

Polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi

Piotr Winczura^{1,2}, Elżbieta Senkus-Konefka¹, Jacek Jassem¹

W celu zapewnienia wysokich i jednolitych standardów leczenia, gremia eksperckie tworzą wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne. W niniejszej pracy przedstawiono polskie i międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia raka piersi. Kolejno omówiono rozpoznawanie i leczenie wczesnego raka piersi (*in situ* i inwazyjnego), miejscowo zaawansowanego i rozsiajanego raka oraz miejscowo-regionalnej wznowy.

Polish and international recommendations on the treatment of breast cancer

Expert panels develop clinical recommendations in order to ensure high and uniform standards of care. This article presents diagnostic and therapeutic guidelines on breast cancer. Addressed are early breast cancer (*in situ* and invasive), locally advanced cancer, disseminated disease and locoregional relapse.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 1: 58–65

Słowa kluczowe: rak piersi, standardy diagnostyki i leczenia

Key words: breast cancer, diagnostic and therapeutic recommendations

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym złośliwym nowotworem u kobiet, w większości przypadków wymagającym wielodyscyplinarnego leczenia. Podobnie jak w odniesieniu do innych nowotworów, w raku piersi okresowo opracowywane są i aktualizowane zalecenia dotyczące poszczególnych aspektów diagnostyki i leczenia. W niniejszym opracowaniu przedstawiono krótko obecne polskie zalecenia diagnostyki i leczenia raka piersi opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [1] na tle zaleceń międzynarodowych, przygotowanych przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology* — ESMO) [2, 3], konsensus ekspertów konferencji nt. leczenia wczesnego raka piersi w St. Gallen [4] i *National Cancer Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [5]. Uwzględniono także fragmenty brytyjskich zaleceń NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), określających standardy diagnostyki i leczenia raka piersi [6]. W odniesieniu do zaawansowanego raka piersi przedstawiono również zalecenia pierwszej międzynarodowej konferencji (ABC1) poświę-

conej temu zagadnieniu [7]. Ze zrozumiałych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono tylko te aspekty, które znalazły się w poszczególnych omówieniach (niektóre z nich pomijają szczególne sytuacje kliniczne).

Diagnostyka

Podstawowym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu raka piersi jest mammografia. Ultrasonografia jest uznana przez ESMO za badanie uzupełniające, a przez PTOK — za wartościowe dopełnienie mammografii, wskazane szczególnie w przypadku piersi o dużej gęstości, typowych dla młodych kobiet, gdzie wartość tej ostatniej jest ograniczona. Zalecenia polskie podkreślają konieczność kontroli jakości mammografii i ultrasonografii piersi.

Badanie piersi za pomocą rezonansu magnetycznego nie jest standardem, stanowi natomiast cenne narzędzie diagnostyczne w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi (głównie u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*), wysokie ryzyko wieloogniskowości raka piersi (głównie w przypadku raka

¹ Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Hospicjum Gdańskie im. Matki Teresy z Kalkuty

zrazikowego), stan po rekonstrukcji piersi. Należy je również rozważyć w przypadku przerzutów do węzłów pachowych z nieznanego ogniska pierwotnego.

Niezbędnym elementem diagnostyki raka piersi jest rozpoznanie mikroskopowe. Wszystkie gremia zalecają pobranie materiału do badania drogą biopsji gruboigłowej, najlepiej wykonanej pod kontrolą mammografii lub ultrasonografii. Jeśli biopsji gruboigłowej nie można wykonać, wskazane jest wykonanie biopsji otwartej, a w ostateczności biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Przydatność badania PET u chorych na raka piersi jest według PTOK, ESMO i NCCN ograniczona, w szczególności w ocenie zaawansowania guza pierwotnego i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Badanie PET może być uzasadnione w przypadku nawrotu po leczeniu radykalnym i podejrzenia rozsiewu choroby, jeśli wyniki innych badań są niejednoznaczne, a wynik badania PET może zmienić strategię leczenia.

Zarówno PTOK, jak i NCCN zalecają ponadto wykonanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem, ocenę czynności wątroby i oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej.

Leczenie raków przedinwazyjnych Rak przewodowy *in situ* (DCIS)

Podstawowym sposobem leczenia DCIS jest chirurgiczne usunięcie guza z marginesem zdrowych tkanek. Nie ma zgodności co do optymalnej szerokości marginesów chirurgicznych: ESMO uznaje za nieadekwatny margines < 2 mm, a NCCN i PTOK — < 1 mm. Paneliści Konferencji z St. Gallen po wycięciu DCIS u wszystkich chorych zalecają radioterapię na obszar piersi. Przy podejmowaniu decyzji o uzupełniającym napromienianiu piersi PTOK zaleca stosowanie indeksu prognostycznego Van Nuys (VNPI, *Van Nuys Prognostic Index*) [8]. Według ESMO u wybranych chorych z dużym ryzykiem nawrotu można rozważyć podwyższenie dawki na łożę po usuniętym guzie. Częściowe napromienianie piersi może być prowadzone jedynie w ramach badań klinicznych. Odstąpienie od napromieniania można rozważyć u chorych w starszym wieku i z niskim ryzykiem nawrotu (ESMO, NCCN) oraz z niskim VNPI (PTOK).

W opinii ESMO prosta amputacja i leczenie oszczędzające są równorzędnymi metodami leczenia DCIS. U wybranych chorych z niskim ryzykiem nawrotu (średnica guza < 10 mm, ujemne marginesy chirurgiczne, niski lub pośredni stopień złośliwości) można rozważyć odstąpienie od uzupełniającej radioterapii. Według polskich ekspertów wskazaniem do prostej amputacji piersi u chorych na DCIS są rozległe zmiany, za które uznaje się wielośrodkowe ogniska lub zajęcie przez guz więcej niż jednego kwadranta piersi.

ESMO i PTOK zalecają wykonanie biopsji węzła wartowniczego w przypadku DCIS u chorych poddanych amputacji prostej z powodu dużych guzów. Ponadto PTOK zaleca wykonanie tej procedury w przypadku zmian umiejscowionych w ogonie Spence'a.

ESMO i NCCN zalecają uzupełniające stosowanie tamoksyfenu u chorych po leczeniu oszczędzającym, szczególnie w przypadku ekspresji receptorów estrogenowych w komórkach raka. Dodatkowo NCCN podkreśla wpływ takiego postępowania na zmniejszenie ryzyka raka w drugiej piersi.

Rak zrazikowy *in situ* (LCIS)

Rak zrazikowy *in situ* nie jest traktowany jako stan przednowotworowy, ale jako wyznacznik podwyższonego ryzyka zachorowania na raka inwazyjnego. PTOK zaleca w takiej sytuacji jedynie ścisłą obserwację. Chirurgiczne usunięcie zmiany w celu wykluczenia przewodowego raka przedinwazyjnego lub inwazyjnego w pobliżu LCIS może być wskazane, jeśli zmianę tę rozpoznano na podstawie biopsji gruboigłowej. W zaleceniach ESMO i NCCN wyróżniono dodatkowo wariant pleomorficzny LCIS, którego przebieg kliniczny może być podobny do DCIS i który może wymagać takiego samego leczenia. Według PTOK u chorych z rozpoznaniem LCIS obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. nosicielki mutacji *BRCA*) należy rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię.

Rak naciekający (stopień I i II)

Leczenie chirurgiczne

Oszczędzające leczenie polegające na usunięciu guza pierwotnego, zabiegu węzłowym i uzupełniającej radioterapii na obszar piersi jest we wszystkich zaleceniach uznane za równoważne w stosunku do mastektomii z limfadenektomią pachową lub biopsją węzła wartowniczego. Głównymi przeciwwskazaniami do oszczędzającego leczenia są: wieloogniskowość zmian, których zasięg uniemożliwia wykonanie oszczędzającego zabiegu z zadowalającym estetycznym efektem, rozsiane mikrozapnienia w mammografii, brak możliwości wykonania zabiegu w granicach zdrowych tkanek i wcześniejsze napromienianie na okolicę piersi lub ściany klatki piersiowej. Bezwzględny przeciwwskazaniem do radioterapii stosowanej jako element oszczędzającego leczenia jest ciąża. W takiej sytuacji zaleca się przeprowadzenie napromieniania po porodzie. Nosicielstwo mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest względnym przeciwwskazaniem do oszczędzającego leczenia, co jest związane z dużym ryzykiem zachorowania na kolejnego raka; w tej sytuacji zaleca się raczej amputację piersi. Według PTOK kolagenozy są bezwzględnym przeciwwskazaniem do radioterapii, a według NCCN stanowią one przeciwwskazanie względne.

Wszystkie zalecenia dopuszczają zastosowanie indukcyjnego systemowego leczenia przed oszczędzającym zabiegiem u chorych z dużym guzem pierwotnym. Według PTOK dotyczy to zmian o średnicy > 3 cm, a według NCCN > 5 cm. Gremia eksperckie kładą nacisk na estetyczny efekt leczenia oszczędzającego. Dodatkowo podkreślają one konieczność omówienia z chorą możliwości rekonstrukcji piersi po mastektomii.

Tabela I. Zalecenia dotyczące radioterapii w leczeniu oszczędzającym

Grupa ekspercka	Obszar			Technika
	Pierś	Dodatek na łożę po guzie	Napromienianie części piersi	
NCCN	zawsze, jeśli nie bierze się pod uwagę napromieniania części piersi	wskazany u chorych < 50 lat, z wąskimi marginesami chirurgicznymi, zajęciem przerzutami węzłów chłonnych lub naciekaniem naczyń	do rozważenia u wybranych chorych: wiek > 60 lat, pT1N0, guz hormonowrażliwy, ujemne marginesy, rak przewodowy, bez komponentu śródprzewodowego i bez LCIS, bez stwierdzonej mutacji w genach <i>BRCA 1/2</i> , zachęca się chore do udziału w badaniach klinicznych	dopuszczalna jest technika IMRT
PTOK	zawsze	zawsze	do rozważenia w wyjątkowych sytuacjach klinicznych, np. bardzo mały guz u chorych w starszym wieku	dopuszczalna jest technika IMRT z jednoczasowym zintegrowanym boostem (SIB)
ESMO	można rozważyć odstępianie u chorych > 70 lat pT1N0, wolnymi marginesami chirurgicznymi i ekspresją receptorów dla hormonów steroidowych	można rozważyć odstępianie u chorych z niskim ryzykiem miejscowego nawrotu (szerokie marginesy chirurgiczne, nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych i naciekania naczyń)	do rozważenia u chorych > 50 r.ż. z guzem jednoogniskowym, do 3 cm średnicy, bez zajęcia węzłów chłonnych i naciekania naczyń, bez komponentu wewnątrzprzewodowego, z marginesem chirurgicznym ≥ 2 mm	
St. Gallen			do rozważenia u wybranych chorych	

Leczenie pachowych węzłów chłonnych

Według wszystkich zaleceń diagnostyczną procedurą z wyboru w zakresie pachowych węzłów chłonnych u chorych z cechą cN0 jest biopsja węzła wartowniczego (SLND). Jednocześnie podkreśla się, że zabieg ten powinien być wykonywany przez doświadczony zespół. W przypadku stwierdzenia w węzle wartowniczym pojedynczych komórek nowotworu lub mikroprzerzutów można bezpiecznie odstąpić od limfadenektomii pachowej. Według PTOK i ESMO zabieg ten jest natomiast wymagany, jeśli w węzle wartowniczym stwierdzi się makroprzerzuty. Według konferencji St. Gallen, uwzględniającej wyniki jednego badania klinicznego z losowym doborem chorych [9], jeśli makroprzerzuty obecne są w jednym lub dwóch węzłach wartowniczych i planowana jest teleradioterapia na obszar piersi (pola tangencjalne) z częściowym objęciem dołu pachowego, można odstąpić od limfadenektomii pachowej.

Pooperacyjna radioterapia

Teleradioterapia na obszar piersi po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym jest standardowym postępowaniem u większości chorych (tab. I), przy czym klasyczny schemat 50 Gy w 25 frakcjach może być u części chorych zastąpiony napromienianiem skróconym, np. 40 Gy w 15 frakcjach. Według PTOK i NCCN dla osiągnięcia lepszego rozkładu dawki i ochrony narządów krytycznych dopuszczalne jest stosowanie techniki z modulacją intensywności wiązki (IMRT). PTOK i ESMO u wszystkich chorych leczonych w sposób oszczędzający zalecają podanie dodatkowej dawki (*boost*) od 10 do 15–16 Gy we frakcjach po 2 Gy na łożę po guzie. ESMO do-

puszcza napromienianie bez dodatkowej dawki na łożę guza u chorych z grupy niskiego ryzyka nawrotu, natomiast NCCN proponuje *boost* jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (wiek poniżej 50 lat, naciekanie naczyń, wąskie marginesy chirurgiczne, zajęte przerzutami węzły chłonne). Napromienianie obejmujące jedynie łożę po usuniętym guzie (*partial breast irradiation*) można rozważyć u wybranych chorych, głównie starszych, z małymi guzami (według ESMO do 3 cm średnicy), bez naciekania naczyń, rozległego komponentu śródprzewodowego, przerzutów do węzłów chłonnych i z ujemnymi marginesami chirurgicznymi, przy czym szczegółowe wskazania różnią się w poszczególnych zaleceniach (tab. I).

Według wszystkich zaleceń teleradioterapia u chorych po amputacji piersi jako rutynowe postępowanie jest wskazana w przypadku zajęcia przerzutami powyżej 3 węzłów chłonnych i/lub przy wąskich marginesach chirurgicznych oraz w przypadku guza o średnicy większej niż 5 cm (cecha T3). NCCN proponuje uzupełniające napromienianie także u chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych, a zalecenia St. Gallen, ESMO i PTOK — rozważenie napromieniania w przypadku stwierdzenia dodatkowych czynników ryzyka nawrotu. Ponieważ po limfadenektomii ryzyko wznowy w obszarze dołu pachowego jest niskie, a ryzyko powikłań pooperacyjnej radioterapii (głównie obrzęku chłonnego kończyny górnej) względnie wysokie, obecnie u chorych po właściwie przeprowadzonej limfadenektomii coraz rzadziej stosuje się napromienianie obszaru pachowego. Napromienianie zamostkowych węzłów chłonnych nie jest postępowaniem rutynowym. Według polskich zaleceń postępowanie takie można rozważyć u chorych z centralnie lub

Tabela II. Zalecenia radioterapii po amputacji piersi

Grupa ekspercka	Wskazania do radioterapii	Obszar			
		Ściana klatki piersiowej	Dół pachowy	Węzły nadobojczykowe	Węzły zamostkowe
NCCN	> 3 zajęte przerzutami węzły chłonne, wąski lub dodatni margines chirurgiczny, T3, do rozważenia w przypadku zajęcia 1–3 węzłów chłonnych	zawsze, jeśli są wskazania do pooperacyjnej radioterapii		jeśli są wskazania do pooperacyjnej radioterapii, z wyjątkiem chorych z guzem < 5 cm, wąskimi marginesami chirurgicznymi i bez zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłonnych (wówczas tylko ściana klatki piersiowej)	tylko jeśli są zajęte przerzutami
PTOK	> 3 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, dodatni (< 1 mm) margines chirurgiczny, T3	zawsze, jeśli są wskazania do pooperacyjnej radioterapii	do rozważenia przy wysokim ryzyku nawrotu, np. masywne zajęcie pachowych węzłów chłonnych	jeśli są wskazania do pooperacyjnej radioterapii i są zajęte pachowe węzły chłonne	do rozważenia w przyśrodkowej lub centralnej lokalizacji guza i masywnym zajęciu przerzutami pachowych węzłów chłonnych
ESMO	> 3 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, T ≥ 3, w przypadku zajęcia 1–3 węzłów do rozważenia przy współistnieniu czynników ryzyka (młody wiek, nieadekwatna limfadenektomia, naciekanie naczyń)	zawsze, jeśli są wskazania do pooperacyjnej radioterapii	tylko jeśli stwierdza się przetrwałą chorobę nowotworową w obrębie dołu pachowego	jeśli stwierdza się masywne zajęcie pachowych węzłów chłonnych i/lub przerzuty w nadobojczykowych węzłach chłonnych (N ≥ 2)	tylko jeśli są zajęte przerzutami
St. Gallen	> 3 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, w przypadku zajęcia 1–3 węzłów do rozważenia napromienianie u chorych < 45 r. ż. i/lub jeśli stwierdza się rozległe naciekanie naczyń				

przyśrodkowo położonym guzem i masywnymi przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, a według NCCN i ESMO — jedynie w przypadku zajęcia węzłów zamostkowych przez nowotwór (tab. II).

Uzupełniające leczenie systemowe

We wszystkich zaleceniach uzupełniające leczenie systemowe proponuje się dobierać indywidualnie, z uwzględnieniem przewidywanej wrażliwości raka na poszczególne metody leczenia, ryzyka nawrotu i możliwych powikłań terapii oraz preferencji chorych. Rodzaj leczenia uzupełniającego zależy głównie od biologicznych cech raka, określonych na podstawie badań biomarkerów. Z tego powodu w każdym przypadku obowiązuje określenie ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) i ekspresji/amplifikacji HER2. W przypadku receptorów dla hormonów steroidowych za wynik dodatni uznaje się ekspresję receptorów w ≥ 1% komórek [10]. Zgodnie z zaleceniami NICE wynik oceny ekspresji receptorów powinien być dostępny w ciągu 2 tygodni od pobrania materiału. Panel ekspertów St. Gallen zaleca dodatkowo oznaczanie ekspresji Ki-67 (tab. III).

ESMO, NCCN i PTOK akceptują stosowanie profili molekularnych takich jak *Oncotype DX* [11] i *MammaPrint* [12], pozwalających ocenić indywidualne ryzyko nawrotu i ułatwić

Tabela III. Podtypy molekularne raka piersi według zaleceń konferencji St. Gallen 2011

Podtyp raka	Profil ekspresji białek/genów
Luminalny A	ekspresja ER i/lub PgR brak nadekspresji i/lub amplifikacji HER2 Ki 67 < 14%
Luminalny B (HER2 ujemny)	ekspresja ER i/lub PgR brak nadekspresji i/lub amplifikacji HER2 Ki 67 ≥ 14%
Luminalny B (HER2 dodatni)	ekspresja ER i/lub PgR nadekspresja i/lub amplifikacja HER2
HER2 dodatni (nieluminalny)	brak ekspresji ER i/lub PgR nadekspresja i/lub amplifikacja HER2
Potrójnie ujemny	brak ekspresji ER i/lub PgR brak nadekspresji i/lub amplifikacji HER2

podjęcie decyzji o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii u chorych na wczesnego, hormonowrażliwego raka piersi. Eksperti St. Gallen nie zalecają natomiast stosowania profilu *MammaPrint*, którego przydatność w kwalifikacji do uzupełniającej chemioterapii jest wciąż niepotwierdzona. NICE wskazuje również na możliwość zastosowania innych narzędzi, takich jak *Adjuvant! Online* [13], *PREDICT* [14], *CancerMath* [15] i *Nottingham Prognostic Index* [16] w planowaniu uzupełniającego leczenia.

Uzupełniająca hormonoterapia

O wyborze rodzaju leczenia hormonalnego decyduje m.in. stan menopauzalny chorej. W razie wątpliwości należy wykonać oznaczenie stężenia FSH, LH i estradiolu.

W uzupełniającym leczeniu hormonalnym chorych przed menopauzą lekiem z wyboru jest tamoksyfen w dobowej dawce 20 mg stosowany przez 5 lat. Można do niego dołączyć hamowanie czynności jajników za pomocą analogów gonadoliberyny (aGnRH) przez 2 lata lub owariektomię, mimo że rola tych dwu ostatnich metod jako dodatku do leczenia tamoksyfenem jest niepotwierdzona. Eksperti St. Gallen zalecają w tej grupie monoterapię z udziałem tamoksyfenu. U chorych z przeciwwskazaniami do tamoksyfenu można zastosować jeden z analogów gonadoliberyny w monoterapii lub w połączeniu z inhibitorem aromatazy.

U chorych po menopauzie w uzupełniającej hormonoterapii można zastosować tamoksyfen lub inhibitor aromatazy (IA) — oba w monoterapii przez 5 lat lub sekwencyjnie każdy przez 2–3 lata, łącznie przez 5 lat. Według polskich zaleceń tamoksyfen w monoterapii nadal pozostaje równoważną opcją dla IA, bowiem te ostatnie tylko nieznacznie zmniejszają ryzyko nawrotu i nie mają wpływu na czas przeżycia. NCCN sugeruje wybór IA u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do stosowania leków tej grupy, natomiast zalecenia ESMO i St. Gallen dopuszczają oba rodzaje hormonoterapii. PTOK i panel ekspertów St. Gallen nie widzą uzasadnienia dla stosowania inhibitorów aromatazy po ukończeniu 5 lat leczenia tamoksyfenem, a według NCCN i ESMO takie postępowanie należy brać pod uwagę. Ze względu na wzrost ryzyka osteoporozy i związanych z nią złamań patologicznych u chorych otrzymujących AI, PTOK zaleca kontrolę gęstości mineralnej kości przed rozpoczęciem stosowania tych leków i w trakcie terapii, jak również profilaktyczne podawanie preparatów wapnia i witaminy D.

Uzupełniająca chemioterapia

Wszystkie zalecenia podkreślają, że jednym z głównych czynników decydujących o zastosowaniu chemioterapii jest

profil immunohistochemiczny guza pierwotnego, który pozwala przewidzieć wrażliwość guza na systemowe metody leczenia. Sam fakt zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłonnych nie jest wskazaniem do chemioterapii. Polskie zalecenia opierają się tu na propozycjach ekspertów St. Gallen (tab. IV).

Optymalny czas trwania chemioterapii to 14–16 tygodni, w czasie których należy podać przynajmniej 4 cykle leczenia. Chemioterapia wczesnego raka piersi powinna się opierać na wielolekowych schematach z udziałem antracyklin, a u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (np. w przypadku zajęcia węzłów chłonnych) należy ją uzupełnić o taksoidy. Ponadto u chorych na „potrójnie ujemnego” raka piersi eksperti St. Gallen zalecają rozważenie stosowania leków alkilujących, zwłaszcza cyklofosfamidu. Schemat CMF może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin i taksoidów głównie u osób starszych lub z poważnymi obciążeniami internistycznymi. Według wszystkich zaleceń nie ma obecnie wskazań do wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

We wszystkich zaleceniach proponuje się stosowanie trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu chorych z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2*. Za optymalny czas leczenia trastuzumabem przyjmuje się jeden rok. Trastuzumab jest zalecany u wszystkich chorych z guzem o średnicy powyżej 1 cm (komponent inwazyjny) i/lub przerzutami do węzłów chłonnych. Wszystkie towarzystwa naukowe z wyjątkiem PTOK zalecają rozważenie terapii trastuzumabem także u chorych z guzami o średnicy 0,6–1 cm (T1b) (tab. IV) [17, 18]. W codziennej praktyce klinicznej trastuzumab nie powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami.

Bisfosfoniary

Wyniki dotyczące stosowania bisfosfoniarów w uzupełniającym leczeniu są sprzeczne. Niektóre badania wskazują, że leki te mogą zmniejszać ryzyko nawrotu u chorych z niskimi stężeniami hormonów płciowych, tj. po menopauzie

Tabela IV. Uzupełniające leczenie systemowe wczesnego raka piersi wg zaleceń PTOK 2011 [1] (oparte na zaleceniach Konferencji St. Gallen 2011 [4])

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HTH	CHT w nielicznych przypadkach masywnego zajęcia węzłów lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER2 ujemny	HTH ± CTH	Wybór CHT w zależności od stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2 dodatni	CTH + trastuzumab + HTH	Brak danych na temat leczenia bez udziału CHT
HER2 dodatni Nieluminalny	CTH + trastuzumab	Chore w stopniu pT1aN0 mogą być poddane wyłącznie obserwacji
Potrójnie ujemny	CHT	
Specjalne typy histologiczne ER (+) (sitowaty, cewkowy, śluzowy)	HTH	
ER (-) (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)	CTH	W przypadku N0 można nie stosować CHT w raku rdzeniastym i gruczołowo-torbielowatym

HTH — hormonoterapia, CTH — chemioterapia

lub w trakcie leczenia aGnRH. Dane te wymagają jednak weryfikacji w kolejnych badaniach klinicznych i tymczasem bisfosfoniany nie są zalecane jako rutynowy element uzupełniającego leczenia.

Miejscowo zaawansowany rak piersi (stopień III) Diagnostyka

U chorych w III stopniu zaawansowania badania wykonywane rutynowo w stopniu I i II należy uzupełnić o ocenę jamy brzusznej i ewentualnie miednicy w badaniu ultrasonograficznym, tomokomputerowym lub MR oraz o scyntyografię kości. U chorych wymagających indukcyjnego systemowego leczenia konieczne jest wykonanie biopsji gruboigłowej lub otwartej, co oprócz ustalenia rozpoznania pozwala określić fenotyp guza. Z uwagi na możliwość wyników fałszywie dodatnich i trudności w wykonaniu badań immunohistochemicznych w takiej sytuacji w ocenie guza pierwotnego nie zaleca się wykonywania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). W przypadku niepewności co do stanu regionalnych węzłów chłonnych NCCN, ESMO i NICE zalecają wykonanie BAC lub biopsji gruboigłowej.

U chorych w stopniu zaawansowania cT3N1M0 PTOK i NCCN dopuszczają pierwotne leczenie chirurgiczne (mastektomia). Uzupełniające leczenie należy wówczas prowadzić według standardowych zaleceń.

Zdecydowana większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka wymaga indukcyjnego leczenia systemowego. Jego wybór opiera się na kryteriach podobnych do stosowanych w przypadku uzupełniającego leczenia, przy czym według NCCN oraz Konferencji St. Gallen przedoperacyjną hormonoterapię należy stosować jedynie u chorych po menopauzie, z silną ekspresją receptorów dla hormonów steroidowych. Indukcyjną hormonoterapię należy stosować przez 4 do 8 miesięcy lub do uzyskania maksymalnej regresji guza. U pozostałych chorych należy zastosować chemioterapię, której schematy są identyczne jak w leczeniu uzupełniającym. Nie należy dzielić chemioterapii na przed- i pooperacyjną — jeśli tylko jest to możliwe, należy ją w całości podać przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. U chorych ze stwierdzoną nadekspresją/amplifikacją HER2 elementem leczenia indukcyjnego powinien być trastuzumab (w Polsce przeszkodą jest brak refundacji tej formy leczenia).

Miejscowy nawrót

Chorzy z izolowanym miejscowym nawrotem powinni być leczeni z radykalną intencją. Należy wyróżnić trzy sytuacje kliniczne: nawrót po amputacji piersi bez uzupełniającej radioterapii, nawrót po amputacji piersi z uzupełniającą radioterapią i nawrót po leczeniu oszczędzającym. Optymalnym leczeniem niepowodzenia miejscowego po amputacji piersi jest wycięcie zmiany uzupełnione radioterapią na obszar ściany klatki piersiowej i regionalnego splotu chłonnego. Jeśli pierwotnie nie wykonano limfadenektomii pachowej, to należy dodatkowo wykonać ten zabieg. Wskazania i obszar do napromieniania u chorych wcześniej poddanych radioterapii są bardzo indywidualne i zależą od czasu od pierwotnej radioterapii, jej dawki i obszaru napromieniania. NCCN i PTOK wskazują na możliwość zastosowania radioterapii w hipertermii, co pozwala osiągnąć lepszy współczynnik terapeutyczny [19]. Ze względu na wymogi techniczne i aparaturowe, takie postępowanie można jednak przeprowadzić w wyspecjalizowanych ośrodkach.

W przypadku wznowy po leczeniu oszczędzającym zaleca się wykonanie amputacji piersi z operacją węzłową w zakresie I i II piętra pachy (PTOK i NCCN). U wybranych chorych, u których pierwotnie wykonano biopsję wartowniczego węzła chłonnego, możliwe jest ponowne wykonanie tego zabiegu (NCCN). U chorych z nieoperacyjną wznową należy rozważyć radykalną radioterapię.

Rola uzupełniającego leczenia systemowego u chorych po radykalnym miejscowym leczeniu z powodu wznowy miejscowo-regionalnej jest nadal kontrowersyjna. PTOK, NCCN i ESMO zalecają jednak zastosowanie hormonoterapii w przypadku ekspresji receptorów steroidowych, trastuzumabu u chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2 i chemioterapii u wybranych chorych z dużym ryzykiem rozsiewu.

Rola uzupełniającego leczenia systemowego u chorych po radykalnym miejscowym leczeniu z powodu wznowy miejscowo-regionalnej jest nadal kontrowersyjna. PTOK, NCCN i ESMO zalecają jednak zastosowanie hormonoterapii w przypadku ekspresji receptorów steroidowych, trastuzumabu u chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2 i chemioterapii u wybranych chorych z dużym ryzykiem rozsiewu.

Rozsiany rak piersi (stopień IV)

Rozsiany rak piersi jest zasadniczo chorobą nieuleczalną, dlatego terapia w tej sytuacji klinicznej ma charakter paliatywny, a jej celem jest wydłużenie i poprawa jakości życia przy minimalnej toksyczności. Leczenie uogólnionego raka piersi powinno być zindywidualizowane. Zalecenia ESMO podkreślają jego wielodyscyplinarny charakter, kładą także nacisk na wsparcie psychologiczne i socjalne oraz uwzględnienie świadomego udziału chorej w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Systemowe leczenie

Systemowe leczenie stanowi podstawę terapii rozsianego raka piersi. ESMO i PTOK zalecają, aby przy jego doborze brać pod uwagę czynniki związane z chorobą (wcześniejsze leczenie, profil ekspresji receptorów, okres wolny od nawrotu, lokalizację i liczbę przerzutów, a także konieczność uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego w przypadku objawów bezpośrednio zagrażających życiu). W wyborze metod leczenia należy także uwzględnić osobiste preferencje chorej, jej wiek i stan menopauzalny, choroby towarzyszące, sytuację społeczno-ekonomiczną oraz możliwości refundacyjne systemu opieki zdrowotnej. NCCN i ESMO zalecają, jeśli to możliwe, pobranie materiału tkankowego z ogniska przerzutowego i ocenę w nim ekspresji receptorów steroidowych i HER2. W opinii ekspertów ESMO można odstąpić od takiego postępowania w sytuacji krótkiego czasu pomiędzy leczeniem ogniska pierwotnego i nawrotem choroby (< 1–2 lata), jeśli przeprowadzenie biopsji jest zbyt

ryzykowne, jak również gdy uzyskany wynik nie będzie miał wpływu na wybór leczenia.

Hormonoterapia

PTOK i ESMO wyróżniają chore na raka pierwotnie hormonowrażliwego (ekspresja ER i/lub PgR), niezależnie od nadekspresji/amplifikacji HER2, i pierwotnie hormonoopornego. Zalecenia NCCN uwzględniają dodatkowo obecność rozszewu do kości. O wyborze rodzaju hormonoterapii decyduje stan menopauzalny. U chorych przed menopauzą PTOK, ESMO i ABC1 zalecają kojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z tamoksyfenem, a jeśli do progresji doszło w trakcie lub w ciągu roku od zakończenia leczenia tamoksyfenem — z inhibitorem aromatazy. NCCN jako alternatywę dla zabiegu chirurgicznego lub podania aGnRH dopuszcza kastrację radiologiczną. Dalsze leczenie hormonalne należy prowadzić jak w przypadku chorych po menopauzie. U chorych po menopauzie PTOK i NCCN zalecają tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol). ESMO preferuje inhibitory aromatazy (jeśli wcześniej ich nie stosowano), które w porównaniu z tamoksyfenem pozwalają wydłużyć czas do progresji choroby, a w odniesieniu do letrozolu — także nieznacznie wydłużyć czas całkowitego przeżycia [20]. Zalecenia ABC1 podkreślają, że optymalną terapią hormonalną pierwszego rzutu są inhibitory aromatazy, ale dopuszczają także stosowanie tamoksyfenu. Dodatkowo zalecenia NCCN jako jedyne uwzględniają możliwość fałszywie ujemnych wyników badania immunohistochemicznego i dopuszczają próbę hormonoterapii u chorych na raka nie wykazującego ekspresji receptorów steroidowych z izolowanym zajęciem kości i/lub tkanek miękkich lub z bezobjawowymi przerzutami do narządów mięszkowych.

Bisfosfoniary

Stosowanie bisfosfoniarów jest zalecane w przypadku stwierdzenia objawowych przerzutów do kości i/lub hiperkalcemii. Leki te pozwalają zmniejszyć dolegliwości bólowe i obniżyć ryzyko zdarzeń kostnych, nie mają jednak wpływu na czas przeżycia [21, 22]. Optymalny czas terapii tymi lekami nie został jednoznacznie określony. Zazwyczaj zaleca się ich stosowanie przez kilka miesięcy do 2 lat, co wynika z doświadczeń płynących z badań klinicznych, chociaż wydaje się, że w uzasadnionych sytuacjach można rozważyć ich przedłużone stosowanie (ESMO, NCCN). W trakcie leczenia bisfosfoniarami konieczna jest okresowa ocena czynności nerek oraz uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D. Ryzyko poważnych powikłań, tj. istotnego uszkodzenia czynności nerek i martwicy kości zuchwy, jest jednak względnie małe i korzyści ze stosowania bisfosfoniarów przewyższają możliwe skutki niepożądane. NCCN zaleca stosowanie pamidronianu lub zoledronianu, przy czym drugi lek jest najpewniej skuteczniejszy w przypadku

przerzutów osteolitycznych. Polskie zalecenia jako jedyne wskazują na zasadność stosowania preparatów kalcytoniny w przypadku przeciwwskazań do podawania bisfosfoniarów. NCCN i ABC1 dopuszczają także możliwość stosowania u chorych z rozszewem kostnym monoklonalnego przeciwciała przeciwko RANKL — denozumabu, który pozwala uzyskać dłuższy czas do zdarzenia kostnego w porównaniu z zoledronianem [23].

Chemioterapia

Chemioterapia u chorych na rozszew raka piersi jest wskazana w przypadku obecności przerzutów do narządów trzewnych, guzów hormonoopornych lub w celu osiągnięcia szybkiej poprawy klinicznej u wybranych chorych z obecnością receptorów steroidowych w komórkach nowotworu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania chemioterapii i hormonoterapii. W żadnym z zaleceń nie wskazuje się optymalnej kombinacji cytostatyków. Pod wpływem jednolekowej chemioterapii uzyskuje się nieco niższe niż pod wpływem wielolekowej chemioterapii odsetki obiektywnych odpowiedzi i krótszy czas przeżycia wolnego od progresji, ale nie wpływa to na czas przeżycia. Z tego powodu, jak również z uwagi na mniejszą toksyczność, jednolekowa chemioterapia wydaje się w tej grupie chorych preferowaną formą cytotoksycznego leczenia. Uzasadnieniem do zastosowania wielolekowej chemioterapii może być konieczność uzyskania możliwie szybkiej remisji u chorych z bezpośrednim zagrożeniem życia. Czas trwania chemioterapii nie został dokładnie określony i powinien być dobierany indywidualnie.

Leczenie anty-HER2

Wszystkie grupy ekspertów zalecają jak najwcześniejsze leczenie z udziałem trastuzumabu u wszystkich chorych na rozszew raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2. Trastuzumab może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią (z wyjątkiem antracyklin) i hormonoterapią. Zasadność kontynuacji terapii trastuzumabem u chorych z progresją jest przedmiotem kontrowersji. PTOK zaleca kontynuację trastuzumabu jedynie w przypadku izolowanej progresji w ośrodkowym układzie nerwowym, przy braku progresji w innych lokalizacjach. Z kolei ESMO, ABC1 i NCCN dopuszczają kontynuację trastuzumabu jako alternatywę dla leczenia anty-HER2 drugiej linii (lapatynib) lub stosowanie podwójnej blokady anty-HER z udziałem trastuzumabu i lapatynibu (połączenie niezarejestrowane w Europie).

Chirurgiczne leczenie ogniska pierwotnego

Na podstawie retrospektywnych badań sugerujących potencjalną korzyść z usunięcia ogniska pierwotnego u chorych na wyjściowo rozszew raka piersi [24–27], NCCN, PTOK, ABC1 i ESMO dopuszczają takie postępowanie u wybranych chorych.

Podsumowanie

Leczenie onkologiczne powinno być oparte na dowodach wywodzących się z dobrze zaprojektowanych i prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych. Rolą gremiów eksperckich jest ich uporządkowanie, krytyczna ocena i stworzenie obowiązujących standardów. Porównanie polskich i międzynarodowych zaleceń wskazuje, że w zakresie głównych założeń diagnostyki i leczenia raka piersi są one zasadniczo zbieżne i oparte na aktualnej wiedzy medycznej.

Dr Piotr Winczura

Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
u. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: pwinczura@gmail.com

Otrzymano: 14 sierpnia 2012 r.

Przyjęto do druku: 24 sierpnia 2012 r.

Piśmiennictwo

- Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Krzakowski M i wsp. (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* — 2011. T.1. Gdańsk: Via Medica, 2011.
- Aebi S, Davidson T, Gruber G i wsp. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v 9–14.
- Cardoso F, Fallowfield L, Costa A i wsp. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: 25–30.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS 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.
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- <http://www.nice.org.uk/guidance/qualitystandards/breastcancer/home.jsp>
- Cardoso F, Costa A, Norton L i wsp. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012 Mar 16. [Epub ahead of print]
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH i wsp. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267–2274.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
- Hammond ME, Hayes DF, 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 (unabridged version). *American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 48–72.
- 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.
- Knauer M, Mook S, Rutgers EJ 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.
- Ozanne EM, Braithwaite D, Sepucha K i wsp. Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *J Clin Oncol* 2009; 27: 214–219.
- Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC i wsp. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R1.
- Michaelson JS, Chen LL, Bush D i wsp. Improved web-based calculators for predicting breast carcinoma outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 827–835.
- Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE i wsp. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1548–1555.
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR i wsp. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–5706.
- Curigliano G, Viale G, Bagnardi V i wsp. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5693–5699.
- Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR i wsp. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079–3085.
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD003370.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A i wsp. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–2044.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN i wsp. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ i wsp. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–5139.
- Rao R, Feng L, Kuerer HM i wsp. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1696–1702.
- Babiera GV, Rao R, Feng L i wsp. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776–782.
- Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620–626.
- Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G i wsp. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743–2749.