

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii

Rak piersi Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii

**Diagnosis and treatment of breast cancer
Recommendations of the Polish Union of Oncology**

Redakcja cyklu: „Zaleceń”
Maciej Krzakowski

Zespół autorski rozdziału:

Jacek Jassem¹, Maciej Krzakowski², Włodzimierz Olszewski³, Tadeusz Pieńkowski⁴,
Jan Steffen⁵, Hanna Tchórzewska⁶, Edward Towpik⁴, Ewa Wesołowska⁷

Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego naukowo postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Osoby mające zamiar stosować zalecenia w praktyce powinny interpretować je w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

¹ Klinika Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku

² Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej CO-I w Warszawie

³ Zakład Patologii CO-I w Warszawie

⁴ Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej CO-I w Warszawie

⁵ Zakład Immunologii CO-I w Warszawie

⁶ Zakład Rehabilitacji CO-I w Warszawie

⁷ Zakład Radiodiagnostyki CO-I w Warszawie

Spis treści

	str.
1. Epidemiologia i etiologia	302
2. Badania przesiewowe	302
2.1. Mammografia prawidłowa	302
2.2. Zmiany łagodne	303
2.3. Zmiany prawdopodobnie łagodne	303
2.4. Zmiany podejrzane	303
2.5. Zmiany złośliwe	303
3. Poradnictwo genetyczne	303
4. Patomorfologia	305
5. Diagnostyka	305
5.1. Badanie podmiotowe	306
5.2. Badanie przedmiotowe	306
5.3. Mammografia	306
5.4. Badanie mikroskopowe	306
5.5. Badania dodatkowe	306
6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego i ryzyka nawrotu (czynniki predykcyjne i prognostyczne)	306
7. Leczenie	311
7.1. Leczenie raka przedinwazyjnego (stopień 0)	311
7.1.1. LCIS	311
7.1.2. DCIS	311
7.2. Leczenie raka inwazyjnego – stopień I, IIA i IIB	312
7.2.1. Leczenie chirurgiczne	312
7.2.2. Chirurgiczne leczenie odtwórcze	313
7.2.3. Leczenie uzupełniające	314
7.2.3.1. Uzupełniające napromienianie	314
7.2.3.2. Uzupełniające leczenie systemowe	315
7.2.4. Rehabilitacja	317
7.2.5. Obserwacja po leczeniu	317
7.3. Leczenie raka inwazyjnego – stopień IIIA i IIIB	318
7.4. Leczenie raka uogólnionego (stopień IV) i nawrotów raka po leczeniu pierwotnym	319
7.4.1. Nawrót miejscowy	319
7.4.2. Uogólnienie	319
8. Piśmiennictwo	324

1. Epidemiologia i etiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 1999 roku stwierdzono w Polsce 10031 nowych zachorowań na raka piersi (wskaźnik struktury – 19,7%). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 1999 roku 36,0/100000. W ciągu ostatnich 3 lat (1996-1999) nastąpił wzrost liczby zachorowań o około 4%.

Rak piersi jest w Polsce przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe u kobiet. Od początku lat 60. obserwowany jest w Polsce rosnący trend umieralności na ten nowotwór. W 1999 roku zarejestrowano 4543 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury – 13,1%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 1999 roku 14,7/100000.

Etiologia większości przypadków raka piersi nie jest możliwa do ustalenia. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, starszy wiek, rodzinne występowanie raka piersi w młodszym wieku, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, pierwszy poród zakończony urodzeniem żywego dziecka w starszym wieku, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (stosowanego w celach leczniczych), łagodne choroby proliferacyjne piersi oraz nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*.

2. Badania przesiewowe

Najlepszą metodą wykrywania raka piersi we wczesnych stopniach zaawansowania jest prowadzenie badań przesiewowych (skrining), które polegają na badaniu mammograficznym kobiet bez objawów klinicznych. Prawdłowo zaplanowany i prowadzony program badań przesiewowych prowadzi do zmniejszenia umieralności na raka piersi. Prawdłowość programu przesiewowego zależy od jego populacyjnego charakteru (odniesienie do określonej populacji badanych), powiązania z rejestrem nowotworów, prowadzenia zgodnie z wytycznymi oraz systematycznej kontroli jakości badań i efektywności programu.

Warunkiem racjonalnego programu skriningowego jest możliwość monitorowania i oceny zgodnie z przyjętymi standardami jakości (Tabela I).

Tabela I. Kryteria jakości programu badań przesiewowych raka piersi

Kryteria jakości programu	Wartość akceptowana	Wartość oczekiwana
Zgłaszalność	> 70%	> 75%
Wykryte raki	3 x wz*	> 3 x wz*
Dodatkowe badania diagnostyczne	< 7%	< 5%
Błędy techniczne	< 3%	< 1%
Raki interwałowe**	30%	< 30%
Raki inwazyjne < 10 mm	> 20%	> 25%
Raki inwazyjne < 15 mm	50%	> 50%
Raki przedinwazyjne przewodowe	10%	10-20%
Stopień zaawansowania wg TNM II i wyższy	25%	< 25%
Węzły chłonne pachowe bez przerzutów	70%	> 70%

* wz – współczynnik zachorowalności

** raki wykryte pomiędzy kolejnymi rundami skriningowymi

(Wg Perry N. i wsp. *European guidelines for quality assurance in mammography screening*. European Communities, 2001)

Badanie przesiewowe prowadzi do zwiększenia częstości wykrywania zmian subklinicznych. Diagnostyka tych zmian powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których istnieje ścisła współpraca radiologa, chirurga i patologa.

Rutynowe badanie mammograficzne wykonuje się w 2 podstawowych projekcjach – skośnej i kраниokaudalnej. Dla oceny charakteru wykrytej zmiany stosuje się różne metody badania: palpacyjne, ultrasonografię oraz dodatkowe zdjęcia mammograficzne. Badania obrazowe umożliwiają określenie stopnia prawdopodobieństwa raka dla diagnozowanej zmiany i wybranie odpowiedniego algorytmu postępowania diagnostycznego.

2.1. Mammografia prawidłowa

W programie skriningowym ponad 90% kobiet ma prawidłowy wynik badania mammograficznego.

2.2. Zmiany łagodne

W części przypadków widoczne są typowe zmiany łagodne (tłuszczak, włókniakogruczolakotłuszczak, torbiel olejowa, inwolucyjny włókniakogruczolak, węzły chłonne wewnątrzpiersiowe). Zmiany te nie wymagają badań dodatkowych lub skróconego okresu do kolejnego badania przesiewowego.

2.3. Zmiany prawdopodobnie łagodne

W przypadkach zmian prawdopodobnie łagodnych (guzki dobrze odgraniczone, skupiska jednorodnych mikrozwapnień, asymetryczne zagęszczenia) decyzję o dalszym postępowaniu można podjąć wspólnie z badaną. U części kobiet wystarczająca jest obserwacja i badanie kontrolne za 6 miesięcy. Jeżeli badana należy do grupy wysokiego ryzyka zalecana jest weryfikacja mikroskopowa (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub gruboigłowa, biopsja mammotomiczna).

2.4. Zmiany podejrzane

W przypadku stwierdzenia w badaniu mammograficznym zmiany podejrzanej (guzki nieostro odgraniczone, niejednorodne mikrozwapnienia) dodatni wynik badania mikroskopowego przy zastosowaniu technik mniej inwazyjnych niż biopsja chirurgiczna (wymienione wyżej – 2.3) rozstrzyga wątpliwości diagnostyczne i jest podstawą do wykonania odpowiedniego leczenia chirurgicznego. Ujemny wynik badania mikroskopowego w tej grupie pozwala na zakwalifikowanie do obserwacji.

2.5. Zmiany złośliwe

W przypadku zmian typowych dla raka (guzki spikularne, polimorficzne mikrozwapnienia) jednoznaczne, przedoperacyjne rozpoznanie mikroskopowe raka piersi ułatwia nawiązanie współpracy z chorą i wspólne ustalenie dalszego postępowania leczniczego. Ujemne badanie mikroskopowe nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i chore z takim wynikiem również powinny być operowane.

W procesie diagnostycznym dąży się do uzyskania jak najwyższego odsetka rozpoznań przedoperacyjnych, za pomocą mniej inwazyjnych technik (biopsje przezskórne). Jednak dla części stwierdzanych mammograficznie zmian subklinicznych (np. struktura promienista) diagnostyczna biopsja chirurgiczna pozostaje postępowaniem z wyboru.

Schemat postępowania w odniesieniu do kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawia Tabela II.

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

Wiek kobiety	Samobadanie	Badanie lekarskie	Mammografia
20-40 rok życia	co 1 miesiąc	co 36 miesięcy	nie
powyżej 40 roku życia	co 1 miesiąc	co 12 miesięcy	co 12 miesięcy

Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka dziedzicznego raka piersi powinny być objęte opieką według wytycznych przedstawionych niżej.

3. Poradnictwo genetyczne

Podstawą do rozpoznawania i oszacowania ryzyka zachorowania na raka piersi uwarunkowanego dziedzicznie jest dokładny wywiad rodzinny o zachorowaniach na nowotwory złośliwe wśród wszystkich krewnych I° (rodzice, rodzeństwo i dzieci) i u krewnych II° (rodzice rodziców, rodzeństwo rodziców i wnuki). W oszacowaniach ryzyka zachorowania uwzględnia się zarówno liczbę, jak i wiek zachorowań na raka piersi i raka jajnika (często uwarunkowane nosicielstwem mutacji tych samych). W części rodzin obciążonych występują także zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy (wśród mężczyzn – zachorowania na raka gruczołu krokowego oraz, niekiedy, na raka piersi).

Silne dziedziczne uwarunkowanie zachorowań można rozpoznać z prawdopodobieństwem bliskim pewności w rodzinach, w których wśród krewnych I i II° wystąpiły 3 lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub raka jajnika łącznie przynajmniej w dwóch pokoleniach, a jedno zachorowanie wystąpiło przed 50 rokiem życia. W takich rodzinach ryzyko zachorowań kobiet, krewnych I° chorych na wymienione nowotwory, zawarte jest w przedziale 30-50%, przy czym u połowy krewnych – nosicielek genu predyspozycji jest – ono 2-krotnie wyższe (tj. w przedziale 60-100%), a połowa jest

wolna od zwiększonego ryzyka. Geny predyspozycji mogą być przenoszone zarówno przez matkę, jak i przez ojca. W tym ostatnim wypadku wykrycie silnej dziedzicznej predyspozycji jest trudniejsze, gdyż ujawnia się ona przede wszystkim zachorowaniami wśród rodzeństwa, dzieci rodzeństwa i ewentualnie u matki ojca. Dowodem silnego dziedzicznego uwarunkowania zachorowań jest także metachroniczne lub synchroniczne zachorowanie na raka jajnika u chorej na raka piersi – nawet bez dodatkowego obciążenia rodzinnego. Rodziny scharakteryzowane powyżej należą do grup najwyższego ryzyka zachorowania.

Wystąpienie jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I° wiąże się średnio z nieco ponad 2-krotnie zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Jednakże wśród krewnych kobiet, które zachorowały na raka piersi przed 40 rokiem życia, względne ryzyko zachorowania na ten nowotwór jest zwiększone 4-5-krotnie. Bardzo wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi (kilka wcześniejszych zachorowań na raka piersi lub raka jajnika w rodzinie) występuje w około 3% wszystkich rodzin chorych na raka piersi, a wysokie ryzyko zachorowania (1 zachorowanie wśród krewnych I° przed 40 rokiem życia) występuje w Polsce w około 8% rodzin tych chorych.

Kobiety, które należą do rodzin bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi powinny być w pierwszej kolejności objęte poradnictwem genetycznym. Elementem pomocniczym w oszacowaniu ryzyka indywidualnego są badania nosicielstwa znanych genów silnych predyspozycji (głównie *BRCA1* i *BRCA2*). Opiekę genetyczną należy w pierwszym rzędzie zapewnić kobietom z rodzin obciążonych, które są nosicielkami mutacji tych genów. W przypadku gdy badania nosicielstwa nie rozstrzygają problemu indywidualnego ryzyka – opiekę należy zapewnić wszystkim kobietom należącym do rodziny najwyższego i wysokiego ryzyka.

Badanie nosicielstwa mutacji genów silnych predyspozycji wymaga uzyskania pisemnej zgody od osób, u których są one wykonywane, po bardzo dokładnym poinformowaniu zarówno o ograniczeniach tych metod, jak i o ewentualnych konsekwencjach psychologicznych takich badań. Zazwyczaj przyjmuje się, zwłaszcza w przypadku kobiet zdrowych, że pisemna zgoda na wykonanie badania powinna być potwierdzona po okresie nie krótszym niż 1 miesiąc od wyrażenia zgody na wykonanie takiego badania. Wynik badania powinien mieć charakter poufny, a o tym kto może być poinformowany o tym wyniku powinna decydować probantka.

Częstość nosicielstwa mutacji dwóch najczęstszych genów predyspozycji (*BRCA1* i *BRCA2*) w rodzinach najsilnie obciążonych (kilka zachorowań wśród krewnych I i II°) wynosi około 20-30% i zmniejsza się proporcjonalnie z wielkością obciążenia. Nosicielstwo mutacji tych genów występuje też u znaczącego odsetka kobiet zdrowych z rodzin, w których nie odnotowano zachorowań na raka piersi i raka jajnika. Oznacza to, że znane geny silnych predyspozycji do zachorowań na raka piersi i raka jajnika są w istocie genami ryzyka. Są one pomocne w badaniach rodzin z obciążonym wywiadem, natomiast ich wartość w oszacowaniu ryzyka zachorowania u kobiet bez obciążonego wywiadu rodzinnego jest niepewna i dlatego w obecnym stanie wiedzy nie powinny być tym kobietom zalecane. Do badania nosicielstwa mutacji genowych powinien kierować lekarz genetycznej poradni onkologicznej, po przeprowadzeniu dokładnego wywiadu rodzinnego.

Badania nosicielstwa należy w miarę możliwości rozpocząć od probantki, która zachorowała na raka piersi lub raka jajnika. W razie negatywnego wyniku tego badania (dotyczy to większości obciążonych rodzin), wykonywanie badania u zdrowych członków rodziny chorej probantki nie ma uzasadnienia. Negatywny wynik badania nie zmienia też oszacowania poziomu ryzyka, opartego o analizę wywiadu rodzinnego. W przypadku pozytywnego wyniku badania nosicielstwa u chorej probantki, badania u bliskich krewnych mogą stanowić podstawę do oszacowania ich indywidualnego ryzyka zachorowania. W szczególności, w takim przypadku pozytywny wynik u zdrowej krewnej oznacza, że jej ryzyko jest 2-krotnie wyższe niż ryzyko średnie wyliczone na podstawie wywiadu rodzinnego (tj. od około 60-100% w przypadkach zdrowych kobiet z rodzin z kilku zachorowaniami wśród krewnych I i II°). W przypadku, gdy wynik badania jest negatywny, ryzyko zachorowania, z bardzo wysokim prawdopodobieństwem, nie przekracza ryzyka dla kobiet z całej populacji.

Opieka nad rodzinami wysokiego dziedzicznego ryzyka zachorowania na raka piersi może obejmować:

- zapobieganie zachorowaniom,
- włączenie do programów wczesnego wykrywania zachorowań na raka piersi i jajnika, co znacznie podwyższa prawdopodobieństwo wyleczenia.

Jedyną wystarczająco dotąd zweryfikowaną metodą zapobiegania zachorowaniom jest profilaktyczne usunięcie jajników, jajowodów i ewentualnie macicy. Można je rozważać w rodzinach silnie dziedzicznie obciążonych (zwłaszcza w rodzinach, w których wystąpiły zachorowania na raka piersi oraz na raka jajnika i w których wykryto nosicielstwo mutacji genów silnych predyspozycji). Dotyczy to także kobiet, które już zachorowały na raka piersi, ponieważ usunięcie jajników może prowadzić do spowolnienia rozwoju choroby i/lub zmniejszenia ryzyka wznowy. Ponadto, w rodzinach z omawianym typem obciążenia istnieje duże ryzyko metachronicznego zachorowania na raka jajnika i/lub raka błony śluzowej trzonu macicy, nawet wiele lat po wyleczeniu raka piersi. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka jajnika przed 35-40 rokiem życia w rodzinach obciążonych jest niewielkie. W związku z tym owariektomię przeprowadza się zazwyczaj pomiędzy 30-35 rokiem życia, co skutkuje w tym wieku również obniżeniem ryzyka zachorowania na raka piersi o około 70%. Profilaktyczna mastektomia jest postępowaniem dyskusyjnym z uwagi na możliwości wczesnego wykrywania raka piersi, brak wpływu na ryzyko zachorowania na raka jajnika i możliwość rozwoju nowotworu piersi, pomimo tego zabiegu. Inne metody zapobiegania zachorowaniom na raka piersi i jajnika w rodzinach obciążonych, polegające np. na stosowaniu selektywnych modyfikatorów receptora estrogenowego nie są wystarczająco sprawdzone, mogą być one stosowane wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Możliwości ograniczenia umieralności z powodu raka piersi i – w mniejszym stopniu – raka jajnika w rodzinach obciążonych polegają na włączeniu kobiet z takich rodzin do programów wcześniejszego ich wykrywania. W grupach wysokiego ryzyka zaleca się coroczne badanie lekarskie oraz coroczne badania mammograficzne i/lub ultrasonograficzne piersi od 25-30 roku życia. Badania te powinny być prowadzone praktycznie przez całe życie, gdyż zachorowania wśród nosicielek silnych predyspozycji występują nawet po 70 roku życia. Wszystkim kobietom z tych rodzin należy także zalecać samodzielne badanie piersi co miesiąc. Istotnym uzupełnieniem tych badań jest coroczne przezpochwowe badanie ultrasonograficzne i ewentualnie oznaczenia antygenu CA 125, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo, wcześniejszego wykrywania raka jajnika oraz (USG) także wcześniej rozpoznawać zachorowania na raka trzonu macicy.

4. Patomorfologia

Nieprawidłowości o charakterze zaburzeń proliferacyjnych w obrębie piersi dotyczą nabłonka przewodów lub zrazików i obejmują w przypadku obu umiejscowień zmiany o typie łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji, raka przedinwazyjnego lub raka inwazyjnego (typ przewodowy lub typ zrazikowy). Około 85-90% wszystkich raków inwazyjnych pochodzi z nabłonka przewodowego.

Tabela III. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi
(wg Światowej Organizacji Zdrowia)

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
rak przewodowy	rak przewodowy
rak zrazikowy	rak zrazikowy
	rak rdzeniasty
	rak śluzotwórczy
	rak cewkowy
	inne rzadkie typy

Raki piersi dzielą się na 2 podstawowe grupy: raki przedinwazyjne i raki naciekające. Przedinwazyjny rak przewodowy (rak wewnątrzprzewodowy) jest coraz częściej wykrywaną postacią raka piersi, co wynika z szeroko stosowanych skriningowych badań mammograficznych. Nowotwór ten nie jest z punktu widzenia biologii jednolitym schorzeniem, dlatego też rozpoznanie raka wewnątrzprzewodowego powinno być ściślej określone z podaniem podtypu histologicznego, wielkości zmiany i wolnego marginesu chirurgicznego (tzw. *Van Nuys Prognostic Index*). Rak zrazikowy przedinwazyjny jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu zrazikowo-pęcherzykowego. Zmiana ta w ścisłym tego słowa znaczeniu nie jest uważana za stan przedrakowy, a jedynie za wyraźne podwyższenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka naciekającego piersi. Rak ten może powstać w tej samej piersi, w której rozpoznano raka przedinwazyjnego, jak i w przeciwnej i może to być postać zarówno zrazikowa, jak i przewodowa.

Około 60-80% raków piersi stanowią raki przewodowe bez specjalnych cech histopatologicznych (ang. *no otherwise specified* – NOS). Z uwagi na wyraźne różnice w biologii tych nowotworów dla dokładniejszego ich określenia wprowadzono klasyfikację stopnia złośliwości histologicznej. Najszerzej przyjętym sposobem stopniowania jest klasyfikacja Blooma i Richardsona, którą ostatnio zmodyfikowano (*Nottingham Prognostic Index*). Uwzględniając obraz mikroskopowy, według tej klasyfikacji, raki te dzielimy na 3 stopnie złośliwości histologicznej: G1, G2 i G3. Coraz szerzej proponowane jest uwzględnianie tej klasyfikacji w odniesieniu do wszystkich raków piersi, niezależnie od typu histologicznego.

Typami histologicznymi o lepszym rokowaniu wśród inwazyjnych raków piersi są: rak cewkowy, rak śluzotwórczy i rak rdzeniasty. Rozpoznanie tych typów wymaga jednak, aby w obrazie mikroskopowym charakterystyczne dla tych nowotworów struktury stanowiły ponad 90% utkania.

5. Diagnostyka

Wstępna diagnostyka raka piersi powinna bezwzględnie obejmować:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, z badaniem palpacyjnym piersi,
- mammografię, uzupełnioną w zależności od indywidualnych wskazań badaniem ultrasonograficznym,
- badanie mikroskopowe,

- badania dodatkowe (zakres badań dodatkowych zależy od stopnia klinicznego zaawansowania miejscowego i kwalifikacji do leczenia o założeniu radykalnym lub paliatywnym).

5.1. Badanie podmiotowe:

- zmiany lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia),
- przebyte choroby piersi,
- pierwsza i ostatnia miesiączka (daty),
- ciążę i porody (daty) oraz dane na temat karmienia piersią,
- stosowanie preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja),
- inne choroby (współistniejące lub przebyte) oraz dane na temat ich leczenia,
- występowanie nowotworów złośliwych w rodzinie,
- obecne dolegliwości.

5.2. Badanie przedmiotowe:

- ocena stanu wydolności według skali WHO lub Karnofskiego,
- pomiar masy ciała i wzrostu,
- badanie palpacyjne obu piersi i okolicznych węzłów chłonnych (pozycja stojąca i leżąca):
 - a) wygląd skóry i brodawek oraz ich symetrii,
 - b) umiejscowienie guza i stosunek do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość),
 - c) pomiar guza (wskazane 2 wymiary),
 - d) ocena węzłów chłonnych pachowych i nadobojczykowych,
- ocena innych narządów,
- badanie ginekologiczne.

5.3. Mammografia

Mammografia rentgenowska jest podstawową metodą diagnostyczną pod warunkiem spełniania następujących warunków:

- przy małej dawce promieniowania (1-3 mGy) zdjęcia muszą mieć bardzo dobrą jakość (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.

5.4. Badanie mikroskopowe

Mikroskopowe potwierdzenie obecności raka jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia.

Materiał do badania mikroskopowego (cytologicznego lub histologicznego) powinien być uzyskany przed podjęciem pierwotnego leczenia (zwłaszcza chirurgicznego), przy użyciu aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej lub gruboigłowej. W przypadku zmian dostępnych palpacyjnie biopsja może być wykonana bez użycia badań obrazowych, natomiast w przypadku zmian niewyczuwalnych konieczne jest wykonanie biopsji lokalizacyjnej pod kontrolą mammografii lub ultrasonografii. Tzw. „niediagnostyczny” wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do powtórnej wykonania biopsji. Ciąża lub laktacja nie stanowi przeciwwskazania do wykonania biopsji (konieczne jest poinformowanie patologa). Pierwotne usunięcie guza lub badanie śródoperacyjne jest wskazane tylko w przypadku niemożności wykonania biopsji lub istnienia sprzeczności między jej wynikiem i obrazem klinicznym. W odniesieniu do chorych w stadium zaawansowania miejscowego, z planowanym wstępnym leczeniem systemowym, wskazane jest wykonanie biopsji gruboigłowej. W przypadku pierwotnego leczenia chirurgicznego ostateczne rozpoznanie mikroskopowe powinno zostać ustalone z uwzględnieniem klasyfikacji TNM, na podstawie badania całego materiału, uzyskanego w wyniku chirurgicznego wycięcia.

5.5. Badania dodatkowe:

- rentgenografia klatki piersiowej (projekcja przednio-tylna i boczna),
- badanie elektrokardiograficzne,
- badanie morfologii krwi z rozmazem,
- badanie grupy krwi,
- badania układu krzepnięcia,

- badania biochemiczne (mocznik, kreatynina, sód, wapń, potas, bilirubina, transaminazy, fosfataza zasadowa, dehydrogenaza mleczanowa, glutamylotranspeptydaza, glukoza),
- badanie ogólne moczu,
- scyntygrafia kości i inne badania (w zależności od wskazań klinicznych).

Zastosowanie surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, Ca 27.29, CEA i innych) nie jest zalecane w odniesieniu do badań przesiewowych, rozpoznawania, oceny stopnia klinicznego zaawansowania, monitorowania przebiegu leczenia i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia w ramach codziennej praktyki klinicznej.

6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego i ryzyka nawrotu (czynniki predykcyjne i prognostyczne)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM. W styczniu 2003 roku przedstawiono modyfikację obowiązującej dotychczas klasyfikacji z 1997 roku. Klasyfikacji z 2003 roku nie towarzyszą modyfikacje wytycznych postępowania i w związku z tym w obecnym dokumencie przedstawione są obie klasyfikacje (Tabela IV i Tabela V).

Ocena stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM z roku 1997 przedstawia się następująco:

T guz pierwotny

- Tx brak danych
- Tis rak przedinwazyjny
- T0 brak guza pierwotnego
- T1 guz o największym wymiarze poniżej 2 cm
 - T1a guz o największym wymiarze poniżej 0,5 cm
 - T1b guz o największym wymiarze powyżej 0,5 cm (mniejszy niż 1 cm)
 - T1c guz o największym wymiarze powyżej 1 cm (mniejszy niż 2 cm)
- T2 guz o największym wymiarze powyżej 2 cm (mniejszy niż 5 cm)
- T3 guz o największym wymiarze powyżej 5 cm
- T4 guz niezależnie od wymiaru, z naciekiem ściany klatki piersiowej lub skóry
 - T4a naciek ściany klatki piersiowej (żebra, mięśnie międzyżebrowe, mięsień zębaty przedni; naciek nie dotyczy mięśni piersiowych)
 - T4b naciek skóry (włącznie z objawem »skórki pomarańczy«)
 - T4c współistnienie cech T4a i T4b
 - T4d rak zapalny

N węzły chłonne

- Nx brak danych
- N0 bez cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych pachy
- N1 zmienione przerzutowo ruchome regionalne węzły chłonne pachy
- N2 zmienione przerzutowo nieruchome regionalne węzły chłonne pachy
- N3 przerzuty do węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych

M przerzuty odległe

- Mx brak danych
- M0 przerzuty odległe nieobecne
- M1 przerzuty odległe obecne (w tym, węzły chłonne nadobojczykowe po stronie guza)

Klasyfikacja TNM stanowi podstawę podziału klinicznego na stopnie zaawansowania, przedstawione w Tabeli IV.

Tabela IV. Kliniczny podział stopni zaawansowania według klasyfikacji TNM z roku 1997

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień 0	Tis	0	0
Stopień I	T1	0	0
Stopień IIA	T0	N1	M0
	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stopień IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stopień IIIB	T4	każde N	M0
	każde T	N3	M0
Stopień IV	każde T	każde N	M1

Ocena stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM z roku 2003 przedstawia się następująco:

T guz pierwotny

- Tx guz pierwotny nie może być oceniony
 T0 brak cech guza pierwotnego
 Tis rak przedinwazyjny
 Tis (DCIS) rak przewodowy przedinwazyjny
 Tis (LCIS) rak zrazikowy przedinwazyjny
 Tis (Paget) choroba Pageta w obrębie brodawki bez cech guza
 Uwaga – choroba Pageta z towarzyszącym guzem jest klasyfikowana według wielkości tego guza.
- T1 guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
 T1mic mikroinwazja o największym wymiarze $\leq 0,1$ cm
 T1a guz o największym wymiarze $> 0,1$ cm, ale nie $> 0,5$ cm
 T1b guz o największym wymiarze $> 0,5$ cm, ale nie $> 1,0$ cm
 T1c guz o największym wymiarze $> 1,0$ cm, ale nie $> 2,0$ cm
- T2 guz o największym wymiarze $> 2,0$ cm, ale nie $> 5,0$ cm
 T3 guz o największym wymiarze $> 5,0$ cm
 T4 guz niezależnie od wymiaru z bezpośrednim zajęciem:
 a) klatki piersiowej
 b) skóry – tylko jak opisano niżej
 T4a zajęcie ściany klatki piersiowej bez mięśnia piersiowego
 T4b obrzęk (włącznie z objawem »skórki pomarańczy«) lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne skóry ograniczone do tej samej piersi
 T4c współistnienie cech T4a i T4b
 T4d rak zapalny

N regionalne węzły chłonne

- Nx węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. stan po ich resekcji)
 N0 regionalne węzły chłonne bez przerzutów
 N1 przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi
 N2 przerzuty wyłącznie w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi lub w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
 N2a przerzuty w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza (węzły w pakietach lub nieruchome w stosunku do innych struktur anatomicznych)
 N2b przerzuty wyłącznie w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
 N3 przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych po stronie guza lub w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy obecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych

pachy po stronie guza lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych lub pachowych

N3a przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza

N3b przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i pachy po stronie guza

N3c przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza

pN² regionalne węzły chłonne

pNX węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. zostały usunięte uprzednio lub pobrane do badania patologicznego)

pN0 nie stwierdzono przerzutów badaniem histologicznym, nie dokonano dodatkowych badań w kierunku izolowanych komórek nowotworowych³

pN0(i-) nie stwierdzono przerzutów badaniem histologicznym, badanie immunohistochemiczne (IHC) ujemne

pN0(i+) nie stwierdzono przerzutów badaniem histologicznym, dodatnie badanie IHC, ogniska IHC+ poniżej 0,2 mm

pN0(mol-) nie stwierdzono przerzutów badaniem histologicznym, ujemny wynik badania molekularnego (RT-PCR)

pN0(mol+) nie stwierdzono przerzutów badaniem histologicznym, dodatni wynik badania molekularnego (RT-PCR)

pN1mi mikroprzerzuty (powyżej 0,2 mm, poniżej 2 mm)

pN1 przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy i/lub piersiowych wewnętrznych, z mikroskopowo stwierdzonym zajęciem węzła chłonnego wartowniczego, ale niejawne klinicznie⁴

pN1a przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy

pN1b przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, z mikroskopowo stwierdzonym zajęciem usuniętego węzła chłonnego wartowniczego, ale niejawne klinicznie⁴

pN1c przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy i węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, z mikroskopowo stwierdzonym zajęciem usuniętego węzła chłonnego wartowniczego^{4,5}

pN2 przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych lub w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych pachy

pN2a przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych pachy (przynajmniej 1 > 2,0 mm)

pN2b przerzuty w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych pachy

pN3 przerzuty w 10 lub więcej węzłach chłonnych pachy lub węzłach chłonnych podobojczykowych lub przerzuty w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, w przypadku obecności przynajmniej 1 przerzutowo zmienionego węzła chłonnego pachy lub przerzuty w 3 lub więcej węzłach pachy w przypadku obecności klinicznie niejawnych przerzutów, stwierdzonych mikroskopowo w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza

pN3a przerzuty w 10 lub więcej węzłach chłonnych pachowych (przynajmniej jedno ognisko powyżej 2,0 mm) lub przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych

pN3b przerzuty w klinicznie jawnych¹ węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, w przypadku obecności przerzutów w przynajmniej 1 węzle chłonnym pachy lub przerzuty w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachy i węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, stwierdzonych mikroskopowo w badaniu usuniętego węzła chłonnego wartowniczego bez cech klinicznych jego zajęcia⁴

pN3c przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza

M przerzuty odległe

MX odległe przerzuty nie mogą być ocenione

M0 nie stwierdza się odległych przerzutów

M1 stwierdza się odległe przerzuty

Objaśnienia:

- 1 Zmiany klinicznie jawne oznaczają zmiany wykryte metodami diagnostyki obrazowej (z wyłączeniem limfoscycytoprofii) lub badaniem klinicznym.
- 2 Klasyfikacja oparta na wycięciu węzłów chłonnych pachy z lub bez wycięcia węzła chłonnego wartowniczego. Klasyfikacja, oparta wyłącznie na ocenie węzła chłonnego wartowniczego bez następowego wycięcia węzłów chłonnych pachy, oznaczana jest symbolem (sn) z uwagi na określenie sentinel lymph node – np. pN0(i+)(sn).
- 3 Izolowane komórki nowotworowe oznaczają pojedyncze komórki lub niewielkie grupy komórek nowotworowych nie większych niż 0,2 mm, zwykle wykrywane badaniem IHC lub metodami molekularnymi, ale mogą być również potwierdzone barwieniem hematoksyliną i eozyną. Izolowane komórki nie wykazują zwykle cech aktywności przerzutowej (np. proliferacji lub reakcji ze strony podścieliska).
- 4 Zmiany niejawne klinicznie oznaczają zmiany niemożliwe do wykrycia metodami diagnostyki obrazowej (z wyłączeniem limfoscycytoprofii) lub badaniem klinicznym.
- 5 Jeżeli przerzuty występują w 3 lub więcej węzłach chłonnych, to węzły chłonne piersiowe wewnętrzne są klasyfikowane jako pN3b dla podkreślenia obciążenia masą nowotworu.

Tabela V. Kliniczny podział stopni zaawansowania według klasyfikacji TNM z roku 2003

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1*	N0	M0
Stopień IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stopień IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIQ	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stopień IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stopień IIIC	każde T	N3	M0
Stopień IV	każde T	każde N	M1

* T1 łącznie z T1mic

Wg American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual*, wydanie VI, 2002, Springer-Verlag, New York, www.springer-ny.com

Charakterystyka TNM, łącznie z oceną klinicznych czynników prognostycznych umożliwia określenie rokowania. Do grupy wymienionych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym należą:

- wiek,
- stan menopauzalny,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka (G),
- liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych pachy,
- stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR),
- stopień ekspresji receptora HER2.

Ocena ekspresji HER2 polega na pomiarze liczby onkoprotein powierzchniowych w komórkach raka (metoda immunohistochemiczna – IHC). Czterostopniowa skala stopnia ekspresji obejmuje następujące wyniki: 0 i 1+ (wyniki ujemne z punktu widzenia znaczenia klinicznego), 2+ (wynik pośredni) oraz 3+ (wynik dodatni z punktu widzenia klinicznego – nadekspresja). W przypadku uzyskania badaniem IHC wyniku 2+ konieczne jest określenie amplifikacji genu *HER2*, które opiera się na ocenie liczby kopii onkogenu (metoda hybrydyzacji fluoroscencyjnej *in situ* – FISH). W praktyce klinicznej dodatni wynik badania metodą FISH traktowany jest tak jak nadekspresja.

Ocena HER2 ma następujące potwierdzone znaczenie kliniczne:

- prognostyczne – gorsze rokowanie chorych z nadekspresją HER2,
- predykcyjne – skuteczność leczenia trastuzumabem chorych w stadium nawrotu lub uogólnienia, z nadekspresją HER2.

Poza tym, ocena ekspresji receptora HER2 może dostarczyć dodatkowych informacji, pomocnych w wyborze chemioterapii (CTH) uzupełniającej (program z antracyklinami lub bez). Dostępne wyniki części badań (głównie retrospektywnych) wskazują na możliwość uzyskania większych korzyści w wyniku zastosowania uzupełniającej CTH z antracyklinami u chorych z nadekspresją HER2, aczkolwiek wyniki innych badań nie potwierdzają wyraźnej przewagi programów z antracyklinami, w porównaniu do programów bez antracyklin u chorych z nadekspresją HER2. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej nadekspresja HER2 może pomóc w identyfikacji chorych, które odnoszą większą korzyść z zastosowania antracyklin w ramach CTH uzupełniającej. W praktyce klinicznej stwierdzenie nadekspresji HER2 u chorych kwalifikowanych wstępnie do CTH bez udziału antracyklin może uzasadniać zastosowanie u takich chorych programu CTH zawierającego antracykliny. Stopień ekspresji HER2 nie może być w świetle obecnego stanu wiedzy czynnikiem predykcyjnym dla hormonoterapii (HTH) zarówno uzupełniającej, jak i stosowanej w stadium uogólnienia raka piersi. Nie ma również podstaw naukowych dla określenia predykcyjnego znaczenia stopnia ekspresji HER2 w odniesieniu do CTH w stadium uogólnionym raka piersi.

7. Leczenie

Pod względem terapeutycznym uzasadniony jest w praktyce klinicznej następujący podział:

- a) przedinwazyjny rak piersi (chore w stopniu 0):
 - rak przewodowy *in situ* (DCIS),
 - rak zrazikowy *in situ* (LCIS),
- b) inwazyjny rak piersi o zaawansowaniu lokoregionalnym:
 - operacyjny (chore w stopniu I, II i część chorych w stopniu IIIA),
 - nieoperacyjny (część chorych w stopniu IIIA i wszystkie chore w stopniu IIIB),
- c) uogólniony rak piersi (chore w stopniu IV).

Ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w raku piersi jest pierwotne stosowanie leczenia chirurgicznego ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią (RTH) w przypadkach o wczesnym zaawansowaniu (z wyjątkiem LCIS), pierwotne stosowanie leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym i/lub RTH w przypadkach zaawansowania miejscowego oraz stosowanie leczenia systemowego (CTH i/lub HTH) w przypadkach uogólnienia. Wybór metod leczenia miejscowego lub systemowego w odpowiednich stopniach zaawansowania opiera się na ocenie: typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, klinicznej i patologicznej charakterystyki guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych pachowych, nieobecności lub obecności przerzutów odległych, czasu od daty leczenia pierwotnego do daty wystąpienia nawrotu, rodzaju pierwotnie stosowanego leczenia i charakterystyki klinicznej nawrotu, ekspresji receptorów ER/PgR i receptora HER2, stanu menopauzalnego i wieku chorych, chorób przebytych i współistniejących oraz ich leczenia.

7.1. Leczenie raka przedinwazyjnego (stopień 0)

Ze względu na trudności w odróżnieniu DCIS i LCIS od atypowej hiperplazji oraz od raka z wczesnym naciekaniem, konieczna jest ocena ewentualnej obecności zmian mnogich oraz zasięgu zmiany nieinwazyjnej (mammografia oraz weryfikacja patologiczna).

Postępowanie terapeutyczne ma na celu zapobieganie wystąpieniu raka inwazyjnego oraz rozpoznanie komponentu inwazyjnego o ograniczeniu miejscowym. W przypadku wykrycia komponentu inwazyjnego postępowanie powinno być zgodne z wytycznymi odnośnie raka inwazyjnego.

7.1.1. LCIS

Ryzyko powstania raka inwazyjnego u kobiet z LCIS jest niskie (około 20% w ciągu 15 lat), a w przypadkach jego rozwoju występują korzystne rokowniczo typy histologiczne. W związku z tym w razie stwierdzenia LCIS zalecana jest wyłącznie obserwacja (badanie kliniczne co 6-12 miesięcy przez 5 lat i następnie co 12 miesięcy oraz mammografia co 12 miesięcy). W przypadku podjęcia decyzji o wykonaniu mastektomii wskazane jest wykonanie obustronnego zabiegu, ponieważ ryzyko inwazyjnego raka dotyczy obu piersi.

7.1.2. DCIS

Postępowanie zależy od rozległości zmian i polega na:

- mastektomii bez usuwania węzłów chłonnych pachy (tzw. „prostej”) – w przypadku zajęcia 2 lub więcej kwadrantów piersi (potwierdzenie mammograficzne, kliniczne lub cytologiczne),
- oszczędzającym leczeniu chirurgicznym (wycięcie zmiany) – w przypadku bardziej ograniczonych zmian („ujemny” margines po wycięciu zmiany).

Wymienione metody są alternatywne, a ich wyniki u chorych ze zmianami ograniczonymi są podobne.

Zastosowanie RTH po leczeniu oszczędzającym DCIS jest przedmiotem kontrowersji – RTH może być rozważana u chorych po wycięciu zmiany o średnicy powyżej 0,5 cm oraz w przypadku wycięcia zmiany z tzw. „dodatnim” marginesem (prawidłowy margines powinien wynosić przynajmniej 10 mm; margines mniejszy uważa się za niewystarczający dla oceny).

Zasady postępowania powszechnie oparte są na indeksie Van Nuys (Tabela VI).

Tabela VI. Indeks Van Nuys

Liczba punktów	1	2	3
Średnica (mm)	≤15	16-40	>40
Szerokość marginesu chirurgicznego (mm)	>10	1 do 10	<1
Typ histologiczny	Inny niż wysoki stopień złośliwości bez martwicy	Inny niż wysoki stopień złośliwości z martwicą	Wysoki stopień złośliwości bez lub z martwicą
Wiek chorej	>60	40-60	<40

W zależności od sumy punktów proponowane jest następujące leczenie:

- ≤6 – jedynie miejscowe wycięcie zmiany,
- 7-10 – miejscowe wycięcie zmiany z następową RTH,
- > 10 – mastektomia prosta.

Stosowanie tamoksyfenu (TAM) u chorych na DCIS może być rozważane u chorych z ekspresją ER/PgR, po leczeniu oszczędzającym (zmniejszenie ryzyka wznowy w pierwotnie zajętej piersi oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka drugiej piersi), a także po mastektomii (zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka drugiej piersi).

Obserwacja po leczeniu polega na badaniu klinicznym co 6 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy oraz na wykonywaniu mammografii co 12 miesięcy.

7.2. Leczenie raka inwazyjnego – stopień I, IIA i IIB

Zakres badań dodatkowych powinien obejmować, oprócz wymienionych wcześniej (punkt 5.5), dodatkowo ocenę ekspresji ER i PgR metodą immunohistochemiczną (IHC). Zalecane jest również wykonanie oznaczenia ekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu *HER2*.

7.2.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą leczenia raka piersi. Zasadą leczenia chirurgicznego raka piersi jest doświadczenie onkologiczne oraz możliwość uzyskania możliwie największej liczby informacji na temat stopnia zaawansowania. Wyróżniamy operacje oszczędzające i amputację (mastektomię). Leczenie oszczędzające polega na usunięciu guza piersi z marginesem prawidłowych tkanek, usunięciu węzłów chłonnych pachy i RTH piersi. Wśród zabiegów amputacyjnych obecnie najczęściej stosowana jest zmodyfikowana mastektomia radykalna sposobem Maddena (usunięcie piersi wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego oraz węzłami pachy). Radykalna mastektomia sposobem Halsteda (usunięcie piersi wraz z mięśniem piersiowym większym i węzłami chłonnymi pachy) wykonywana jest tylko w przypadkach naciekania mięśnia.

Leczenie chirurgiczne raka piersi powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie.

W stopniu I i II radykalna mastektomia z usunięciem węzłów chłonnych pachy i chirurgiczne leczenie oszczędzające (wycięcie guza piersi z marginesem tkanek prawidłowych i węzłami chłonnymi pachy wraz z RTH całej piersi) mają równorzędną wartość terapeutyczną. Wskazania do uzupełniającej RTH regionalnych węzłów chłonnych oraz CTH są identyczne w odniesieniu do leczenia oszczędzającego i radykalnej mastektomii. Bezwzględny warunkiem podejmowania leczenia oszczędzającego jest możliwość bieżącej współpracy chirurga z patologiem, radiologiem i radioterapeutą.

Wskazania do leczenia oszczędzającego:

- T1N0M0 i T1N1M0,
- T2N0M0 i T2N1M0 – największy wymiar guza w mammografii nie przekracza 3 cm,
- przewidywane uzyskanie „ujemnego” marginesu chirurgicznego,
- przewidywane uzyskanie dobrego efektu estetycznego,
- brak przeciwwskazań (wymienione poniżej).

Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego:

- rak wielośrodkowy,
- wcześniej stosowana RTH piersi,
- przewidywany brak możliwości uzyskania „ujemnego” marginesu chirurgicznego,

- rozległe mikrozwapnienia,
- zabrodawkowe umiejscowienie guza pierwotnego (przeciwwskazanie względne),
- ciąża (przeciwwskazanie względne),
- kolagenoza (przeciwwskazanie względne),
- przewidywany zły efekt estetyczny (przeciwwskazanie względne).

Wymóg oceny mikroskopowej węzłów chłonnych pachy powoduje konieczność wykonania pełnej limfadenektomii pachowej (wiarygodna ocena mikroskopowa stanu węzłów chłonnych pachy wymaga zbadania przynajmniej 10 węzłów chłonnych tej okolicy). Wycięcie węzłów chłonnych I i II poziomu oraz węzłów chłonnych poziomu III, jedynie w przypadku klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych poziomu I i/lub II, można stosować tylko w onkologicznych ośrodkach wysokospecjalistycznych.

Zastosowanie biopsji wartowniczego węzła chłonnego, zamiast wycięcia węzłów chłonnych piętra I i II, jest uzasadnione pod warunkiem:

- klinicznie wolnych węzłów chłonnych pachy (cecha N0),
- największego wymiaru guza piersi poniżej 3 cm,
- posiadania odpowiedniego doświadczenia chirurgicznego w wykonywaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego (przynajmniej 100 udanych biopsji).

Biopsja wartowniczego węzła chłonnego stanowi alternatywę limfadenektomii jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach, ze względu na konieczność współpracy chirurga, patologa i specjalisty w dziedzinie medycyny nuklearnej. Ocena węzła wartowniczego jest bardziej wiarygodna przy jednoczesnym użyciu dwóch znaczników (barwnik i koloid) i nie powinno się podejmować decyzji po zastosowaniu jedynie jednego z wymienionych znaczników.

W przypadku braku możliwości identyfikacji wartowniczego węzła chłonnego lub w przypadku stwierdzenia w nim przerzutów konieczne jest wykonanie wycięcia węzłów chłonnych pachy. Wycięcie węzłów chłonnych okolicy tętnicy piersiowej wewnętrznej może być rozważane w przypadku uwidocznienia zmienionego wartowniczego węzła chłonnego w tej okolicy. Ze względu na trudności w wykonaniu wycięcia węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych (usunięcie chrząstek żebrowych, wycięcie węzłów bez uszkodzenia opłucnej) może być ono wykonywane tylko w ośrodkach specjalistycznych. Mikroskopowa ocena wartowniczego węzła chłonnego powinna być wykonana za pomocą barwienia hematoksyliną i eozyną (wartość oceny IHC jest przedmiotem dyskusji).

RTH, będąca składową leczenia oszczędzającego wszystkich chorych, polegać powinna na podaniu dawki 50 Gy (25 frakcji po 2 Gy w ciągu 5 tygodni; wiązka Co⁶⁰ lub fotony X o energii 4-6 MeV) na całą pierś oraz podwyższenie dawki na lożę po wyciętym guzie o 10 Gy (wiązka elektronów lub brachyterapia).

W razie stwierdzenia wskazań do uzupełniającej CTH u chorych leczonych oszczędzająco należy prowadzić CTH jednocześnie z RTH (sekwencyjne zastosowanie obu metod jest zalecane jedynie w przypadku stosowania antracyklin w programie CTH). U chorych poddawanych radykalnej mastektomii, ze wskazaniami do RTH uzupełniającej, należy ją przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CTH. RTH jest przeciwwskazana podczas ciąży.

Przedmiotem kontrowersji jest podejmowanie leczenia oszczędzającego, poprzedzonego wstępną CTH lub HTH u chorych w stopniu IIA i IIB, z guzem piersi o dużym wymiarze. U części chorych z takim zaawansowaniem wstępne leczenie systemowe może prowadzić do zmniejszenia wymiarów guza i umożliwić przeprowadzenie leczenia oszczędzającego. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać oznaczenie guza pierwotnego (tatuaż) w ułożeniu identycznym, jak w czasie operacji. W przypadku podjęcia decyzji odnośnie stosowania wstępnej CTH lub HTH, warunkiem leczenia oszczędzającego jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi. W pozostałych przypadkach (brak odpowiedzi lub niewielka odpowiedź) obowiązuje wykonanie radykalnej mastektomii. Należy podkreślić, że leczenie oszczędzające, poprzedzone wstępnym leczeniem systemowym, może być prowadzone jedynie w ośrodkach specjalistycznych.

Chore w stopniu I i II, które pierwotnie nie kwalifikują się do leczenia oszczędzającego, powinny być poddawane zmodyfikowanej mastektomii radykalnej.

7.2.2. Chirurgiczne leczenie odtwórcze

Chirurgiczne leczenie odtwórcze (chirurgia rekonstrukcyjna) jest niezbywalną częścią nowoczesnego postępowania w raku piersi. Każda chora powinna zostać poinformowana o możliwości leczenia odtwórczego. Podstawowym warunkiem kwalifikowania do leczenia odtwórczego jest bardzo silna motywacja (chore niezdecydowane i wahające się nie są właściwymi kandydatkami do rekonstrukcji).

Chirurgiczne leczenie odtwórcze powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych, które posiadają odpowiednie doświadczenie w tym zakresie. Dotyczy to szczególnie rozległych zabiegów z przenoszeniem tkanek własnych. Rekonstrukcja może być wykonywana w trybie odroczonej (w pewien czas po mastektomii) lub natychmiastowej (bezpośrednio po mastektomii). Zabiegi rekonstrukcyjne mogą być również wykonywane w leczeniu oszczędzającym, jeśli może to poprawić efekt estetyczny.

Chirurgiczne leczenie odtwórcze może być wykonane z użyciem:

- ekspandera,
- wyłącznie tkanek własnych (płat wyspowy z mięśnia prostego brzucha – płat TRAM),
- obu wymienionych, tzn. tkanek własnych (płat z mięśnia najszerzego grzbietu – LD) i endoprotezy.

Wybór metody zależy od doświadczenia ośrodka i warunków anatomicznych, z uwzględnieniem opinii chorej.

Wskazaniem do rekonstrukcji natychmiastowej jest bardzo silna motywacja psychiczna chorych, u których nie można zastosować leczenia oszczędzającego. Stopień zaawansowania nie powinien przekraczać T1-2N0M0. Przewidywane zastosowanie pooperacyjnej RTH wyklucza użycie ekspandera, ponieważ późniejsze obkurczenie tkanek wokół wszczepu powoduje niekorzystny efekt estetyczny. Napromienianie własnych tkanek, użytych do rekonstrukcji, również może pogorszyć ostateczny wynik, chociaż w mniejszym stopniu. W związku z tym, chore z planowaną uzupełniającą RTH powinny mieć wykonywane rekonstrukcje odroczone. Nierzadko jednak wskazania do radioterapii mogą wynikać z histopatologicznego badania usuniętych tkanek. Jeżeli dotyczy to chorych, u których wykonano rekonstrukcję natychmiastową z użyciem ekspandera, należy rozważyć jego usunięcie.

Wskazaniem do rekonstrukcji odroczonej jest silna motywacja chorych, u których nie ma cech uogólnienia nowotworu oraz nie stwierdza się przeciwwskazań ogólnych do kolejnego zabiegu chirurgicznego (np. nadciśnienie tętnicze, zaawansowana cukrzyca, zaburzenia krzepnięcia). Stwierdzenie tzw. niekorzystnych czynników rokowniczych nie stanowi natomiast przeciwwskazania do odroczonego leczenia odtwórczego. Rekonstrukcje odroczone można wykonywać już w pierwszych miesiącach po mastektomii (o ile nie jest prowadzone leczenie uzupełniające) lub po 6 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego. Przebyta RTH stanowi przeciwwskazanie do zastosowania ekspandera i należy w takich przypadkach rozważyć użycie tkanek własnych.

Wykonanie rekonstrukcji nie zmienia zasad prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu. W przypadkach stwierdzenia nawrotu miejscowego u chorych leczonych odtwórczo z użyciem ekspandera, zaleca się przed ewentualnym zastosowaniem RTH usunąć wszczep. U chorych po rekonstrukcji piersi z użyciem tkanek własnych należy przed RTH wyciąć wznowę.

7.2.3. Leczenie uzupełniające

Podstawą podjęcia decyzji odnośnie leczenia pooperacyjnego oraz określenia rokowania jest uzyskanie następujących informacji z badania mikroskopowego:

- wymiary i położenie (kwadrant) guza oraz jego odległość od skóry oraz powięzi,
- liczba ognisk raka,
- typ histologiczny i stopień złośliwości,
- naciekanie i obecność zatorów w naczyniach,
- ogniska martwicy,
- stan marginesów,
- ekspresja receptorów ER i PgR (wynik dodatni w badaniu IHC – przynajmniej 10% komórek zabarwionych) oraz HER2,
- liczba węzłów chłonnych wyciętych (każde piętro) i liczba węzłów chłonnych z przerzutami (wiarygodna ocena wymaga wycięcia i oceny przynajmniej 10 węzłów chłonnych pachowych),
- naciekanie torebki węzłów chłonnych tkanki tłuszczowej oraz zatory naczyń chłonnych,
- określenie stopnia zaawansowania w ocenie mikroskopowej (pTNM).

7.2.3.1. Uzupełniające napromienianie

Wskazania do uzupełniającej RTH po mastektomii obejmują:

- obecność przerzutów w przynajmniej 4 pachowych węzłach chłonnych,
- guz w ocenie patologicznej o średnicy powyżej 5 cm,
- obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych.

Wskazania do uzupełniającej RTH po mastektomii, w przypadku z zajęcia 1-3 węzłów chłonnych, są przedmiotem kontrowersji – część ośrodków zaleca w tej sytuacji RTH okolicy nadobojczykowej i ściany klatki piersiowej. Obszar napromieniany powinien obejmować okolicę pachową, okolicę nadobojczykową i ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza należy dodatkowo napromieniać okolicę mostka. W ramach pooperacyjnej RTH uzupełniającej należy zastosować:

- okolica nadobojczykowa i pachowa tylna oraz okolica mostka – dawka całkowita 50 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie lub fotony X o energii w zależności od planu leczenia,
- okolica ściany klatki piersiowej – 50 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie lub elektrony bądź fotony X o energii w zależności od planu leczenia (przy planowaniu leczenia należy ograniczyć dawkę na serce).

7.2.3.2. Uzupełniające leczenie systemowe

Decyzja odnośnie systemowego leczenia uzupełniającego powinna opierać się na ocenie indywidualnego ryzyka nawrotu (określenie rokowania na podstawie znanych czynników prognostycznych) i potencjalnych korzyści w wyniku leczenia uzupełniającego. Konieczne jest uwzględnienie przewidywanych działań niepożądanych leczenia systemowego, stanu ogólnej sprawności, chorób współistniejących i preferencji chorych. Wskazania do leczenia uzupełniającego mają wszystkie chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych oraz większość chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych. Niezbędnymi czynnikami przy podejmowaniu decyzji jest znajomość ekspresji ER i PgR oraz stopnia złośliwości nowotworu. Uzupełniające leczenie systemowe należy rozpocząć najpóźniej po upływie 6-8 tygodni od daty leczenia chirurgicznego, przy czym najwłaściwsze jest jego podjęcie w ciągu 2-4 tygodni.

Czynnikami decydującymi o wskazaniach do systemowego leczenia uzupełniającego są:

- stopień zaawansowania według klasyfikacji pTNM,
- liczba węzłów chłonnych pachy z obecnością przerzutów,
- stopień złośliwości histologicznej raka (G),
- stopień ekspresji ER i PgR,
- stan menopauzalny,
- wiek,
- choroby przebyte i współistniejące oraz ich leczenie.

Systemowe leczenie uzupełniające chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy uzależnione jest od kwalifikacji do jednej z grup ryzyka (niskiego lub wysokiego). Chore z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych pachy należą do grupy wysokiego ryzyka nawrotu.

Tabela VII. Podział chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych pachy na grupy ryzyka nawrotu

	Grupa niskiego ryzyka Wszystkie z wymienionych niżej warunków	Grupa wysokiego ryzyka Jeden z wymienionych niżej warunków
Średnica guza piersi	1 cm lub poniżej	powyżej 1 cm
Stopień złośliwości (G)	1	2 lub 3
Ekspresja ER/PgR	/+/-	/-/-
Wiek	powyżej 35 lat	poniżej 35 lat

Wg Goldhirsch A. i wsp. St. Gallen meeting highlights. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-3827

Do grupy niskiego ryzyka zaliczają się również chore z typami histologicznymi o tzw. lepszym rokowaniu (rak cewkowy, rak rdzeniasty, rak śluzowotwórczy), pod warunkiem spełnienia pozostałych kryteriów niskiego ryzyka.

W ramach systemowego leczenia uzupełniającego w codziennej praktyce klinicznej stosowane są zależnie od wskazań:

– TAM

Do leczenia TAM (dawka – 20 mg dziennie, czas leczenia – 5 lat) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER/PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego, z wyjątkiem chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, zaliczonych do kategorii niskiego ryzyka nawrotu. TAM nie jest wskazany u chorych bez ekspresji ER/PgR.

– Kastracja (ablacja) lub farmakologiczna supresja jajników przy użyciu leków z grupy agonistów LHRH (aLHRH)
Do kastracji (owariektomia chirurgiczna lub przy użyciu RTH – metody nieodwracalne) lub farmakologicznej supresji (stosowanie aLHRH przez 2 lata – metoda odwracalna) kwalifikują się chore przed menopauzą, z ekspresją ER/PgR.

– CTH

Do CTH (czas leczenia wynosi 4-6 miesięcy) kwalifikują się wszystkie chore z przerzutami do węzłów chłonnych pachy, bez ekspresji ER/PgR, niezależnie od stanu menopauzalnego oraz chore bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy z kategorii wysokiego ryzyka nawrotu (w przypadku chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy z ekspresją ER/PgR w skojarzeniu z HTH). W ramach CTH możliwe są do wykorzystania programy wielolekowe: CMF, FAC, AC, FEC, A→CMF (sekwencyjnie). Analiza porównawcza programów CTH wskazuje na niewielką przewagę programów z antracyklinami nad programem CMF – 4 kursy według programu AC równoważne 6 kursom według programu CMF. Przedmiotem dyskusji jest wybór programu CTH, w zależności od stopnia ekspresji receptora HER2.

Schematy programów CTH stosowanych w leczeniu uzupełniającym:

– CMF

CTX 100 mg/m² p.o. dzień 1-14MTX 40 mg/m² i.v. dzień 1 i 8FU 500 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

Liczba kursów – 6; rytm – 28 dni.

Program zalecany u chorych z względnie niskim ryzykiem nawrotu (np. z cechą pN0)

– AC

DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1

Liczba kursów 4-6; rytm – 21 dni.

– FAC

FU 500 mg/m² p.o. dzień 1DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1

Liczba kursów 4-6; rytm – 21 dni.

– FEC 1

FU 500 mg/m² i.v. dzień 1 i 8CTX 75 mg/m² p.o. dzień 1-14EPI 60mg/m² i.v. dzień 1 i 8

Liczba kursów 6; rytm 28 dni

– FEC 2

FU 500 mg/m² i.v.dzień 1EPI 100 mg/m² i.v.dzień 1CTX 500mg/m² i.v.dzień 1

Liczba kursów 6; rytm 21 dni

– A→CMF

DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1 x 4 i następnie program CMF x 4

Program zalecany do rozważenia u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (np. zajęciem powyżej 3 pachowych węzłów chłonnych).

Skróty: CTX – cyklofosfamid; MTX – metotreksat; FU – fluorouracyl; DOX – doksorubicyna; EPI – epirubicyna.

Na podstawie wyników dotychczasowych badań klinicznych nie ma uzasadnienia dla stosowania w ramach leczenia uzupełniającego leków z grupy inhibitorów aromatazy zamiast TAM, w ramach codziennej praktyki klinicznej. Anastrozol może być stosowany w leczeniu uzupełniającym u chorych po menopauzie z ekspresją receptorów dla ER lub PgR, u których stwierdzono przeciwwskazania do TAM (najważniejszymi z nich są koagulopatia w wywiadzie i/lub stwierdzenie przerostu błony śluzowej macicy) lub u chorych, u których TAM odstawiono z powodu jego toksyczności.

Brak jest nadal przekonujących dowodów odnośnie stosowania leków z grupy taksoidów w rutynowym leczeniu uzupełniającym. Obecnie dostępne są wyniki jednego badania randomizowanego, w którym u chorych otrzymujących w ramach CTH uzupełniającej docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną uzyskały znamienne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu.

Ze względu na ograniczoną liczbę danych, pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, na temat uzupełniającego leczenia systemowego chorych powyżej 70. roku życia, wytyczne dotyczące tej kategorii chorych nie są ostatecznie ustalone. W przypadku ekspresji ER i PgR wskazane jest stosowanie TAM. U chorych bez ekspresji ER i PgR należy rozważyć zastosowanie CTH, uwzględniając przy podejmowaniu decyzji znaczenie ewentualnych chorób przebiegłych oraz współistniejących.

Schemat systemowego leczenia uzupełniającego chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy (pN/-/) i z przerzutami do węzłów chłonnych pachy (pN/+/) w zależności od stanu menopauzalnego przedstawiają Tabele VIII i IX.

Tabela VIII. Systemowe leczenie uzupełniające chorych przed menopauzą

Grupa ryzyka	Leczenie
pN/-/ * niskie ryzyko	* TAM lub obserwacja
* wysokie ryzyko – ER/PgR /+/ * wysokie ryzyko – ER/PgR -/-	* CTH + TAM lub CTH + kastracja lub aLHRH + TAM * CTH
pN/+/ * ER/PgR /+/ * ER/PgR -/-	* CTH + TAM ± kastracja lub aLHRH * CTH

Tabela IX. Systemowe leczenie uzupełniające chorych po menopauzie

Grupa ryzyka	Leczenie
pN/-/ * niskie ryzyko	* TAM lub obserwacja
* wysokie ryzyko – ER/PgR /+/ * wysokie ryzyko – ER/PgR -/-	* TAM lub CTH + TAM * CTH
pN/+/ * ER/PgR /+/ * ER/PgR -/-	* CTH + TAM lub TAM * CTH

7.2.4. Rehabilitacja

Rehabilitacja stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi. Celem rehabilitacji psychofizycznej jest zmniejszenie niedostosowania fizycznego, psychicznego, społecznego i zawodowego, które wynikają z choroby lub jej leczenia.

Rehabilitacja fizyczna polega na usprawnianiu ruchowym chorych w okresie szpitalnym, ambulatoryjnym, sanatoryjnym i wspomagającym (np. kluby kobiet po mastektomii „Amazonki”). Do szczegółowych celów rehabilitacji fizycznej należy:

- uzyskanie poprawy zakresu ruchów w stawach obręczy barkowej po stronie operowanej,
- uzyskanie poprawy siły mięśniowej kończyny po stronie operowanej,
- zapobieganie wystąpieniu obrzęku limfatycznego kończyny po stronie operowanej,
- usprawnianie wad postawy wynikłych z przebytego leczenia,
- leczenie zachowawcze obrzęku limfatycznego.

Jednym z elementów rehabilitacji jest zabezpieczenie dostępu do refundowanych protez zewnętrznych piersi (obecnie refundacja przysługuje co 2 lata). Chore w trakcie CTH powinny mieć zabezpieczony dostęp do refundowanych peruk.

Celem rehabilitacji psychicznej jest poprawa stanu psychicznego kobiet w trakcie i po leczeniu (szczególnie chirurgicznym, a także radioterapii i leczeniu systemowym) oraz pomoc w akceptacji zaistniałego stanu. W rehabilitacji psychicznej wykorzystywane są metody psychoterapii grupowej, psychoedukacji, terapii indywidualnej chorych i ich rodzin oraz działalność grup wsparcia.

W okresie obserwacji po leczeniu pierwotnym konieczne jest zabezpieczenie możliwości usprawniania z powodu chorób współistniejących.

7.2.5. Obserwacja po leczeniu

Obserwacja chorych po leczeniu pierwotnym obejmuje badanie kliniczne i badania dodatkowe.

Schemat badań klinicznych:

- pierwsze 2 lata – rytm co 3 miesiące,
- 2-5 lat – rytm co 6 miesięcy,
- powyżej 5 lat – co 12 miesięcy.

Schemat badań dodatkowych:

- mammografia – co 12 miesięcy (w przypadku chorych po leczeniu oszczędzającym – pierwsze badanie po 6 miesiącach, następnie po 12 miesiącach),
- inne badania (w tym, rentgenografia klatki piersiowej i biochemiczne badania krwi) – w zależności od indywidualnych wskazań,
- badanie ginekologiczne i cytologiczne – co 12 miesięcy (wykonywanie rutynowo badania ultrasonograficznego i biopsji endometrium nie jest zalecane, w tym również chorych leczonych uzupełniająco TAM).

7.3. Leczenie raka inwazyjnego – stopień IIIA i IIIB

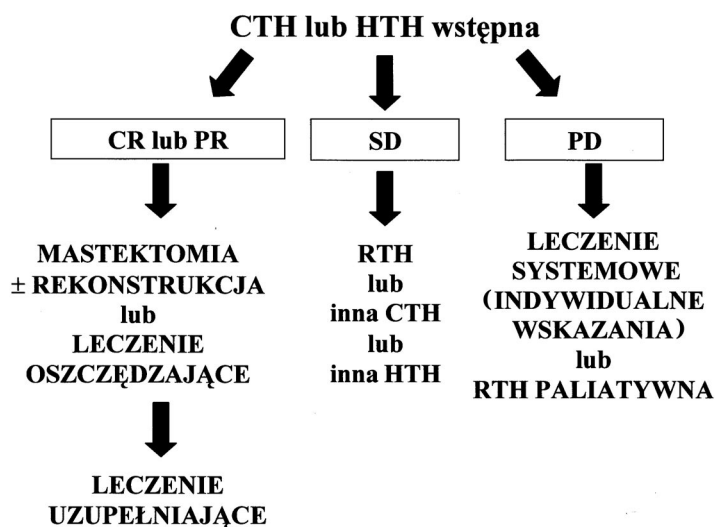
Zasady rozpoznawania oraz oceny stopnia zaawansowania powinny być podobne, jak w przypadku raka inwazyjnego w stopniu I i II, z wyjątkiem konieczności przestrzegania następujących zaleceń:

- wykonania w każdym przypadku scyntygrafii kości oraz ultrasonografii wątroby,
- wykonania biopsji gruboigłowej lub otwartej w celu oznaczenia przed rozpoczęciem leczenia ekspresji ER i PgR oraz HER2.

Wśród chorych w stopniu zaawansowania IIIA z terapeutycznego punktu widzenia wyróżnia się chore w stadium „pierwotnie operacyjnym” (T3N1M0) oraz „pierwotnie nieoperacyjnym” (każde TN2M0). Leczenie chorych w stopniu T3N1M0 nie różni się od stosowanego w stopniu I lub II.

Leczenie chorych w „nieoperacyjnym” stopniu IIIA oraz chorych w stopniu IIIB polega na stosowaniu pierwotnej CTH lub HTH (3-4 miesiące), a następnie metod leczenia lokoregionalnego. W ramach systemowego leczenia przedoperacyjnego możliwe jest u chorych z ekspresją ER i/lub PgR stosowanie HTH (TAM lub inhibitory aromatazy). Wybór metody leczenia lokoregionalnego zależy od kategorii uzyskanej odpowiedzi (Rycina 1):

- radykalna mastektomia lub leczenie oszczędzające (odpowiedź i brak przeciwwskazań) lub
- radykalna RTH (brak odpowiedzi lub przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego).



Ryc. 1. Algorytm postępowania w miejscowo zaawansowanym raku piersi (stopień IIIA i IIIB)
Skróty: CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja; PD – progresja

U chorych z progresją w trakcie wstępnej CTH możliwe jest zastosowanie paliatywnej RTH lub wyłącznie leczenia systemowego według indywidualnych wskazań.

W ramach CTH przedoperacyjnej zalecane są programy wielolekowe z udziałem antracyklin. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych sugerują, że dodanie docetakselu do programu z antracyklinami prowadzi do znacznego zwiększenia częstości całkowitych odpowiedzi klinicznych i patologicznych.

Wskazania do leczenia uzupełniającego powinny zostać określone na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych w stopniu I i II (w tym, ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny skuteczności CTH przedoperacyjnej (odsetek komórek z cechami uszkodzenia polekowego lub martwicy). W przypadku chorych poddawanych leczeniu chirurgicznemu po wstępnej CTH należy stosować uzupełniającą CTH według programu stosowanego przedoperacyjnie, pod warunkiem potwierdzenia odpowiedzi w badaniu mikroskopowym (u chorych, które nie uzyskały odpowiedzi potwierdzonej mikroskopowo może być rozważana zmiana programu CTH). Łączny czas leczenia sys-

temowego wynosi około 6 miesięcy. Po leczeniu chirurgicznym obowiązuje zastosowanie uzupełniającej RTH (objęcie okolicy pachowej, nadobojczykowej i ściany klatki piersiowej, niezależnie od zakresu leczenia chirurgicznego, z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu miejscowego) oraz TAM przez 5 lat (chore z ekspresją ER/PgR).

Obserwacja chorych po zakończeniu leczenia polega na podobnych zasadach, jak w przypadku chorych w stopniu I i II.

7.4. Leczenie raka uogólnionego (stopień IV) i nawrotów raka po leczeniu pierwotnym

Chore zaliczane do wymienionych wyżej kategorii można podzielić, z terapeutycznego punktu widzenia, na 2 grupy:

- chore z nawrotem miejscowym (wznowa),
- chore z uogólnieniem po leczeniu pierwotnym lub uogólnieniem pierwotnym.

Zakres koniecznych badań obejmuje wykonanie:

- pełnego badania podmiotowego i przedmiotowego z oceną stanu sprawności, wzrostu i masy ciała oraz pomiaru wszystkich (o ile możliwe) zmian nowotworowych,
- badania mikroskopowego ogniska przerzutowego (o ile możliwe), szczególnie w przypadku chorych z pierwotnym zaawansowaniem w stopniu IV lub długiego okresu wolnego od nawrotu po leczeniu pierwotnym,
- oceny ekspresji ER/PgR oraz HER2 (o ile wcześniej nie została oceniona),
- badania morfologii krwi z rozmazem i płytkami,
- badań biochemicznych krwi (patrz punkt 5.5),
- rentgenografii klatki piersiowej, ultrasonografii wątroby i scyntygrafii kości,
- rentgenografii kości podejrzanych w scyntygrafii,
- elektrokardiografii,
- innych badań według indywidualnych wskazań.

Leczenie chorych w stopniu IV opiera się na ocenie następujących czynników:

- umiejscowienia zmian nowotworowych,
- czasu wolnego od nawrotu po leczeniu pierwotnym,
- dynamiki rozwoju zmian nowotworowych,
- rodzaju pierwotnego leczenia raka piersi,
- wieku i stanu menopauzalnego,
- chorób przebytych i współistniejących oraz ich leczenia,
- stanu ogólnej sprawności,
- ekspresji ER/PgR i HER2.

7.4.1. Nawrót miejscowy

Leczenie chorych, u których stwierdza się wyłącznie miejscowy nawrót, zależy od rodzaju pierwotnie zastosowanego leczenia:

a) stan po pierwotnej mastektomii radykalnej:

- wycięcie wznowy we wszystkich przypadkach kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego i/lub
- RTH okolicy ściany klatki piersiowej i okolicznych węzłów chłonnych z ewentualną dodatkową dawką na okolicę wznowy, o ile wcześniej nie została wycięta (chore, u których pierwotnie zastosowano RTH uzupełniającą na okolicę ściany klatki piersiowej, mogą być ponownie napromieniane na ograniczony obszar),

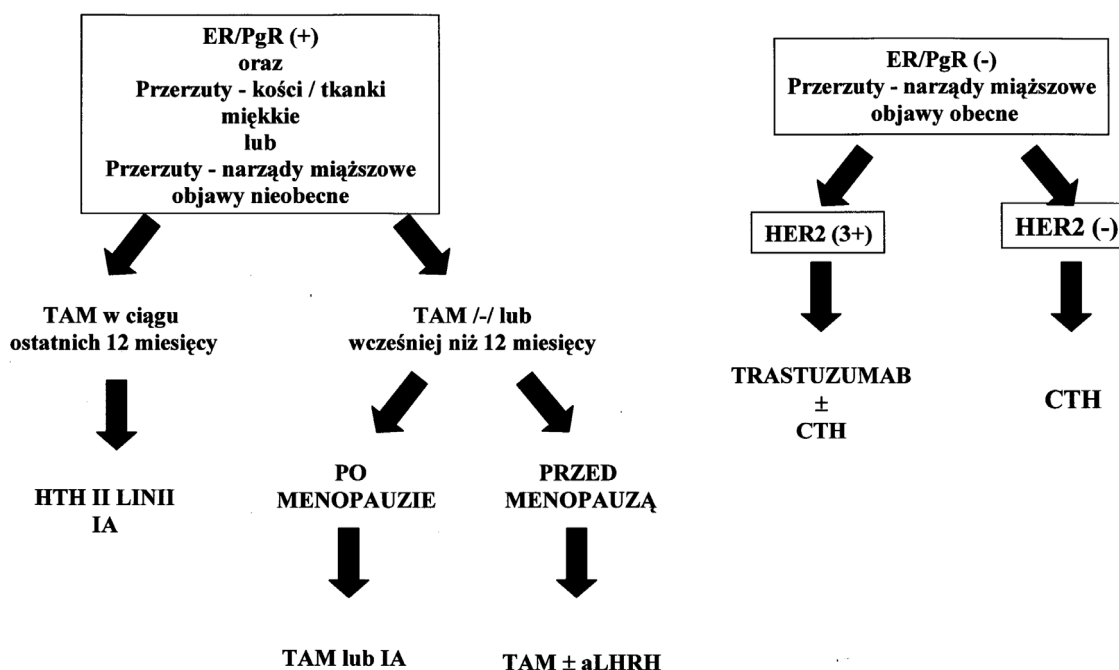
b) stan po pierwotnym leczeniu oszczędzającym:

- mastektomia radykalna (chore, u których pierwotnie zastosowano RTH uzupełniającą na okolicę ściany klatki piersiowej, mogą być ponownie napromieniane na ograniczony obszar).

Leczenie systemowe chorych z nawrotem miejscowym, po przeprowadzeniu wymienionego wyżej leczenia miejscowego, należy rozważyć według indywidualnych wskazań i w razie jego wdrożenia należy je prowadzić według ogólnych zasad postępowania w stopniu IV.

7.4.2. Uogólnienie

Leczenie w stadium uogólnienia jest prowadzone z założeniem paliatywnym (wydłużenie i poprawa jakości życia), co powinno być podstawą podejmowania decyzji o wyborze metody leczenia. W związku z tym należy zawsze rozważyć (o ile jest to uzasadnione) zastosowanie w pierwszej kolejności HTH, z uwagi na jej lepszą tolerancję niż CTH. U chorych z nadekspresją HER2 wskazane jest skojarzenie CTH z trastuzumabem (Rycina 2).



Ryc. 2. Algorytm postępowania w stadium uogólnienia raka piersi

Skróty: ER/PgR (+) – ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych; ER/PgR (-) – brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych; HER2 (3+) – nadekspresja receptora HER2; HER2 (-) – brak ekspresji receptora HER2; CTH – chemioterapia; HTH – hormonoterapia; TAM – tamoksyfen; IA – inhibitor aromatazy; aLHRH – agonista LHRH

W przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego należy je prowadzić ze stałym monitorowaniem działań niepożądanych (skala oceny toksyczności według WHO), stanu ogólnej sprawności (skala oceny sprawności według WHO lub Karnofskiego) oraz monitorowaniem odpowiedzi (skala oceny odpowiedzi według WHO). W ramach oceny toksyczności obowiązuje wykonanie badania morfologii krwi przed każdym kursem CTH i badań biochemicznych co 4-8 tygodni. Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzać co 2-3 miesiące w trakcie HTH i co 2-3 kursy CTH. W przypadku HTH ogólną zasadą jest prowadzenie leczenia do wystąpienia progresji lub toksyczności, a w przypadku CTH do 6 miesięcy lub do wystąpienia progresji i/lub toksyczności.

Postępowanie w stadium uogólnienia powinno uwzględniać również wykorzystanie paliatywnej radioterapii (wznowy nieoperacyjne, przerzuty do kości – bolesne ogniska i niebolesne przerzuty w tzw. podporowych odcinkach układu kostnego, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, zespoły uciskowe związane ze szczególnym umiejscowieniem przerzutów), radioizotopów (chore z mnogimi przerzutami do kości), bisfosfonianów (chore z przerzutami osteolitycznymi, u których bóle nie mogą być kontrolowane przy zastosowaniu RTH i/lub leczenia farmakologicznego), chirurgicznego leczenia o charakterze paliatywnym (łagodzące zabiegi – np. wycięcie zmian owrzodziałych, wykonanie zespołów patologicznych złamań kości, wycięcie pojedynczych ognisk przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub płucu, wytworzenie przetoki przewodu pokarmowego odbarczającej jego niedrożność, torakoskopowa pleurodeza w przypadku opornego wysięku w jamie opłucnej).

W ramach HTH lekiem pierwszego wyboru u chorych przed i po menopauzie jest TAM. W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z leczenia sekwencyjnego – zastosowanie HTH drugiej linii u chorych, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację w wyniku HTH pierwszej linii (zwykle odsetek odpowiedzi jest niższy oraz czas ich trwania krótszy w przypadku kolejnego leczenia). Jednoczesowe stosowanie kilku metod HTH w codziennej praktyce klinicznej nie znajduje uzasadnienia, na podstawie wyników dotychczasowych badań klinicznych, z wyjątkiem chorych przed menopauzą, u których wykazano wyższą skuteczność skojarzenia TAM i supresji farmakologicznej, w porównaniu do monoterapii.

Wskazania do HTH:

- ekspresja ER/PgR w komórkach raka,
lub
- długi czas wolny od nowotworu (2 lata od daty leczenia pierwotnego) oraz wolny wzrost obecnie stwierdzonych zmian nowotworowych,
i
- obecność przerzutów do tkanek miękkich i/lub kości,
- istotne przeciwwskazania do podjęcia CTH.

Metody HTH chorych przed menopauzą:

- leczenie pierwszej linii – TAM lub aLHRH lub skojarzenie tamoksyfenu z aLHRH (alternatywą jest wykonanie kastracji – ovariektomia chirurgiczna lub RTH jajników),
- leczenie drugiej linii – kastracja lub farmakologiczna supresja (chore, które otrzymywały TAM w pierwszej linii) lub TAM (chore, u których stosowano metody ablacyjne w pierwszej linii).

Metody HTH chorych po menopauzie:

- leczenie pierwszej linii – TAM lub niesteroidowe inhibitory aromatazy,
- leczenie drugiej linii – inhibitor aromatazy niesteroidowy (anastrozol lub letrozol) lub steroidowy (egzemestan),
- leczenie trzeciej linii – inhibitor aromatazy steroidowy (egzemestan) lub progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu).

U chorych po menopauzie leczonych uzupełniająco TAM, u których w ciągu 12 miesięcy od zakończenia tego leczenia dochodzi do nawrotu choroby, uzasadnione jest zastosowanie inhibitora aromatazy. Jeśli wcześniej nie stosowano TAM (uzupełniająco lub paliatywnie), zastosowanie inhibitora aromatazy powinno dotyczyć chorych z przeciwwskazaniami do leczenia TAM (koagulopatia w wywiadzie, przerost błony śluzowej macicy).

Leki hormonalne i ich dobowe dawkowanie oraz rytm i droga podania:

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| – TAM | 20 mg codziennie doustnie, |
| – anastrozol | 1 mg codziennie doustnie, |
| – letrozol | 2,5 mg codziennie doustnie, |
| – egzemestan | 25 mg codziennie doustnie |
| – goserelina | 3,6 mg co 28 dni podskórnie, |
| – octan megestrolu | 160 mg codziennie doustnie, |
| – octan medroksyprogesteronu | 500-1000 mg codziennie doustnie. |

CTH paliatywna powinna polegać na stosowaniu w pierwszej kolejności programu wielolekowego (leczenie jednolekowe jest uzasadnione jedynie w szczególnych sytuacjach – podeszły wiek, niezadowalający stan sprawności). Na podstawie dostępnych obecnie danych nie jest możliwe określenie referencyjnego (optymalnego) programu wielolekowej CTH. Wydaje się, że programy z udziałem antracyklin są nieco bardziej skuteczne. Wybór programu powinien być uwarunkowany przesłankami klinicznymi oraz ekonomicznymi. Sekwencyjne leczenie (CTH drugiej linii) jest uzasadnione u chorych z progresją po okresie wartościowej klinicznie remisji, uzyskanej w wyniku CTH pierwszej linii.

Stosowanie CTH kolejnych linii (trzecia i następne) wydaje się uzasadnione jedynie wyjątkowo w przypadku chorych, które w wyniku wcześniejszego leczenia uzyskały długotrwałą odpowiedź obiektywną bez istotnych klinicznie działań niepożądanych. Wybór programu leczenia (CTH wielolekowa lub jednolekowa spośród wymienionych niżej) powinien opierać się na ocenie:

- stanu ogólnej sprawności,
- chorób przebytych i współistniejących oraz ich leczenia,
- rodzaju poprzednio stosowanej CTH (leczenie uzupełniające, paliatywne leczenie pierwszej linii).

Wskazania do CTH:

- brak ekspresji ER/PgR w komórkach raka,
- krótki czas wolny od nowotworu oraz szybki wzrost obecnie stwierdzonych zmian nowotworowych,
- niepowodzenie HTH.

Programy CTH (wielolekowej lub jednolekowej) pierwszej linii – dawkowanie i droga podania leków, rytm:

– CMF

CTX 100 mg/m² p.o. dzień 1-14

MTX 40 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

FU 500 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

Rytm – 28 dni.

– AC

DOX 60 mg/m² i.v. dzień 1

CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1

Rytm – 21 dni.

– FAC

FU 500 mg/m² p.o. dzień 1
DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1
CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1
Rytm – 21 dni.

– FEC

FU 500 mg/m² i.v. dzień 1
EPI 75 mg/m² i.v. dzień 1
CTX 500 mg/m² i.v. dzień 1
Rytm – 21 dni.

Programy CTH (wielolekowej lub jednolekowej) drugiej linii – dawkowanie i droga podania leków, rytm:

– AT

DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1
DXL 75 mg/m² i.v. dzień 1 (wlew 1-godzinny)
Rytm 21 dni.

– AP

DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1
PXL 220 mg/m² i.v. dzień 2 (wlew 3-godzinny)
Rytm 21 dni.

– NA

VRB 25 mg/m² i.v. dzień 1 i 8
DOX 50 mg/m² i.v. dzień 1
Rytm – 21 dni.

– NF

VRB 25 mg/m² i.v. dzień 1 i 8
FU 500 mg/m² i.v. dzień 1 i 8
lub
VRB 25 mg/m² i.v. dzień 1 i 6
FU 750 mg/m² i.v. dzień 1-5 (ciągły wlew)
Rytm – 21 dni.

– CNF

CTX 600 mg/m² i.v. dzień 1
MTZ 10 mg/m² i.v. dzień 1
FU 600 mg/m² i.v. dzień 1
Rytm – 21 dni.

– MV

MTC 12 mg/m² i.v. dzień 1
VBL 6 mg/m² i.v. dzień 1
Rytm – 21 dni.

– Doksorubicyna

DOX 20-30 mg/m² i.v. dzień 1
Rytm 7 dni

– Paklitaksel

PXL 175 mg/m² i.v. dzień 1 (wlew 3-godzinny)
Rytm – 21 dni.

– Docetaksel

DXL 60-100 mg/m² i.v. dzień 1 (wlew 1-godzinny)
Rytm – 21 dni.

– Kapecytabina

Kapecytabina 2500 mg/m² p.o. (2 dawki x 1.250 mg/m²) dzień 1-14

Rytm – 21 dni.

– Winorelbina

VRB 25-30 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

Rytm – 21 dni.

Skróty: CTX – cyklofosfamid; MTX – metotreksat; FU – fluorouracyl; DOX – doksorubicyna; EPI – epirubicyna; VCR – winkrystyna; VRB – winorelbina; MTZ – mitoksantron; MTC – mitomycyna; VBL – winblastyna; DXL – docetaksel; PXL – paklitaksel.

Chore z nadekspresją białka HER2 (3+ w badaniu IHC) lub amplifikacją genu *HER2* (w badaniu FISH) odnoszą korzyści z leczenia trastuzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH (winorelbina, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel). Ze względu na wysoki odsetek powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, nie jest wskazane kojarzenie trastuzumabu z doksorubicyną lub programami zawierającymi antracykliny. Leczenie z udziałem trastuzumabu powinno być rozpoczynane we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. Leczenie należy prowadzić do stwierdzenia progresji lub do wystąpienia poważnej toksyczności, która jest bardzo rzadko obserwowana. Obecnie przyjętym schematem dawkowania trastuzumabu w monoterapii jest podanie pierwszej dawki 4 mg/kg dożylnie, a następnie dawki 2 mg/kg co 7 dni.

Zastosowanie bisfosfonianów w paliatywnym leczeniu raka piersi jest uzasadnione w przypadku:

- ostrej hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy krwi powyżej 3 mmol/l oraz wielonarządowe objawy kliniczne),
- mnogich osteolitycznych przerzutów z objawami bólowymi, szczególnie u chorych poza możliwościami paliatywnej RTH (bóle uogólnione lub bóle w okolicach poprzednio poddanych RTH) w przypadku utrzymywania się bólów mimo prawidłowego farmakologicznego leczenia przeciwbólowego (preferowane są w tej sytuacji bisfosfoniany dożylne),
- osteolitycznych przerzutów i kontynuowania systemowego leczenia przyczynowego,

W leczeniu hiperkalcemii bezwzględnie konieczne jest stosowanie bisfosfonianów dożylnie. W przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów zalecane jest podawanie kalcytoniny. W przypadku gdy jest to możliwe należy zastosować leczenie przyczynowe.

Dawkowanie bisfosfonianów:

- pamidronian 90-120 mg i.v. (wlew przynajmniej 90-minutowy) co 28-42 dni,
- klodronian 1 500 mg i.v. (wlew przynajmniej 2-godzinny) co 28-42 dni,
1 600 mg p.o. (w 1-2 dawkach) codziennie,
- zoledronian 4 mg i.v. (wlew 15-minutowy) co 28-42 dni.

8. Piśmiennictwo

- Arriagada R, Le MG, Rochard F i wsp. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564.
- Bass SS, Lyman GH, McCann CR i wsp. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast* 1999; 5: 288-295.
- Bast RC, Ravdin P, Hayes DF i wsp. 2000 update of recommendations for the use of tumour markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-1878.
- Bonnema J, van de Velde CJH. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1532-1537.
- Crown J, Dieras V, Kaufmann M. Chemotherapy for metastatic breast cancer – report of a European expert panel. *Lancet Oncol* 2002; 3: 719-726.
- Davidson NE. Combined endocrine therapy for breast cancer: new life for an old idea? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 859-860.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut, 2002.
- Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
- Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-1196.
- Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
- Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-942.
- Fischer 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.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D i wsp. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists' Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-978.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i wsp. St. Gallen meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-3827.
- Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881-894.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual* (wyd. VI), Springer-Verlag, New York, 2002.
- Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. W: *Diseases of the Breast*. Harris JR. (red.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H. Chemotherapy versus hormonal adjuvant treatment in premenopausal patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 327-332.
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F i wsp. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353.
- Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 972-979.
- Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA i wsp. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Biol Phys* 1996; 35: 661-668.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-989.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. *European guidelines for quality assurance in mammography screening*. Luksembourg: Official Publication of European Communities, 2001.
- Pieńkowski T. Rak piersi. W: *Onkologia Kliniczna*. Krzakowski M. (red.). Warszawa: Borgis-Wydawnictwo Medyczne, 2001.
- Ravdin P. Aromatase inhibitors for the endocrine adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet* 2002; 359: 2126-2127.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ i wsp. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-1569.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH i wsp. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 1996; 77: 2267-2274.
- Singletary SE. Systemic treatment following sentinel node biopsy in breast cancer: who, what, and why? *J Am Coll Surg* 2001; 192: 220-230.
- Singletary S.E., Allred C., Ashley P. i wsp. Revision of the American Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-3636.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
- Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV i wsp. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1080-1082.
- Towpik E. Operacje odtwórcze piersi: 15 lat doświadczeń Centrum Onkologii w Warszawie. *Nowotwory* 2000; 50: 529-535.
- 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.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J i wsp. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i wsp. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3317-3327.
- Wolf AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1558-1569.
- Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP i wsp. American Joint Committee in Cancer Prognostic Factors Conference. *Cancer* 1999; 86: 2436-2446.