

Sprawozdanie z III European Breast Cancer Conference

Tegoroczna, trzecia już, Europejska Konferencja na temat Raka Piersi (3rd European Breast Cancer Conference), odbyła się w dniach 19-23 marca br. w Barcelonie. Jak zwykle zgromadziła rzesze uczestników, nie tylko z krajów europejskich. Barcelona przywitała wszystkich ciepłą, niemal letnią pogodą, niezapomnianą, pełną katalońskiego temperamentu atmosferą, zachwycała przedziwną architekturą Gaudiego, urzekła rytmem flamenco.

W obradach uczestniczyła liczna grupa Polaków. Wielu z nich prezentowało podczas konferencji własne prace. Nie brakowało więc polskich akcentów, poczynając poprzez liczne prace zakwalifikowane do prezentacji na sesjach plakatowych (18), a kończąc na dwóch doniesieniach ustnych, przedstawionych przez onkologów z ośrodka gdańskiego. Trzeba też podkreślić, że Pan Profesor Jacek Jassem był współorganizatorem konferencji z ramienia EORTC-BCG.

Konferencja trwała przez 5 dni. Poruszane tematy obejmowały cały szereg zagadnień związanych z epidemiologią, diagnostyką, patologią i leczeniem raka piersi. Przygotowując sprawozdanie z obrad, postanowiliśmy przedstawić je niezależnie z punktu widzenia chirurga, radioterapeuty i chemioterapeuty, zakładając, że każdy z nas zwrócił uwagę na nieco inne zagadnienia.

Sprawozdanie chirurga

Na szczególną uwagę zasługuje fakt konieczności bardzo ścisłej współpracy pomiędzy specjalistami i uzupełniania się różnych metod leczenia, np. śródoperacyjne napromienianie łoży po tumorektomii, czy też odpowiednia sekwencja chemioterapii i chirurgii. Leczenie skojarzone było podkreślane na każdym etapie postępowania terapeutycznego.

Wiodącymi tematami od strony chirurgicznej były: problematyka węzła wartowniczego i dziedziina w pewien sposób nowa – zabiegi onkoplastyczne.

Węzeł wartowniczy to główny temat wielu zjazdów, poświęconych chirurgii raka piersi. Podkreślano konieczność utrzymania standardów techniki identyfikacji węzła wartowniczego – podwójny sposób identyfikacji węzła: radioizotop i barwnik – oraz konieczności przebycia w każdym ośrodku zajmującym się tą techniką – okresu tzw. „krzywej nauczania” (wyniki fałszywie dodatnie początkowo oscylują ok. 11%, a po nabraniu doświadczenia obniżają się do 2%). Jedną z sesji była poświęcona próbom identyfikacji węzła wartowniczego przy użyciu tomografii pozytonowej, ultrasonografii, spektroskopii. Niektórzy autorzy zalecają wykonywanie badania ultrasonograficznego przed każdą procedurą identyfikacji wę-

zła wartowniczego, celem obniżenia liczby procedur, a co za tym idzie – kosztów leczenia.

Problem stanowi, już od kilku lat, badanie śródoperacyjne i pytanie, czy jest ono wystarczające? Niejednokrotnie dopiero badania immunohistochemiczne wykrywają mikroprzerzuty w węzłach chłonnych. Rodzi to kolejne pytanie – czy ta grupa chorych powinna być leczona uzupełniająco? Powyższe pytania nie znalazły jednoznacznej odpowiedzi wśród obecnych na Konferencji specjalistów. Dr K.B.Clough z Instytutu Curie w Paryżu w podsumowaniu stwierdził, że dopiero aktualnie trwające badania kliniczne (11 badań randomizowanych) udzielą na te pytania konkretnej odpowiedzi. W sesji podsumowującej, prowadzonej przez dr C. I. Hendersona, na zasadzie dyskusji „za i przeciw”, w której wzięli udział M. Greco, S. Menard (za) oraz E.J.T. Rutgers i H. Cody (przeciw), uzyskano konsensus, że przy guzach poniżej 10 mm (? T1bN0) można wykonać tylko procedurę węzła wartowniczego, natomiast przy guzach powyżej 10 mm (>T1bN0) powinno się wykonać usunięcie 3 pięter węzłów chłonnych dołu pachowego. Wynika to z założenia, że elektywne wycięcie węzłów chłonnych daje wydłużenie życia o 5,4%, w porównaniu z pacjentami nieoperowanymi. Przyszłość to połączona procedura SN oraz diagnostyka węzłów chłonnych pachy, przy użyciu pozytonowej emisyjnej tomografii (PET).

Onkoplastyka to jeden z tematów wiodących na Konferencji. Jest to pojęcie bardzo szerokie: od konieczności wykonywania mammoplastyki przy leczeniu oszczędzającym (często nawet połączonym z mastopeksją lub redukcją drugiej piersi) do zabiegów rekonstrukcyjnych, jednoczasowych lub odroczonej. Powstałe już wcześniej pojęcie „*breast surgeon*” rozszerza się na zabiegi z pogranicza chirurgii onkologicznej i plastycznej. Wiąże się to nierozdzielnie z tematem przedstawianym przez dr R. W. Blameya z Nottingham, który w swoim wykładzie przedstawił wpływ techniki chirurgicznej na jakość życia pacjentek. Wpływ dobrego efektu kosmetycznego na satysfakcję pacjentek i ich jakość życia jest niezaprzeczalny. Rozwój leczenia neoadiuwantowego zwiększa możliwości zachowania piersi, a co za tym idzie, poprawia jakość życia. W omawianym wykładzie dr Blamey podkreślił także, że w jego doświadczeniu satysfakcja pacjentek po leczeniu oszczędzającym jest większa, niż pacjentek po mastektomii oszczędzającej skórę, z jednoczasowym wszczepieniem endoprotezy. Sesje poświęcone chirurgii plastycznej dotyczyły określenia roli zabiegów rekonstrukcyjnych w leczeniu raka piersi. Możliwość odtworzenia piersi, jednoczasowa lub odroczonej, wiąże się z poprawą satysfakcji pacjentek z leczenia. Należy zawsze dokładnie rozważyć

wskazania do jednoczesowej rekonstrukcji pod kątem ewentualnego dalszego leczenia onkologicznego. Dr W. Audretsch z Düsseldorfu zwraca uwagę na niemożność stosowania radioterapii po użyciu płata z mięśnia prostego brzucha, płata TRAM oraz możliwość jej zastosowania tylko w wybranych przypadkach po użyciu płata z mięśnia najszerzego grzbietu, płata LD. Zwraca uwagę też zastosowanie „małych” płatów LD, celem uzupełnienia ubytku w piersi po leczeniu oszczędzającym. We wszystkich pracach przewija się fakt konieczności ścisłej współpracy chirurgów onkologów i plastyków celem doprowadzenia do jak najlepszego efektu kosmetycznego, a co za tym idzie poprawy jakości życia leczonych kobiet.

Przy leczeniu oszczędzającym największy nacisk kładziono także na rozwijające się dynamicznie w ostatnich latach techniki napromieniania śródoperacyjnego. Tematowi temu były poświęcone dwie sesje. Zminiaturyzowanie i mobilność urządzeń do napromieniania umożliwiły powstanie różnych technik śródoperacyjnej radioterapii. Przy użyciu tych technik minimalizowana jest możliwość ekspozycji na promieniowanie skóry, płuc, serca, jak również maksymalizowana jest możliwość precyzyjnego napromieniania.

Osobne sesje poświęcone były skryningowi i diagnostyce raka piersi. Pomimo ostatnich doniesień, skryning mammograficzny nadal zajmuje najważniejsze miejsce we wczesnym wykrywaniu raka piersi. Wg zaleceń licznych amerykańskich towarzystw (AMA, ACR, NIH, ACS) powinien on być prowadzony u kobiet w wieku powyżej 40 lat i obejmować 2 projekcje mammograficzne, wykonywane co 12 miesięcy. Nadal jednak pozostaje pytanie, w jakiej grupie wiekowej jest on najbardziej efektywny. Najwięcej ośrodków prowadzi skryning w grupie wiekowej 50-60 lat. Przedstawiony został również program skryningu, opartego na badaniu rezonansu magnetycznego w grupie kobiet z rodzin o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi. Przedstawiono także dalszy rozwój techniki mammografii cyfrowej – wg autorów pracy zastosowanie CAD (*computer aided detection*) podwyższa o około 20% wykrywalność wczesnych postaci raka piersi.

Na uwagę zasługuje również fakt, że w dalszym ciągu, pomimo rozwoju technik mniej inwazyjnych (np. biopsja mammotomiczna), ważne miejsce w diagnostyce wczesnych postaci raka piersi zajmuje wycięcie chirurgiczne zmiany, po uprzedniej lokalizacji i założeniu „kotwiczki”. Pojawiające się od pewnego czasu doniesienia o chirurgicznej biopsji wycinającej, po podaniu znacznika izotopowego do guza, sterowanej przez śródoperacyjną gammakamerę (*radioguided surgery*), nie znajdują nadal szerszego zastosowania.

Robert Chmielewski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej,
Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Sprawozdanie radioterapeuty

Najbardziej spektakularną, a jednocześnie budzącą największe kontrowersje, była sesja dotycząca radioterapii śródoperacyjnej. Prof. Umberto Veronesi z Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie przedstawił skrócony sposób radioterapii w leczeniu oszczędzającym raka piersi, w wybranej grupie chorych. Pomysł badania powstał w wyniku obserwacji dotyczących biologii i przebiegu raka piersi oraz powszechnych trudności aparaturowych w teleradioterapii. Ponad 80% wznów miejscowych, po wycięciu raka, występuje w tym samym kwadrancie, a u kobiet >65 roku życia liczba wznów miejscowych po kwadrantektomii oraz po kwadrantektomii z napromienianiem jest ta sama. Dr Orecchia, radioterapeuta z Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie przedstawił protokół skróconej radioterapii śródoperacyjnej. Napromienianie polega na podaniu jednej frakcji na kwadrant, z którego wycięto raka. Służy do tego mobilny przyspieszacz liniowy „Eliot” (*electron intraoperative therapy*), generujący wiązkę elektronów o 4 rodzajach energii. Stosuje się aplikatory o różnej średnicy, od 4 do 10 cm. Po wykonaniu kwadrantektomii i limfangiektomii pachowej (wycięcie dolnego piętra pachy lub zastosowanie techniki węzła wartowniczego), na sali operacyjnej napromienia się zaszytą łożę po guzie oraz tkankę gruczołową dookoła łoży. Skóra nie jest napromieniana. Dopiero po zakończeniu radioterapii śródoperacyjnej zaszywa się skórę. Autorzy testowali różne, jednorazowe dawki napromieniania. Ostatecznie ustalono, że dawka 21 Gy, odpowiadająca radiobiologicznie 55 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy/dobę, jest optymalna. Dawkę licząco na izodozę 90%. Efekty leczenia grupy pilotowej były bardzo dobre, dlatego po jego zakończeniu, w listopadzie 2000 roku, rozpoczęto badanie kliniczne randomizowane III fazy. W jednym ramieniu przeprowadza się konwencjonalny sposób leczenia oszczędzającego (kwadrantektomia, limfangiektomia i teleradioterapia 50 Gy z podwyższeniem dawki na łożę po guzie 10 Gy), w drugim, po kwadrantektomii, przeprowadza się radioterapię śródoperacyjną elektronami o indywidualnie dobranej energii, w dawce 21 Gy /90%. Do badania kwalifikowano chore w wieku ponad 48 lat, z rakiem jednoogniskowym, z guzem nie większym niż 2,5 cm. Dotychczas włączono do badania 235 chorych w wieku 48-78 lat. 117 było leczonych w sposób konwencjonalny, a 118 napromienianych metodą Eliot. Dotychczasowe wyniki są zachęcające. Procedura jest prosta i szybka, przygotowanie personelu do nowej metody łatwe, wczesne objawy uboczne występują u niewielkiego odsetka chorych. Efekt kosmetyczny jest bardzo dobry z uwagi na oszczędzenie skóry. Pacjentki są zadowolone z leczenia, chętnie przystępują do niego, ponieważ unikają długotrwałej teleterapii. Późne odczyny leczenia nie są znane.

W tej samej sesji, podobne wyniki leczenia oszczędzającego z 1 frakcją napromieniania śródoperacyjnego „Targit” przedstawił dr J.S. Vaidya z Londynu. Założenia i procedura badania są podobne, jak w badaniu z Mediolanu. Po dokonaniu analizy wyników grupy pilotowej,

od marca 2000 roku autorzy rozpoczęli badanie kliniczne randomizowane, którego głównym celem jest ocena ryzyka wznów miejscowych oraz efektu kosmetycznego.

Napromienianie wybranej grupy pacjentek na bloku operacyjnym, z uniknięciem kilkutgodniowego leczenia w Zakładach Radioterapii jest zachęcające, zwłaszcza w ośrodkach borykających się z niedoborem miejsc na aparatach terapeutycznych. Trzeba jednak mieć na uwadze fakt, że obecnie nieznaną są późne odczyny popromienne.

Prof. A. Fourquet z Instytutu Curie w Paryżu przedstawił aktualnie obowiązujące wskazania do napromieniania chorych na raka piersi oraz problemy, wymagające dalszych badań. Podkreślił, że radioterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego i wydłuża życie chorych, niezależnie od leczenia systemowego. W przeciwieństwie do metod leczenia sprzed 1980 roku, nowoczesna radioterapia z właściwym planowaniem leczenia, przeprowadzona dzięki aparaturze o wysokiej mocy dawki, nie powoduje istotnej toksyczności. Standardową dawką jest 50 Gy, podanych w 25 frakcjach po 2 Gy w ciągu 5 tygodni oraz, w przypadku leczenia oszczędzającego, podwyższenie dawki na łożę po guzie. W jednym z ostatnio opublikowanych badań klinicznych EORTC wykazano, że podwyższenie dawki na łożę po guzie znacząco zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, zwłaszcza u chorych przed 50 rokiem życia. Nadal nie ma zgodności co do obszaru napromieniania po mastektomii. O ile nie ma wątpliwości, że należy napromienić pole z bliźną, to znaczenie napromieniania poszczególnych obszarów węzłowych, zwłaszcza węzłów przymostkowych i szczytu pachy, pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Podkreśla się konieczność stosowania radioterapii u kobiet przed 50 rokiem życia, gdyż one w największym stopniu odnoszą korzyść z tego leczenia. Dotyczy to zarówno radioterapii po mastektomii, jak i leczenia oszczędzającego, w szczególności dodatkowej dawki na łożę po guzie. Rozważa się możliwość zaniechania radioterapii po operacji oszczędzającej u kobiet starych, z uwagi na niskie ryzyko wznowy miejscowej, ale ten problem wymaga dalszych analiz. Przedmiotem dyskusji jest także sekwencja leczenia uzupełniającego chemio-radioterapii. W większości ośrodków stosuje się najpierw chemioterapię, a następnie radioterapię. Dotychczas nie wiadomo, czy odroczenie radioterapii o 6 miesięcy (6 kursów chth) ma wpływ na ryzyko wznowy miejscowej i całkowite przeżycie. Obecnie prowadzi się badania nad potencjalizacją radioterapii pod wpływem chemioterapii lub biologicznych modyfikatorów, jak inhibitory receptorów dla czynników wzrostu.

Prof. H. Bartelink, radioterapeuta z Amsterdamu, przedstawił wyniki badania klinicznego EORTC, przeprowadzonego na grupie 5569 chorych na raka piersi, dotyczących znaczenia dawki na łożę po guzie i wielkości tej dawki. Wyniki badania wskazują, że największe ryzyko wznowy miejscowej mają kobiety młode, < 40 roku życia. W tej grupie pacjentek należy wycinać guz z szerokim marginesem tkanek zdrowych, podwyższać znacznie dawkę na łożę po guzie oraz stosować leczenie systemowe

uzupełniające w postaci chemioterapii skojarzonej z hormonoterapią.

Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej,
Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Sprawozdanie chemioterapeuty

Jedną z bardziej interesujących sesji edukacyjnych okazała się, prowadzona przez T. Cufer ze Słowenii, sesja na temat leczenia paliatywnego i wspomagającego. Podkreślono w niej wagę leczenia wspomagającego, jego znaczenia dla jakości życia i samopoczucia chorej na uogólnionego raka piersi. Sesja stała się przypomnieniem dla współczesnego, często bezkrytycznie zafascynowanego nowymi preparatami onkologa, że nadal nadrzędnym punktem w koncepcji paliatywnego leczenia systemowego jest subiektywna poprawa jakości życia, jaką z terapii odnosi pacjent, a nie podawana w odsetkach odpowiedzi zmiana w wielkości guza.

Dużym zainteresowaniem cieszył się wykład sir R. Peto, który przedstawił najnowsze (2000 r.) dane z rejestru Clinical Trial Service Unit Early Breast Cancer Trialist'Collaborative Group oraz wynikające z nich implikacje, dotyczące prowadzenia leczenia uzupełniającego raka piersi. Potwierdzają one korzyść z zastosowania programów z antracyklinami w chemioterapii adiuwantowej oraz wyraźnie podkreślają wartość leczenia tamoksyfenem w przypadku pacjentek ER(+), niezależnie od wieku, wielkości guza, cechy N oraz ewentualnej stosowanej chemioterapii uzupełniającej. Leczenie TAM według obowiązujących standardów powinno trwać 5 lat. Trwają jednak badania koordynowane przez CTSU (ATLAS), mające na celu określenie ewentualnych korzyści, jakie mogą wynikać z wydłużenia czasu leczenia do 10 lat.

Ciekawa również była sesja edukacyjna prowadzona przez M. Piccart, dotycząca postępów w leczeniu systemowym raka piersi. W ciągu ostatnich 10 lat postęp ten dokonał się wyraźnie w leczeniu hormonalnym, dzięki wprowadzeniu na szeroką skalę inhibitorów aromatazy. W chemioterapii dotyczył on pojawienia się cytostatyków, skutecznych w leczeniu antracyklinoopornych raków piersi. Dużą nadzieję na przyszłość wiąże się z wprowadzeniem do rutynowego leczenia systemowego grupy nowych biologicznie czynnych preparatów (Herceptyna, Iressa).

Wiele miejsca w prezentowanych pracach poświęcono efektom leczenia trastuzumabem pacjentek z potwierdzoną nadekspresją Her2/neu. Przedstawione zostały także prace potwierdzające aktywność gemcytabiny i capecytabiny w leczeniu kolejnych rzutów zaawansowanego raka piersi. Kilka prezentacji dotyczyło leczenia neoadjuwantowego, z zastosowaniem docetakselu i antracyklin.

W zakresie leczenia hormonalnego przedstawiono kilka doniesień, potwierdzających skuteczność faslodexu w leczeniu hormonozależnego raka piersi. Podkreślano stosunkowo dobrą tolerancję tego leku, zarówno w grupie chorych przed-, jak i pomenopauzalnych.

Niezwykle interesująca okazała się także sesja poświęcona leczeniu raka piersi u młodych kobiet. Jednym z poruszonych tam tematów była analiza statystyczna przypadków genetycznie uwarunkowanego raka piersi w grupie młodych kobiet. Kolejny wykład dotyczył zagadnienia występowania raka piersi w ciąży i możliwości leczenia tej specyficznej grupy chorych. Podkreślono konieczność indywidualnego podejścia do tej grupy pacjentek, możliwość zastosowania indukcyjnego leczenia systemowego, szczególnie w trzecim trymestrze ciąży, konieczność monitorowania płodu. Przedstawiono także pracę podkreślającą większe ryzyko pojawienia się wznowy miejscowej po leczeniu oszczędzającym, przeprowadzonym w grupie wiekowej poniżej 40 roku życia. Interesujący był także wykład na temat leczenia uzupełniającego w grupie pacjentek poniżej 35 roku życia. Chore z cechą HR(+) odnoszą tutaj niewątpliwą korzyść z leczenia ablacyjnego.

Istotne miejsce zajmowały też mało jeszcze popularne w Polsce zagadnienia, związane z komunikacją z pacjentką, rolą psychologów i socjologów w procesie rehabilitacji społecznej, psychicznej i seksualnej pacjentek z rakiem piersi.

Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej,
Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa