH zaleca się u chorych z cechą HER2+. W Polsce takie leczenie jest refundowane przy średnicy inwazyjnego komponentu guza powyżej 10 mm lub w przypadku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, z wyjątkiem chorych z cechą T4 (stopień IIIB) i przerzutami do 10 lub więcej węzłów chłonnych (stopień IIIC). Uzupełniające leczenie trastuzumabem może prawdopodobnie przynieść korzyści także u chorych z guzem o średnicy powyżej 5–10 mm, szczególnie jeśli towarzyszy temu cecha ER/PgR(-). Korzyści te są jednak gorzej udokumentowane z uwagi na mniejszą liczbę takich chorych w dotychczasowych badaniach.

Trastuzumab można stosować w 2 schematach — rytm 3-tygodniowy (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie dawki 6 mg/kg) lub 1-tygodniowy (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg). W obu przypadkach leczenie trwa rok lub do momentu wystąpienia nawrotu choroby.

W przypadku stosowania schematów zawierających antracykliny leczenie trastuzumabem można rozpocząć dopiero po ich ukończeniu. Zaleca się natomiast łączenie trastuzumabu z taksoidami (np. schemat 4 × AC → paklitaksel + trastuzumab lub docetaksel + trastuzumab; 3 × FEC → 3 × docetaksel + trastuzumab; docetaksel + karboplatyna + trastuzumab — schemat TCH), ponieważ postępowanie to wydaje się skuteczniejsze niż sekwencyjne podawanie chemioterapii i trastuzumabu. Nie ma medycznych przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną RTH.

W związku z kardiotoksycznym działaniem trastuzumabu konieczny jest staranny dobór chorych do leczenia, z uwzględnieniem oceny frakcji wyrzutowej serca.

Stosowanie trastuzumabu jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50%. W trakcie leczenia należy monitorować czynność serca, powtarzając badania co 3 miesiące i po jego zakończeniu. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać podawanie trastuzumabu i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne, które u większości chorych umożliwia wznowienie stosowania leku.

Bisfosfoniary

Wyniki prospektywnych badań klinicznych, w których stosowano bisfosfoniary w skojarzeniu z innymi metodami uzupełniającego leczenia systemowego, są sprzeczne. W niektó-

rych badaniach pod wpływem kwasu zoledronowego wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu nowotworu u chorych po menopauzie lub przed menopauzą, poddanych leczeniu analogami GnRH. W grupie chorych otrzymujących kwas zoledronowy stwierdzono mniejszą utratę masy kostnej w wyniku stosowania HTH, ale powikłaniu temu można także zapobiegać odpowiednią dietą i aktywnością fizyczną. Wyniki dotychczasowych badań nie uzasadniają stosowania bisfosfonianów w uzupełniającym leczeniu chorych z prawidłową masą kostną.

Uzupełniające leczenie chorych w ciąży

W II i III trymestrze ciąży można względnie bezpiecznie stosować antracykliny i leki alkilujące, natomiast mniej jest danych na temat bezpieczeństwa taksoidów. W czasie całej ciąży nie można natomiast stosować antymetabolitów, HTH i trastuzumabu.

Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku

Niewielka liczba chorych w wieku > 70 lat uczestniczących w prospektywnych badaniach klinicznych nie pozwala ustalić jednoznacznych wytycznych w odniesieniu do uzupełniającego leczenia. U chorych z cechą ER/PgR+ zaleca się stosowanie HTH, natomiast u osób bez ekspresji ER i PgR należy rozważyć zastosowanie CTH po uwzględnieniu stanu ogólnego i „biologicznego” wieku oraz ewentualnie przebytych i współwystępujących chorób. Zaleca się podawanie, w miarę możliwości, pełnych należnych dawek chemioterapii.

Indukcyjne (neoadiuwantowe) leczenie systemowe

W przypadku dużych „operacyjnych” raków piersi, szczególnie gdy zabieg operacyjny miałby polegać na amputacji piersi, możliwe jest zastosowanie leczenia systemowego przed postępowaniem miejscowym — jako leczenie indukcyjne (neoadiuwantowe). Wykazano, że czas przeżycia chorych nie zależy od sekwencji leczenia miejscowego i systemowego, a przedoperacyjna CTH lub HTH zwiększa możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego. U kobiet po menopauzie ogólne zasady doboru indukcyjnego leczenia (CTH lub HTH) są identyczne, jak w przypadku leczenia uzupełniającego. U chorych przed menopauzą w leczeniu indukcyjnym na ogół zaleca się stosowanie CTH. Schematy indukcyjnej CTH są identyczne jak w terapii uzupełniającej; zwykle stosuje się 6–8 cykli. Nie jest wskazane „dzielenie” CTH na okres przed i po zabiegu — w przypadku decyzji o zastosowaniu indukcyjnej CTH całe leczenie, niezależnie od stopnia regresji guza, należy przeprowadzić w okresie przedoperacyjnym. Nie ma również wskazań do stosowania pooperacyjnej chemioterapii u chorych, które otrzymały pełną przedoperacyjną chemioterapię, niezależnie od stopnia uzyskanej odpowiedzi. W przypadku progresji w trakcie CTH należy rozważyć zmianę schematu leczenia na niewykazującą krzyżowej oporności z pierwotnie zastosowanym. U chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem, ale w Polsce leczenie to (maj 2013) nie jest refundowane.

U chorych po menopauzie z silnie dodatnimi receptorami hormonalnymi i niskim stopniem proliferacji nowotworu należy zastosować indukcyjną HTH. Indukcyjną HTH zwykle stosuje się do uzyskania maksymalnej odpowiedzi, a następnie kontynuuje w okresie pooperacyjnym. Jeśli pod wpływem indukcyjnej HTH nie uzyskuje się odpowiedzi, wskazane jest zastosowanie CTH.

Przed rozpoczęciem indukcyjnego leczenia systemowego bezwzględnie konieczne jest uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenie ekspresji ER, PgR i HER2 drogą biopsji gruboigłowej, mammotomicznej lub otwartej. Zaleca się także wykonanie cienkoigłowej biopsji podejrzanych klinicznie pachowych węzłów chłonnych.

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) po leczeniu z powodu raka piersi

Stosowanie HTZ zawierającej estrogeny u chorych po leczeniu raka piersi zwiększa ryzyko nawrotu nowotworu i nie powinno być rutynowo stosowane.

Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)

W rozpoznawaniu oraz ocenie stopnia zaawansowania miejscowo zaawansowanego raka piersi, oprócz badań stosowanych we wczesnym inwazyjnym raku, konieczne jest wykonanie:

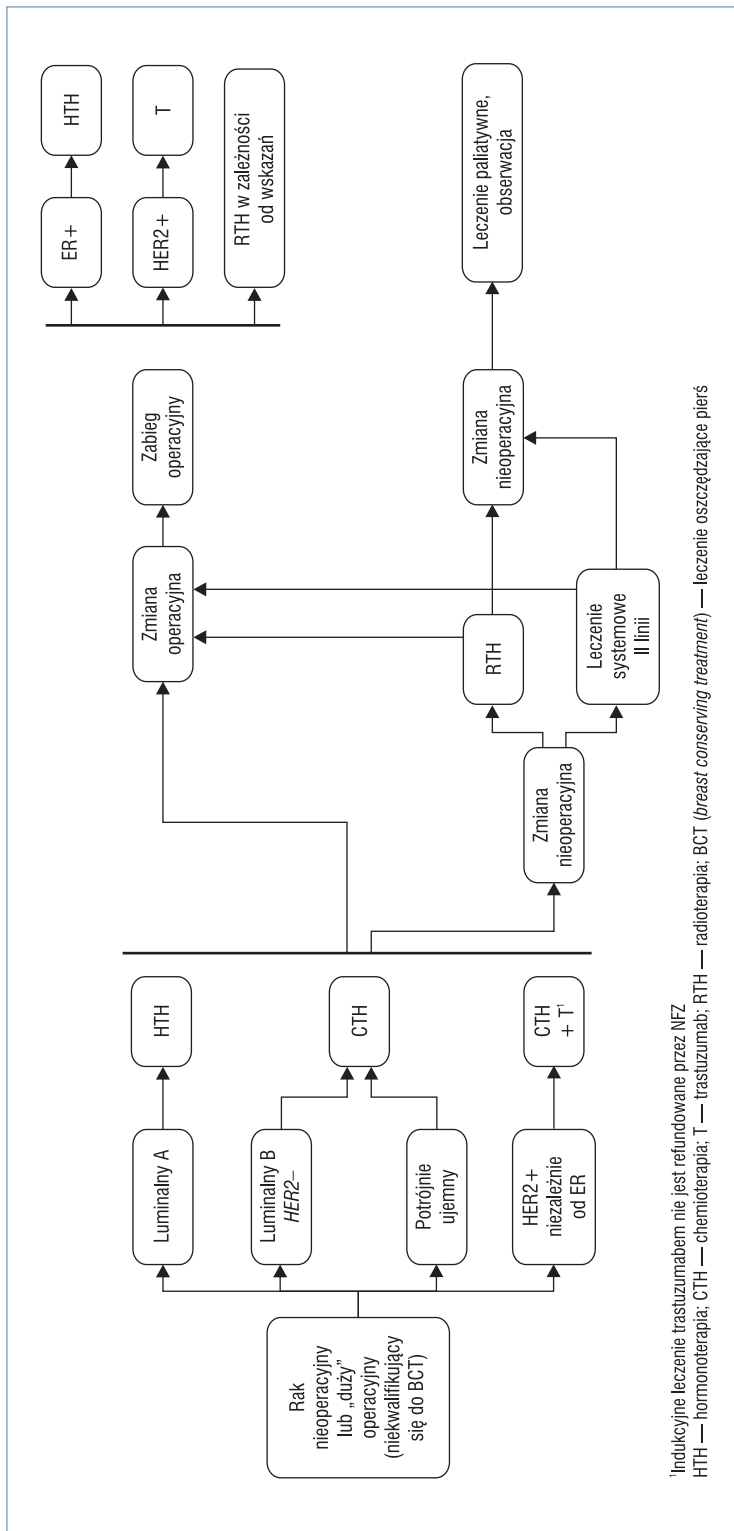
- w każdym przypadku scyntygrafii kości oraz obrazowego badania jamy brzusznej;
- w każdym przypadku, kiedy planowane jest wstępne leczenie systemowe, biopsji gruboigłowej, mammotomicznej lub otwartej w celu uzyskania pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenia ekspresji ER, PgR i HER2 (ryc. 2).

Celowe jest także wykonanie cienkoigłowej biopsji podejrzanych obwodowych węzłów chłonnych.

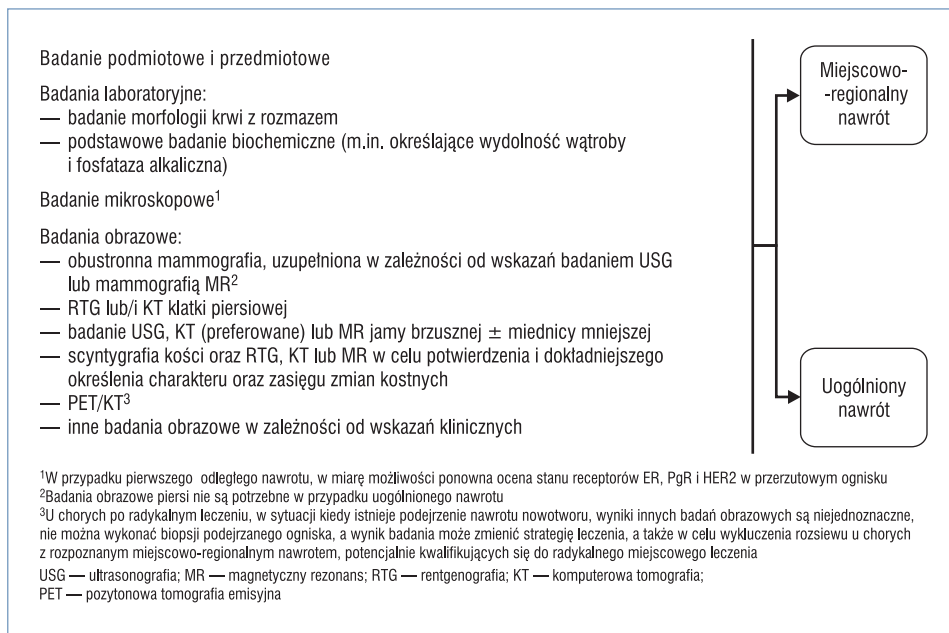
Wśród ogółu chorych w stadium miejscowego zaawansowania wyróżnia się chore „pierwotnie operacyjne” (T3N0–1M0) i „pierwotnie nieoperacyjne” (T4N0–2M0, w tym „rak zapalny” lub każde TN2M0). U części chorych w stopniu T3N0–1M0 można zastosować pierwotne leczenie chirurgiczne. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w pierwotnie nieoperacyjnym stopniu IIIA i w stopniu IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak indukcyjna CTH, która powinna trwać 4–6 miesięcy (w zależności od zastosowanego schematu). U chorych po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR zamiast CTH można zastosować indukcyjną HTH (preferowane są inhibitory aromatazy), która powinna trwać 6 miesięcy lub do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

Wybór metody miejscowej terapii (chirurgii lub radioterapii) w stadium miejscowego zaawansowania zależy od odpowiedzi uzyskanej pod wpływem indukcyjnego leczenia systemowego (ryc. 6). U większości chorych leczenie operacyjne obejmuje amputację piersi, jednak w wyselekcjonowanych przypadkach można rozważyć zabieg oszczędzający. Jeśli pod wpływem systemowego leczenia nie uzyskano regresji nowotworu pozwalającej na bezpieczne przeprowadzenie leczenia operacyjnego, można zastosować RTH, która w części przypadków umożliwia wykonanie późniejszej amputacji. Radioterapia po indukcyjnym leczeniu systemowym jest również z wyboru stosowana u chorych w stopniu IIIC.

W indukcyjnej CTH wykorzystuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że dodanie taksoidów (zwłaszcza docetakselu) do schematów zawierających antracykliny pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych i patologicznych, jednak nie ma istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii, ale szansa uzyskania całkowitej remisji patologicznej jest wówczas bardzo mała. Nie jest wskazane „dzielenie” CTH na okres przed i po zabiegu operacyjnym — w miarę możliwości pełny cykl CTH należy podać bez niepotrzebnych przerw. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania w ramach wstępnego leczenia schematów CTH zawierających pochodne platyny. U chorych z cechą HER2+ skojarzenie CTH z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby (leczenie takie nie jest obecnie refundowane w Polsce).



Rycina 6. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi



Rycina 7. Zakres badań diagnostycznych u chorych z nawrotem lub rozsiewem raka piersi

Wskazania do pooperacyjnego systemowego leczenia należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych we wcześniejszych stadiach (w tym zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny odpowiedzi na systemowe leczenie indukcyjne (odpowieź kliniczna i patologiczna). Jeśli w leczeniu indukcyjnym podano 6–8 cykli CTH (zalecane postępowanie), nie ma wskazań do podawania kolejnych cykli po zabiegu operacyjnym. Zastosowanie uzupełniającej CTH jest wskazane u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi pod wpływem indukcyjnej HTH.

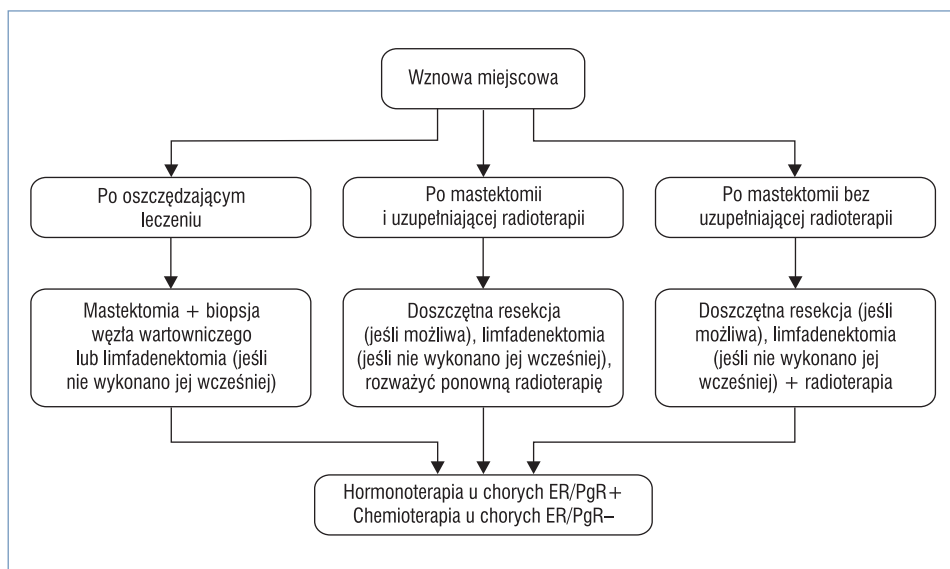
U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą HTH według ogólnie przyjętych zasad, a u osób z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu przez 12 miesięcy (należy się upewnić co do aktualnych zasad refundacji leku w Polsce).

U chorych w stopniu III poddanych leczeniu operacyjnemu należy zawsze zastosować uzupełniającą RTH z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. Decyzja o objęciu okolicy pachowej zależy od ryzyka nawrotu (określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu sprzed leczenia indukcyjnego i wyniku badania histopatologicznego). U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą HTH według ogólnie przyjętych zasad, a u osób z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu przez 12 miesięcy (należy się upewnić co do aktualnych zasad refundacji leku w Polsce).

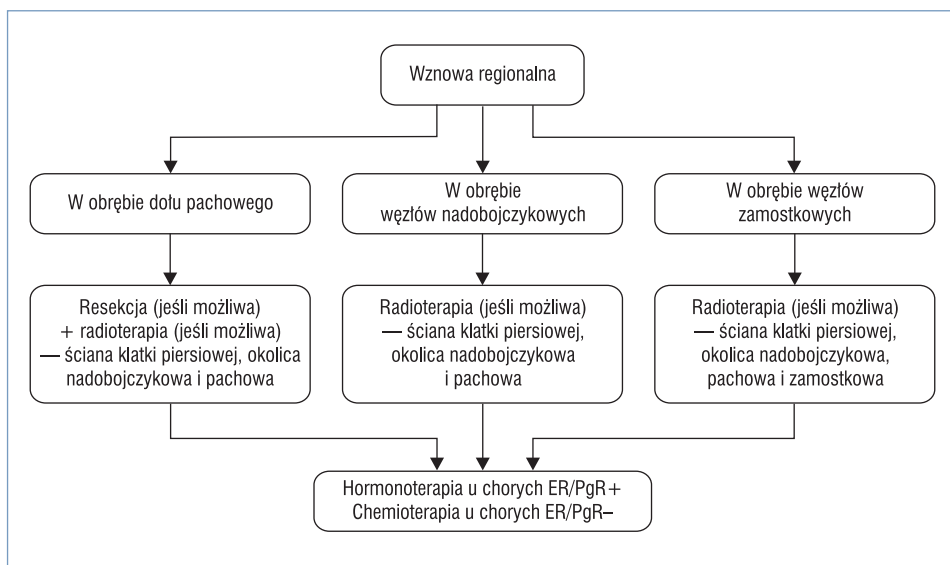
Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych

Zakres badań w momencie rozpoznania nawrotu raka piersi przedstawiono na rycinie 7.

Leczenie chorych, u których stwierdza się wyłącznie nawrót miejscowy lub w okolicznych węzłach chłonnych (nawrót regionalny), zależy od rodzaju i czasu od zakończenia pierwotnie stosowanego leczenia, biologicznych cech nowotworu, objętości i lokalizacji nawrotu. W przy-



Rycina 8. Strategia leczenia chorych z miejscowym nawrotem



Rycina 9. Strategia leczenia chorych z regionalnym nawrotem

padku nawrotów miejscowych i regionalnych należy zawsze rozważyć leczenie z zamiarem uzyskania wyleczenia (ryc. 8, 9).

U chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym postępowaniem z wyboru są amputacja piersi i limfadenektomia pachowa, jeżeli nie została wykonana wcześniej.

U chorych z nawrotem po amputacji piersi kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego zaleca się wycięcie wznowy i następnie (o ile nie stosowano jej wcześniej) zastosowanie uzupełniającej RTH obejmującej całą ścianę klatki piersiowej i okoliczne węzły chłonne. Stosuje się dawkę 50 Gy z ewentualnym dodatkiem na okolicę łoży po usuniętej wznowie. Chore, u których pierwotnie zastosowano uzupełniającą RTH na okolicę ściany klatki piersiowej, mogą być ponownie napromieniane na ograniczony obszar. U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, w zależności od sytuacji klinicznej, można zastosować radykalną RTH (50 Gy) z dodatkową dawką na okolicę wznowy lub paliatywną RTH. U chorych wcześniej napromienianych można rozważyć ponowną RTH w warunkach hipertermii.

Leczenie nawrotów w okolicznych węzłach chłonnych obejmuje ich wycięcie we wszystkich przypadkach kwalifikujących się do zabiegu oraz uzupełniającą RTH okolicy ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego należy rozważyć radykalną RTH ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku nawrotu węzłowego w obszarach wcześniej napromienianych nie stosuje się ponownie RTH.

Uzupełniająca CTH u chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym poprawia odległe wyniki leczenia, szczególnie u chorych z nowotworami bez ekspresji ER/PgR. U chorych z ekspresją ER/PgR celowe jest zastosowanie uzupełniającej HTH, a u chorych z cechą HER2+ są wskazania do podania trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był stosowany w leczeniu uzupełniającym (nie jest on obecnie w Polsce refundowany w tym wskazaniu).

Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania jednej z metod miejscowego postępowania.

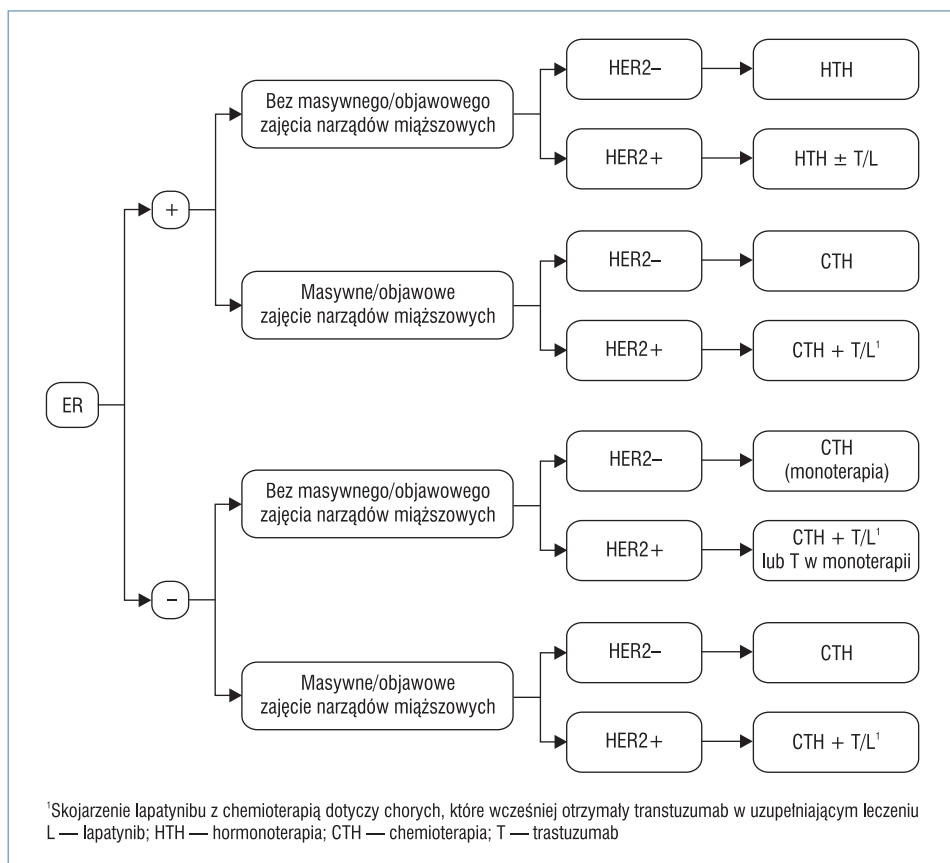
Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są:

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
- obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
- ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym;
- czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu;
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych;
- rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana);
- wiek i stan menopauzalny;
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
- stan ogólnej sprawności;
- preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne;
- uwarunkowania farmakoekonomiczne i możliwości finansowania.

Ogólne zasady pierwszorazowego leczenia uogólnionego raka piersi przedstawiono na rycinie 10. Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. U chorych z cechą ER/PgR+ należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie HTH. Chemioterapię należy zastosować u chorych:

- z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów miękkich lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, zwłaszcza zajęciem OUN i *lymphangitis carcinomatosa*;
- bez ekspresji ER lub/i PgR;
- w przypadku braku odpowiedzi na uprzednią HTH.

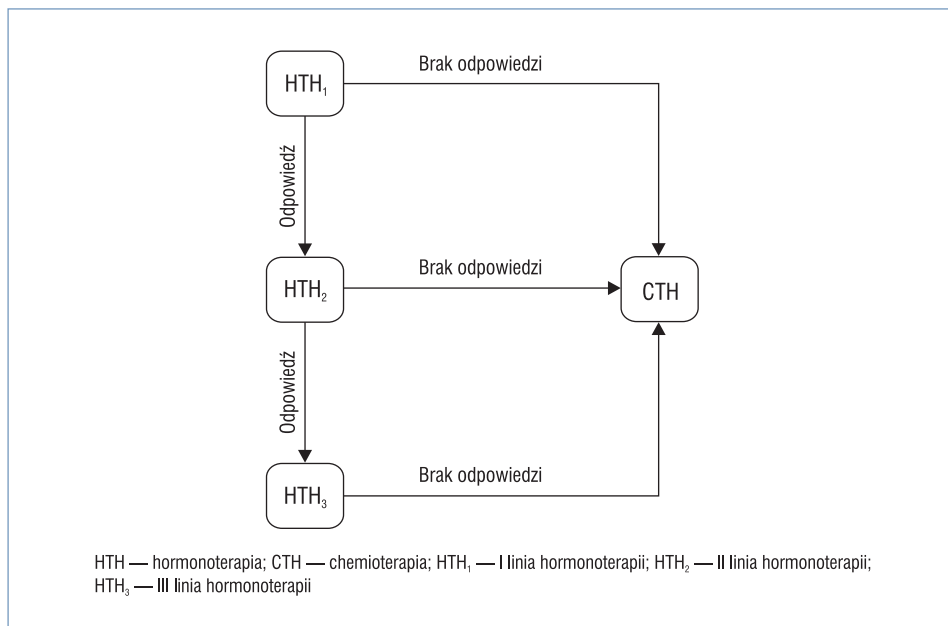


Rycina 10. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi

Nie należy również stosować jednocześnie CTH i HTH. W przypadku cechy HER2+ wskazane jest kojarzenie CTH (schematy niezawierające antracyklin) lub HTH (anastrozol lub letrozol) z leczeniem anti-HER2 (należy się upewnić co do aktualnych zasad refundacji).

Terapia systemowa wymaga stałego monitorowania działań niepożądanych, stanu ogólnej sprawności oraz odpowiedzi na leczenie. Obowiązuje wykonywanie badania morfologii krwi przed każdym cyklem CTH oraz, w wybranych sytuacjach, w okresie przewidywanego nadiru leukocytów i/lub płytek krwi. Badania biochemiczne krwi należy wykonywać co 4–8 tygodni. Odpowiedź należy oceniać co 2–3 miesiące w trakcie HTH i co 2–3 cykle CTH. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych należy konsekwentnie stosować te same metody oceny. W przypadku HTH i leczenia anti-HER2 ogólną zasadą jest prowadzenie terapii do wystąpienia progresji lub toksyczności, a CTH — w zależności od zastosowanego leku lub schematu oraz tolerancji leczenia — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub toksyczności.

U wielu chorych na uogólnionego raka piersi (np. przerzuty do kości czy OUN) istotną rolę odgrywa paliatywna RTH, a w wybranych sytuacjach — paliatywne leczenie chirurgiczne.



Rycina 11. Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi

Hormonoterapia

Rodzaj HTH zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorych (według przedstawionych poniżej zasad). W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z leczenia sekwencyjnego (ryc. 11). Zastosowanie HTH II i III linii jest jednak uzasadnione wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia. Łączenie kilku metod HTH jest niecelowe, z wyjątkiem skojarzenia tamoksyfenu i kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), które u chorych przed menopauzą jest skuteczniejsze niż monoterapia.

W leczeniu I linii chorych przed menopauzą stosuje się skojarzenie tamoksyfenu z kastracją lub analogiem GnRH. U chorych po menopauzie w leczeniu I linii stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. W leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od poprzednio zastosowanej HTH, można podać eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu.

Zastosowanie inhibitora aromatazy jest wskazane u chorych po menopauzie z nawrotem nowotworu w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia tamoksyfenem oraz u chorych, które mają przeciwwskazania do zastosowania tamoksyfenu (żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, przerost błony śluzowej macicy). Nie ma jednoznacznych danych na temat optymalnego leczenia chorych, u których do progresji doszło po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W takich sytuacjach można jednak rozważyć podanie tamoksyfenu lub eksemestanu. Połączenie eksemestanu z ewerolimusem (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR) wy-

Tabela 17. Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi

Lek	Dawkowanie
Tamoksyfen	20 mg codziennie doustnie
Anastrozol ¹	1 mg codziennie doustnie
Letrozol ²	2,5 mg codziennie doustnie
Eksemestan ³	25 mg codziennie doustnie
Goserelina	3,6 mg co 28 dni podskórnie
Leuprorelina	11,25 mg co 3 miesiące podskórnie lub domięśniowo
Fulwestrant	500 mg w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni domięśniowo
Octan megestrolu	160 mg codziennie doustnie
Octan medroksyprogesteronu	500–1000 mg codziennie doustnie

¹U chorych z cechą HER2+ możliwość kojarzenia z trastuzumabem; ²u chorych z cechą HER2+ możliwość kojarzenia z lapatynibem (w Polsce nierefundowane); ³u chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie lub w ciągu miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia)

dłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z wyłączną hormonoterapią i powinno być rozważane u chorych z nawrotem nowotworu w trakcie lub w ciągu 12-miesięcznego okresu po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormonoterapii (należy upewnić się co do aktualnych zasad refundacji leku w Polsce).

W tabeli 17 zestawiono leki hormonalne, ich dobowe dawkowanie oraz rytm i drogę podawania.

Chemioterapia

Nie można wskazać optymalnego schematu CTH u chorych na zaawansowanego raka piersi. Wielolekowa CTH zwykle pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas do progresji niż monoterapia, ale jej wyższość mierzona wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia nie została dotychczas potwierdzona. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji ze względu na masę przerzutów lub gwałtowną progresję, celowe jest zastosowanie wielolekowej CTH. W pozostałych sytuacjach, ze względu na lepszą tolerancję, preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków. Schematy zawierające taksoidy (paklitaksel, docetaksel) pozwalają uzyskać nieco wyższy odsetek remisji niż schematy oparte na antracyklinach, przy porównywalnym czasie całkowitego przeżycia. Wybór schematu powinien być uwarunkowany przesłankami klinicznymi oraz ekonomicznymi. Zastosowanie kolejnych linii CTH (najczęściej kapecytabiny lub winorelbiny) u chorych z progresją jest celowe, jeśli pod wpływem poprzedniego leczenia uzyskano korzyść kliniczną. Wybór schematu leczenia (wielo- lub jednolekowej CTH) powinien się opierać na ocenie stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także rodzaju wcześniej stosowanej CTH (leczenie uzupełniające, paliatywne leczenie I linii).

Schematy CTH (wielo- lub jednolekowej) stosowane w uogólnionym raku piersi przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Schematy chemioterapii (CTH) stosowane w zaawansowanym raku piersi

<p>AC DOX 60 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Rytm 21 dni</p> <p>EC EPI 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Rytm 21 dni</p> <p>FAC FU 500 mg/m² <i>p.o.</i> dzień 1. DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Rytm 21 dni</p> <p>FEC FU 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. EPI 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Rytm 21 dni</p> <p>CMF CTX 100 mg/m² <i>p.o.</i> dzień 1.–14. MTX 40 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FU 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. Rytm 28 dni</p> <p>AT DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. DXL 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. (wlew 1-godzinny) Rytm 21 dni</p> <p>AP DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. PXL 220 mg/m²** <i>i.v.</i> dzień 2. (wlew 3-godzinny) Rytm 21 dni</p> <p>DOX DOX 20 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub DOX 60–75 mg/m² <i>i.v.</i> co 21 dni albo pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m² <i>i.v.</i> co 28 dni bądź niepegylowana DOX liposomalna 60–75 mg/m² <i>i.v.</i> co 21 dni</p> <p>NA VRB 25 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m² Dzień 1. i 8. Rytm 21 dni</p>	<p>NF* VRB 25 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FU 500 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. lub FU 750 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1.–5. (ciągły wlew) lub Kapecytabina 950 mg/m² <i>p.o.</i> 2 × dziennie dzień 1.–14. Rytm 21 dni</p> <p>DC* DXL 75 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Kapecytabina 950 mg/m² <i>p.o.</i> 2 × dziennie dzień 1.–14. Rytm 21 dni</p> <p>PG* PXL 175 mg/m²** <i>i.v.</i> GEM 1250 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. Rytm 21 dni</p> <p>KG* CBDCA AUC2 <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. GEM 1000 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. Rytm 21 dni</p> <p>PXL PXL 80 mg/m² <i>i.v.</i> co 7 dni</p> <p>DXL DXL 60–100 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. Rytm 21 dni</p> <p>Kapecytabina* Kapecytabina 2500 mg/m² <i>p.o.</i> (2 dawki × 1250 mg/m²) dzień 1.–14. Rytm 21 dni</p> <p>VRB* VRB 25–30 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. lub VRB 60–80 mg/m² <i>p.o.</i> dzień 1. i 8. Rytm 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 × w tyg.</p> <p>Erybulina*# 1,4 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. Rytm 21 dni</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Schematy stosowane głównie w II i kolejnych liniach leczenia; **obecnie paklitaksel stosuje się często w mniejszych, cotygodniowych dawkach; #lek nie jest w Polsce refundowany

CTX — cyklofosamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; GCSF — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX — metoteksat; PXL — paklitaksel; VRB — winorelbina; CBDCA — karboplatyna; GEM — gemicytabina

Leczenie anty-HER2

Trastuzumab

Chore na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ odnoszą korzyści z leczenia trastuzumabem w monoterapii, w skojarzeniu ze schematami CTH niezawierającymi antracyklin oraz z HTH. Ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie jest wskazane kojarzenie trastuzumabu z antracyklinami. Leczenie z udziałem trastuzumabu należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. Lek ten — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z CTH — można stosować, podobnie jak w leczeniu uzupełniającym, co 1 lub co 3 tygodnie. W leczeniu raka piersi z dodatnią cechą HER2 istotne jest stałe hamowanie szlaku sygnałowego HER2. Stosowanie trastuzumabu z kolejną linią chemioterapii po wystąpieniu progresji wydłuża czas do kolejnej progresji. Szczególną sytuacją jest izolowana progresja w obrębie OUN, przy dobrej kontroli pozamózgowych ognisk nowotworu — wówczas wydaje się uzasadnione kontynuowanie leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z miejscowym leczeniem przerzutów do OUN. W Polsce leczenie trastuzumabem refundowane jest jednak wyłącznie do czasu wystąpienia progresji. W trakcie leczenia trastuzumabem obowiązuje ścisłe monitorowanie czynności serca.

Lapatynib

Skojarzenie lapatynibu (dobowa dawka 1250 mg; stosowanie ciągłe) z kapecytabiną (dobowa dawka 2000 mg/m²; 1.–14. dzień 3-tygodniowego cyklu) wydłuża czas do progresji w porównaniu z wyłączną CTH (kapecytabina w dobowej dawce 2500 mg/m²) u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu. Dotychczas nie wykazano korzystnego wpływu lapatynibu na czas całkowitego przeżycia.

Lapatynib (dobowa dawka 1500 mg; stosowanie ciągłe) można również stosować w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozol — dobowy dawka 2,5 mg) w I linii leczenia chorych ze współistnieniem cechy HER2+ i ER/PgR+ (leczenie nie jest w Polsce refundowane).

Połączenie trastuzumabu z lapatynibem u chorych z progresją podczas leczenia z udziałem trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem (postępowanie takie nie jest w Polsce refundowane).

Lapatynibu nie powinno się stosować u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz przyjmujących leki, które wywołują interakcję z lapatynibem (tzn. leki wpływające na aktywność enzymów systemu CYP3A4).

Pertuzumab

Pertuzumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw HER2, hamujące dimezycję receptorów) dodany do chemioterapii I linii złożonej z docetakselu i trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. Lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej, ale w Polsce nie jest obecnie (maj 2013) refundowany. Pertuzumab podaje się dożylnie co 3 tygodnie w dawce 420 mg, z pierwszorazową dawką wysycającą 840 mg.

Trastuzumab-emtansyna

Trastuzumab-emtansyna (T-DM1) jest pierwszym preparatem w kategorii koniugatów leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych. U chorych z progresją po leczeniu taksoidami i trastuzumabem leczenie T-DM1 wydłuża czas do progresji i całkowity czas przeżycia, przy niższej toksyczności w porównaniu ze stosowaniem skojarzenia kapecytabiny i lapatyni-

bu. Lek podawany jest dożylnie w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie. Lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i oczekuje (maj 2013) na rejestrację w Unii Europejskiej.

Bisfosfoniary

Bisfosfoniary stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszają nasilenie bólu i wpływają na poprawę jakości życia chorych. Oprócz przerzutów do kości wskazaniem do stosowania bisfosfonianów w paliatywnym leczeniu raka piersi jest ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi > 3 mmol/l, tj. 12 mg/dl, oraz wielonarządowe objawy kliniczne). W leczeniu hiperkalcemii konieczne jest dożylnie podawanie bisfosfonianów.

W leczeniu przerzutów do kości bisfosfoniary należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl). Jeśli to możliwe, bisfosfoniary należy łączyć z leczeniem przyczynowym. Podczas stosowania tych leków należy w odstępach 2–3-miesięcznych oceniać stężenie kreatyniny i stan kości żuchwy.

Dawkowanie bisfosfonianów:

- pamidronian: 90 mg *i.v.* (wlew przynajmniej 90-minutowy) co 28–42 dni lub 60 mg *i.v.* co 21 dni;
- kłodronian: 1500 mg *i.v.* (wlew przynajmniej 2-godzinny) co 28–42 dni lub 1600 mg *p.o.* (w 1–2 dawkach) codziennie;
- zoledronian: 4 mg *i.v.* (wlew 15-minutowy) co 28–42 dni.

Denosumab

Monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw ligandowi receptora RANK zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale bez istotnych różnic pod względem czasu przeżycia. Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. Z tego powodu denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (niewydolność nerek). Denosumab należy kojarzyć z preparatami wapnia i witaminą D. Dawkowanie: 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej.

Rola miejscowych metod

W stadium uogólnienia raka piersi dużą rolę odgrywają także paliatywne metody leczenia miejscowego. Paliatywna RTH jest postępowaniem z wyboru w przypadku nieoperacyjnych wznów miejscowych i regionalnych, bolesnych przerzutów do kości (w mnogich bolesnych przerzutach zaleca się leczenie radioizotopami), zagrażających złamaniem przerzutów w podporowych odcinkach układu kostnego, nieoperacyjnych przerzutów do OUN oraz zespołów uciskowych o różnych lokalizacjach. Szczególną techniką napromieniania jest RTH stereotaktyczna, polegająca na podaniu jednej/kilku bardzo dużych frakcji napromieniania z wielu wiązek na bardzo ograniczony obszar, co daje efekt zbliżony do resekcji guza. Technika ta może być wykorzystywana w leczeniu pojedynczych lub nielicznych przerzutów do mózgu, płuc, wątroby i kości. Chirurgiczne leczenie o charakterze paliatywnym obejmuje zabiegi łągodzące, na przykład wycięcie wrzodziejących zmian, a także wykonanie zespołów patologicznych złamań kości, wycięcie pojedynczych ognisk przerzutów do mózgu lub płuca, wytworzenie przetoki przewodu pokarmowego w przypadku jego niedrożności czy też torakoskopową pleurodezę w wysięku do jamy opłucnej. W ostatnich latach rozwinęły się też różne małoinwazyj-

ne metody miejscowego leczenia, takie jak termoablacja falami radiowymi, krioterapia, HIFU (*high-intensity focused ultrasound*), które mogą być wykorzystywane w miejscowym leczeniu ognisk przerzutowych.

Badania retrospektywne wskazują również na korzystny efekt usunięcia pierwotnego ogniska nowotworu u chorych na wyjściowo uogólnionego raka piersi, ale nie ma dowodów z prospektywnych badań z randomizacją, jednoznacznie potwierdzających wartość takiego postępowania.

Rehabilitacja

Rehabilitacja psychofizyczna stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi. Celem tego szeroko rozumianego procesu jest zmniejszenie niedostosowania fizycznego, psychicznego, zawodowego i społecznego, które wynika z choroby lub leczenia.

Cele rehabilitacji psychicznej to poprawa stanu psychicznego chorych i pomoc w akceptacji choroby nowotworowej, a zwłaszcza utraty piersi. Pomoc psychologiczna powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich. Wykorzystuje się metody psychoedukacji, krótko- i długotrwałą indywidualną terapię chorych i ich rodzin oraz działalność społeczną w grupach wsparcia.

Fizjoterapia (rehabilitacja fizyczna) ma na celu usprawnianie pacjentek w różnych okresach leczenia (szpitalny, ambulatoryjny, sanatoryjny). Do szczegółowych celów fizjoterapii należą:

- zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny strony operowanej;
- prowadzenie kompleksowej zachowawczej terapii obrzęku w wypadku jego wystąpienia;
- uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po chirurgicznym leczeniu raka piersi;
- zapobieganie i zachowawcze leczenie wad postawy wynikających z amputacji piersi.

Do podstawowych elementów rehabilitacji należą zapewnienie i dobór odpowiednich zewnętrznych protez piersi, refundowanych na wniosek chirurga lub onkologa (obecnie co 2 lata na podstawie wniosku do NFZ) oraz doradztwo w sprawie refundowanych peruk dla chorych otrzymujących CTH (na wniosek onkologa klinicznego, radioterapeuty lub dermatologa).

W okresie obserwacji po pierwotnym leczeniu konieczne jest zapewnienie możliwości usprawniania z powodu innych wymagających tego chorób.

Obserwacja po leczeniu

Głównymi celami badań kontrolnych po leczeniu z powodu raka piersi są: wczesne wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz wtórnych nowotworów, obserwacja w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i socjologiczne (w tym zalecenie fizycznej aktywności i odpowiedniej diety w celu zmniejszenia nadwagi), a także ocena późnych wyników leczenia. Mniejsze znaczenie ma natomiast aktywne poszukiwanie bezobjawowych przerzutów odległych, ponieważ ich wcześniejsze wykrycie w wyniku rozszerzonego zakresu badań kontrolnych nie ma istotnego wpływu na skuteczność leczenia i jakość życia chorych.

Zasady obowiązujące w obserwacji chorych po leczeniu przedinwazyjnego raka przewodowego oraz raka inwazyjnego w stopniu I–III przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Zalecenia dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi

Badanie zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Badanie przedmiotowe	Pierwsze 2 lata co 3 miesiące ¹
	2–5 lat co 6 miesięcy
	> 5 lat co 12 miesięcy
MMG ²	Co 12 miesięcy
	Pierwsze badanie po 6 miesiącach u chorych po BCT
Badanie ginekologiczne	Co 12 miesięcy u kobiet z zachowaną macicą, leczonych tamoksyfenem ³
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria) ⁴	Co 12–24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie BMI w przedziale 20–25

¹W przedwzrostowym raku badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy; ²MR do rozważenia u chorych nosicielek mutacji w genach *BRCA*; ³u chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG-TV oraz biopsji endometrium; ⁴dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników — patrz leczenie wspomagające BCT (*breast conserving treatment*) — leczenie z zachowaniem piersi; USG-TV (*transvaginal ultrasonography*) — USG przezpochwo- wa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; MMG — mammografia

Zalecane piśmiennictwo

- Albain K.S., Barlow W.E., Ravdin P.M. i wsp. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–2063.
- Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. i wsp. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 55–65.
- Antoniou A., Hardy R., Walker L. i wsp. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 425–431.
- Asselin-Labat M.L., Vaillant F., Sheridan J.M. i wsp. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010; 465: 798–802.
- Atchley D., Albarracín C., Lopez A. i wsp. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4282–4288.
- Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529.
- Baselga J., Cortés J., Kim S.B. i wsp. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 109–119.
- Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. i wsp. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1771–1785.
- Bijker N., Meijnen P., Peterse J.L. i wsp. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 — a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3381–3387.
- Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. i wsp. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2585–2592.

- Blamey R.W., Cataliotti L. EUSOMA accreditation of breast units. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1331–1337.
- Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. i wsp. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000279.
- Boyer B., Balleyguierb C., Granata O. i wsp. CAD in questions/answers. Review of the literature. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69: 24–33.
- Bulte C.S., van der Heiden-van der Loo M., Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multi-center study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 25–31.
- Buonomo O., Orsaria P., Contino G. i wsp. Pathological classification of DCIS and planning of therapeutic management. *Anticancer Res.* 2009; 29: 1499–1506.
- Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. i wsp. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3676–3685.
- Cardoso F., Bedard P.L., Winer E. i wsp. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination versus sequential single agent chemotherapy. *JNCI* 2009; 101: 1174–1181.
- Cardoso F., Costa A., Norton L. i wsp. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242–252.
- Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. i wsp. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 736–750.
- Churgin S., Isakov R., Yetman R. Reconstruction options following breast conservation therapy. *Cleve. Clin. J. Med.* 2008; 75 (supl. 1): S24–S29.
- Contreras A., Sattar H. Lobular neoplasia of the breast: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1116–1120.
- Cutulii B., Lemanski C., Fourquet A. i wsp. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 1048–1054.
- Daly M.B., Axilbund J.E., Buys S. i wsp. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: 562–594.
- Davies C., Pan H., Godwin J. i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
- De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E. i wsp. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4741–4748.
- De Laurentiis M., Canello G., D'Agostino D. i wsp. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 44–53.
- Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. i wsp. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5158–5165.
- Doyle B., Al-Mudhaffer M., Kennedy M.M. i wsp. Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified? *J. Clin. Pathol.* 2009; 62: 534–538.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
- 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: 1687–1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010; 2010: 162–177.
- Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1601–1602.
- Fisher B., Anderson S., Bryant J. i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1233–1241.
- Gail M.H. Personalized estimates of breast cancer risk in clinical practice and public health. *Stat. Med.* 2011; 30: 1090–1104.
- Gentilini O., Botteri E., Rotmensz N. i wsp. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 113: 577–583.
- Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–384.
- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
- Gnant M., Mlineritsch B., Schippinger W. i wsp. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 679–691.
- Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.
- Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. i wsp. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1736–1747.
- Gulati A., Domchek S. The clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 10: 47–53.
- Halyard M.Y., Pisansky T.M., Dueck A.C. i wsp. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2638–2644.
- Hammond M.E., Hayes D.F., Dowsett M. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2784–2795.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5287–5312.
- Hawro R., Matkowski R. Rehabilitacja po leczeniu raka piersi. W: Woźniowski M., Kornafel J. (red.). Rehabilitacja w onkologii. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010; 181–197.
- Helvie M.A. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol. Clin. North. Am.* 2010; 48: 917–929.
- Hershman D.L., Buono D., Jacobson J.S. i wsp. Surgeon characteristics and use of breast conservation surgery in women with early stage breast cancer. *Ann. Surg.* 2009; 249: 828–833.
- Holmberg L., Iversen O.E., Rudenstam C.M. i wsp. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 475–482.
- Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. i wsp. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1168–1176.
- Iacconi Ch. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76: 386–390.
- Iwamoto T., Bianchini G., Booser D. i wsp. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 264–272.

- Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2009.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300.
- Jeziorski A., Piekarski J., Towpik E. i wsp. Rak piersi. W: Jeziorski A., Szawłowski A.W., Towpik E. (red.). Chirurgia onkologiczna. PZWL, Warszawa 2009.
- Jeziorski A., Piekarski J. (red.). Węzeł chłonny wartowniczy w chorobach nowotworowych. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 2010.
- Johnston S., Pippin J. Jr, Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.
- Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. 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.
- Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. 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.
- Khatcheressian J.L., Wolff A.C., Smith T.J. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5091–5097.
- Knauer M., Mook S., Rutgers E.J. i wsp. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 655–661.
- Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. i wsp. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 927–933.
- Krzakowski M., Rutkowski P., Jassem J. i wsp. Zalecenia w zakresie zastosowania badań pozytonowej emisyjnej tomografii w onkologii. *Nowotwory J. Oncol.* 2011; 61: 57–69.
- Kurtz J. for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 1961–1974.
- Lavayssiére R., Cabée A.E., Filmont J.E. Positron emission tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69: 50–58.
- Lazar A.A., Cole B.F., Bonetti M. i wsp. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4539–4544.
- Levy-Lahad E., Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 11–15.
- Liebens F., Cardinael A.S., Schillings A.P. i wsp. Current management of lobular in situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008; 91: 166–170.
- Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. i wsp. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1275–1281.
- Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. i wsp. Breast cancer during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
- Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. i wsp. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7703–7720.
- Morrow M., Waters J., Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis and treatment. *Lancet* 2011; 378: 1804–1811.
- Murphy C., Lee J., Drohan B. i wsp. The American Cancer Society guidelines for breast screening with magnetic resonance imaging: an argument for genetic testing. *Cancer* 2008; 113: 3116–3120.
- Muss H.B., Berry D.A., Cirincione C.T. i wsp. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2055–2065.
- Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. i wsp. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2373–2378.

- Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 233–247.
- Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 949–955.
- Overgaard M., Jensen M.B., Overgaard J. i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641–1648.
- Paik S., Shak S., Tang G. i wsp. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2817–2826.
- Paik S., Tang G., Shak S. i wsp. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3726–3734.
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C.U. i wsp. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1160–1167.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. i wsp. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.
- Perry N., Broeders M., de Wolf C. i wsp. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Wyd. 4. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luksemburg 2006.
- Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E. i wsp. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 399–405.
- Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
- Pijpe A., Andrieu N., Easton D.F. i wsp. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GEN-RAD-RISK). *Br. Med. J.* 2012; 345: e5660.
- Prat A., Cheang M.C., Martin M. i wsp. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 203–209.
- Ragaz J., Olivetto I.A., Spinelli J.J. i wsp. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 116–126.
- Ravdin P.M., Siminoff L.A., Davis G.J. i wsp. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 980–991.
- Rebbeck T., Kauff N., Domchek S. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 80–87.
- Recht A., Edge S.B., Solin L.J. i wsp. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1539–1569.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
- Sardanelli F., Boetes C., Borisch B. i wsp. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
- Schwartz G.F., Lagios M.D., Carter D. i wsp. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798–1802.
- Sideras K., Ingle J.N., Ames M.M. i wsp. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2768–2776.
- Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A. i wsp. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 987–1001.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M., Wittenkind C. (red.). TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 143–151.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. i wsp. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 10869–10874.
- Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 790–800.
- Spillane A.J., Brennan M.E. Minimal access breast surgery: a single breast incision for breast conservation surgery and sentinel lymph node biopsy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 380–386.

- Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. i wsp. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5132–5139.
- Tang G., Shak S., Paik S. i wsp. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 127: 133–142.
- Tchórzewska H. Rehabilitacja w leczeniu raka piersi. W: Pawlicki M. (red.). Rak piersi — nowe nadzieje i możliwości leczenia. Wyd. 2. Alfa Medica-Press, Bielsko-Biała 2011; 99–120.
- Vaidya J.S., Joseph D.J., Tobias J.S. i wsp. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
- van de Vijver M.J., He Y.D., van't Veer L.J. i wsp. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1999–2009.
- van't Veer L.J., Dai H., van de Vijver M.J. i wsp. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–536.
- Verma S., Miles D., Gianni L. i wsp. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1783–1791.
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. i wsp. 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.
- Veronesi U., Galimberti V., Paganelli G. i wsp. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1381–1388.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G. i wsp. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 546–553.
- Wang Y., Klijn J.G., Zhang Y. i wsp. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 671–679.
- Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N. i wsp. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 412–421.
- Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 513–520.
- WHO classification of tumours of the breast (4. wydanie) IARC, Lyon 2012.
- Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. i wsp. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008; 10: R65.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2011.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 118–145.

