

5000 lat krzywej uczenia się chirurgii raka piersi

A 5000-year learning curve in breast cancer surgery

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono zmieniające się na przestrzeni wieków metody chirurgicznego leczenia raka piersi. Omówiono początki leczenia z uwzględnieniem technik chirurgicznych, przedstawiono jego wyniki, przyczyny niepowodzeń, hipotezy związane z szerzeniem się raka piersi oraz ich wpływ na decyzje terapeutyczne chirurgów. Przede wszystkim zwrócono uwagę na ostatnie dekady, które przyniosły radykalne zmiany w podejściu do chirurgicznego leczenia raka piersi. Wymieniono niektóre czynniki mające istotny wpływ na epidemiologię i metody terapeutyczne raka piersi. Zaprezentowano nowe koncepcje chirurgiczne mające na celu zmniejszenie kalectwa pooperacyjnego. Ponadto wymieniono aktualnie obowiązujące sposoby chirurgicznego leczenia raka piersi oraz wskazano kierunki dalszego rozwoju.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 123–129

słowa kluczowe: rak piersi, chirurgia, historia leczenia

ABSTRACT

The paper presents changes in breast cancer surgery through centuries, offers a brief review of early surgical techniques, analyses treatment results and causes of failure. Hypotheses for the spread of breast cancer and their impact on therapeutic decisions of surgeons are also presented. More detailed discussion concentrates on recent decades, which have brought about radical changes in the approach to breast cancer surgery. Some factors having a significant influence on epidemiology of breast cancer are also pointed out. Furthermore, the authors present new surgical approaches developed in an effort to reduce postoperative disability. They also list current surgical methods of breast cancer treatment and identify directions for further development.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 123–129

key words: breast cancer, surgery, history, treatment

Jarosław Skokowski¹,
Jerzy Jankau²,
Alicja Renkielska²,
Janusz Jaśkiewicz¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chirurgii Plastycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Skokowski
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349–24–42
faks: (58) 349–24–40
e-mail: jskokowski@gumed.edu.pl



Większość chirurgów okresu renesansu leczyła duże, owrzodziałe guzy i była świadoma, że pozostawienie fragmentu nowotworu prowadzi do jego jeszcze szybszego wzrostu

POCZĄTKI ROZPOZNAWANIA I LECZENIA

Choroby piersi towarzyszą ludziom od zarania dziejów. W pierwszych pisanych dokumentach starożytnego Egiptu, w tak zwanym papiirusie chirurgicznym Smitha datowanym na około 1550 r. p.n.e., wśród 46 przypadków znajduje się 8 opisów guzów piersi oraz metod leczenia. Siedem opisów dotyczy najpewniej stanów zapalnych piersi, lecz jeden, różniący się obrazem klinicznym i zaleconą metodą leczenia, z pewnością wskazuje na nowotwór piersi.

Na podstawie obrazu klinicznego zaawansowanej postaci raka piersi Hipokrates z Koss (460–377 r. p.n.e.) jako pierwszy nadał guzom nowotworowym nazwę „karkinos” (gr. *καρκινοζ*). Już wtedy wyróżniał raki owrzodziałe (otwarte) i nieowrzodziałe (ukryte), jednocześnie odradzał podejmowanie jakichkolwiek działań chirurgicznych. Uważał, że leczenie chirurgiczne przyspiesza rozwój nowotworu. Pięć wieków później Celsus (25 r. p.n.e.–50 r. n.e.) wyróżnił 4 stopnie zaawansowania i, podobnie jak Hipokrates, zalecał postępowanie zachowawcze [1]. W tym czasie dość powszechnie stosowano też amputację i przyżeganie. Pierwszy znaleziony opis amputacji piersi (bez węzłów chłonnych pachowych), wykonany przez Leonidesa z Aleksandrii, pochodzi z około 150 roku n.e. W ten właśnie sposób w kolejnych wiekach leczono raka piersi i dopiero William z Salicet (1210–1277) zwrócił uwagę, że nowotwory wrastają do otaczających żył gromadzących czarną żółć — „melancholię”. Jediną szansą na wyleczenie upatrywał w podwiązaniu żył i wycięciu „korzeni” guza. W tym czasie wyznawano poglądy Galena o przyczynach powstawania nowotworów i preferowano zachowawcze sposoby leczenia [1, 2].

RENEZANS MEDYCYNY

Rozwój anatomii zapoczątkowany przez Vesaliusa (1514–1564) oraz obserwacje kliniczne pozostałych chirurgów tego okresu zmie-

niły podejście do leczenia węzłów chłonnych. Severino (1560–1634) jako pierwszy usunął powiększone węzły chłonne pachowe wraz z piersią, natomiast współcześni mu chirurdzy usuwali z nowotworem mięsień piersiowy. Większość z nich leczyła duże, owrzodziałe guzy i była świadoma, że pozostawienie fragmentu nowotworu prowadzi do jego jeszcze szybszego wzrostu. Chirurdzy okresu renesansu nie byli zadowoleni z wyników leczenia i dopiero wiek XVIII przyniósł nowe spojrzenie na leczenie raka piersi.

W 1757 roku przełomową teorię ogłosił Le Dran (1685–1773), pisząc, że powiększone węzły chłonne są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, gdyż świadczą o szerzeniu się nowotworu „rakowej chłonki” przez naczynia limfatyczne do krążenia. Sugerował, aby leczenie rozpoczynać we wcześniejszej fazie rozwoju. Był też pierwszym lekarzem, który głosił etapowy postęp raka piersi. Spadkobierca jego idei, Petit (1674–1750) z Paryża, usuwał *en block* pierś wraz z wyczuwalnymi, powiększonymi węzłami pachowymi oraz mięśniem piersiowym, jeśli był nacieczony [1, 2].

W czasach przed wprowadzeniem znieczulenia ogólnego i postępowania aseptycznego poczynania chirurgów w znacznej mierze były ograniczone, a wyniki leczenia skutecznie zniechęcały i utwierdzały w przekonaniu o nieuleczalności raka piersi. W 1792 roku założono oddział onkologiczny w *Middlesex Hospital* w Londynie w celu lepszego poznania tej choroby. Jednak w 1853 roku Sir Paget (1814–1899) napisał „...sądzę, że należy odłożyć nadzieję, że operacja będzie jedynym środkiem na tę chorobę” [2].

Rozwój i upowszechnienie badań mikroskopowych spowodowały zainteresowanie powięzią mięśnia piersiowego. W 1858 roku Virchow w dziele *Die Cellularpathologie* opisał sposób szerzenia się komórek nowotworowych. Przedstawił badania ukazujące sposób odróżnicowywania się komórek nowotworowych — szerzenie poprzez

naczynia chłonne, krwionośne, ciągłość oraz tworzenie zatorów — które w istotny sposób wpłynęły na świadomość onkologiczną chirurgów.

W 1867 roku Moor (1821–1870), chirurg z *Middlesex Hospital*, opracował teorię i praktykę leczenia raka piersi. W artykule „O wpływie nieprawidłowych operacji na teorię o raku piersi” na podstawie swoich obserwacji klinicznych zalecał usuwanie całej piersi w granicach tkanek zdrowych oraz przestrzegał przed prowadzeniem cięcia przez tkanki nowotworowe. W 1876 roku von Volkmann usuwał mięśnie, zawartość jamy pachowej oraz powięź mięśnia piersiowego większego ze względu na jej częste zajęcie. Kolejnej istotnej obserwacji dokonał Banks z Liverpoolu. W 1882 roku opublikował dane 46 pacjentów, udowadniając konieczność rutynowego usuwania węzłów chłonnych. Wykazał radykalne zmniejszenie odsetka wznów miejscowych w dole pachowym. Jednak i ten okres w historii leczenia raka piersi zakończył się zwątpieniem w możliwość wyleczenia i utwierdził w przekonaniu, że leczenie chirurgiczne może przynieść jedynie czasową ulgę. Jeden z największych chirurgów tamtych czasów, Billroth (1824–1887), odnotował ponad 18,5% zgonów okołooperacyjnych, 82% wznów miejscowych i niecałe 4,7% przeżyć 3-letnich. Tak więc, mimo dużej wiedzy na temat sposobu szerzenia się nowotworów, pacjentki nadal były leczone suboptymalnie [3].

EPOKA WSPÓŁCZESNA

Halsted (1852–1922), który w tym czasie kształcił się w Europie, uwzględnił te informacje i opracował technikę usuwania piersi, nazywaną po dzień dzisiejszy radykalną amputacją piersi. Po powrocie do Stanów Zjednoczonych w 1889 roku opublikował wyniki swoich operacji, przedstawiając wyjątkową na owe czasu redukcję liczby wznów miejscowych do poziomu 6%, podczas gdy odsetek ten u innych wynosił 51–82%. Od

czasu opublikowania tych danych radykalna amputacja piersi stała się standardową procedurą zalecaną w leczeniu operacyjnych raków piersi [3].

Halsted zaadaptował teorię przenikania Handleya (1872–1962), według której komórki nowotworowe szerzą się odśrodkowo we wszystkich kierunkach, drogą naczyń chłonnych i na niej oparł teoretyczne podstawy swojej metody operacji [4]. Kolejne półwiecze minęło pod znakiem radykalnych amputacji piersi sposobem Halsteda. W pierwotnej wersji operacja polegała na usunięciu gruczołu sutkowego obu mięśni piersiowych, węzłów chłonnych pachowych oraz dużego fragmentu skóry piersi. Operacja, która trwała około 5 godzin, dawała niski odsetek wznów miejscowych, ale pozostawiała straszliwą deformację klatki piersiowej (ryc. 1). Brak akceptacji pooperacyjnego wyglądu pacjentki bywał przyczyną wielu tragedii [5].

W 1896 roku, po odkryciu promieni X przez Roentgena (1845–1923), pierwszy radioterapeuta Grubbe (1875–1960) zastosował promieniowanie X w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W kolejnych latach metoda ta znajdowała coraz szersze zastosowanie, przede wszystkim w leczeniu wznów miejscowych [1]. Natomiast w 1922 roku brytyjski chirurg Keynes zastosował igły radowe w pierwotnym leczeniu raka piersi, a później w połączeniu z leczeniem chirurgicz-



Rycina 1. Stan po radykalnej amputacji sposobem Halsteda



W historii leczenia raka piersi również XIX wiek zakończył się zwątpieniem w możliwość wyleczenia i utwierdził w przekonaniu, że leczenie chirurgiczne może przynieść jedynie czasową ulgę



Operacja, która trwała około 5 godzin, dawała niski odsetek wznów miejscowych, ale pozostawiała straszliwą deformację klatki piersiowej

nym. W 1932 roku uzyskał 77% 5-letnich przeżyć u pacjentów z cechą N0 i 33,6% z cechą N1, tym samym potwierdzając, że radioterapia jest skuteczną metodą w połączeniu z leczeniem chirurgicznym [6].

W 1941 roku w Edynburgu McWriter (1904–1994) zastosował radioterapię jako leczenie uzupełniające amputację piersi, uzyskując porównywalne wyniki do radykalnej amputacji sposobem Halsteda [7]. Po raz pierwszy pojawiła się alternatywa w leczeniu raka piersi. W dalszych badaniach potwierdzono skuteczność radioterapii jako metody wspomagającej leczenie chirurgiczne oraz jako samodzielnej metody terapeutycznej.

Ten okres w historii leczenia raka piersi charakteryzował się olbrzymim optymizmem i wiarą, że jest to choroba miejscowa, którą należy radykalnie leczyć metodami miejscowymi (chirurgia, radioterapia). W 1948 roku kolejny chirurg, Urban z *Mayo Clinic*, wprowadził operację nazywaną poszerzoną radykalną amputacją obejmującą dodatkowo węzły chłonne przymostkowe [8]. Wagensteen usuwał jeszcze więcej grup węzłowych — węzły chłonne śródpiersiowe — nazywając swoją operację super radykalną amputacją piersi [9]. Sam Halsted poszerzył zakres usuniętych węzłów chłonnych o nadobojczykowe, jednak w badaniach wykazano, że do 10% zwiększyła się liczba powikłań śmiertelnych i nie wydłużył się czas całkowitego przeżycia. Dzisiaj śmiertelność okołoperacyjna w przypadku raka piersi wynosi około 0–0,3%.

Po śmierci Halsteda w 1922 roku kontynuatorem idei radykalnej amputacji stał się Haagensen z *Columbia-Presbyterian Hospital*. Wprowadził klasyfikację zaawansowania raka piersi, jasno definiując przypadki nieoperacyjne. Do „stygmatów śmierci” zaliczał: owrzodzenie, zaczerwienienie, naciek mięśnia piersiowego, obrzęk ponad 1/3 piersi, konglomerat węzłów chłonnych pachowych, obrzęk kończyny [10].

W tym samym czasie na Wyspach Brytyjskich Patey (1889–1977) opracował zmodyfikowaną radykalną mastektomię, polegającą na pozostawieniu mięśnia piersiowego większego, przez to uzyskiwał po amputacji piersi lepszy efekty estetyczny. Pozostałe walory operacji to krótszy czas, mniejszy ubytek skóry, a przede wszystkim większa akceptacja metody przez pacjentki [11]. Ponadto w 1958 roku rozpoczęto pierwsze kontrolowane badania kliniczne z użyciem cytostatyków, potwierdzając ich skuteczność w grupie chorych z wysokim ryzykiem wznowy i uzyskując 9–12-procentową poprawę czasu wolnego od nawrotu choroby [2].

NOWA ERA

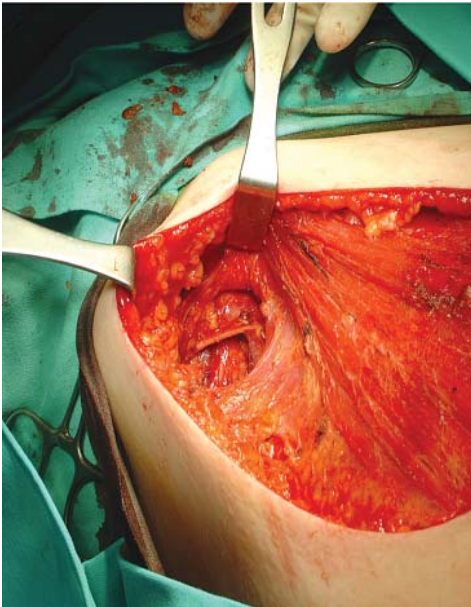
Wszystkie wspomniane osiągnięcia oraz badania wywołały powszechną dyskusję, której efektem była stopniowa rezygnacja z radykalnych mastektomii sposobem Halsteda na rzecz zmodyfikowanej amputacji sposobem Pateya (1940 r.), Maddena (1965 r.), Auchinclossa (1970 r.) (ryc. 2, 3).

W 1966 Crile Jr, Cope i Fisher zaczęli kwestionować nie tylko zasadność radykalnych



Rycina 2. Zmodyfikowana amputacja sposobem Pateya

”
Do „stygmatów śmierci”
Haagensen zaliczał:
owrzodzenie,
zaczerwienienie, naciek
mięśnia piersiowego,
obrzęk ponad 1/3 piersi,
konglomerat węzłów
chłonnych pachowych,
obrzęk kończyny



Rycina 3. Zmodyfikowana amputacja sposobem Auchinclossa

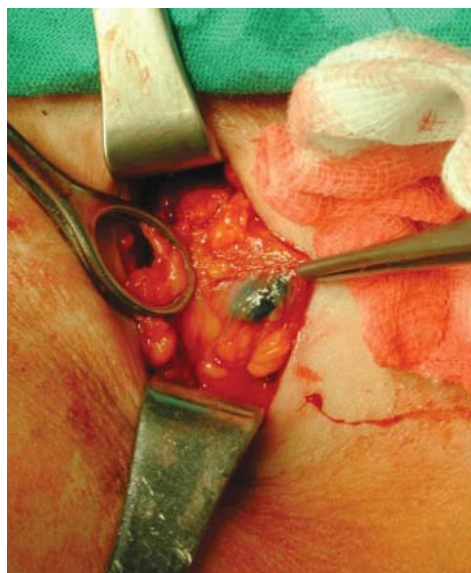
amputacji, lecz także biologiczne przesłanki uzasadniające amputację piersi oraz usuwanie węzłów chłonnych. Dodatkowo wyniki badań, Veronesiego z Mediolanu oraz Fishera z *National Surgical Adjuvant Breast Project*, wykazały porównywalną skuteczność leczenia oszczędzającego pierś z radykalną mastektomią sposobem Halsteda [12]. Na przestrzeni lat 1972–1981 liczba radykalnych amputacji zmalała z 47,9% do 3,4%. Kolejnym krokiem w rozwoju chirurgicznych metod leczenia były liczne modyfikacje amputacji piersi: Madden — nie usuwał mięśni piersiowych, Auchincloss — zredukował zakres usuwanych węzłów do piętra I i II [13, 14].

Obrzęki kończyn po leczeniu chirurgicznym (po limfadenektomii pachowej), nasilające się po uzupełniającej radioterapii, zmusiły chirurgów do rewizji wyników leczenia i zakresu usuwanych węzłów chłonnych. Dalsze badania w latach 80. XX wieku, mające na celu zminimalizowanie niekorzystnych efektów limfadenektomii (obrzęki, organicznie ruchomości w stawie barkowym, zaburzenia czucia), doprowadziły do próby wybiórczego usuwania węzłów chłonnych pachowych. Niestety, tak

zwany *sampling* był związany z dużym, bo wynoszącym aż 40% odsetkiem wyników fałszywie negatywnych, a usuwanie węzłów tylko z piętra dolnego — 10–15% [15].

Na początku lat 90. XX wieku Morton z *John Wayne Cancer Institute* opisał śródoperacyjną identyfikację węzła wartowniczego w czerniaku złośliwym skóry, określając z dokładnością 99% stan pozostałych węzłów chłonnych. W 1994 roku Guliano zaadaptował metodę identyfikacji węzła wartowniczego w raku piersi. Od tej pory za pomocą tej metody zrewolucjonizowano leczenie raka piersi i ułatwiono ocenę stopnia zaawansowania. Dzięki połączeniu metody barwnikowej z izotopową zminimalizowano ryzyko wyników fałszywie negatywnych do 0–3%, a seryjne badanie węzła wartowniczego zwiększyło liczbę pacjentów z wykrytymi mikroprzerzutami do węzła chłonnego wartowniczego. Umożliwiło to skuteczniejsze leczenie przy minimalnych objawach ubocznych leczenia chirurgicznego [16, 17].

W pracach prowadzonych w ostatniej dekadzie potwierdzono przydatność identyfikacji węzła chłonnego wartowniczego i w niektórych krajach leczenie oszczędzające pierś z usunięciem węzła wartowniczego stało się standardem postępowania (ryc. 4). Jednak



Rycina 4. Identyfikacja węzła chłonnego wartowniczego

”
W pracach prowadzonych w ostatniej dekadzie potwierdzono przydatność identyfikacji węzła chłonnego wartowniczego i w niektórych krajach leczenie oszczędzające pierś z usunięciem węzła wartowniczego stało się standardem postępowania

nadal zmodyfikowana radykalna amputacja piersi jest podstawową metodą leczenia w wielu ośrodkach na świecie.

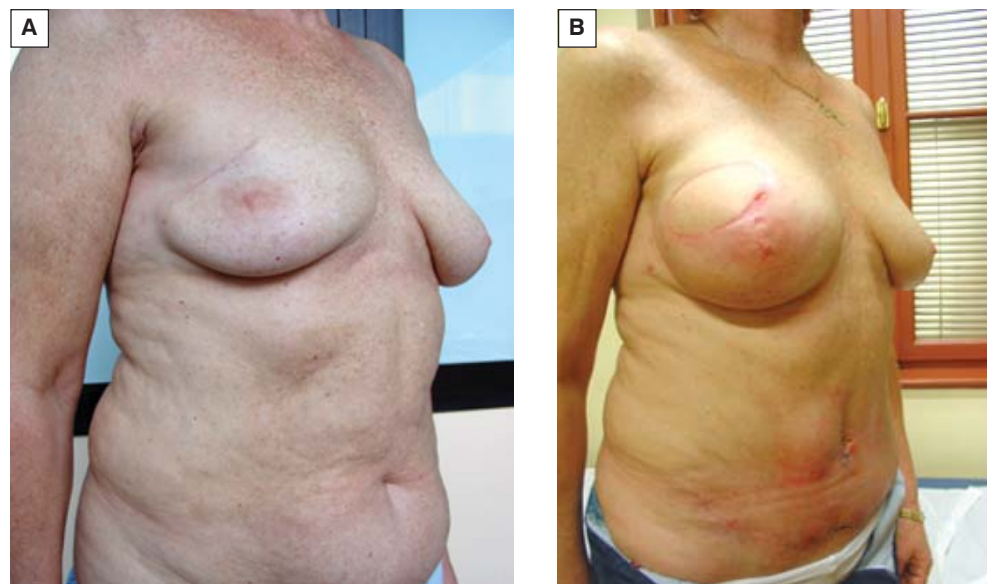
Chociaż już w 1974 roku wprowadzono metody rekonstrukcje piersi z użyciem implantów oraz tkanek własnych, to dopiero późniejsze dokonania upowszechniły te metody. Było to spowodowane kilkoma istotnymi czynnikami, jak: wydłużenie czasu przeżycia, zaoszczędzenie mięśni piersiowych, skóry oraz zwrócenie uwagi przez chirurgów plastyków na psychologiczny aspekt amputacji [19].

Obecnie 5-letnie przeżycie w krajach wysoko rozwiniętych osiąga wysokość 90–95%. W 1977 roku Schneider i wsp. wprowadzili rekonstrukcję piersi z użyciem mięśnia najszerzego grzbietu jako jednostopniowej procedury, a w 1979 roku Bostwick potwierdził przydatność mięśnia prostego brzucha w rekonstrukcji piersi. Przełomowym krokiem było użycie przez Hartrampa i wsp. mięśnia prostego brzucha do rekonstrukcji piersi. Ponadto zatwierdzenie przez *Food and Drug Administration* (FDA) implantów

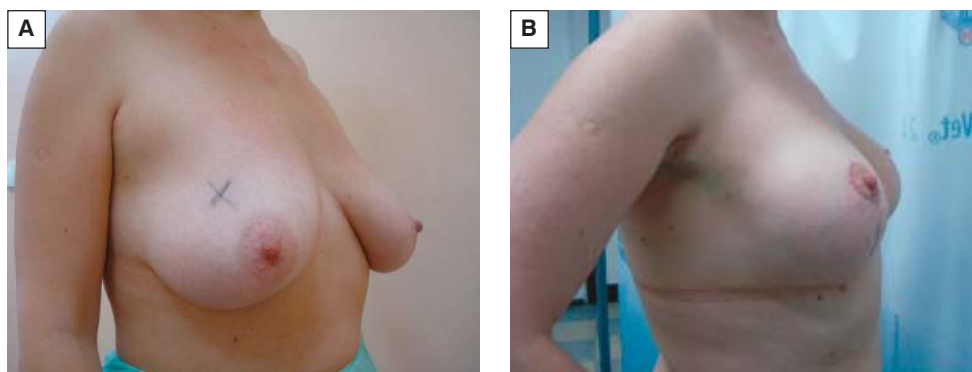
silikonowych spowodowało wzrost zainteresowania kobiet oraz chirurgów rekonstrukcjami piersi [20].

Dodatkowym aspektem było tworzenie specjalistycznych oddziałów zajmujących się kompleksowym leczeniem raka piersi — *Breast Cancer Unit*. Zaowocowało to między innymi ścisłą współpracą chirurgów onkologicznych z chirurgami plastycznymi, czego efektem są liczne zabiegi z dziedziny chirurgii plastycznej u pacjentów onkologicznych. Jednym z przykładów takiej współpracy jest jednoczesna amputacja z rekonstrukcją piersi u pacjentów, u których nie można wykonać leczenia oszczędzającego lub mastopeksje w leczeniu oszczędzającym (ryc. 5, 6).

Liczba operacji odtwórczych piersi w Polsce jest niewystarczająca i odbiega od standardów europejskich. Jest to związane z małą liczbą chirurgów zajmujących się onkoplastyką oraz niewielką liczbą specjalistycznych oddziałów lub szpitali, co powoduje wciąż małe zainteresowanie możliwościami zaoszczędzenia piersi.



Rycina 5. Pacjentka przed rekonstrukcją (A) i po rekonstrukcji piersi prawej tkankami własnymi (B)



Rycina 6. Pacjentka przed mastopeksją (A) i po mastopeksji (B)

PIŚMIENNICTWO

1. Roses D.F. Breast cancer. Churchill Livingstone 1999; 289–308.
2. Donegan W.L. Cancer of the breast. Saunders, Philadelphia 2002: 1–19.
3. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894; 20: 497–555.
4. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast. *Ann. Surg.* 1907; 46: 1–19.
5. Lerner B.H. The breast cancer wars. Oxford University Press, New York 2001: 189–195.
6. Keynes G.L. The radium treatment of carcinoma of the breast. *Br. J Surg* 1942; 19: 415–80
7. McWhirter R. Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Br. J. Radiol.* 1955; 28: 128.
8. Urban J. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br. J. Surg.* 1964; 51: 209–212.
9. Arhelger S.W., Lewis F.J., Wangenstein O.H. The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg. Clin. North Am.* 1956: 1051–1063.
10. Haagensen C.D. Disease of the breast. W.B. Saunders, Philadelphia 1971: 630.
11. Patey D.H., Dyson W.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br. J. Cancer* 1948; 2: 7–13.
12. Veronesi U., Saccozzi R., DelVecchio M. i wsp. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patient with small cancer of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 6–11.
13. Madden J.L., Kandalaf S., Bourque R.A. Modified radical mastectomy. *Ann. Surg.* 1972; 175: 624–634.
14. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *Am. J. Surg.* 1970; 119: 506–509.
15. Kinne D.W. Controversies in primary breast cancer management. *Am. J. Surg.* 1993; 166: 502–508.
16. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.* 1992; 127: 392–399.
17. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994; 220: 391–398.
18. Association of Breast Surgery. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 1–22.
19. Losken A., Jurkiewicz M.J. History of Breast Reconstruction. *Breast Disease* 2002; 16: 3–9.
20. Bostwick J., Vasconez L.O., Jurkiewicz M.J. Breast reconstruction after radical mastectomy. *Plast. Reconstr. Surg.* 1978; 61: 682–693.