



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

ISSN 1734-3542

2015, tom 11, supl. B



**Postępowanie wielospecjalistyczne
w wybranych nowotworach
w świetle polskich zaleceń
diagnostyczno-terapeutycznych**

Pod redakcją

**Piotra Rutkowskiego
i Macieja Krzakowskiego**

www.opk.viamedica.pl


VIA MEDICA

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.opk.viamedica.pl

Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego/Deputy Editors

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki
prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Redaktor działu „Onkologia na świecie”/ /Section Editor of „Oncology around the world”

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

Przewodniczący Rady Naukowej/Scientific Board President

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Rada Naukowa/Scientific Board

prof. dr hab. med. Witold Bartnik
prof. Tomasz M. Beer (Portland, Stany Zjednoczone)
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radziszaw Kordek
dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rzym, Włochy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Ryszard Szydło (Londyn, Wielka Brytania)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
prof. Christoph Zielinski (Wiedeń, Austria)

Redaktor Prowadzący/Managing Editor

Olga Strzelec

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Opinions presented in the articles do not necessarily represent the opinions of the Editors

Onkologia w Praktyce Klinicznej (ISSN 1734–3542) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Prenumerata: W roku 2015 cena prenumeraty (6 numerów) dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 125 zł za prenumeratę papierową oraz 155 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 250 zł za prenumeratę papierową oraz 310 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru (sprzedaz@viamedica.pl) w cenie: dla odbiorców indywidualnych — 20 zł za wersję elektroniczną oraz 25 zł za wersję papierową, a dla instytucji — 40 zł za wersję elektroniczną oraz 50 zł za wersję papierową. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150
Zamówienia drogą elektroniczną: www.opk.viamedica.pl

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ściągane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Czasopismo indeksowane w Index Copernicus (3,96),

Ulrich's Periodicals Directory i CAS.

Za prenumeratę czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej przysługuje 5 pkt edukacyjnych*
Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego przyznawana za umieszczoną publikację naukową: 6 pkt

Onkologia w Praktyce Klinicznej (ISSN 1734–3542) is published six times a year by VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland
Tel.: (+48 58) 320 94 94, fax: (+48 58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Editorial Address:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (+48 22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Subscription Rates: In 2015 the subscription price (for 6 issues) for individuals from Poland is 75 PLN for the electronic subscription, 125 PLN for the paper subscription and 155 PLN for both paper and electronic subscription. For institutions from Poland the price is 150 PLN for the electronic subscription, 250 PLN for the paper subscription and 310 PLN for both paper and electronic subscription. There is a possibility to order a single issue in the following prices: for individuals from Poland — 20 PLN for the electronic version and 25 PLN for the paper version, for institutions from Poland — 40 PLN for the electronic version and 50 PLN for the paper version. The above prices are inclusive of regular postage costs. Payment should be made to: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA, Gdańsk, Poland, Acc.: 15 1600 1303 0004 1007 1035 9021; SWIFT: PPABPLPK
Single issues, subscriptions orders and requests for sample copies should be sent to e-mail: prenumerata@viamedica.pl
Electronic orders option available at: www.opk.viamedica.pl

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland, tel.: (+48 58) 326 78 20; e-mail: dsk@viamedica.pl
The Editors accept no responsibility for the advertisement contents.

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Indexed in Index Copernicus (3.96), Ulrich's Periodicals Directory and CAS.

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>

*na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)



ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.opk.viamedica.pl

2015, tom 11, suplement B

Spis treści

Czerniaki skóry

Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Anna Nasierowska-Guttmejer, Urszula Grzesiakowska,
Krzysztof Herman, Zbigniew I. Nowecki, Wojciech Polkowski, Ewa Kalinka-Warzocho,
Tomasz Świtaj, Renata Zaucha, Lidia Rudnicka, Maciej Krzakowski B1

Komentarz

Piotr Rutkowski B11

Diagnostyka i leczenie raka żołądka

Wojciech Polkowski, Aleksandra Łacko, Zuzanna Guzel, Jarosław Reguła, Jakub Pałucki,
Piotr Potemski B15

Komentarz

Wojciech Zegarski B22

Rak piersi

Jacek Jassem, Maciej Krzakowski, Barbara Bobek-Billewicz, Renata Duchnowska,
Arkadiusz Jeziorski, Wojciech Olszewski, Elżbieta Senkus-Konefka, Hanna Tchórzewska B24

Komentarz

Zbigniew I. Nowecki B53

Wstęp



Wielospecjalistyczne postępowanie w onkologii oznacza podejmowanie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych z udziałem specjalistów w zakresie radiodiagnostyki, patomorfologii i biologii molekularnej, chirurgii, radioterapii, onkologii klinicznej i rehabilitacji. W wielu sytuacjach wielospecjalistyczny zespół powinien być uzupełniony o przedstawicieli innych dyscyplin, co wynika najczęściej z określonego umiejscowienia nowotworu. Wielospecjalistyczne podejmowanie decyzji umożliwia wybranie właściwych metod rozpoznawania i określania zaawansowania nowotworów, przy czym ważny element — poza wiarygodnością diagnostyczną — stanowią ograniczenia wykorzystania metod zbędnych oraz uzyskanie możliwie największej ilości informacji na temat czynników predykcyjnych i prognostycznych. Skojarzone leczenie pozwala z kolei uzyskać najlepsze wyniki z jednoczesnym dążeniem do ograniczenia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie nie powinno prowadzić do trwałego obniżenia jakości życia chorych.

Kliniczna praktyka dostarcza licznych dowodów wartości wielospecjalistycznego postępowania w osiągnięciu lepszych wyników leczenia. Opinie przedstawione przez trzech wybitnych chirurgów — Profesorów: Piotra Rutkowskiego, Wojciecha Zegarskiego i Zbigniewa Noweckiego — to jeden z wielu przykładów uzyskania lepszego rokowania w następstwie wspólnego działania przedstawicieli różnych specjalności, a także wartościowego przeniesienia wyników badań podstawowych do praktyki klinicznej. Zakres możliwości leczenia chorych na czerniaki uległ niebywałemu rozszerzeniu dzięki poznaniu genetycznych uwarunkowań wspomnianej grupy nowotworów. W przypadku raka żołądka również wprowadzono nowe możliwości leczenia, których podstawą jest poznanie znaczenia czynników molekularnych. Jeśli zaś chodzi o raka piersi, to w przypadku tego nowotworu nastąpiła prawdopodobnie największa ewolucja rozumienia podstaw biologicznych z przełożeniem na możliwości leczenia.

Wspomniane osiągnięcia dotyczą przede wszystkim leczenia systemowego. Należy mieć świadomość, że chirurgiczne leczenie jest podstawową metodą postępowania przeciwnowotworowego. Ewolucja w zakresie chirurgicznego leczenia polega na zmniejszeniu — przynajmniej u części chorych — zakresu resekcji z zachowaniem możliwości uzyskania oczekiwanych wyników. Możliwości chirurgicznego leczenia oszczędzającego czy wykonanie doszczętnych resekcji wielokrotnie zależą od stosowania, u odpowiednio kwalifikowanych chorych, innych metod. Ustalenie właściwych wskazań i sekwencji stosowania poszczególnych metod terapeutycznych wymaga wielospecjalistycznego podejścia do chorych na nowotwory.

Życzę, aby tegoroczny Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej przebiegał pod hasłem możliwie najlepszego wykorzystania możliwości wielospecjalistycznego postępowania.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Informacja o źródłach

Fragmety dotyczące czerniaków, raka żołądka i raka piersi zaczerpnięto z aktualizacji rozdziałów: „Czerniaki skóry”, „Nowotwory układu pokarmowego” oraz „Rak piersi” publikacji pt. „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.”, dostępnych na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej: www.ptok.pl

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki

Zespół autorski:

Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Anna Nasierowska-Guttmejer, Urszula Grzesiakowska, Krzysztof Herman, Zbigniew I. Nowecki, Wojciech Polkowski, Ewa Kalinka-Warzocha, Tomasz Świtaj, Renata Zaucha, Lidia Rudnicka, Maciej Krzakowski

Czerniaki skóry

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. B: 1–10

Epidemiologia i etiologia

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (ok. 1200 u mężczyzn i ok. 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 3,5/100 000 u mężczyzn i 3/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka.

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne [np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, *familial atypical mole syndrome*)].

Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I — biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do

regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II — biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną możliwość wyleczenia czerniaka skóry.

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych. Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowolające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60–90% oraz 20–70% i 5–10% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

Diagnostyka

Różnicowanie

Rozpoznanie histopatologiczne — biopsja wycinająca zmiany skórnej (mikrostopniowanie I)

Biopsja wycinająca zmiany skóry podejrzanej klinicznie o czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą planowaniu dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie). Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzane o czerniaka skóry.

Badanie patomorfologiczne materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej składa się z badania ma-

kro- i mikroskopowego z określeniem cech obowiązkowo i warunkowo badanych i zawartych w raporcie histopatologicznym:

1. Badanie makroskopowe:
 - a. Wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą (3 wymiary);
 - b. Wielkość zmiany (2 wymiary);
 - c. Zabarwienie (jednolite, niejednolite);
 - d. Brzeg zmiany (regularny, nieregularny);
 - e. Guzek (obecny, nieobecny);
 - f. Margines (boczny, w głębi).

2. Badanie mikroskopowe.

Cechy mikroskopowe oceniane obowiązkowo:

- a. Grubość nacieku według Breslowa w milimetrach, mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów;
- b. Obecność lub brak owrzodzenia (określanego jako brak obejmujący obszar od błony podstawnej do warstwy rogowej, obecne masy włóknikowo-zapalne oraz cechy regeneracji na obwodzie), a w przypadku obecności — największy wymiar;
- c. Liczba figur podziału na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. *hot spot*);
- d. Obecność regresji;
- e. Obecność lub brak inwazji naczyń chłonnych i krwionośnych;
- f. Obecność lub brak mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów średnicy > 0,05 mm w odległości > 0,3 mm od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka);
- g. Margines obwodowy (od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi;

Cechy warunkowo określane w raporcie histopatologicznym:

- h. Fazy wzrostu (1. radialna *in situ* i/lub z mikroinwazją, pTis, pojedyncze komórki lub małe ich gniazda o morfologii jak w naskórku, wielkości mniejszej niż gniazda melanocytów w naskórku oraz brak figur podziału, 2. wertykalna, guzek w skórze stanowiący składnik inwazyjny utworzony przez co najmniej 20 komórek tworzących guzek większy niż gniazda w naskórku, często o większym polimorfizmie niż w składniku radialnym lub komórki z obecnością figur podziału);
- i. Głębokość naciekania według Clarka (poziomy I, II, III, IV);
- j. Podtyp histologiczny [czerniak szerzący się powierzchownie (SSM, *superficial spreading melanoma*), czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona, zwany czerniakiem lentiginalnym (LMM,

lentigo maligna melanoma), czerniak guzkowy (NM, *nodular melanoma*), czerniak odsiebnych części kończyn — podpaznokciowy (ALM, *acral lentiginous melanoma*), inne typy — np. desmoplastyczny];

- k. Typ komórki (epitelioidna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna);
- l. Obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego (TILs, oceniane tylko w komponencie wertykalnym; nieobecne, średnioobfite — TILs *non-brisk*, obfite — TILs *brisk*);
- m. Obecność lub brak naciekania pni nerwowych;
- n. Obecność znamienia.

Biopsja wycinająca jest prostym zabiegiem chirurgicznym i z reguły jest możliwa do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Wycięcie podejrzonej zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiękowym z marginesem bocznym 1–2 mm niezmięnionej chorobowo skóry. Preparat operacyjny oprócz całej grubości skóry zawiera również powierzchowną warstwę tkanki tłuszczowej, nie wycina się powięzi, a ranę zszywa szwem pierwotnym. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała (ryc. 1), jedynie w obrębie twarzy należy stosować cięcie zgodnie z liniami estetycznymi. Nigdy nie powinno się wykonywać cięć poprzecznych (w lokalizacji kończynowej), które w przypadku reoperacji dają kosmetycznie bardzo zły efekt, a ze względów onkologicznych są błędem.

Wyniki aspiracyjnej biopsji cienko- lub gruboigłowej oraz biopsji nacinającej (wycinek) lub ścinającej (*shave biopsy*) nie dostarczają wiarygodnych informacji o zmianie pierwotnej czerniaka zgodnie z wymogami systemu *American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC)* i nie powinny być stosowane.

W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą „imprintu” (przyciśnięcie szkiełka podstawowego do powierzchni guza i przesłanie tak pobranego materiału do badania cytologicznego).

Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków są związane ze specyficznymi mutacjami (np. w genie *KIT* — czerniaki podpaznokciowe lub błon śluzowych). U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym i opcjonalnie *KIT* oraz *NRAS*. Nie ma konieczności dodatkowego pobierania materiału w celu weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych z ognisk przerzutowych. Badania genetyczne należy wykonywać w ośrodkach poddawanych kontroli jakości. Nie zaleca się wykonywania mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów.

Biopsja węzłów wartowniczych (mikrostopniowanie II)

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku, lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$ (czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b-T4b wg klasyfikacji TNM UICC/AJCC 2010);
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.

Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Dokładność metody zależy od współpracy lekarza medycyny nuklearnej, chirurga oraz patologa. Biopsja węzła wartowniczego jest diagnostyczną metodą „minimalnie inwazyjną” ze względu na niewielką częstość wczesnych i późnych powikłań pooperacyjnych.

Wszystkie znalezione węzły chłonne powinny być poddane badaniu patomorfologicznemu. Z węzłów zawierających depozyty przerzutowe widoczne makroskopowo wystarczające jest pobranie jednego wycinka, podczas gdy w pozostałych przypadkach, jeśli jest to możliwe, należy wykonać seryjne skrawki węzła co 3–4 mm. Raport patologiczny opisujący ten materiał powinien zawierać liczbę znalezionych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zawierających przerzuty, wielkość i lokalizację największego ogniska przerzutowego, obecność (lub brak) szerzenia się poza torebkę węzła oraz zajęcie naczyń. Badanie immunohistochemiczne z wykorzystaniem swoistych markerów (np. HMB45, Melan-A) może uwidaczniać obecność drobnych skupień komórek nowotworu.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)* wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną i umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów. W badaniu MSLT-1 nie wykazano poprawy czasu przeżycia

do wystąpienia nawrotu choroby i czasu przeżycia całkowitego w całej analizowanej grupie chorych poddanych biopsji węzłów wartowniczych w porównaniu z grupą poddaną obserwacji. Jednak w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami w węzłach chłonnych odsetek przeżyć 5-letnich był znamienne większy wśród chorych, którzy zostali poddani natychmiastowej limfadenektomii w przypadku stwierdzonego przerzutu do węzła wartowniczego w porównaniu z chorymi poddanymi takiemu leczeniu później, z powodu wykrycia klinicznie jawnych przerzutów (62% wobec 41%).

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych należy wykonać radykalną limfadenektomię, gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze — *non-sentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20–30% chorych.

Obecnie trwają badania kliniczne nad możliwością ograniczenia wykonywania uzupełniającej limfadenektomii u części chorych (submikroprzerzuty w węzle wartowniczym o średnicy $< 0,1$ mm lub w położeniu podtorebkowym o średnicy do 0,4 mm) bez jednocześnie negatywnego wpływu na nawroty czerniaka.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się w wybranych przypadkach, zaś u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

Leczenie chirurgiczne

Ognisko pierwotne

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej.

Opierając się na wynikach 6 wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych, odstąpiono od wykonywa-

Tabela 1. Podsumowanie zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 1.2013, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO)* dotyczących ostatecznego marginesu radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości według Breslowa

Grubość czerniaka (wg Breslowa)	Zalecany margines kliniczny
<i>In situ</i>	0,5 cm
≤ 2,0 mm	1 cm
> 2,0 mm	2 cm

nia rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek. Zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm — margines 2 cm (tab. 1). Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≥ 2 mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka palca.

Regionalne węzły chłonne

Chorzy na czerniaki skóry z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania (przeżycia 5-letnie — 13–69%). Prospektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych cech przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych. Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaki skóry wykonuje się tylko w przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodejrzanych klinicznie splotów chłonnych (mikrostopniowane II) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach — biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych.

Limfadenektomia terapeutyczna

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy oprzeć się na badaniu klinicznym, badaniach laboratoryjnych (w tym ocena LDH w surowicy), wykonać

przynajmniej konwencjonalną RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. W przypadku podejrzenia przerzutów w narządach odległych należy kwalifikować chorych do dokładnych badań KT (zwłaszcza miednicy przy podejrzeniu przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych lub zasłonowych) i magnetycznego rezonansu (MR). Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów w mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- w sploty pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z powięziami je otaczającymi: piętro dolne — węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe — węzły środkowe pachy, piętro górne — węzły żyły pachowej i podobojczykowej);
- w sploty pachwinowym należy usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych oraz węzły chłonne dołu zasłonowego (w przypadku niewielkich — o wielkości do 1 mm — przerzutów w węzłach wartowniczych można ograniczyć limfadenektomię jedynie do węzłów pachwinowych);
- w sploty szyjnym można wykonać operacje zmodyfikowane spełniające postulat maksymalnej doszczętności zabiegu, przy czym z reguły usuwa się struktury szyi zawierające węzły chłonne powierzchowne (przednie i tylne) oraz głębokie w jednym bloku, ograniczonym od tyłu powięzią głęboką szyi, od przodu mięśniem szerokim szyi.

Niekiedy istnieje konieczność wykonania limfadenektomii w obrębie dołu podkolanowego lub łokciowego.

Wznowa miejscowa i przerzuty *in-transit*

Terminy satelitoza (mikro- i makroskopowa), wznowa miejscowa oraz przerzuty *in-transit* stanowią pewną ciągłość i przedstawiają różne obrazy tego samego zjawiska patologicznego. Z reguły stan określane mianem wznowy miejscowej (często nawet po bardzo szerokim wycięciu ogniska pierwotnego) reprezentuje rozprzestrzenianie się czerniaków drogą otaczających naczyń chłonnych (mikrosatelity stają się makrosatelitami), a następnie mogą przechodzić w przerzuty *in-transit*. Z tego względu w większości opracowań wymienione postacie nawrotu czerniaka skóry analizowane są razem i wykazują podobne rokowanie (10-letnie przeżycie — 20–30%). Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne. Powinno ono być zindywidualizowane i uwzględniać liczbę zmian, wielkość, lokalizację i przebieg kliniczny. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie

policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski), w przypadku pojedynczych zmian można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (ablacja laserem, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (PV-10 lub interleukina-2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (ECT). W przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP, *hyperthermic isolated limb perfusion*) najczęściej z melfalanem, która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu; brak możliwości zastosowania HILP jest wskazaniem do systemowego leczenia.

Leczenie uzupełniające

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego — radioterapii (RTH), CTH lub immunoterapii — w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.

Jedynie interferon α -2b (IFN α -2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) — ECOG 1684 — został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III, natomiast wspomniany lek w małych dawkach zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie (dawkowanie niezarejestrowane w USA). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% po zastosowaniu leczenia adiuwantowego z udziałem IFN α -2b. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i składają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o około 3–5%. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFN α -2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego IFN α -2b odnieść mogą chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami

(w węźle wartowniczym, ale nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych).

Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej RTH — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować: rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami, obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizację w regionie głowy i szyi (wyłączna RTH może być zastosowana przy rozległej zmianie typu LMM). W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej RTH mogą być: obecność naciekania pozatorebkowego węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji. Wyniki jedyne zakończonego badania z losowym doбором chorych, które oceniało wartość uzupełniającej radioterapii (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające — obecnie mediana przeżycia przekracza 10 miesięcy, ale 5-letnie przeżycia dotyczą około 10% chorych.

Czynnikami o znamionym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-KT (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji).

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych (lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość wycięcia, podobnie należy postąpić przy izolowanych przerzutach do narządów

mięszkowych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia chirurgicznego lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

Postęp w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego do perspektywnych badań klinicznych.

Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące). Jedynym zarejestrowanym schematem stosowania dakarbazyny jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m²; możliwość 1-dniowego stosowania leku w większej dawce (850–1000 mg/m² co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia. Badania z losowym doбором chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i IFN α -2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z IFN α -2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone.

Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na uogólnione czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w drugiej linii terapii — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica ok. 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia

wolnego od progresji choroby. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia obserwuje się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz bez towarzyszących chorób autoimmunologicznych. W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12-tygodniowym okresie od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia we wczesnym okresie zjawiska paradoksalnej progresji związanej z obecnością naciekania komórkami czynnymi immunologicznie. W celu oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej — odsetek obiektywnych odpowiedzi jest niewielki (ok. 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni znaczącym wydłużeniem przeżyć (najdłuższe obserwacje sięgają 10 lat). Po stosowaniu ipilimumabu występują działania niepożądane związane z autoimmunizacją, które w badaniu rejestracyjnym obserwowano znacznie częściej niż u chorych otrzymujących szczepionkę (działania niepożądane ogółem i w stopniach 3.–4., odpowiednio, 2-krotnie i 5-krotnie częściej). Do najczęstszych immunologicznych działań niepożądanych należą zmiany skórne, biegunki, hepatotoksyczność i endokrynopatie (w tym niedoczynność przysadki i tarczycy). Wystąpienie powyższych objawów u chorego leczonego ipilimumabem powinno skutkować jak najszybszym przekazaniem chorego do ośrodka o odpowiednim doświadczeniu w zakresie leczenia powikłań immunoterapii. W przypadku znacznego nasilenia objawów uniemożliwiających transport należy bezzwłocznie zastosować kortykosteroidy i prowadzić dalsze leczenie we współpracy z ośrodkiem referencyjnym. Odpowiednie algorytmy postępowania są dostępne *online* i powinny być rygorystycznie stosowane od pierwszych objawów sugerujących toksyczność immunologiczną.

Leczenie ipilimumabem powinno być prowadzone jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które zapewniają możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nie jest uzasadnione podejmowanie wspomnianego leczenia w ośrodkach, które nie mają pełnych możliwości postępowania.

Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Przyszłość immunoterapii wiąże się najprawdopodobniej z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1 w monoterapii (niwolumab lub pembrolizumab) lub w skojarzeniu na przykład z przeciwciałami anty-CTLA-4. Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji

z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki, a także znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%. Pembrolizumab został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia przerzutowych czerniaków po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Z kolei niwolumab poprawił wyniki terapii w badaniu III fazy z losowym doбором chorych w porównaniu z chemioterapią.

Mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) stwierdza się w około 75% przypadków czerniaka skóry. Dominującym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MAPK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF, przy czym mutacje somatyczne w genie *BRAF* obserwuje się w 50–70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem w pierwszej linii u chorych z mutacją *BRAF* V600 wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji (różnica ok. 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica ok. 3 miesiące). Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* (oznaczanie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). U większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie (mediana przeżyć wolnych od progresji — 6–7 miesięcy), ale w badaniach II–III fazy wykazano medianę przeżyć całkowitych u chorych na uogólnione czerniaki w zakresie 13–16 miesięcy, co znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (nadwrażliwość na promieniowanie UV), hepatotoksycznością typową dla inhibitorów kinaz, prowadzi również do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rogowiak kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Wtórne nowotwory skóry mogą się rozwinąć już w kilka tygodni po rozpoczęciu terapii wemurafenibem. Ich rozpoznanie jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, ale nie wymaga odstawienia leku. Działania niepożądane powodują dość często konieczność zmniejszenia dawki wemurafenibu.

W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną ze skutecznością wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych związanym z lepszą tolerancją leczenia). Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca dla dabrafenibu wobec 2,9 miesiąca dla dakarbazyny, zaś raportowana w 2013 roku mediana przeżyć całkowitych przy leczeniu dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca.

W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK — trametynybu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS*. W 2014 roku potwierdzono, że skojarzenie inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem MEK (trametynybem) wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby w porównaniu z monoterapią dabrafenibem, jak również, że skojarzenie inhibitora BRAF i MEK wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.

Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co jak dotąd stanowiło miejsce niedostępne terapii systemowej przerzutowych czerniaków.

Inhibitory BRAF u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź oraz kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi — ok. 6–7 miesięcy) i powinny być rozważane w ramach leczenia z wyboru chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji *BRAF* podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab. Inhibitory kinaz tyrozynowych są przedmiotem intensywnych badań w terapii skojarzonej. W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją *KIT* obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT.

Obserwacja po leczeniu

Nie opracowano standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu czerniaka skóry — częstotliwość i rodzaj badań oraz długość obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (w zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby) (tab. 2), przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia.

Rutynowo w ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3–4 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 3 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu i dlatego rekomendowane schematy badań kontrolnych zalecają intensyfikację kontroli w tym okresie, głównie w celu wykrycia ewentualnego nawrotu lokoregionalnego, który wiąże się z możliwością wyleczenia metodami chirurgicznymi. Podstawą obserwacji po leczeniu jest ocena blizn

Tabela 2. Rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry

Stadium czerniaka	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IB)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie Inne badania (np. USG, KT) w przypadku stwierdzonych podejrzanych objawów USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b Nie ma wskazań do wykonywania żadnych badań dodatkowych oprócz badania przedmiotowego u chorych po wycięciu czerniaka pT1a Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku
Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA–IIC)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie Inne badania (np. USG, KT) w przypadku stwierdzonych podejrzanych objawów USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania KT co 6–12 miesięcy i raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat
Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/ <i>in-transit</i> (stopnie IIIA–IIIC)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku RTG klatki piersiowej Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) USG jamy brzusznej i ewentualnie okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych Badania KT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych Stężenie dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

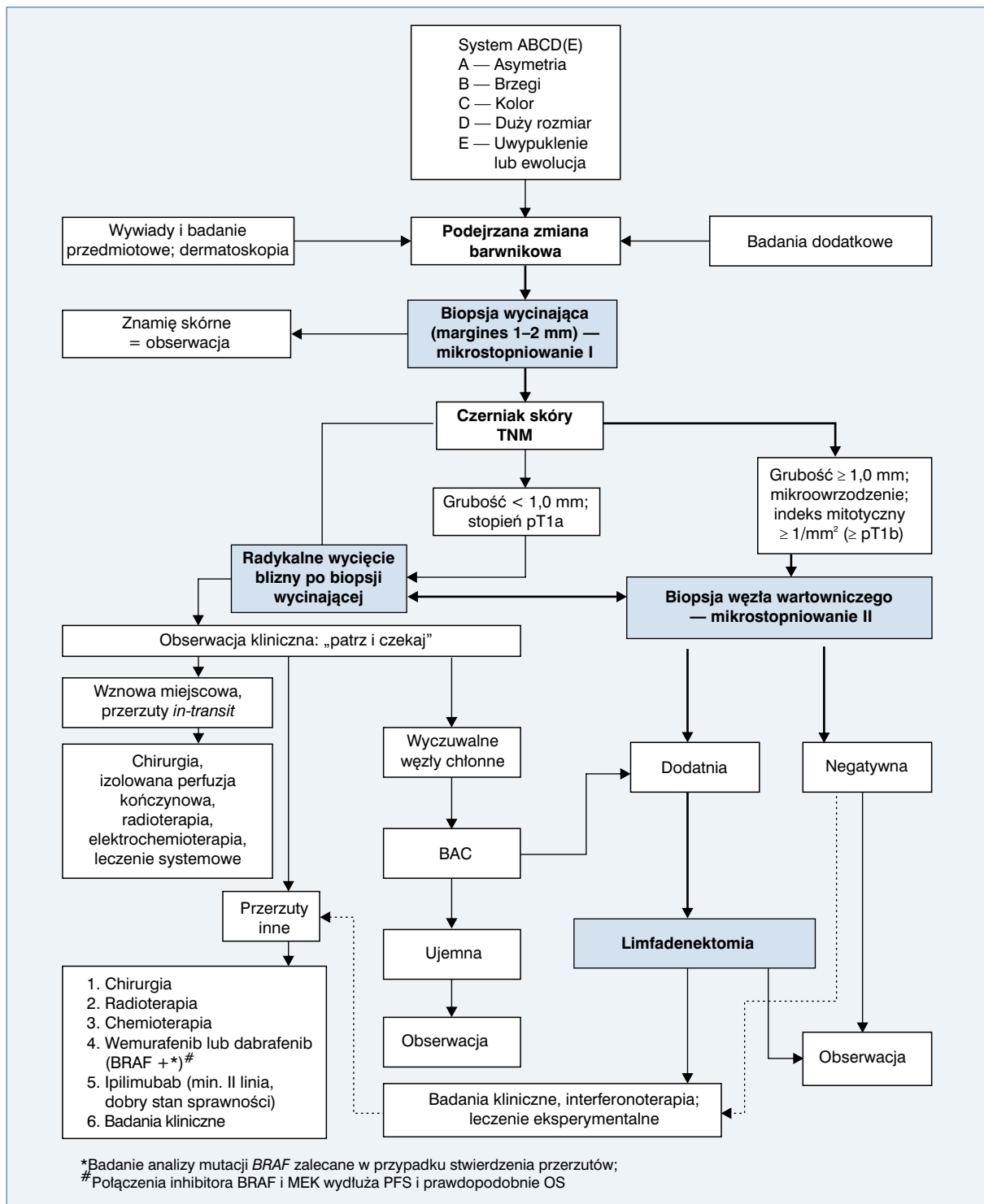
USG — ultrasonografia; RTG — rentgenografia; KT — tomografia komputerowa; MR — magnetyczny rezonans

po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Szczególnej staranności wymaga ocena regionalnego spływu chłonnego (ewentualny rozsiew *in-transit*). Do oceny regionalnych węzłów chłonnych — oprócz palpacji — można stosować badanie USG. Badanie kliniczne można uzupełnić wykonaniem konwencjonalnej RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Badania krwi — z wyjątkiem oznaczenia aktywności LDH — nie są zalecane. Badania obrazowe (np. KT lub MR) wykonuje się jedynie w przypadku stwierdzenia podejrzanych objawów, a biorąc pod uwagę coraz skuteczniejsze leczenie choroby przerzutowej, należy rozważyć intensywniejsze badania kontrolne u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry chorego (w związku ze statystycznie większą szansą rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry).

Podsumowanie

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanych zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla rozpoznania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Wcześniejsze rozpoznanie i usu-



Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry. BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; TNM — klasyfikacja guz/węzeł/przerzut

nięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, ale daje szansę wyleczenia u blisko 90% chorych. Zwykle zmiany barwnikowe o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi mogą być usunięte ambulatoryjnie w ramach wycięcia

mieszczącego się w definicji biopsji wycinającej. Kolejne etapy postępowania obejmują kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami oraz wykonania biopsji wę-

zła wartowniczego. W przypadku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na rycinie 2.

Obecność przerzutów odległych nadal wiąże się ze złym rokowaniem. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. W tej grupie chorych zaleca się wykonanie badania stanu genu *BRAF*. Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. W leczeniu systemowym znajdują zastosowanie inhibitory *BRAF* (przy potwierdzonej mutacji *BRAF* V600), ipilimumab (zarejestrowany po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) oraz chemioterapia oparta na dakarbazynie.

Zalecane piśmiennictwo

- van Akkooi A.C.J., Nowecki Z.I., Voit C. i wsp. Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients: A Multicenter Study in 388 Patients With Positive Sentinel Nodes. *Ann. Surg.* 2008; 248: 949–955.
- Ascierto P.A., Berking C., Agarwala S.S. i wsp. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.); Abstr 8511.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. i wsp. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6199–6206.
- Ballo M.T., Ang K.K. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology* 2004; 18: 99–107.
- Burmeister B.H., Henderson M.A., Ainslie J. i wsp. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 589–597. Epub 2012 May 9.
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp.; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516. Epub 2011 Jun 5.
- Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Keilholz U., Pentheroudakis G., and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii86–vii91.
- Eggermont A.M., Suci S., Testori A. i wsp. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 218–225. Epub 2011 Nov 5.
- Eggermont A.M.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem. Oncol.* 2007; 34: 509–515.
- Flaherty K.T., Robert C., Hersey P. i wsp.; for the METRIC Study Group. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 107–114. Epub 2012 Jun 4.
- Guo J., Si L., Kong Y. i wsp. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2904–2909.
- Hauschild A., Grob J.-J., Demidov L.V. i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365. Epub 2012 Jun 25.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *NEJM* 2010; 19: 363: 711–723.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. i wsp. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *NEJM* 2014; 370: 599–609.
- Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. i wsp. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *NEJM* 2006; 355: 1307–1317.
- NCCN Guidelines. Melanoma version 1.2014.
- Nowecki Z.I., Rutkowski P., Michej W. The Survival Benefit to Patients with Positive Sentinel Node Melanoma After Completion Lymph Node Dissection May Be Limited to the Subgroup with a Primary Lesion Breslow Thickness Greater Than 1.0 and Less Than or Equal to 4 mm (pT2–pT3). *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 2223–2234.
- Ruka W., Krzakowski M., Placek W. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 20–32.
- Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2011.
- Sondak V.K., Gonzalez R.J., Kudchadkar R. Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20: 105–114.
- Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7: 231–245.
- Testori A., Rutkowski P., Marsden J. i wsp. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 6): vi22–vi29.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2013.
- Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S.J. i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 7412–7420.
- Wong S.L., Balch C.M., Hurlley P. i wsp.; American Society of Clinical Oncology; Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2912–2918.

Komentarz

Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Postępy w terapii czerniaków skóry — pierwsza połowa 2015 roku

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. B: 11–14

Mimo że czerniak jest nowotworem, który ze względu na lokalizację na skórze można wykryć we wczesnym stadium (wyleczalnym metodami chirurgicznymi w ponad 90%), to wciąż zaawansowanie wyjściowe tego nowotworu w Polsce jest znacznie wyższe niż w krajach Europy Zachodniej. Przekłada się to na odsetek wyleczeń w naszym kraju jedynie na poziomie około 60–70% [1, 2]. Dlatego wzmociono w ostatnich latach w naszym kraju działania edukacyjno-profilaktyczne dla społeczeństwa oraz wdrożono szkolenia z zakresu dermatoskopii dla lekarzy, głównie chirurgów-onkologów i dermatologów. Jednym z liderów w tym zakresie jest Akademia Czerniaka (www.akademiaczerniaka.pl) — sekcja naukowa Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.

W ostatnich latach ostatecznie sprecyzowano wskazania do wykonywania biopsji węzła wartowniczego u chorych na pierwotne czerniaki w stopniu co najmniej pT1b. Metoda ta jest uznana jako najważniejsza technika diagnostyki oceniającej zaawansowanie czerniaka przez wykrywanie wczesnych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych z istotnymi następstwami rokowniczymi [zalecenia *Society of Surgical Oncology/American Society of Clinical Oncology* (SSO/ASCO) oraz polskie] [3]. Wznowa miejscowa i przerzuty *in-transit* między ogniskiem pierwotnym a regionalnym splotem chłonnym są złożonym problemem klinicznym występującym u około 10% chorych na czerniaki. Jedną z nowych metod przeznaczoną do terapii nieoperacyjnych nowotworów zlokalizowanych w skórze lub tkance podskórnej (niezależnie od typu histologicznego) jest elektrochemioterapia (ECT). Elektrochemioterapia polega na wykorzystaniu zjawiska odwracalnej elektroporacji do podniesienia

efektywnego stężenia chemioterapeutyków (bleomycyny lub cisplatyny) we wnętrzu komórek nowotworu, nie wywierając wpływu na tkanki niepoddane działaniu impulsów elektrycznych. Charakteryzuje się ona wysokim odsetkiem odpowiedzi miejscowej na leczenie (ponad 80%), do których dochodzi w krótkim czasie [4]. Inną techniką charakteryzującą się długotrwałymi odpowiedziami, jednakże skomplikowaną technicznie (dostępna w Polsce w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie) jest chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP, *hyperthermic isolated limb perfusion*). Jest to technologia regionalnej chemioterapii polegająca na podawaniu cytostatyku poprzez dostęp chirurgiczny do wyizolowanych naczyń kończyny. Najmniejszy postęp nastąpił w ostatnich latach w odniesieniu do terapii uzupełniającej po leczeniu lokoregionalnym czerniaków o dużym ryzyku, choć spodziewane w najbliższym czasie wyniki nowych badań mogą zmienić tę sytuację.

Niezadowolające wyniki leczenia chorych w IV stopniu zaawansowania i brak przez dziesięciolecia nowych terapii prowadziły do pewnego rodzaju nihilizmu terapeutycznego. Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków są ostatnie 3 lata, co jest związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii [2]. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W ostatnich latach w Europie zarejestrowano wemurafenib, ipilimumab,

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa, e-mail: rutkowski@coi.waw.pl

dabrafenib i trametytib, a w Stanach Zjednoczonych również pembrolizumab i niwolumab [2, 5–8]. O postępie w leczeniu zaawansowanych czerniaków świadczy to, że zalecenia *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) aktualizowano w Stanach Zjednoczonych już 3-krotnie w ciągu ostatnich 6 miesięcy [9]. W Polsce w ramach programów lekowych dostępne są jedynie dwie z nowych terapii — wemurafenib i ipilimumab. Co więcej, ich wskazania refundacyjne odbiegają od tych stosowanych w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. W bieżącym roku niezbędna będzie również aktualizacja polskich zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry. Należy mieć nadzieję, że będzie ona również uwzględniała informacje na temat dostępności nowych terapii dla polskich chorych.

Dominującym zaburzeniem molekularnym w czerniaku skóry jest mutacja genu kinazy BRAF, którego mutacje somatyczne BRAF (głównie V600) obserwuje się w 50–70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych. Wyniki badań II–III fazy wykazały medianę przeżyć u chorych na uogólnione czerniaki leczonych wemurafenibem na poziomie 13–16 miesięcy, co znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych [5]. Obecnie wemurafenib jest w Polsce dostępny w ramach utworzonego programu lekowego (niestety jedynie w pierwszej linii terapii). Obecnie istnieje dostęp do danych ponad 150 chorych leczonych w praktyce klinicznej w naszym kraju. W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — dabrafenibu — o porównywalnej do wemurafenibu skuteczności, ale nieco innym profilu toksyczności. Niemniej u większości chorych leczonych inhibitorami BRAF dochodzi do pojawiania się oporności na to leczenie. W najnowszych wynikach badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM), które przedstawiono w 2014 roku na kongresach ASCO i *European Society for Medical Oncology* (ESMO), wykazano, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib z trametytibem lub wemurafenib z kobimetytibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia bez zwiększenia toksyczności [6]. Mediana przeżyć przy stosowaniu tych leków wydłużyła się do około 19–20 miesięcy, a jeszcze 3 lata temu wynosiła 6 miesięcy. Konieczne jest więc oznaczenie statusu mutacji BRAF w każdym przypadku przerzutowego czerniaka (stopnie IIIc–IV).

Drugą skuteczną metodę stosowaną w leczeniu zaawansowanych czerniaków stanowi immunoterapia nieswoista [w Polsce w postaci przeciwciał monoklonalnych *anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4* (anty-CTLA4) — ipilimumabu w drugiej linii terapii] [7] hamujących

ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Ipilimumab (Yervoy), zarejestrowany w 2011 roku do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, wykazał w badaniach znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych przy jednocześnie niewielkim odsetku odpowiedzi. Bez względu na tę terapię należy kwalifikować chorych w bardzo dobrym stanie sprawności. Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z autoimmunizacją (irAE, *immune-related adverse events*), ponieważ III–IV stopień toksyczności (zapalenie skóry, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, endokrynopatie: zapalenie tarczycy i zapalenie przysadki) obserwowano u ponad 20% chorych.

Przyszłość terapii zaawansowanego czerniaka wiąże się z zastosowaniem terapii skojarzonej lub sekwencyjnej, przy czym immunoterapia [również z przeciwciałami *anti-programmed death-1* (anty-PD-1)] [8] prawdopodobnie przyczyni się do długotrwałych remisji choroby u znacznego odsetka chorych (do ok. 50%). Wczesne wyniki badań wykazują dobrą skuteczność i mniejszą toksyczność leków z grupy anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab, leki te są jak dotąd zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych, w Polsce są dostępne w warunkach eksperymentalnych) w porównaniu z anty-CTLA-4, co może spowodować wyparcie w najbliższym czasie terapii anty-CTLA-4 z praktyki klinicznej w przypadku rejestracji przeciwciał anty-PD-1 (lub stosowanie terapii anty-CTLA-4 w skojarzeniu z anty-PD-1) (tab. 1).

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P, Nowecki Z. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Onkol. Prak. Klin.* 2012; 8: 219–233.
2. Rutkowski P (red.). *Złośliwe nowotwory skóry*. Via Medica, Gdańsk 2014.
3. Wong S.L., Balch C.M., Hurley P. i wsp.; American Society of Clinical Oncology; Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2912–2918.
4. Mali B., Jarm T., Snoj M. i wsp. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013; 39: 4–16.
5. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
6. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. i wsp. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 30–39.
7. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
8. Robert C., Long G.V., Brady B. i wsp. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 320–330.
9. Melanoma. Version 2.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN.org.

Tabela 1. Nowe leki w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Nazwa leku	Rejestracja/badania kliniczne	Skuteczność	Działania niepożądane/uwagi
Wemurafenib (inhibitor BRAF)	Zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych u chorych z wykazaną mutacją w genie <i>BRAF</i>	Mediana OS: 15 miesięcy Mediana PFS: 5,3–6,9 miesiąca ORR: 48% Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi: 1,4 miesiąca	Typowe działania niepożądane obejmują: bóle stawów, wysypkę, zmęczenie, nadwrażliwość na światło oraz rozwiniecie raka kolczystokomórkowego skóry lub rogowiaaka kolczystokomórkowego Szybkie uzyskanie stosunkowo krótkotrwałej odpowiedzi Wykazana aktywność u chorych z przerzutami do mózgu
Dabrafenib (inhibitor BRAF)	Zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych u chorych z wykazaną mutacją w genie <i>BRAF</i>	Mediana OS: 18,2 miesiąca Mediana PFS: 5,1–6,9 miesiąca	Typowe działania niepożądane obejmują: toksyczność skórna, gorączkę, bóle stawów, zmęczenie Szybkie uzyskanie względnie krótkotrwałej odpowiedzi Wykazana aktywność u chorych z nieleczonymi przerzutami do mózgu
Trametynib (inhibitor MEK)	Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych (w skojarzeniu z dabrafenibem) i w Europie (w monoterapii) u chorych z wykazaną mutacją w genie <i>BRAF</i>	Mediana PFS: 4,8 miesiąca Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia: 81%	Typowe działania niepożądane: wysypka, biegunka, obrzęki obwodowe W monoterapii wykazują niższą aktywność od inhibitorów BRAF Obecnie stosowany w połączeniu z dabrafenibem — po skojarzeniu tych leków wykazano poprawę OS i PFS Wykazano również aktywność trametynibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji <i>NRAS</i>
Imatynib (inhibitor KIT)	Wskazanie niezarejestrowane Aktywność potwierdzona w badaniach II fazy jedynie w przypadku potwierdzonej mutacji <i>KIT</i>	Mediana OS: 10,6–14 miesięcy Odsetek kontroli choroby ponad 50% (przy obecności mutacji w eksonie 11 lub 13 <i>KIT</i>), krótki czas trwania odpowiedzi	Typowe działania niepożądane imatynibu: nudności, obrzęki, osłabienie
Ipilimumab (anty-CTLA-4)	Zarejestrowany: — w I i II linii leczenia w Europie — w I linii leczenia w Stanach Zjednoczonych	Mediana OS: — 10,1 miesiąca (u wcześniej leczonych chorych) — 11,2 miesiąca (I linia leczenia) ORR: — 11% (u wcześniej leczonych chorych) — 15% (I linia leczenia) Wskaźnik 2-letniego przeżycia: — 24% (II linia leczenia) — 28,5% (I linia leczenia) Wskaźnik przeżycia 4-letniego (dane z badań fazy II i III): > 20%	Toksyczność III/IV stopnia: 15–56% (przeważnie autoimmunologiczne działania niepożądane) Powolne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi (lub wyleczenia) u niektórych chorych (ok. 20%)

→

Tabela 1. cd. Nowe leki w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Nazwa leku	Rejestracja/badania kliniczne	Skuteczność	Działania niepożądane/uwagi
Niwolumab (anty-PD-1)	Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych (po niepowodzeniu ipilimumabu i ewentualnie inhibitorów BRAF przy mutacji <i>BRAF</i>)	ORR (dawka optymalna): 41% Wskaźnik 12-miesięcznego PFS: 36% Wskaźnik rocznego OS: 62% (82% w połączeniu z ipilimumabem)	Toksyczność III/IV stopnia: 14% (głównie autoimmunologiczna) Szybsze uzyskanie odpowiedzi niż po zastosowaniu przeciwciał anty-CTLA-4; długotrwałe odpowiedzi Korelacja aktywności leku z wystąpieniem ekspresji PD-L1. Wykazano poprawę przeżyć całkowitych w pierwszej linii terapii w grupie chorych bez mutacji <i>BRAF</i>
Pembrolizumab — MK-3475 (anty-PD-1)	Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych (po niepowodzeniu ipilimumabu i ewentualnie inhibitorów BRAF przy mutacji <i>BRAF</i>)	ORR (dawka optymalna): 52% Mediana PFS: > 7 miesięcy	Toksyczność III/IV stopnia: 13% (głównie autoimmunologiczna) Szybsze uzyskanie odpowiedzi niż po zastosowaniu przeciwciał anty-CTLA-4; odpowiedzi długotrwałe Wykazano aktywność leku u chorych wcześniej leczonych ipilimumabem, jak również poprawę przeżyć w I linii terapii w porównaniu z ipilimumabem

OS — czas przeżycia całkowitego; ORR — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; PFS — czas wolny od progresji choroby; anty-PD-1 — *anti-programmed death-1*; anty-CTLA-4 — *anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*; PD-L1 — *programmed death ligand 1*

Redakcja:

Piotr Potemski, Wojciech Polkowski

Zespół autorski:

Wojciech Polkowski, Aleksandra Łacko, Zuzanna Guzel, Jarosław Reguła, Jakub Pałucki, Piotr Potemski

Diagnostyka i leczenie raka żołądka

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. B: 15–21

Etiopatogeneza

Z patogenetycznego punktu widzenia wyróżnia się raka żołądka: sporadycznego (> 80% przypadków), wrodzonego, wieku młodego i kikuta żołądka (wiele lat po resekcji z powodu choroby wrzodowej).

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy genów cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób (≤ 45 . roku życia) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — *CDH1*). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplazji jelitowej, a następnie dysplazji. Największy wpływ na nowotworzenie mają szczepy tej bakterii wykazujące ekspresję genów kodujących białko *cagA*, cytotoksyny *vacA s1* lub *vacA m1*. Nie zaleca się jednak powszechnej eradykacji *Helicobacter pylori* jako sposobu prewencji raka żołądka. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli kuchennej, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Patomorfologia

Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki,

nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), mięsaki i nowotwory neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*).

Histokliniczna klasyfikacja Lauréna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

- jelitowy — cechujący się morfologicznym podobieństwem do błony śluzowej jelita. W strukturze przeważa budowa gruczolowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy. Towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplazją jelitową. Typ jelitowy charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;
- rozlany — cechujący się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka. Rozrasta się śródcieennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic. Ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Klasyfikacja Lauréna ma znaczenie rokownicze oraz jest przydatna przy podejmowaniu decyzji klinicznych, między innymi dotyczących zakresu resekcji żołądka. Zmniejszanie zachorowalności na raka żołądka dotyczy głównie raka żołądka typu jelitowego.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immu-

nohistochemicznie określenie nadmiernej ekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu *HER2* metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Nadmierna ekspresja lub amplifikacja *HER2* zależą od typu histologicznego raka i jego lokalizacji. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym w okolicy przedodźwiernikowej lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Wczesnej postaci raka żołądka nie towarzyszą charakterystyczne objawy.

Zaawansowana postać charakteryzuje się: chudnięciem, stałym słabym bólem w nadbrzuchu, uczuciem sytości poposiłkowej, nudnościami, objawami wynikającymi z niedokrwistości. Zaawansowana choroba objawia się wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym guzem, puchliną brzuszną i objawami wynikającymi z obecności przerzutów.

Gastroskopia jest najlepszą metodą diagnostyczną umożliwiającą pobranie do badania histologicznego materiału decydującego o rozpoznaniu. Obowiązuje pobranie co najmniej 6 wycinków, w tym jednego z dna owrzodzenia, jeśli jest obecne. Trudności diagnostyczne sprawia postać śródścienna (*linitis plastica*), która może zostać niezauważona przez osobę wykonującą endoskopię. Rozpoznanie wczesnego raka żołądka wymaga perfekcyjnej techniki badania, doświadczenia i odpowiedniego sprzętu. W przypadku każdego wrzodu żołądka uznanego za trawienny należy pobierać wycinki oraz kontrolować zagojenie.

Endoultrasonografia (EUS) ma porównywalną skuteczność diagnostyczną z innymi badaniami obrazowymi; jedynie we wczesnych postaciach nowotworu charakteryzuje się większą przydatnością.

W Polsce nie prowadzi się badań przesiewowych. W krajach o wysokim ryzyku zachorowania (np. Japonia) jest prowadzony program przesiewowy z użyciem metod radiologicznych i endoskopowych. Identyfikacja grup zwiększonego ryzyka obejmuje test na obecność *Helicobacter pylori* oraz oznaczanie frakcji pepsynogenu. Zwiększone ryzyko towarzyszy osobom z zanikowym zapaleniem żołądka, niedokrwistością spowodowaną niedoborem witaminy B12, po przebytej resekcji żołądka, po usunięciu gruczolaka żołądka, z zachorowaniami na raka żołądka w rodzinie oraz członkom rodzin z zespołem Lyncha i rodzinną polipowatością gruczolakowatą.

Ocena zaawansowania

Klasyfikacja TNM odnosi się do raków powstałych w obrębie żołądka, czyli w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i nieszerzających się na przełyk.

W 7. wydaniu klasyfikacji TNM według *Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee* (UICC/AJCC) z 2010 roku zaadaptowano kryteria liczbowe do oceny zajęcia układu chłonnego, co upraszcza poprzednio stosowaną klasyfikację, polegającą na ocenie położenia węzłów chłonnych w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego.

Definicje poszczególnych kategorii TNM i badania pozwalające na ich ocenę przedstawiono w tabeli 1, a klasyfikację zaawansowania — w tabeli 2.

Podstawowe znaczenie w ocenie zaawansowania raka żołądka mają EUS i komputerowa tomografia (KT). Endosonografia jest techniką o większej dokładności niż KT w ocenie cechy T, zwłaszcza w przypadku guza o mniejszym zaawansowaniu (T1–2). Obie metody charakteryzują się podobną czułością i swoistością w ocenie regionalnych węzłów chłonnych. Przed podjęciem decyzji terapeutycznych wskazane jest wykonanie KT jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych, a u kobiet badanie powinno także objąć miednicę (ocena jajników). Ważną rolę odgrywa technika wykonania KT — odpowiednie wypełnienie żołądka wodą i uzyskanie hipotonii farmakologicznej (hioscyna) oraz dożylnie podanie kontrastu, umożliwiające rozciągnięcie ściany i uwidocznienie nacieku. Tomografia komputerowa pozwala także na ocenę pozaregionalnych węzłów chłonnych. Zaleca się wykonywanie ponownego badania KT po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego (*re-staging*) w celu wykrycia progresji choroby, która eliminuje możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego.

Laparoskopia diagnostyczna (z badaniem cytologicznym płynu z jamy otrzewnej) powinna być wykonywana u chorych z zaawansowanymi (cT3/4) nowotworami w celu wykluczenia przerzutów otrzewnowych niewidocznych w badaniach obrazowych (KT). Chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi i minimalnym zrakowaceniem otrzewnej należy kierować do ośrodków prowadzących badania kliniczne z CTH dootrzewnową w hipertermii.

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Siódme wydanie klasyfikacji TNM według UICC/AJCC z 2010 roku, a także nowa wersja japońskiej klasyfikacji raka żołądka i zaleceń leczniczych, *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) (3. edycja z 2010 r.), zmieniają definicje limfadenektomii

Tabela 1. Definicje poszczególnych cech TNM (7. edycja z 2010 r.) i badania umożliwiające ich ocenę

Cecha	Zajęcie przez nowotwór	Badania do oceny: w każdym przypadku badanie przedmiotowe i/lub operacja zwiadowcza oraz:
T1a	Błazka właściwa błony śluzowej	Endoskopia (w tym EUS)
T1b	Warstwa podśluzowa	Badania obrazowe:
T2	Warstwa mięśniowa właściwa	EUS, KT
T3	Warstwa podsurowicza	
T4a	Przekracza błonę surowiczą	
T4b	Narządy sąsiadujące	
N1	1–2 regionalne węzły chłonne	Badania obrazowe:
N2	3–6 regionalnych węzłów chłonnych	EUS, KT
N3a	7–15 regionalnych węzłów chłonnych	
N3b	≥ 16 regionalnych węzłów chłonnych*	
M1	Przerzuty odległe, w tym do pozaregionalnych węzłów chłonnych**	Badania obrazowe: KT, USG, RTG klatki piersiowej, EUS

*Regionalnymi węzłami chłonnymi dla żołądka są: węzły okołożołądkowe położone wzdłuż krzywizny mniejszej i większej (stacje nr 1–6; wg JGCA), węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej (7), tętnicy wątrobowej wspólnej (8), tętnicy śledzionowej (11), pnia trzewnego (9) oraz węzły wątrobowo-dwunastnicze (12)

**Przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych, takich jak węzły chłonne zatrzustkowe (13), kręzkowe (14, 15) i okołoaortalne (16), klasyfikowane są jako przerzuty odległe (M1)

EUS — ultrasonografia endoskopowa; KT — komputerowa tomografia; USG — ultrasonografia; RTG — rentgenografia

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego

	N0	N1 (1–2)	N2 (3–6)	N3 (≥ 7)
T1	IA	IB	IIA	IIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC

Stopień IV — M1

D1/D2, w zależności od rozległości resekcji żołądka. Zalecane jest wycięcie przynajmniej 2/3 części żołądka z limfadenektomią D2, która obejmuje stacje węzłów chłonnych 1, 2*, 3–7 (okołożołądkowe, D1) oraz 8, 9, 10*, 11 i 12 (*węzły chłonne okołowypustowe lewe i wneki śledziony nie muszą być usuwane w czasie resekcji dalszej części żołądka).

Należy dążyć do tego, aby wynik badania histologicznego preparatu chirurgicznego po regionalnej limfadenektomii zawierał ocenę więcej niż 15 węzłów chłonnych.

Nie zaleca się splenektomii lub wycięcia ogona trzustki. Wycięcie śledziony jest dopuszczalne w przypadku jej bezpośredniego naciekania przez ciągłość lub zajęcia wnęki śledziony. Można rozważać jejunostomię odżywcza, zwłaszcza u chorych, u których przewiduje się pooperacyjną chemioradioterapię (CRTH).

Neoadiuwantową CRTH niekiedy stosuje się w rakach połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast jej zastosowanie w rakach żołądka jest przedmiotem badań klinicznych. Napromienianie paliatywne u chorych z guzem nieresekcyjnym jest uzasadnione wyłącznie

w przypadkach niedokrwistości spowodowanej krwawieniem z guza.

U chorych na resekcyjnego raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego okolooperacyjna CTH (stosowana zarówno przed operacją, jak i po zabiegu) pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym.

Podobne obserwacje dotyczą uzupełniającej CRTH. Mimo że metoda ta została uznana za standardową w Stanach Zjednoczonych, w krajach europejskich zwykle wykorzystuje się ją u chorych po nieoptymalnej limfadenektomii (obejmującej < 15 węzłów chłonnych) lub po resekcji mikroskopowo nieradykalnej (R1).

Chemioterapia rozsialego raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych.

Według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) dotyczących chorych na raka żołądka, leczonych operacyjnie w latach 1991–2000, odsetek 5-letnich

przeżyć w I stopniu zaawansowania nowotworu wynosi: 57–71%, w II — 33–46%, a w III — 9–20%. W Stanach Zjednoczonych i Europie przeżycia są 2-krotnie gorsze (20–25%) niż w Japonii (52%). Według danych z badania EURO-CARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% (średnia europejska: 25%).

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Wczesne postacie raka (T1aN0; < 2 cm; typ jelitowy/G1; bez owrzodzenia; w dalszej 1/3 części żołądka) można leczyć metodami endoskopowymi za pomocą endoskopowej podśluzówkowej dyssekcji (ESD, *endoscopic submucosal dissection*). Jeśli wynik badania histopatologicznego potwierdza resekcję R0, nie ma potrzeby dalszego leczenia. U chorych na wczesnego raka żołądka (\leq T1bN0–1M0) zakres operacji można ograniczyć do częściowej resekcji żołądka oraz limfadenektomii D1+ (stacje węzłowe 1–7, 8, 9).

We wszystkich innych stopniach zaawansowania zaleca się wycięcie całkowite lub przynajmniej 2/3 żołądka (w zależności od lokalizacji guza) z limfadenektomią D2. W przypadku stwierdzenia naciekania sąsiednich narządów usprawiedliwione są resekcje poszerzone o wycięcie zajętych narządów. Rozszerzanie zakresu limfadenektomii o węzły chłonne okołoaortalne nie jest uzasadnione (postępowanie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez przerzutów odległych przedstawiono na rycinie 1).

U chorych z cechą M1 w dobrym stanie ogólnym zaleca się CTH lub chirurgię paliatywną, natomiast u chorych w złym stanie ogólnym rekomenduje się wyłącznie postępowanie objawowe. Nie zaleca się paliatywnej resekcji żołądka, gdy u chorego nie występują objawy kliniczne.

Chemioterapia okołoperacyjna

Wykazano zwiększenie o 13% odsetka 5-letnich przeżyć u chorych otrzymujących CTH okołoperacyjną, według schematu ECF [epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl (FU) we wlewie ciągłym], a także u chorych leczonych cisplatyną z FU (38% wobec 24%). Ze względu na wygodę podawania w wielu ośrodkach stosowana jest kapecytabina (schemat ECX) zamiast FU we wlewach przedłużonych, chociaż postępowanie opiera się tylko na porównywalnej skuteczności obu fluoropirymidyn w leczeniu paliatywnym i nie zostało ocenione u chorych poddawanych gastrektomii.

Leczenie okołoperacyjne składa się z 3 cykli CTH przed leczeniem chirurgicznym oraz 3 cykli po operacji (ECF) lub 2–3 cykli CTH przed zabiegiem i 3–4 po resekcji (cisplatyna z FU). Pooperacyjna CTH nie jest

kontynuowana jedynie u chorych z progresją w trakcie leczenia przedoperacyjnego lub w przypadkach wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Stopień odpowiedzi mikroskopowej nie powinien mieć wpływu na zakres leczenia operacyjnego (gastrektomia z limfadenektomią D2). W przypadku progresji choroby w czasie CTH przedoperacyjnej należy ponownie ocenić operacyjność i, o ile to tylko możliwe, wykonać zabieg operacyjny. Jeśli progresja wiąże się z nieoperacyjnością, wskazane jest zastosowanie CHT drugiej linii lub CRTH.

Doświadczenie japońskie z lekiem S-1 wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej CTH, nie ma to jednak przeniesienia na populację nieazjatycką. Podobnie, badania z CTH z oksaliplatyną i kapecytabiną wykazujące korzyści z CTH uzupełniającej zostały przeprowadzone w populacji azjatyckiej. Niektóre metaanalizy dotyczące chorych pochodzących z krajów innych niż azjatyckie sugerują, że uzupełniająca CTH może nieznacznie wydłużać czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, (zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 15%). Pomimo tego, że samodzielnej CTH pooperacyjnej (bez leczenia przedoperacyjnego) nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie. U chorych poddanych pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu z cechą N+/i/lub guzami >T2, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia uzupełniającego leczenia skojarzonego wydaje się zasadne stosowanie uzupełniającej CTH. Dotyczy to jednak wyłącznie chorych, którzy pomimo wskazań nie otrzymali CHT okołoperacyjnej.

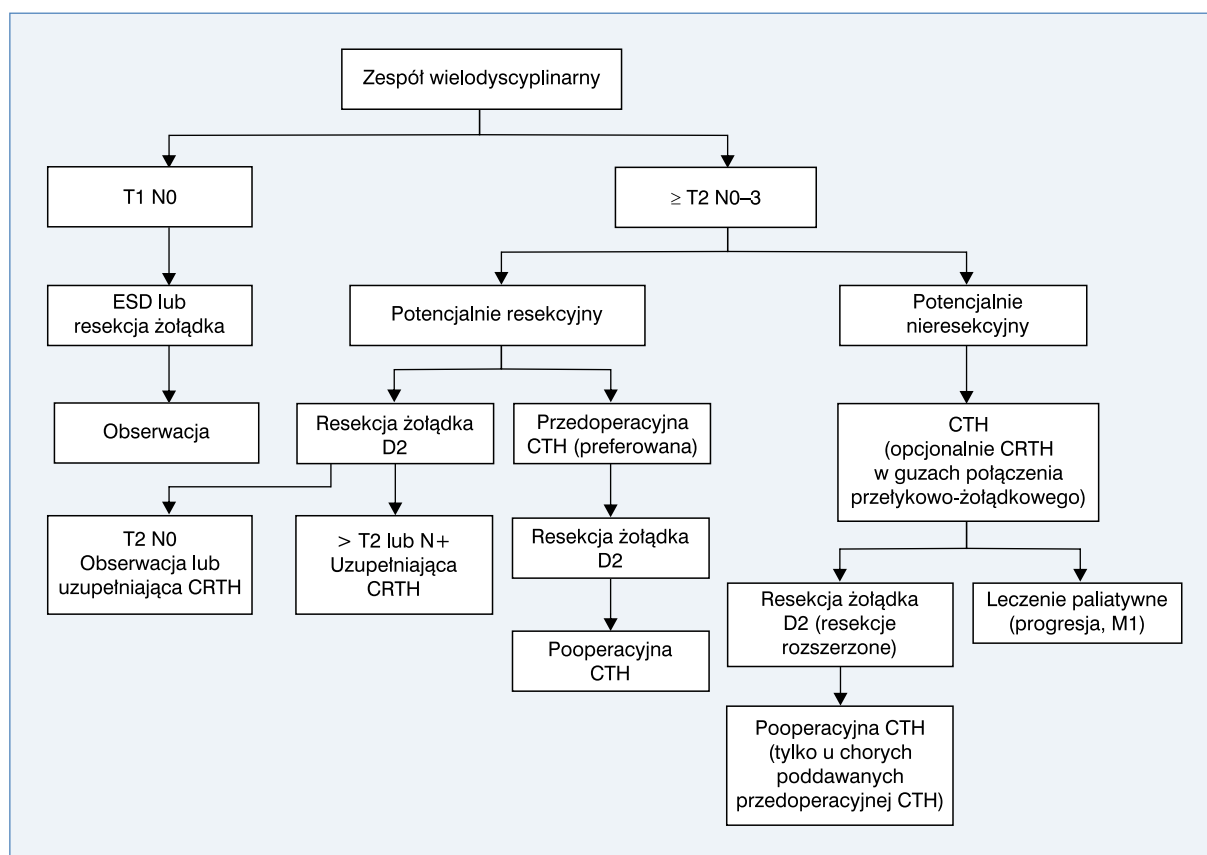
Ze względu na znaczącą częstość nawrotów raka żołądka w otrzewnej podejmowane są próby wykorzystania chemioterapii dootrzewnowej (IP CTH, *intraperitoneal chemotherapy*) zwłaszcza w warunkach hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*). Kandydatami do HIPEC są chorzy z rozsiewem do otrzewnej bez przerzutów odległych. Wyniki badań klinicznych z randomizacją są sprzeczne. Chociaż w metaanalizie wykazano, że IP CTH zmniejsza względne ryzyko zgonu o 27%, słaba jakość danych nie uzasadnia rutynowego stosowania tej metody u chorych na raka żołądka.

Radioterapia

Leczenie pooperacyjne

Pooperacyjna CRTH zwiększa odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych o 11% w porównaniu z samodzielnym leczeniem chirurgicznym (mediana przeżycia — 36 wobec 27 miesięcy).

Leczenie obejmuje 1 cykl CTH złożonej z FU w dawce 425 mg/m²/dobę przez 5 dni i folinianu wapniowego 20 mg/m²/dobę przez 5 dni, następnie po 28 dniach napromienianie do dawki 45 Gy (frakcje 1,8 Gy) wraz z CTH według schematu: FU 400 mg/m² wraz z folinia-



Rycina 1. Postępowanie u chorych na raka żołądka w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych M0.

D2 — limfadenektomia D2; ESD — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; CRTH — chemioradioterapia; CTH — chemioterapia; resekcje rozszerzone — o narządy sąsiadujące

nem wapniowym w dawce 20 mg/m²/dobę przez pierwsze 4 i przez 3 ostatnie dni napromieniania, a po miesiącu od zakończenia radioterapii (RTH) 2 kolejne cykle CTH, w dawkach jak w pierwszym kursie, podawane w odstępie miesiąca. Obszar napromieniania powinien obejmować łożę żołądka i regionalne węzły chłonne.

Z jednej strony, pojawiają się wątpliwości dotyczące zasadności stosowania takiego leczenia, związane z nieadekwatnym zakresem limfadenektomii u większości chorych włączonych do badania oraz sposobem planowania RTH. Z drugiej strony, wyniki badań bez grupy kontrolnej wskazują, że efekt CRTH utrzymuje się także u chorych poddanych limfadenektomii D2.

Po resekcji R1 wskazane jest podwyższenie dawki na obszar zajętego obszaru do 50–54 Gy.

Uzupełniająca CTH wobec CRTH była przedmiotem przynajmniej 5 badań porównawczych. W 2 metaanalizach wykazano jedynie trend w kierunku większej skuteczności leczenia skojarzonego w odniesieniu do przeżyć ogólnych. W największym dotąd przeprowadzonym badaniu (6 cykli kapecytabiny z cisplatiną [XP] wobec 2 cykli XP z następową CRTH z kapecytabiną) w analizach dodatkowych stwierdzono znamienne

wydłużenie czasu do nawrotu po terapii skojarzonej u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, bez wpływu na przeżycia ogólne.

Leczenie paliatywne

Napromienianie paliatywne jest uzasadnione w przypadkach braku możliwości wykonania resekcji raka żołądka z niedokrwistością oraz zwiężenia/niedrożności w okolicy wpustu lub odźwiernika.

Zastosowanie napromieniania w dawce 30 Gy, w 10 frakcjach, może na pewien czas (3–6 miesięcy) zmniejszyć krwawienie lub poprawić pasaż treści pokarmowej.

Leczenie uogólnionego raka żołądka

Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożą-

danych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć zamiast wykorzystywania ciągłych wlewów.

Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczych przeżyć 47% wobec 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu pierwszej linii chorych z rakiem wykazującym nadmierną ekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadmierną ekspresją receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana — 17,9 wobec 12,3 miesiąca).

Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem. W badaniu III fazy przeprowadzonym w populacji japońskiej wykazano porównywalną aktywność irynotekanu i paklitakselu w schemacie cotygodniowym. W leczeniu drugiej linii ramucyrumab (przeciwciało monoklonalne antagonyzujące receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń — VEGFR-2, *vascular endothelial growth factor 2*) w monoterapii ma przewagę wobec placebo w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Udało się również wykazać wydłużenie przeżyć u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem wobec samodzielnej CHT. W obu badaniach bezwzględna różnica w wartościach median czasu przeżycia nie przekraczała 2 miesięcy (względne zmniejszenie ryzyka zgonu ok. 20%).

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie ustalono optymalnego schematu nadzoru po leczeniu. Zwykle zaleca się wizyty kontrolne co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a później raz w roku. Badania obrazowe, endoskopię oraz badania krwi wykonuje się w zależności od symptomatologii. Leczenie nawrotów jest mało skuteczne i wskazania są indywidualizowane.

Zalecane piśmiennictwo

1. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. i wsp. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2774–2780.
2. AJCC Cancer Staging Handbook. Wyd. 7. Springer-Verlag, Nowy Jork 2010: 145–152.
3. Asakura H., Hashimoto T., Harada H., Mizumoto M. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137: 125–130.
4. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
5. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 11–20.
6. Cunningham D., Starling N., Rao S. i wsp. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 36–46.
7. Dank M., Zaluski J., Barone C. i wsp. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1450–1457.
8. Diaz-Nieto R., Orti-Rodríguez R., Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 9: CD008415.
9. Dikken J.L., Jansen E.P., Cats A. i wsp. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2430–2435.
10. Fiorica F., Cartei F., Enea N. i wsp. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 729–740.
11. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. i wsp. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.
12. Hironaka S., Ueda S., Yasui H. i wsp. Randomized, open-label, phase iii study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4438–4444.
13. Liu T.S., Wang Y., Chen S.Y. i wsp. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 1208–1216.
14. Lutz M.P., Zalberg J.R., Ducreux M. i wsp. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer — Differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 2941–2953.
15. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 725–730.
16. Matzinger O., Gerber E., Bernstein Z. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 164–175.

17. Okines A.F., Norman A.R., McCloud P. i wsp. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1529–1534.
18. Polkowski M., Pałucki J., Wrońska E. i wsp. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 61–23.
19. Smalley S.R., Gunderson L., Tepper J. i wsp. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 283–293.
20. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M. i wsp. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 851–856.
21. Sun J., Song Y., Wang Z. i wsp. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; 12: 526.
22. Tey J., Back M.F., Shakespeare T.P. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 385–388.
23. Valentini V., Cellini F., Minsky B.D. i wsp. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 176–183.
24. van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. i wsp. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4991–4997.
25. van Cutsem E., van de Velde C., Roth A. i wsp. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC gastrointestinal cancer group. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 182–194.
26. Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W. i wsp. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 3: CD004064.
27. Ychou M., Boige V., Pignon J.P. i wsp. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1715–1721.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski

Oddział Kliniczny Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

Leczenie raka żołądka

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. B: 22–23

Z roku na rok w dziedzinie onkologii dokonuje się postęp w zakresie poznawania mechanizmów karcinogenezy, publikowane są nowe wyniki badań klinicznych — efektem są nowe leki wprowadzane do ogólnej praktyki lekarskiej. Zdobyte wiedzy nie przedkładają się jednak na znaczące efekty terapeutyczne w leczeniu raka żołądka.

Pytanie, dlaczego następuje nawrót choroby po radykalnym leczeniu operacyjnym raka żołądka nadal, pozostaje otwarte. Analizując wyniki badań, okazuje się, że pierwotnego zaawansowania według systemu TNM nie można jednoznacznie przekładać na rokowanie. W związku z tym są poszukiwane dodatkowe czynniki, między innymi środowiskowe, konstytucjonalne, psychogenne, dotyczące nie tylko samego chorego, ale i związane z postępowaniem terapeutycznym oraz z budową komórki nowotworowej, które mogą modulować efekt leczniczy.

W świetle aktualnych możliwości diagnostyki potwierdzenie rozpoznania choroby nowotworowej, w tym przy powszechnym dostępie do gastrokopii nowotworów żołądka, powinno być dokonywane stosunkowo wcześniej, w stadium umożliwiającym trwałe wyleczenie. Objawy potrafią być jednak na tyle mało specyficzne, że opóźniają zgłoszenie się do lekarza, dlatego też u 1/3 chorych z rakiem żołądka w momencie rozpoznania stwierdza się już przerzuty do wątroby. Rak żołądka stanowi ważne zagadnienie epidemiologiczno-społeczne — obecnie jest na świecie drugą, a w Europie trzecią przyczyną zgonów spowodowanych nowotworem.

Leczenie uzupełniające chemiczne raka żołądka związane jest z różnymi powikłaniami od toksyczności ogólnoustrojowej w różnych obszarach, a na wystąpieniu wynaczyńnięć cytostatyków kończąc. Monito-

rowanie działań niepożądanych prowadzonego leczenia i zapobieganie ich wystąpieniu zasadniczo przekłada się na poprawę jakości życia chorych. Niezwykle istotne jest to, aby wprowadzając określone leczenie, mieć od razu na uwadze możliwe powikłania, ponieważ mogą one w przyszłości utrudniać funkcjonowanie chorym wyleczonym z choroby nowotworowej. Włączenie radioterapii do leczenia adiuwantnego raka żołądka wzrosło po opublikowaniu wyników badania klinicznego McDonalda. Głównym problemem klinicznym przy zastosowaniu tej metody terapii onkologicznej jest pojawienie się odczynu popromiennego ze strony jelit.

Niestety w Polsce ciągle zbyt mała liczba chorych z rakiem żołądka jest poddawana chemioterapii okołoperacyjnej, która — jak wiadomo — poprawia o 13% wyniki 5-letnich przeżyć (badania MAGIC). Wynika to z tego, że w licznych ośrodkach znacząca liczba chorych jest operowana bez właściwego oszacowania stopnia zaawansowania klinicznego przed podjęciem decyzji o wyborze sposobu leczenia. Wymaga to działań nadzoru specjalistycznego dotyczącego przestrzegania postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. W Polsce całkowicie zmarginalizowane jest wykorzystywanie laparoskopii diagnostycznej, zamiast tego stosuje się bardzo licznie laparotomie, które bardzo poważnie zmniejszają szansę chorego na wyleczenie. Znacząco opóźnia to rozpoczęcie koniecznej w wielu przypadkach chemioterapii. Niezwykle istotne znaczenie ma również właściwe i wnikliwe badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego w zakresie wykrywania wczesnych zmian nowotworowych o typie wczesnego raka żołądka. W związku z wynikami ostatnich badań należy rozważyć oznaczanie obecności receptorów HER2 w pierwotnych biopsjach pobieranych z obszaru

żołądka zajętego przez nowotwór. Uzyskanie tej informacji o HER2+ u chorego nakazuje bardziej wnikliwą ocenę w kwalifikacji do leczenia operacyjnego pod względem częściej występujących przerzutów do węzłów chłonnych *versus* grupa HER2-. Istotną kwestią, na którą należy również zwrócić uwagę, jest absolutny brak udziału chirurgii małoinwazyjnej w leczeniu mniej zaawansowanych, w tym wczesnych raków żołądka w stopniu zaawansowania T1a i T1b i T2N0 i T2+. W tych sytuacjach przynajmniej w 2–3 ośrodkach w naszym kraju takie zabiegi powinny być wykonywane.

W procesie diagnostyki pogłębionej w ostatnich zaleceniach polskich z 2014 roku pojawiła się diagnostyka *pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową* (PET-CT, *positron emission tomogra-*

phy-computed tomography). Możliwość wykonywania badania PET-CT została wprowadzona po udowodnieniu, że radioznacznik 18FFLT jest specyficznym i czułym znacznikiem do oceny nie tylko guza pierwotnego, ale i — co jest niezwykle ważne — oceny przerzutów w węzłach chłonnych oraz w poszukiwaniu cechy M — są to kluczowe warunki właściwej kwalifikacji do leczenia. Dla przypomnienia należy również zwrócić uwagę, że wykazanie cechy M u chorego leczonego z powodu raka żołądka jest niezbędne dla zastosowania celowanej terapii grupy chorych HER2+. W związku z tym uważam, że w najbliższych latach należy pracować nad poprawą właściwej diagnostyki endoskopowej i obrazowej w celu wczesnego wykrywania raka żołądka i dobrej kwalifikacji do odpowiednich osiągalnych terapii.

Redakcja:

Jacek Jassem, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

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

Rak piersi

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. B: 24–52

Epidemiologia i etiologia

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

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

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

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi. Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka według Gaila. Uwzględnia ona następujące czynniki:

wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja do działań zapobiegawczych u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Badania przesiewowe

Badania przesiewowe (skrining), polegające na poddawaniu badaniu mammograficznemu (MMG) kobiet bez objawów klinicznych, są najlepszą metodą wczesnego wykrywania raka piersi.

Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR) opracowało system oceny BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), który powinien stanowić standard opisów MMG (tab. 1).

Schemat kontrolnych badań wykonywanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawiono w tabeli 2.

Poradnictwo genetyczne

Dziedziczne podłoże raka piersi, uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami, dotyczy kilku procent chorych.

Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresoro-

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

Ocena	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna (konieczność wykonania dodatkowych badań)	Kategoria wyróżniana w zasadzie tylko w odniesieniu do badań przesiewowych, w sytuacjach kiedy potrzebne są dalsze procedury w celu określenia ostatecznej kategorii. Zalecenia mogą dotyczyć porównania z poprzednimi badaniami, konieczności wykonania dodatkowych zdjęć MMG lub USG w przypadku guzka dobrze odgraniczzonego lub gęstego utkania piersi u kobiet z grupy ryzyka.
1	Prawidłowa MMG	W programie przesiewowym u około 95% kobiet wynik badania MMG jest prawidłowy.
2	Zmiany łagodne	Typowe zmiany łagodne (tłuszczak, torbiel olejowa, inwolucyjny gruczolakowłókniak, węzły chłonne wewnątrzpiersiowe, typowe łagodne mikrozwapnienia). Zmiany te nie wymagają badań dodatkowych lub skrócenia okresu do kolejnego badania przesiewowego.
3	Zmiany prawdopodobnie łagodne	Dobrze odgranieczone guzki, skupiska jednorodnych mikrozwapnień, asymetryczne zagęszczenia. Standardowe postępowanie polega na obserwacji i badaniu kontrolnym po 6 miesiącach. Jeżeli zmiana jest stabilna, następne badanie za 6 miesięcy, potem za 12 miesięcy i kolejne za 12 miesięcy. Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa nie przekracza 2%. U kobiet z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka piersi należy rozważyć mikroskopową weryfikację przy zastosowaniu biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub (bardziej wiarygodnej) biopsji gruboigłowej albo mammotomicznej.
4	Zmiany podejrzone	Guzki nieostro odgranieczone, niejednorodne mikrozwapnienia. Postępowaniem z wyboru jest biopsja gruboigłowa lub mammotomiczna. Mniej wiarygodna jest biopsja cienkoigłowa. Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawarte jest w granicach od 2% do 95%. Dodatni wynik badania mikroskopowego rozstrzyga wątpliwości diagnostyczne i jest podstawą do zastosowania odpowiedniego leczenia chirurgicznego. Ujemny wynik badania mikroskopowego, zwłaszcza poparty wynikami dodatkowych badań obrazowych, pozwala zakwalifikować do obserwacji niektóre kobiety z tej grupy.
5	Zmiany złośliwe	Zmiany typowe dla raka (guzki spikularne, polimorficzne mikrozwapnienia). Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa przekracza 95%. Jednoznaczne przedoperacyjne rozpoznanie mikroskopowe raka piersi ułatwia omówienie z chorą dalszego postępowania. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Jeśli przewiduje się zastosowanie systemowego leczenia indukcyjnego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, mammotomicznej lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu, decydujących o wyborze metody leczenia (stopień zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2).
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony histopatologicznie przed wykonaniem badania MMG (badanie wykonane np. w celu oceny zaawansowania nowotworu, oceny innej zmiany w tej samej lub w drugiej piersi lub oceny zmiany po wstępnym leczeniu systemowym).

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

ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu z ogólną populacją.

Zasady kwalifikacji do badań genetycznych

W kwalifikacji do wykonania badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* nadal najistotniejszym czynnikiem jest wywiad rodzinny.

Patomorfologia

Nieprawidłowości o charakterze zaburzeń rozrostowych w obrębie piersi dotyczą nabłonka przewodów lub zrazików i w obu umiejscowieniach obejmują zmiany

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

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

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

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

Grupa bardzo wysokiego ryzyka		
Ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją ¹ :		
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona mutacja <i>BRCA1/2</i> • obciążony wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką) • krewnie I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi i jajnika 		
Ryzyko zachorowania (%) ²		
Kobiety ³	Wiek	
	Do 40. rż.	Do 80. rż.
Rak piersi:		
• <i>BRCA1</i>	21	56–84
• <i>BRCA2</i>	17	45–85
Rak jajnika/jajowodu:		
• <i>BRCA1</i>	5	36–62
• <i>BRCA2</i>	2	10–27
Mężczyźni ⁴		
Rak piersi:		
• <i>BRCA1</i>	Brak danych	1,2
• <i>BRCA2</i>	Brak danych	7

Grupa wysokiego ryzyka

4–10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją¹

- bez potwierdzenia mutacji *BRCA1*
- obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką)

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

o typie łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji, raka *in situ* lub raka naciekającego. Uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi przedstawiono w tabeli 4.

Raki przedinwazyjne

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

zeniem, dlatego też rozpoznanie DCIS powinno być ściślej określone, z podaniem stopnia zróżnicowania (niski, pośredni i wysoki) oraz ewentualnie stopnia jądrowego (NG, *nuclear grade* — NG1, NG2, NG3), podtypu histologicznego, wielkości zmiany i szerokości marginesów chirurgicznych oraz obecności martwicy w utkaniu DCIS.

Osobną kategorię zmian wewnątrzprzewodowych stanowi neoplazja zrazikowa, gdzie wyróżnia się zmiany określane jako zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa, oraz rak zrazikowy *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma*

Tabela 4. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (wg WHO)

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

Tabela 5. Niezbędne elementy pooperacyjnego raportu patologicznego u chorych na raka piersi

Ocena makroskopowa	Ocena mikroskopowa
<ul style="list-style-type: none"> Opis dostarczonego preparatu Opis guza (wymiary, wygląd, konsystencja, odgraniczenie); w przypadkach raków wielogniskowych, liczba i wymiary ognisk z uwzględnieniem tego w zapisie TNM (np. pT[m]1c lub pT[4]1c dla 4 ognisk raka, z których największe ma 1–2 cm) Opis węzłów chłonnych Ewentualnie inne cechy, na przykład blizny po poprzednich zabiegach, obecność zmian nienowotworowych lub obecność implantu 	<ul style="list-style-type: none"> Typ histologiczny nowotworu Stopień złośliwości histologicznej pTNM (patrz tab. 6 i 7) Wymiary nowotworu z uwzględnieniem komponentu naciekającego Obecność mikrozwapnień Obecność raka <i>in situ</i> (DCIS) i jego wymiary Szerokość marginesów chirurgicznych Obecność naciekania naczyń limfatycznych i żylnych w bezpośrednim sąsiedztwie guza Obecność naciekania skóry lub mięśni Obecność ER i PgR, wyrażona odsetkiem wybarwionych jąder komórek raka oraz intensywności wybarwienia Obecność białka HER2 oceniona IHC w 4-stopniowej skali (0, 1+, 2+, 3+). W przypadkach ocenianych metodami hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH, CISH) — stwierdzenie ewentualnej obecności amplifikacji genu <i>HER2</i> Ocena odsetka komórek z dodatnią reakcją barwną IHC Ki-67 Określenie biologicznego podtypu naciekającego raka piersi (tab. 8) Liczba usuniętych węzłów chłonnych, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych i największy wymiar największego ogniska przerzutowego, uwzględnienie przerzutów do węzłów chłonnych III piętra dołu pachowego (o ile usunięte były tylko węzły wartownicze, ich liczba nie może przekraczać 5) Obecność naciekania okołowęzłowej tkanki tłuszczowej — ogniska te są traktowane jak przerzuty do węzłów chłonnych W opisie komórek raka w węzłach chłonnych uwzględnienie podziału na izolowane komórki raka, mikroprzerzuty i makroprzerzuty (tab. 7)

in situ). Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2012 roku wyróżnia trzy podtypy LCIS: (1) klasyczny, (2) wariant z martwicą oraz (3) wariant ze znaczną atypią, charakterystyczną dla raka przewodowego *in situ*, jednak bez ekspresji e-kadheryny, typowej dla rozrostów przewodowych. Rak zrazikowy *in situ* jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu zrazikowo-pęcherzykowego. Zmiana ta nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa ona wyraźnie prawdopodobieństwo wystąpienia naciekającego raka piersi. Naciekający rak może powstać zarówno w tej samej piersi, w której rozpoznano LCIS, jak i w drugiej piersi; może to być zarówno rak zrazikowy, jak i rak bez specjalnego typu (dawniej przewodowy).

Raki naciekające

W IV edycji Klasyfikacji Nowotworów Piersi WHO z 2012 roku zrezygnowano (w przypadku naciekających raków) z określania najczęstszego z nich mianem raka przewodowego (*ductal carcinoma*). Zamiast tego wprowadzono określenie „rak naciekający bez specjalnego typu” (NST, *no special type*). Postać ta stanowi około 70–80% naciekających raków piersi. Drugim pod względem częstości naciekającym rakiem (około 10%) jest rak zrazikowy. Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi dodatkowo podaje się klasyfikację stopnia ich histologicznej złośliwości (nie stosuje się jej tylko w raku rdzeniastym i mikroinwazyjnym).

Jedyną zalecaną obecnie, w tym przez WHO i Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem — AJCC, jest klasyfikacja Blooma-Richardsona-Scarffa, zmodyfikowana przez Elstona i Ellisa. Klasyfikacja ta uwzględnia następujące mikroskopowe cechy nowotworu: tworzenie cewek (wyraźne > 75%; umiarkowane 10–75%; nieznaczne < 10%), wielkość jąder komórkowych i ich polimorfizm (niewielki, umiarkowany, znaczny) oraz wskaźnik mitotyczny zależny od wielkości pola widzenia w mikroskopie. Na podstawie sumy punktów za poszczególne cechy (od 1 do 3 punktów) wyróżnia się 3 stopnie złośliwości raka: I (3–5 punktów), II (6–7 punktów) i III (8–9 punktów). Według klasyfikacji AJCC w odniesieniu do raków niezróżnicowanych stosuje się określenie G4 (IV stopień złośliwości). Wśród naciekających raków piersi postaciami histologicznymi o lepszym rokowaniu są: rak cewkowy, sitowaty śluzowy i rdzeniasty. Postacie te rozpoznaje się jednak wyłącznie wówczas, kiedy w obrazie mikroskopowym charakterystyczne dla tych nowotworów struktury stanowią ponad 90% utkania. Istnieje ponadto kilkanaście innych typów pierwotnego raka piersi, jednak stanowią one łącznie mniej niż 1% wszystkich raków piersi.

Elementy badania patomorfologicznego

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów steroidowych: estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR), stanu HER2 i wskaźnika proliferacji Ki-67. Zaleca się ocenę ekspresji ER i PgR przy użyciu IHC w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie.

Obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn w $\geq 1\%$ komórek raka jest traktowany jako dodatni. Ekspresję ER i PgR powinno się oceniać w każdym pierwotnym naciekającym raku piersi.

Stan HER2 metodą IHC należy określać wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ niezbędne jest prawidłowe zachowanie w materiale błon komórkowych.

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

Elementy, które powinny się znaleźć w protokole badania patomorfologicznego, przedstawiono w tabeli 5.

Na podstawie badania mikroskopowego patolog powinien ocenić zaawansowanie nowotworu w klasyfikacji pTNM (tab. 6, 7).

W roku 2000, na podstawie oceny ekspresji genów, wyróżniono 5 biologicznych podtypów raka piersi: lumi-

nalny A, luminalny B, Erb-B2 (HER2), bazalopodobny i „typu normalnej piersi”.

Diagnostyka

Wstępne badania diagnostyczne u chorych raka piersi obejmują w każdym przypadku: badanie podmiotowe i przedmiotowe (w tym — wywiad rodzinny i określenie stanu menopauzalnego), badania laboratoryjne (morfologia krwi, wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie wapnia), badania obrazowe piersi i rentgenografię (RTG) klatki piersiowej, a w stopniu III dodatkowo scyntyografię kości i badanie ultrasonograficzne (USG) lub komputerową tomografię (KT) jamy brzusznej i miednicy mniejszej (ryc. 1, 2). Opis MMG, USG i MR piersi musi zawierać kwalifikację zmian.

Rezonans magnetyczny (MR)

Badanie MMG z zastosowaniem MR — dzięki bardzo dobrej rozdzielczości tkankowej przestrzennej i czasowej — pozwala na dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury, i wykrycie małych guzków. Rezonans magnetyczny powinno się wykonywać aparatami o indukcji pola magnetycznego ≥ 1 T i amplitudzie gradientów ≥ 2 mT/m, zawsze za pomocą cewki powierzchniowej do jednoczesnego badania obu piersi. Standardem MR jest jednoczesne badanie obu piersi z dynamiczną sekwencją, po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego w dawce 0,1 mmol Gd/kg z prędkością 2–3 ml/s za pomocą automatycznej strzykawki. Wymagana jest rozdzielczość czasowa badania dynamicznego ≤ 120 s. Czułość metody w wykrywaniu inwazyjnego raka piersi wynosi ponad 98%, a swoistość 90–95%. Ograniczeniu liczby wyników nieprawdziwie dodatnich służy analiza cech morfologicznych i charakteru wzmocnienia kontrastowego oraz wykonywanie badania między 6. a 13. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą lub co najmniej 4 tygodnie po odstawieniu HTZ. Wskazania do wykonywania MR w raku piersi przedstawiono w tabeli 9. Biopsja zmian widocznych tylko w badaniu MR musi być przeprowadzona pod kontrolą tej metody.

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

Pozytonowa emisyjna tomografia (PET)

Wskazania do badania 18FDG PET w raku piersi są ograniczone.

Tabela 6. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji UICC (2009)

pT	
TX	Nie można ocenić guza
T0	Brak obecności guza
Tis	Rak <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Rak zrazikowy <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	Rak naciekający > 50 mm
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nie naciekanie wyłącznie skóry właściwej)
T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych!)
T4b	Owzrodenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
T4c	T4a + T4b
T4d	Rak zapalny
pN	
NX	Nie można ocenić węzłów
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SNB)
N1c	N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM	
M0	Bez przerzutów
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

HE — hematoksylina i eozyna; IHC — badanie immunohistochemiczne

Tabela 7. Stopień zaawansowania raka piersi według klasyfikacji pTNM

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

Tabela 8. Definicja biologicznych podtypów raka piersi na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER+ HER2- Ki-67 < 14% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna ¹	Niskie ryzyko wznowy na podstawie testu wielogenowego (o ile dostępny)
Luminalny B	Luminalny B, HER2- ER/PgR+ HER2- Ki-67 ≥ 14% lub PgR < 20% Luminalny B, HER2+ ER+ HER2+ Każde Ki-67 i PgR	Wysokie ryzyko wznowy na podstawie testu wielogenowego (o ile dostępny)
HER2+ nie „luminalny”	ER/PgR- HER2+	
<i>Basal-like</i>	„Potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR- HER2-	Okolo 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty)
Specjalne typy histologiczne	ER+ (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER- (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)	

¹Jeśli jest możliwość jej oceny

Stopień 0 Tis, N0, M0	Badanie podmiotowe ¹ i przedmiotowe ²
Stopień I T1, N0, M0	Badania laboratoryjne: — badanie morfologii krwi z rozmazem — podstawowe badanie biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna)
Stopień IIA T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0	Badania obrazowe piersi: — obustronna mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem USG ³ lub mammografią MR ⁴
Stopień IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0	Badanie mikroskopowe: — biopsja cienkoigłowa ⁵ — biopsja gruboigłowa (sposób preferowany) ^{6,7} — biopsja otwarta
Stopień IIIA T3, N1, M0	RTG klatki piersiowej W stopniu IIIA dodatkowo: — scyntygrafia kości — badanie USG lub KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej
	Dodatkowe badania w zależności od wskazań klinicznych: — scyntygrafia kości: bóle kostne lub/i wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej bądź wapnia — badanie USG lub/i KT jamy brzusznej ± miednicy mniejszej; bóle w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej; odchylenia w badaniu przedmiotowym lub/i wzrost stężenia parametrów wątrobowych — RTG lub/i KT klatki piersiowej: objawy ze strony układu oddechowego — PET/KT: przerzuty do pachowych węzłów chłonnych z ogniska o nieznanym pochodzeniu
	Konsultacja genetyczna u chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym

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

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

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

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

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

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

Rycina 1. Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi. MR — magnetyczny rezonans; RTG — rentgenografia; USG — ultrasonografia; KT — komputerowa tomografia; PET — pozytonowa tomografia emisyjna

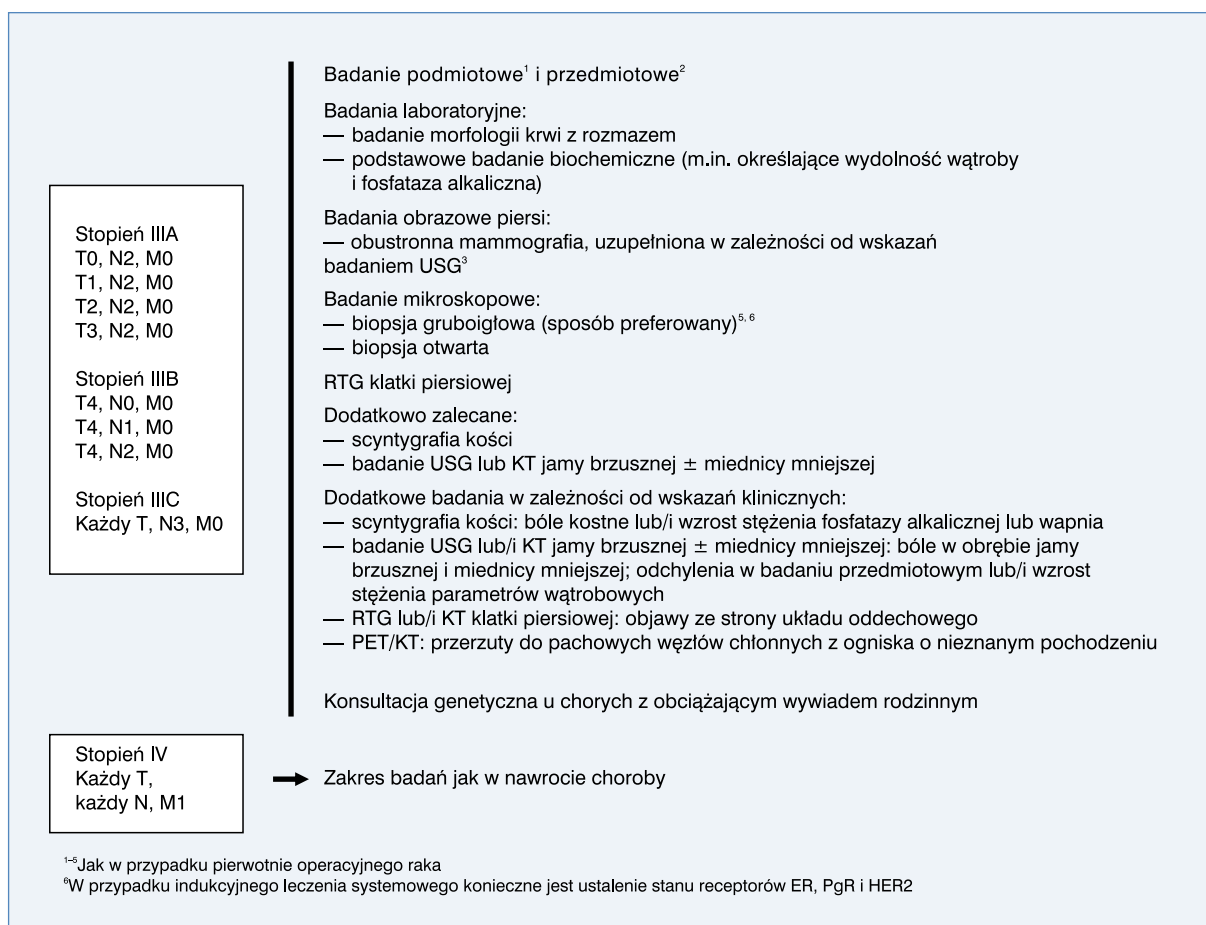
Badanie mikroskopowe

Badanie mikroskopowe jest najistotniejszym elementem w diagnostyce nowotworów piersi, ponieważ jako jedyne pozwala na ich rozpoznanie (a nie tylko wykrycie, jak w przypadku technik obrazowych).

Mikroskopowe rozpoznanie raka jest bezwzględnie warunkiem rozpoczęcia leczenia. U chorych z „dużymi” guzami operacyjnymi lub w stadium miejscowego zaawansowania, u których planuje się wstępne leczenie systemowe, należy wykonać biopsję gruboigłową, mammotomiczną lub otwartą. Uzyskanie materiału tkankowego pozwala na dokładniejszą ocenę stanu ER i PgR i HER2, co w przypadku systemowego leczenia ma szczególnie istotne znaczenie.

Tak zwany „niediagnostyczny” wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest

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



Rycina 2. Zakres badań diagnostycznych u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi i w podejrzeniu rozsiewu. MMG — mammografia; MR — magnetyczny rezonans; RTG — rentgenografia; USG — ultrasonografia; KT — komputerowa tomografia; PET — pozytonowa tomografia emisyjna

Tabela 9. Wskazania do wykonywania MR u chorych na raka piersi (wg EUSOMA, z modyfikacjami)

- Przed leczeniem operacyjnym:
 - naciekający rak zrazikowy (wykonywanie MR u wszystkich kobiet przed leczeniem oszczędzającym nie jest zalecane);
 - różna wielkość guza w ocenie MMG i USG > 1 cm u chorej < 60. rż. (jeżeli ma to wpływ na decyzje terapeutyczne);
 - rozpoznanie *carcinoma occultum*, czyli obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych bez wykrycia guza w piersi w badaniu klinicznym, MMG i USG.
 - Badania przesiewowe kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi:
 - mutacja genów *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*;
 - obciążenie 50-procentowym ryzykiem mutacji *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* (mutacja u matki lub siostry);
 - wysokie (> 20%) ryzyko zachorowania na raka piersi związane z wywiadem rodzinnym;
 - wcześniejsza RTH na obszar klatki piersiowej w wieku < 30. rż., np. z powodu chłoniaka Hodgkina.
 - Ocena odpowiedzi na przedoperacyjną CTH w przypadku dużego, potencjalnie operacyjnego raka.
 - Po leczeniu oszczędzającym z powodu raka piersi, jeżeli wyniki badań klasycznych są niejednoznaczne, a nie można wykonać biopsji lub wynik biopsji jest niejednoznaczny.
 - Po zabiegach operacyjnych powiększenia/rekonstrukcji piersi:
 - w przypadku podejrzenia pęknięcia implantu po zabiegach estetycznych badanie MR bez wzmocnienia kontrastowego;
 - po rekonstrukcji piersi z powodów onkologicznych: w przypadku klinicznego podejrzenia wznowy, jeżeli wyniki konwencjonalnych badań są ujemne lub niejednoznaczne.
 - Zapalny rak piersi: jeżeli po leczeniu prawdopodobnego zapalenia piersi pozostają wątpliwości, czy nie jest to rak zapalny.
- MR — magnetyczny rezonans; MMG — mammografia; USG — ultrasonografia; RTH — radioterapia; CTH — chemioterapia

Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM z 2009 roku (tab. 6, 7).

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

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okolicy naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

Leczenie

Zasady ogólne

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

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Rak zrazikowy *in situ* (LCIS)

W przypadku rozpoznania LCIS zaleca się jedynie obserwację obejmującą badanie kliniczne co 6–12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy, a także wykonywanie MMG co 12 miesięcy. Przypadkowe wykrycie LCIS towarzyszącego usuniętym zmianom łagodnym jest wskazaniem do wykonania obustronnej MMG, o ile nie zrobiono tego wcześniej. Jeśli LCIS rozpoznano na podstawie biopsji gruboigłowej, należy rozważyć usunięcie w całości zmiany poddanej biopsji gruboigłowej w celu wykluczenia DCIS lub naciekającego raka w pobliżu LCIS. Podtyp pleomorficzny LCIS ma podobny do DCIS charakter i chore z tym rozpoznaniem powinny być leczone według zasad obowiązujących dla DCIS (wycięcie zmiany uwidocznionej w MMG), ale bez pooperacyjnej RTH.

Rak przewodowy *in situ* (DCIS)

Pierwotne leczenie DCIS polega na usunięciu zmiany widocznej w MMG lub wyczuwalnego palpacyjnie guza albo na amputacji prostej piersi. Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek oprócz DCIS zostaną wykryte ogniska naciekającego raka (w tym mikronaciekania w obrębie DCIS), leczenie prowadzi się zgodnie z zasadami dla naciekającego raka piersi. W przypadku zastosowania chirurgicznego leczenia z zachowaniem piersi należy zastosować pooperacyjną RTH na obszar całej piersi w dawce 50 Gy w 25 frakcjach lub 40 Gy w 15 frakcjach, bowiem postępowanie to zmniejsza o połowę ryzyko miejscowego nawrotu. Jeśli doszczętność wycięcia jest wątpliwa, należy wykonać MMG usuniętej zmiany (*specimen mammography*).

U chorych z rozpoznaniem DCIS postępowanie w przeszłości zależało od tak zwanego indeksu Van Nuys (VNPI, *Van Nuys Prognostic Index*), który uwzględnia wielkość guza, szerokość marginesów wycięcia, stopień złośliwości komórek raka, obecność martwicy oraz wiek chorej. Wskaźnik ten nie został jednak nigdy poddany formalnej walidacji i ma obecnie mniejsze znaczenie.

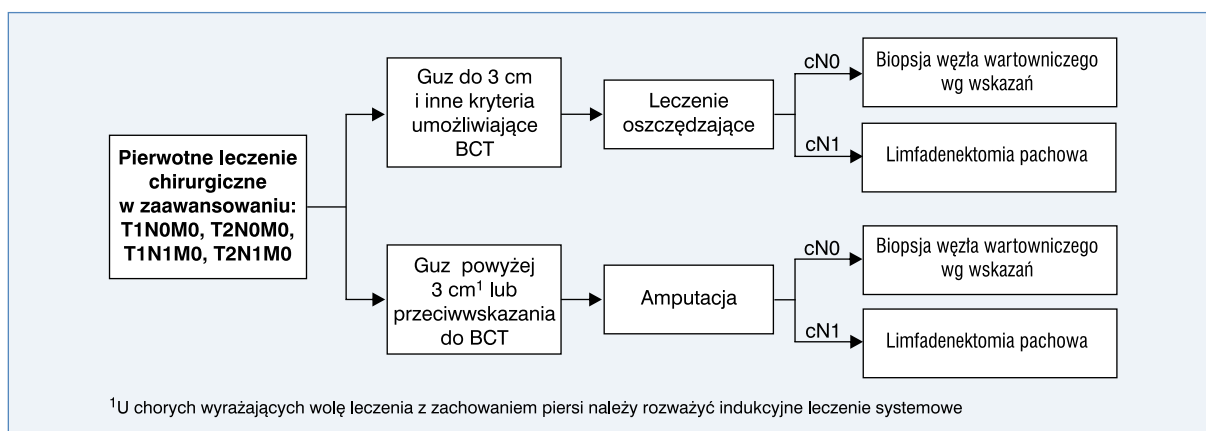
Amputację prostą należy wykonać u chorych, u których:

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

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

Nie ma zgody co do optymalnej szerokości marginesów wycięcia DCIS, jednak obecnie zabieg uważa się za wystarczająco doszczętny, jeśli w oznaczonej tuszem linii cięcia chirurgicznego nie ma ognisk nowotworu.

Przydatne jest określenie stanu receptorów hormonalnych. U chorych z cechą ER+ poddanych oszczędzającemu leczeniu wskazane jest zastosowanie tamoksyfenu przez 5 lat, co zmniejsza ryzyko wznowy w operowanej piersi oraz rozwoju raka w przeciwległej piersi. W DCIS nie stosuje się inhibitorów aromatazy.



Rycina 3. Strategia chirurgicznego leczenia wczesnego raka piersi. BCT — leczenie z zachowaniem piersi

Tabela 10. Wskazania i przeciwwskazania do oszczędzającego leczenia raka piersi

Wskazania do leczenia oszczędzającego	Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego
Zgoda chorej	Wiek poniżej 35 lat ²
Stopień zaawansowania T1N0M0 lub T1N1M0 oraz T2N0M0 lub T2N1M0, jeśli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm ¹ [wymiar guza określa się na podstawie przedoperacyjnego badania obrazowego (MMG lub USG)]	Nosicielstwo mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>
Możliwość uzyskania doszczętności wycięcia guza pierwotnego	Rak wieloogniskowy (obejmujący na ogół jeden kwadrant) i wielośrodkowy (obejmujący więcej niż jeden kwadrant)
Możliwość uzyskania dobrego estetycznego efektu	Przebyta wcześniej RTH piersi
Brak przeciwwskazań	Rozległe mikrozwapnienia widoczne w MMG ²
	Kolagenozy
	Guzy zlokalizowany w pobliżu brodawki ²
	Stwierdzenie w marginesie poszerzonego wycięcia guza ognisk raka naciekającego lub przedinwazyjnego

¹Możliwość oszczędzającego leczenia w przypadku guzów > 3 cm przedstawiono w podrozdziale *Leczenie chirurgiczne*; ²względne przeciwwskazanie MMG — mammografia; USG — ultrasonografia; RTH — radioterapia

Leczenie raków naciekających (stopień I, IIA i IIB)

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne chorych na raka piersi obejmuje zabieg w obrębie piersi oraz regionalnych węzłów chłonnych. Zabieg operacyjny powinien mieć doszczętny charakter oraz dostarczyć możliwie najwięcej informacji na temat miejscowo-regionalnego stopnia zaawansowania raka piersi. W odniesieniu do piersi leczenie polega na usunięciu części (zabieg oszczędzający) lub całej piersi (amputacja), natomiast w obrębie regionalnych węzłów chłonnych wykonuje się wycięcie całej grupy węzłów chłonnych (limfadenektomia pachowa) bądź usunięcie tylko jednego lub kilku węzłów wartowniczych.

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

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

Ogólne zasady pierwotnego leczenia chirurgicznego raka piersi przedstawiono na rycinie 3.

Leczenie oszczędzające

Leczenie oszczędzające należy zaproponować każdej chorej, u której nie ma do niego przeciwwskazań (tab. 10). Tego typu leczenie obejmuje zabieg oszczędzający pierś, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz pooperacyjną RTH.

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

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

W przypadku zabrodawkowego położenia guza pierwotnego (szczególnie w chorobie Pageta brodawki sutkowej ze współtowarzyszącym rakiem piersi) można wykonać zabieg oszczędzający polegający na stożkowym wycięciu centralnej części piersi, czyli kompleksu otoczka-brodawka oraz tkanki zabrodawkowej.

Inne aspekty oszczędzającego leczenia

Ciąża

Ciąża nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego.

Typ histologiczny

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

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

Występowanie potwierdzonego nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* u kobiet przed menopauzą, a szczególnie u kobiet w wieku 35 lat lub młodszych, uważa się za względne przeciwwskazanie do oszczędzającego leczenia.

Największy wymiar pierwotnego guza przekraczający 3 cm

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

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

Techniczne aspekty zabiegu oszczędzającego pierś

Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętego guza pierwotnego stwierdza się komórki nowotworowe w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany, należy poszerzyć zakres wycięcia lub wykonać amputację piersi. Decyzja o dalszym postępowaniu powinna być

podjęta przez wielodyscyplinarny zespół oraz omówiona z chorą.

U chorych poddawanych zabiegowi oszczędzającemu bardzo pomocne jest oznaczenie metalowymi znacznikami granic łoża po usunięciu guza pierwotnym, co pozwala precyzyjnie zaplanować pooperacyjną RTH.

Amputacja piersi

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

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

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

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

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

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

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

Zabiegi operacyjne w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego jest standardową procedurą diagnostyczną u chorych na raka piersi, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów pachowe węzły chłonne (cecha cN0). Procedura ta pozwala na wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Jeśli w węźle wartowniczym nie stwierdza się przerzutów, można bezpiecznie odstąpić od limfadenektomii pachowej. Stwierdzenie przerzutów w węźle wartowniczym (z wyjątkiem obecności w węźle pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) jest na ogół wskazaniem do limfadenektomii pachowej. U chorych otrzymujących przedoperacyjną CTH biopsję węzła wartowniczego należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia. Ostatnio przeprowadzone badanie kliniczne (ACOSOG Z0011) wskazuje na możliwość odstąpienia od limfadenektomii w przypadku zajęcia przerzutami 1–2 węzłów wartowniczych u chorych z kliniczną cechą N0, poddanych zabiegowi oszczędzającemu i uzupełniającej RTH z pól tangencjalnych obejmujących całą pierś. Decyzję taką można podjąć jedynie w ośrodkach o dużym doświadczeniu w leczeniu raka piersi, na podstawie wspólnej decyzji specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii. Wykonanie limfadenektomii pachowej jest konieczne, jeżeli chirurgowi w trakcie operacji nie udaje się zidentyfikować węzła wartowniczego i pobrać go do badania.

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

Limfadenektomia pachowa

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

Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

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

Rekonstrukcję można wykonać w trybie natychmiastowym lub odroczone.

Pooperacyjna radioterapia

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

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

Tradycyjnie wskazaniem do zastosowania pooperacyjnej RTH była obecność przerzutów w co najmniej 4 węzłach pachowych. Wyniki przeprowadzonej ostatnio metaanalizy wskazują jednak na szczególną korzyść kliniczną u chorych z 1–3 przerzutami w węzłach pachowych, zatem powinny one również otrzymywać RTH. Wskazania do uzupełniającej RTH obejmują także obecność wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych i cech T4. Rola uzupełniającej RTH u chorych z cechą T3N0 jest dyskusyjna — można ją rozważyć u chorych z innymi czynnikami zwiększonego ryzyka.

Napromieniany obszar powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych — także przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej. Wartość RTH węzłów

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

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

Pooperacyjna RTH obejmuje:

- okolicę ściany klatki piersiowej — 50 Gy po 2 Gy dziennie lub 40 Gy w 15 frakcjach przy użyciu elektronów o odpowiedniej energii (zwykle 6–9 MeV) lub fotonów o energii 4–6 MV (technika pól tangencjalnych). Przy planowaniu leczenia należy ograniczyć dawkę RTH, którą otrzymuje serce;
- pola węzłowe — dawka całkowita 50 Gy po 2 Gy dziennie lub 40 Gy w 15 frakcjach przy użyciu fotonów o energii 4–6 MV (w odniesieniu do węzłów zamostkowych konieczne jest planowanie trójwymiarowe; zwykle stosuje się tutaj napromienianie mieszaną wiązką składającą się z fotonów o energii 4–6 MV i elektronów o odpowiedniej energii).

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

Uzupełniające leczenie systemowe

Zasady ogólne

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

Według zaleceń konferencji z St. Gallen z 2013 roku decyzja o zastosowaniu pooperacyjnego leczenia systemowego i jego rodzaju zależy od biologicznego podtypu określonego na podstawie oznaczeń IHC (tab. 8). Szczegóły leczenia dla każdego z podtypów przedstawiono w tabeli 11.

Jeśli w guzie stwierdza się ekspresję receptorów steroidowych, bez cechy HER2+, uzupełniającym lecze-

niem z wyboru jest HTH, a wskazania do dodatkowego zastosowania CTH określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (tab. 12).

Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej HTH i CTH.

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

Ogólne zasady dotyczące pooperacyjnego leczenia systemowego chorych na raka piersi przedstawiono na rycinie 4.

Hormonoterapia

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

Tamoksyfen

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

Inhibitory aromatazy

Leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy — anastrozolem (dobowa dawka 1 mg), letrozolem (dobowa dawka 2,5 mg) — lub steroidowym inhibitorem — eksemestanem (dobowa dawka 25 mg) można stosować wyłącznie u kobiet po naturalnej menopauzie, po kastracji lub w skojarzeniu z farmakologiczną supresją czynności jajników. U chorych do 60. rż., u których me-

Tabela 11. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)

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

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

Tabela 12. Czynniki decydujące o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii (CTH) u chorych ER+ HER2- (wg zaleceń konferencji St. Gallen z 2009 roku)

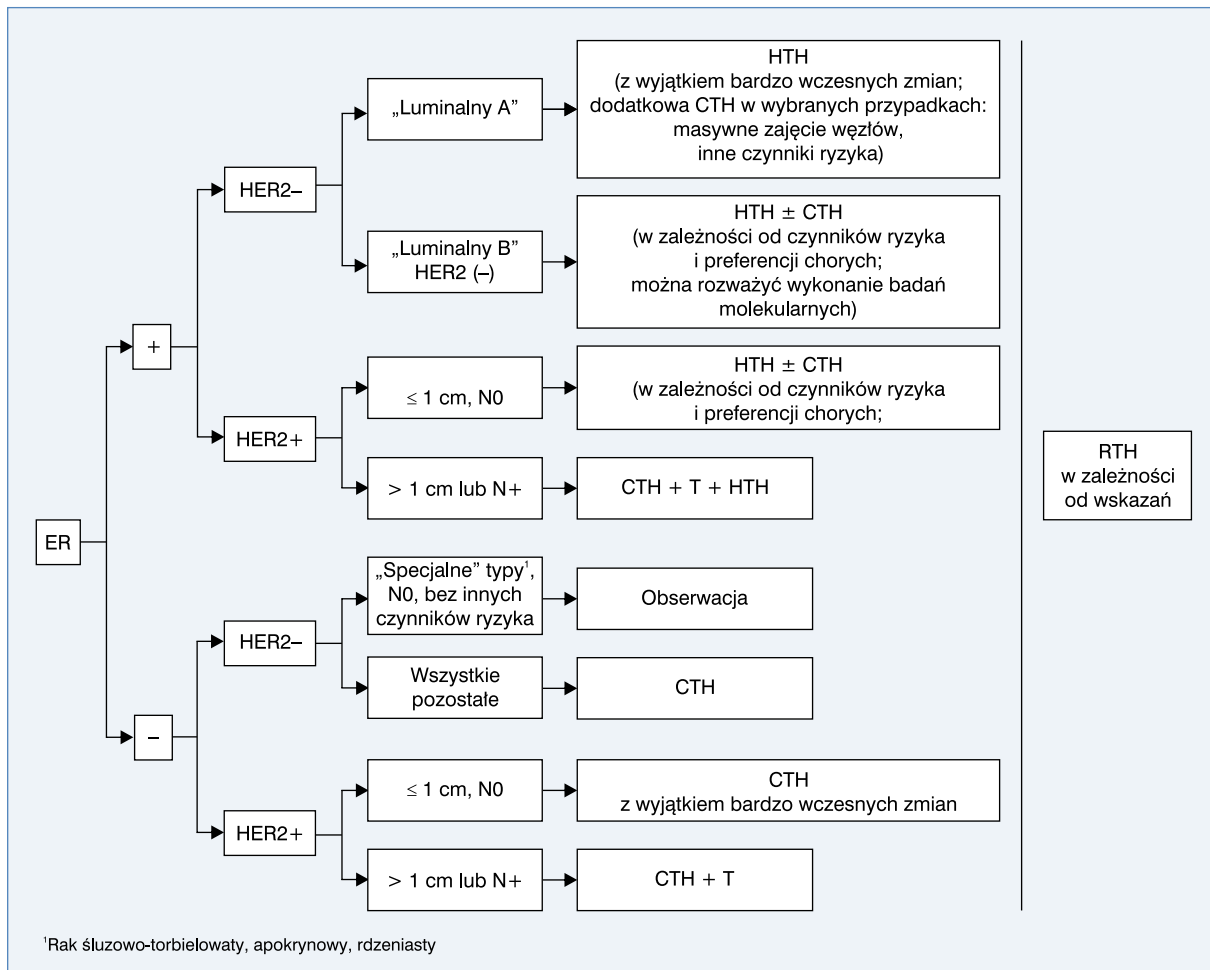
Cechy kliniczno- -patologiczne	Za CTH	Czynniki bez wpływu na wybór	Przeciw CTH
Ekspresja ER/PgR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Prolifercja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	≥ 4 N+	1–3 N+	N-
pT	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie niepożądanych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

nopauza wystąpiła w ciągu ostatniego roku lub w związku z CTH, konieczna jest biochemiczna weryfikacja stanu hormonalnego. Podawanie inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu przez 5 lat, po 2–3 latach lub po 5 latach stosowania tamoksyfenu wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. Ponieważ w przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów aromatazy istnieje podwyższone ryzyko osteoporozy i złamań kości, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić wyjściową gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), a w czasie leczenia wskazane jest uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D₃ oraz regularne (co 1–2 lata) monitorowanie gęstości mineralnej kości.

U chorych po menopauzie można zastosować tamoksyfen, inhibitor aromatazy lub — sekwencyjnie — obie formy leczenia. Inhibitory aromatazy jako jedyne leczenie lub w sekwencji z tamoksyfenem są preferowane u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu (np. przerzuty do pachowych węzłów chłonnych), natomiast w pozostałych grupach obie metody można stosować wymiennie. W wyborze metody leczenia należy także uwzględnić przeciwwskazania do stosowania wymienionych grup leków.

Ablacja lub supresja jajników

Zahamowanie hormonalnej czynności jajników można uzyskać w wyniku kastracji (ablacji) lub farmakologicznej supresji jajników przy użyciu leków z grupy analogów GnRH (*gonadotropin releasing hormone*).



Rycina 4. Zasady pooperacyjnego systemowego leczenia wczesnego raka piersi. HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; T — trastuzumab; RTH — radioterapia

Do nieodwracalnej kastracji (chirurgiczne usunięcie jajników) lub odwracalnej supresji farmakologicznej (stosowanie analogu GnRH; przyjęty czas leczenia: 2 lata) kwalifikują się chore przed menopauzą, z ekspresją ER/PgR. W Polsce w leczeniu raka piersi dostępne są dwa analogi GnRH — goserelina i leuprorelina. Oba leki stosuje się w formie implantów wszczepianych podskórnie w ścianę brzucha — goserelinę co 28 dni w dawce 3,6 mg, a leuprorelinę co 3 miesiące w dawce 11,25 mg (może też być podawana domięśniowo). Toksyczność obejmuje głównie objawy wypadowe i utratę masy kostnej. Nie ma dowodów, że łączenie tamoksyfenu z analogami GnRH lub zastąpienie tamoksyfenu przez analogi GnRH zwiększa skuteczność pooperacyjnej HTH. W niedawno ukończonym badaniu wykazano natomiast, że u chorych leczonych analogiem GnRH zastąpienie tamoksyfenu eksemestanem prowadzi do nieznacznego obniżenia ryzyka nawrotu (należy sprawdzić aktualny stan refundacji eksemestanu w tym wskazaniu w Polsce).

Chemioterapia

Do pooperacyjnej CTH (czas leczenia — 3–6 miesięcy, liczba cykli — 4–8) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka „potrójnie ujemnego” lub z cechą HER2+ (wyjątek stanowi podgrupa o niskim ryzyku nawrotu — tab. 11) oraz część chorych z guzami luminalnymi, tj. wykazującymi ekspresję ER lub PgR, bez cechy HER2+ (w zależności od indywidualnie określonej przewidywanej wrażliwości na HTH i ryzyka nawrotu).

W praktyce klinicznej zwykle stosuje się wielolekowe schematy CTH oparte na antracyklinach, a u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu — schematy zawierające dodatkowo taksoidy (tab. 13). Taksoidy najczęściej stosuje się u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych (zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne czynniki podwyższonego ryzyka — np. cecha HER2+). W przypadku CTH z udziałem antracyklin i taksoidów zalecane jest sekwencyjne stosowanie tych leków. Schematy zawierające taksoidy bez antracyklin (docetaksel + cyklofosfamid, docetaksel + karboplatyna + trastuzumab) mogą być stosowane

Tabela 13. Schematy chemioterapii (CTH) stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi*

AC DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm 21 dni	AC → T DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² m i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m ² i.v. dzień 1. × 4
FAC FU 500 mg/m ² p.o. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	TAC DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF)
FEC FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	TC DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli: 4; rytm co 21 dni
FEC 100 FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm 21 dni	FEC → T FU 500 mg/m ² i.v. dzień 1. EPI 100 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 500 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli: 3; rytm co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m ² i.v. dzień 1. × 3, rytm co 21 dni
A → CMF DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. × 4 co 21 dni, a następnie schemat CMF × 4	CMF CTX 100 mg/m ² p.o. dzień 1.–14. MTX 40 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. FU 600 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8. Liczba cykli 6; rytm 28 dni
AC ¹ → P DOX 60 mg/m ² i.v. dzień 1. CTX 600 mg/m ² m i.v. dzień 1. Liczba cykli 4; rytm co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m ² co tydzień przez 12 tygodni	DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. Karboplatyna AUC6 dzień 1. Schemat stosowany u chorych z dodatnim stanem HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem)
AT DOX 50 mg/m ² i.v. dzień 1. DXL 75 mg/m ² i.v. dzień 1. Liczba cykli 6; rytm co 21 dni	

*Zasady skojarzenia uzupełniającej chemioterapii z trastuzumabem przedstawiono w tekście

¹Schemat AC można także stosować w wersji intensywnej (*dose-dense*) — cykle co 14 dni z czynnikami pobudzającymi kolonizację komórek szpiku. CTX — cyklofosfamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; GCSF — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX — metotreksat; PXL — paklitaksel

jako alternatywa dla leczenia antracyklinami, szczególnie w przypadku przeciwwskazań dla tej grupy leków.

W praktyce klinicznej nie ma zastosowania wysokodawkowana CTH z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych szpiku lub krwi. Zwiększenie intensywności uzupełniającej CTH (tzw. *dose-dense chemotherapy*) poprzez skrócenie przerw pomiędzy cyklami (najczęściej w skojarzeniu z czynnikami pobudzającymi kolonizację komórek szpiku) pozwala uzyskać nieco lepsze wyniki w porównaniu z konwencjonalnymi schematami, zwłaszcza u chorych z cechą ER–, jednak dotychczas nie uzyskało ono jednoznacznej międzynarodowej rekomendacji.

Trastuzumab

Skojarzenie uzupełniającej CTH z trastuzumabem u osób z cechą HER2+ zmniejsza 2-krotnie względne

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

Celowość dodania trastuzumabu do uzupełniającej CTH dotyczy większości chorych z cechą HER2+.

W Polsce (sierpień 2014) lek ten jest refundowany przy średnicy inwazyjnego komponentu guza powyżej 10 mm lub w przypadku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha N1 i N2). Refundacja nie obejmuje chorych z cechą T4 i N3 (stoper III B).

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

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

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

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

Bisfosfoniary

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

Uzupełniające leczenie chorych w ciąży

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

Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku

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

i współwystępujących chorób. Zaleca się podawanie, w miarę możliwości, pełnych należnych dawek chemioterapii.

Indukcyjne (neoadiuwantowe) leczenie systemowe

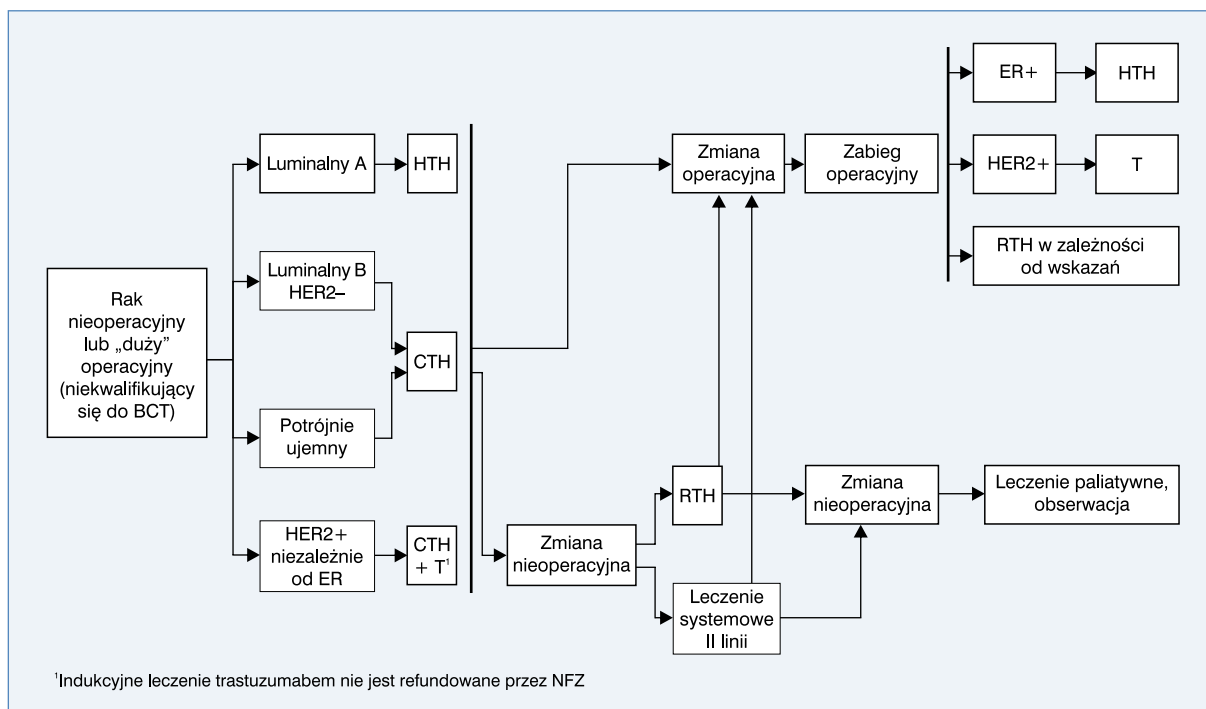
W przypadku dużych „operacyjnych” raków piersi, szczególnie gdy zabieg operacyjny miałby polegać na amputacji piersi, możliwe jest zastosowanie leczenia systemowego przed postępowaniem miejscowym — jako leczenie indukcyjne (neoadiuwantowe). Wykazano, że czas przeżycia chorych nie zależy od sekwencji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

U chorych po menopauzie z silnie dodatnimi receptorami hormonalnymi i niskim stopniem proliferacji nowotworu należy zastosować indukcyjną HTH, przy czym preferowane są inhibitory aromatazy (należy sprawdzić zasady ich refundacji w tym wskazaniu w Polsce). Indukcyjną HTH zwykle stosuje się do uzyskania maksymalnej odpowiedzi, a następnie kontynuuje w okresie pooperacyjnym. Jeśli pod wpływem indukcyjnej HTH nie uzyskuje się odpowiedzi, wskazane jest zastosowanie CTH.

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

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

Hormonalna terapia zastępcza zawierająca estrogeny u chorych po leczeniu raka piersi zwiększa ryzyko nawrotu nowotworu i nie powinna być rutynowo stosowana.



Rycina 5. Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi. HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; T — trastuzumab; RTH — radioterapia; BCT — leczenie oszczędzające piersć

Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stoperń T3N0 i III)

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

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

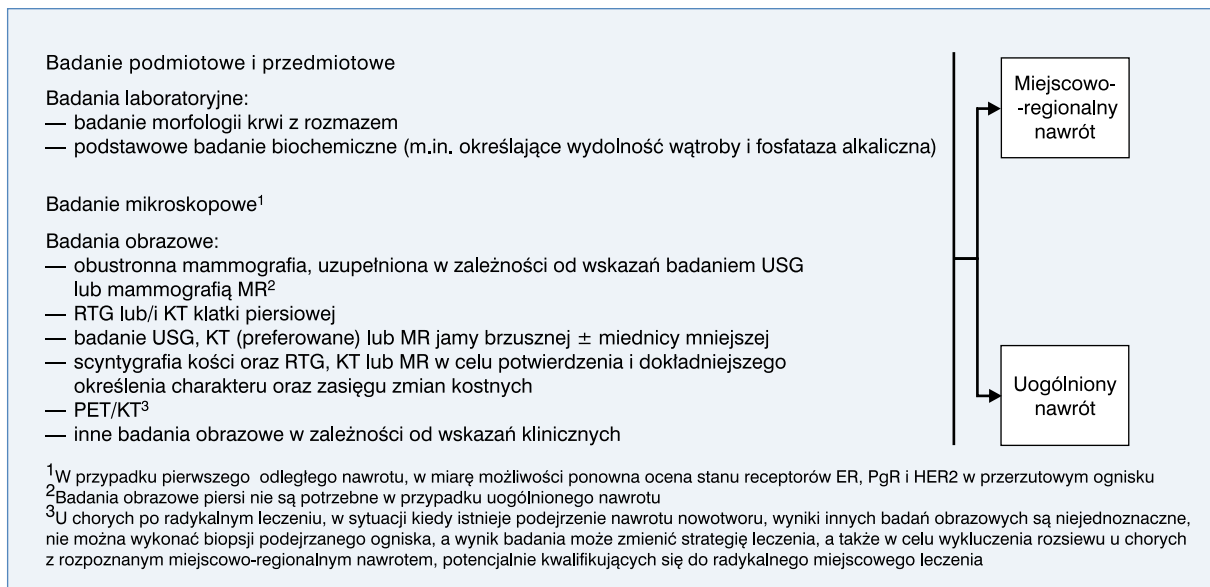
Celowe jest także wykonanie cienkoigłowej biopsji podejrzaných obwodowych węzłów chłonnych.

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

bitory aromatazy — należy sprawdzić ich refundację w tym wskazaniu). Indukcyjna HTH powinna trwać 4–6 miesięcy lub do uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

Wybór metody miejscowej terapii (chirurgii lub radioterapii) w stadium miejscowego zaawansowania zależy od odpowiedzi uzyskanej pod wpływem indukcyjnego leczenia systemowego (ryc. 5). U większości chorych leczenie operacyjne obejmuje amputację piersi, jednak w wyselekcjonowanych przypadkach można rozważyć zabieg oszczędzający. Jeśli pod wpływem systemowego leczenia nie uzyskano regresji nowotworu pozwalającej na bezpieczne przeprowadzenie leczenia operacyjnego, można zastosować RTH, która w części przypadków umożliwia wykonanie późniejszej amputacji.

W indukcyjnej CTH wykorzystuje się schematy używane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów. Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii, ale szansa uzyskania całkowitej remisji patologicznej jest wówczas bardzo mała. Nie należy dzielić CTH na okres przed i po zabiegu operacyjnym — w miarę możliwości pełny cykl CTH należy podać bez niepotrzebnych przerw. U chorych z cechą HER2+ skojarzenie CTH z trastuzumabem zwiększa odsetek odpowiedzi (w tym całkowitych remisji patologicznych) i wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby (należy sprawdzić zasady refundacji w tym wskazaniu).



Rycina 6. Zakres badań diagnostycznych u chorych z nawrotem lub rozsiewem raka piersi. USG — ultrasonografia; MR — magnetyczny rezonans; RTG — rentgenografia; KT — komputerowa tomografia; PET — pozytonowa tomografia emisyjna

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

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

U chorych w stopniu III poddanych leczeniu operacyjnemu należy zawsze zastosować uzupełniającą RTH z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej. Decyzja o objęciu okolicy pachowej zależy od ryzyka nawrotu (określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu sprzed leczenia indukcyjnego i wyniku badania histopatologicznego).

Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów

Zakres badań w momencie rozpoznania nawrotu raka piersi przedstawiono na rycinie 6.

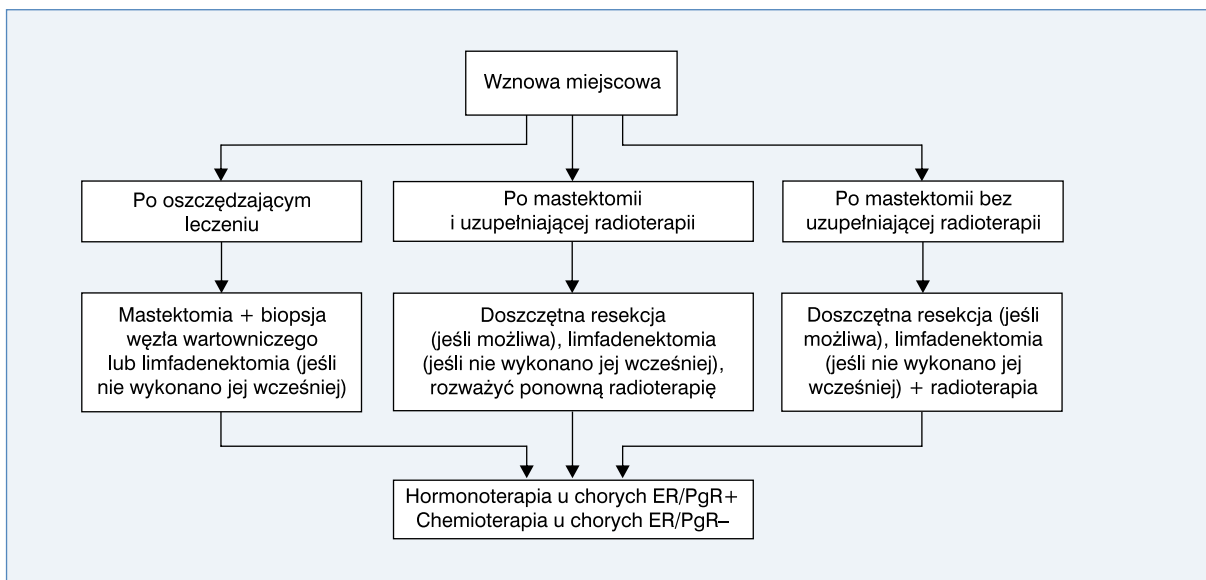
Leczenie chorych, u których stwierdza się wyłącznie nawrót miejscowy lub w okolicznych węzłach chłonnych (nawrót regionalny), zależy od rodzaju i czasu od zakończenia pierwotnie stosowanego leczenia, biologicznych cech

nowotworu, objętości i lokalizacji nawrotu. W przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć leczenie z zamiarem uzyskania wyleczenia (ryc. 7, 8).

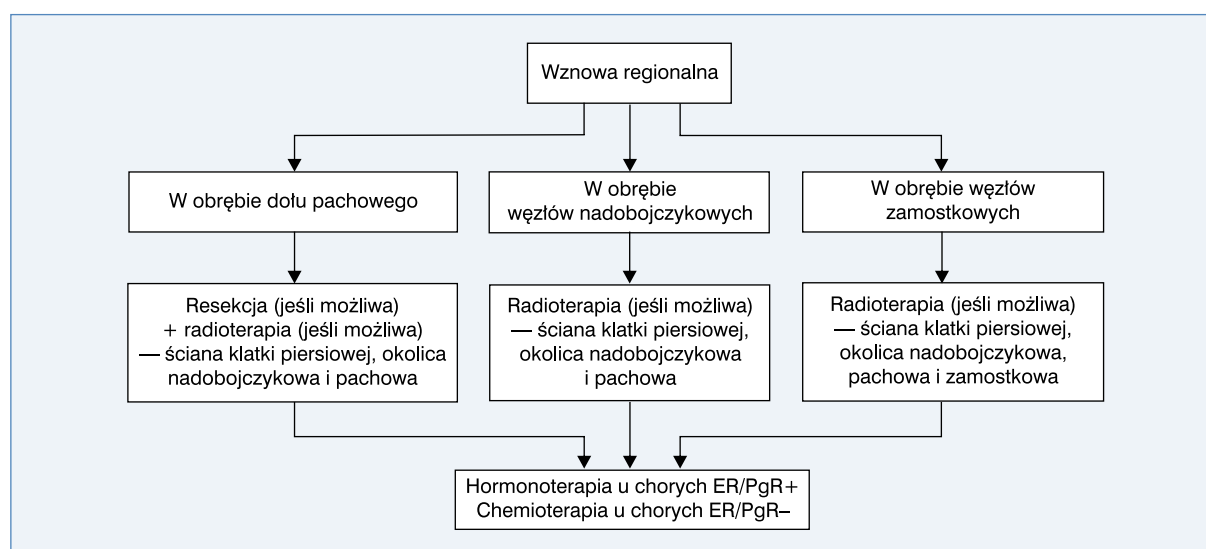
U chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym postępowaniem z wyboru są amputacja piersi i limfadenektomia pachowa, jeżeli nie została wykonana wcześniej.

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

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



Rycina 7. Strategia leczenia chorych z miejscowym nawrotem



Rycina 8. Strategia leczenia chorych z regionalnym nawrotem

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

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

Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

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

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
- obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
- ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym;
- czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu;
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych;

- rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana);
- wiek i stan menopauzalny;
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
- stan ogólnej sprawności;
- preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne;
- uwarunkowania farmakoekonomiczne i możliwości finansowania.

Ogólne zasady pierwszorazowego leczenia uogólnionego raka piersi przedstawiono na rycinie 9. Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. U chorych z cechą ER/PgR+ należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie HTH. Chemioterapię należy zastosować u chorych:

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

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

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

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

Hormonoterapia

Rodzaj HTH zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej (według przedstawionych poniżej zasad). W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z sekwencyjnego leczenia (ryc. 10). Zastosowanie HTH

II i III linii jest jednak uzasadnione wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia. Łączenie kilku metod HTH jest niecelowe, z wyjątkiem skojarzenia tamoksyfenu i kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), które u chorych przed menopauzą jest skuteczniejsze niż monoterapia.

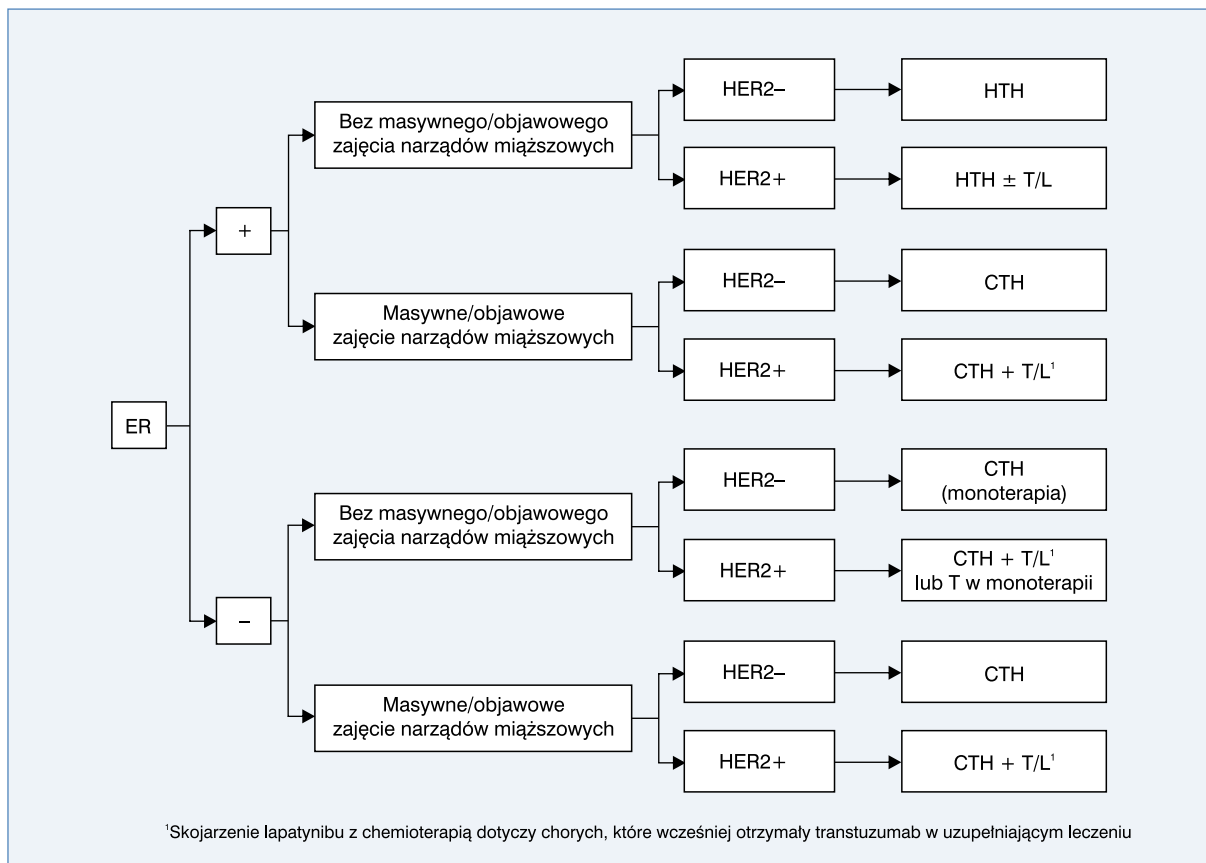
W leczeniu I linii chorych przed menopauzą stosuje się skojarzenie tamoksyfenu z kastracją lub analogiem GnRH. U chorych po menopauzie w leczeniu I linii stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. W leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol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

Zastosowanie inhibitora aromatazy w I linii leczenia jest wskazane u chorych po menopauzie z nawrotem nowotworu w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia tamoksyfenem oraz u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania tamoksyfenu (żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, przerost błony śluzowej macicy). Nie ma jednoznacznych danych na temat optymalnego leczenia chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W takich sytuacjach można jednak rozważyć podanie tamoksyfenu lub eksemestanu. Połączenie eksemestanu z ewerolimusem (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR) wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji nowotworu w porównaniu z wyłączną hormonoterapią (bez znamiennej zmiany na całkowity czas przeżycia). Leczenie to może być rozważane u chorych z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormonoterapii tą grupą leków (należy upewnić się co do aktualnych zasad refundacji leku).

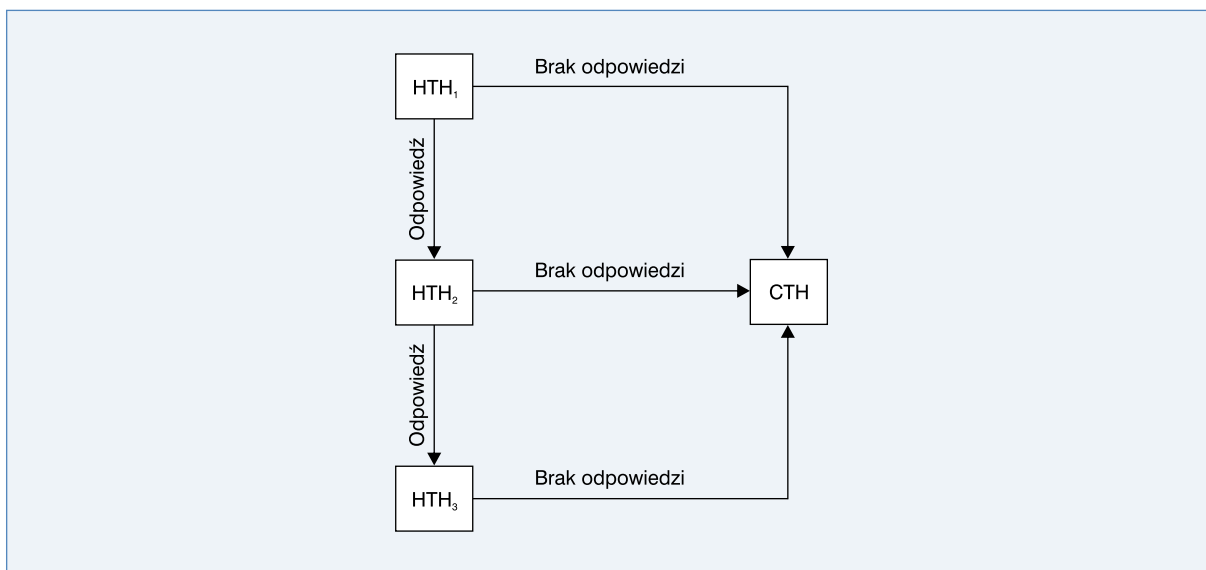
W tabeli 14 zestawiono leki hormonalne, ich dobowe dawkowanie oraz rytm i drogę podawania.

Chemioterapia

Nie można wskazać optymalnego schematu CTH u chorych na zaawansowanego raka piersi. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH powinna być uzależniona od indywidualnej sytuacji klinicznej. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji ze względu na masę przerzutów lub gwałtowną progresję, celowe jest zastosowanie wielolekowej CTH. Zastosowanie kolejnych linii CTH (najczęściej kapecytabiny lub winorelbiny) u chorych z progresją jest celowe, jeśli pod wpływem poprzedniego leczenia uzyskano korzyść



Rycina 9. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi. L — lapatynib; HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; T — trastuzumab



Rycina 10. Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi. HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; HTH₁ — I linia hormonoterapii; HTH₂ — II linia hormonoterapii; HTH₃ — III linia hormonoterapii

Tabela 14. Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi

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

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

kliniczną. Wybór schematu leczenia (wielo- lub jednolekowa CTH) powinien się opierać na ocenie stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także rodzaju wcześniej stosowanej CTH (leczenie uzupełniające, paliatywne leczenie I linii).

Schematy CTH (wielo- lub jednolekowej) stosowane w uogólnionym raku piersi przedstawiono w tabeli 15.

Leczenie anty-HER2

Trastuzumab

Chore na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ odnoszą korzyści z leczenia trastuzumabem w monoterapii, w skojarzeniu ze schematami CTH niezawierającymi antracyklin oraz z HTH. Leczenie z udziałem trastuzumabu należy rozpocząć we wczesnym etapie uogólnienia raka piersi. W Polsce leczenie trastuzumabem refundowane jest jednak wyłącznie do czasu wystąpienia progresji. W trakcie leczenia trastuzumabem obowiązuje ściśle monitorowanie czynności serca. Czas trwania CTH w skojarzeniu z trastuzumabem zależy od uzyskanej odpowiedzi i tolerancji leczenia — na ogół wynosi on 4–6 miesięcy; następnie można kontynuować podawanie trastuzumabu w monoterapii.

Lapatynib

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

Połączenie trastuzumabu z lapatynibem u chorych z progresją podczas leczenia z udziałem trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji i całkowity czas

przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji tego schematu w Polsce).

Pertuzumab

Pertuzumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw HER2, hamujące dimeryzację receptorów) dodany do chemioterapii I linii złożonej z docetakselu i trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby i czas całkowitego przeżycia. Lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej (należy sprawdzić aktualne zasady jego refundacji w Polsce). Pertuzumab podaje się dożylnie co 3 tygodnie w dawce 420 mg, z pierwszorazową dawką wysycającą 840 mg.

Trastuzumab-emtansyna

Trastuzumab-emtansyna (T-DM1) jest pierwszym preparatem w kategorii koniugatów leków cytotoksycznych i przeciwciał monoklonalnych. U chorych z progresją po leczeniu taksoidami i trastuzumabem leczenie T-DM1 wydłuża czas do progresji i całkowity czas przeżycia, przy niższej toksyczności w porównaniu ze stosowaniem skojarzenia kapecytabiny i lapatynibu. Lek podawany jest dożylnie w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie. Lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej (należy sprawdzić aktualne zasady jego refundacji w Polsce).

Bisfosfoniary

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

Tabela 15. Schematy chemioterapii (CTH) stosowane w zaawansowanym raku piersi

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

*Schematy stosowane głównie w II i kolejnych liniach leczenia; **obecnie paklitaksel stosuje się często w mniejszych, cotygodniowych dawkach; ***należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leku w Polsce; CTX — cyklofosamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; GCFS — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; MTX — metotretsat; PXL — paklitaksel; VRB — winorelbina; CBDCA — karboplatyna; GEM — gemcytabina

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

Denozumab

Monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw ligandowi receptora RANK zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zole-

dronianem, ale bez istotnych różnic pod względem czasu przeżycia. Podczas stosowania denozumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. Z tego powodu denozumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (niewydolność nerek). Denozumab należy kojarzyć z preparatami wapnia i witaminą D. Dawkowanie: 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej.

Rola miejscowych metod

Miejscowe metody leczenia odgrywają także dużą rolę w uogólnionym raku piersi. U chorych z 1–3 prze-

Tabela 16. Zalecenia dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi

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

¹W przedinwazyjnym raku badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy; ²MR do rozważenia u chorych nosicielek mutacji w genach *BRCA*; ³u chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG-TV oraz biopsji endometrium; ⁴dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników — patrz leczenie wspomagające

BCT — leczenie z zachowaniem piersi; USG-TV — USG przezpochwowa; BMI — wskaźnik masy ciała; MMG — mammografia

rzutami w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i brakiem pozamózgowych ognisk nowotworu, leczeniem z wyboru jest chirurgiczna resekcja zmian lub stereotaktyczna RTH. Paliatywna RTH jest postępowaniem z wyboru w przypadku nieoperacyjnych wznów miejscowych i regionalnych, bolesnych przerzutów do kości (w mnogich bolesnych przerzutach zaleca się leczenie radioizotopami), zagrażających złamaniem przerzutów w podporowych odcinkach układu kostnego, mnogich przerzutów do OUN (RTH obejmuje wówczas cały mózg) oraz zespołów uciskowych o różnych lokalizacjach. Stereotaktyczną RTH, poza napromienianiem pojedynczych przerzutów w mózgu, stosuje się w wybranych przypadkach ograniczonych przerzutów w płucach, wątrobie i kościach. Chirurgiczne leczenie o charakterze paliatywnym obejmuje zabiegi łagodzące, na przykład wycięcie wrzodziejących zmian, a także zespolenie patologicznych złamań kości, wytworzenie przetoki przewodu pokarmowego w przypadku jego niedrożności czy też torakoskopową pleurodezę w wysięku do jamy opłucnej. W ostatnich latach rozwinęły się też różne małoinwazyjne metody miejscowego leczenia, takie jak termoablacja falami radiowymi, krioterapia, HIFU (*high-intensity focused ultrasound*), które mogą być wykorzystywane w miejscowym leczeniu ognisk przerzutowych.

Retrospektywne badania wskazują również na korzystny efekt usunięcia pierwotnego ogniska nowotworu u chorych na wyjściowo uogólnionego raka piersi, ale nie ma

dowodów z prospektywnych badań z randomizacją, jednoznacznie potwierdzających wartość takiego postępowania.

Rehabilitacja

Rehabilitacja psychofizyczna stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi.

Obserwacja po leczeniu

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

Zasady obowiązujące w obserwacji chorych po leczeniu przedinwazyjnego raka przewodowego oraz raka inwazyjnego w stopniu I–III przedstawiono w tabeli 16.

Zalecane piśmiennictwo

- Albain K.S., Barlow W.E., Ravdin P.M. i wsp. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–2063.
- Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. i wsp. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 55–65.
- Antoniou A., Hardy R., Walker L. i wsp. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 425–431.
- Asselin-Labat M.L., Vaillant F., Sheridan J.M. i wsp. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010; 465: 798–802.
- Atchley D., Albarracín C., Lopez A. i wsp. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4282–4288.
- Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529.
- Baselga J., Cortés J., Kim S.B. i wsp. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 109–119.
- Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. i wsp. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1771–1785.
- Bijker N., Meijnen P., Peterse J.L. i wsp. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 — a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3381–3387.
- Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. i wsp. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2585–2592.
- Blamey R.W., Cataliotti L. EUSOMA accreditation of breast units. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1331–1337.
- Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. i wsp. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000279.
- Boyer B., Baileygierb C., Granata O. i wsp. CAD in questions/answers. Review of the literature. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69: 24–33.
- Bulte C.S., van der Heiden-van der Loo M., Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 25–31.
- Buonomo O., Orsaria P., Contino G. i wsp. Pathological classification of DCIS and planning of therapeutic management. *Anticancer Res.* 2009; 29: 1499–1506.
- Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. i wsp. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3676–3685.
- Cardoso F., Bedard P.L., Winer E. i wsp. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination versus sequential single agent chemotherapy. *JNCI* 2009; 101: 1174–1181.
- Cardoso F., Costa A., Norton L. i wsp. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242–252.
- Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. i wsp. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 736–750.
- Churgin S., Isakov R., Yetman R. Reconstruction options following breast conservation therapy. *Cleve. Clin. J. Med.* 2008; 75 (supl. 1): S24–S29.
- Coleman R., Cameron D., Dodwell D. i wsp. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 997–1006.
- Contreras A., Sattar H. Lobular neoplasia of the breast: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1116–1120.
- Cutuli B., Lemanski C., Fourquet A. i wsp. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 1048–1054.
- Daly M.B., Axilbund J.E., Buys S. i wsp. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: 562–594.
- Davies C., Pan H., Godwin J. i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
- De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E. i wsp. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4741–4748.
- De Laurentiis M., Cancellò G., D'Agostino D. i wsp. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 44–53.
- Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. i wsp. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5158–5165.
- D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. i wsp. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; Philadelphia 2013.
- Doyle B., Al-Mudhaffer M., Kennedy M.M. i wsp. Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: is it justified? *J. Clin. Pathol.* 2009; 62: 534–538.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010; 2010: 162–177.
- Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1601–1602.
- Fisher B., Anderson S., Bryant J. i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1233–1241.
- Gail M.H. Personalized estimates of breast cancer risk in clinical practice and public health. *Stat. Med.* 2011; 30: 1090–1104.
- Gentilini O., Botteri E., Rotmensz N. i wsp. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 113: 577–583.
- Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–384.
- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
- Gnant M., Mlineritsch B., Schippinger W. i wsp. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 679–691.

46. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.
47. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. i wsp. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2206–2223.
48. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. i wsp. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1736–1747.
49. Goodwin A., Parker S., Ghersi D. i wsp. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11: CD000563.
50. Gray R.G., Rea D., Handley K. i wsp. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 5.
51. Gulati A., Domchek S. The clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 10: 47–53.
52. Halyard M.Y., Pisansky T.M., Dueck A.C. i wsp. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2638–2644.
53. Hammond M.E., Hayes D.F., Dowsett M. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2784–2795.
54. Harris L., Fritsche H., Mennel R. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5287–5312.
55. Hawro R., Matkowski R. Rehabilitacja po leczeniu raka piersi. W: Woźniowski M., Kornafel J. (red.). Rehabilitacja w onkologii. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010; 181–197.
56. Helvie M.A. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol. Clin. North. Am.* 2010; 48: 917–929.
57. Hershman D.L., Buono D., Jacobson J.S. i wsp. Surgeon characteristics and use of breast conservation surgery in women with early stage breast cancer. *Ann. Surg.* 2009; 249: 828–833.
58. Holmberg L., Iversen O.E., Rudenstam C.M. i wsp. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 475–482.
59. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. i wsp. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1168–1176.
60. Iacconi Ch. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76: 386–390.
61. Iwamoto T., Bianchini G., Booser D. i wsp. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 264–272.
62. Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2009.
63. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300.
64. Jeziorski A., Piekarski J., Towpik E. i wsp. Rak piersi. W: Jeziorski A., Szawłowski A.W., Towpik E. (red.). Chirurgia onkologiczna. PZWL, Warszawa 2009.
65. Jeziorski A., Piekarski J. (red.). Węzeł chłonny wartowniczy w chorobach nowotworowych. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 2010.
66. Johnston S., Pippen J. Jr, Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.
67. Jones S., Holmes F.A., O’Shaughnessy J. i wsp. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1177–1183.
68. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5529–5537.
69. Khatcheressian J.L., Wolff A.C., Smith T.J. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5091–5097.
70. Knauer M., Mook S., Rutgers E.J. i wsp. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 655–661.
71. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. i wsp. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 927–933.
72. Krzakowski M., Rutkowski P., Jassem J. i wsp. Zalecenia w zakresie zastosowania badań pozytonowej emisyjnej tomografii w onkologii. *Nowotwory J. Oncol.* 2011; 61: 57–69.
73. Kurtz J. for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 1961–1974.
74. Lavayssière R., Cabée A.E., Filmont J.E. Positron emission tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69: 50–58.
75. Lazar A.A., Cole B.F., Bonetti M. i wsp. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4539–4544.
76. Levy-Lahad E., Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 11–15.
77. Liebens F., Cardinael A.S., Schillings A.P. i wsp. Current management of lobular in situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008; 91: 166–170.
78. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. i wsp. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1275–1281.
79. Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. i wsp. Breast cancer during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
80. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. i wsp. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7703–7720.
81. Morrow M., Waters J., Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis and treatment. *Lancet* 2011; 378: 1804–1811.
82. Murphy C., Lee J., Drohan B. i wsp. The American Cancer Society guidelines for breast screening with magnetic resonance imaging: an argument for genetic testing. *Cancer* 2008; 113: 3116–3120.
83. Muss H.B., Berry D.A., Cirincione C.T. i wsp. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2055–2065.
84. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. i wsp. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2373–2378.
85. Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 233–247.
86. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 949–955.
87. Overgaard M., Jensen M.B., Overgaard J. i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641–1648.
88. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. i wsp. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 107–118.
89. Paik S., Shak S., Tang G. i wsp. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2817–2826.
90. Paik S., Tang G., Shak S. i wsp. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3726–3734.
91. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C.U. i wsp. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1160–1167.
92. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. i wsp. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.
93. Pery N., Broeders M., de Wolf C. i wsp. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Wyd. 4. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luksemburg 2006.
94. Petrelli F., Coinu A., Borgonovo K. i wsp. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers:

- a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 144: 223–232.
95. Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E. i wsp. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 399–405.
 96. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
 97. Pijpe A., Andrieu N., Easton D.F. i wsp. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GEN-RAD-RISK). *Br. Med. J.* 2012; 345: e5660.
 98. Prat A., Cheang M.C., Martin M. i wsp. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 203–209.
 99. Ragaz J., Olivetto I.A., Spinelli J.J. i wsp. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 116–126.
 100. Ravdin P.M., Siminoff L.A., Davis G.J. i wsp. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 980–991.
 101. Rebbeck T., Kauff N., Domchek S. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 80–87.
 102. Recht A., Edge S.B., Solin L.J. i wsp. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1539–1569.
 103. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
 104. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B. i wsp. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
 105. Schwartz G.F., Lagios M.D., Carter D. i wsp. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798–1802.
 106. Sideras K., Ingle J.N., Ames M.M. i wsp. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2768–2776.
 107. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A. i wsp. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 987–1001.
 108. Sobin L.H., Gospodarowicz M., Wittenkind C. (red.). TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 143–151.
 109. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. i wsp. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 10869–10874.
 110. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 790–800.
 111. Spillane A.J., Brennan M.E. Minimal access breast surgery: a single breast incision for breast conservation surgery and sentinel lymph node biopsy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 380–386.
 112. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. i wsp. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5132–5139.
 113. Tang G., Shak S., Paik S. i wsp. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 127: 133–142.
 114. Tchórzewska H. Rehabilitacja w leczeniu raka piersi. W: Pawlicki M. (red.). Rak piersi — nowe nadzieje i możliwości leczenia. Wyd. 2. Alfa Medica-Press, Bielsko-Biała 2011; 99–120.
 115. Vaidya J.S., Joseph D.J., Tobias J.S. i wsp. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TAR-GIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
 116. van de Vijver M.J., He Y.D., van't Veer L.J. i wsp. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1999–2009.
 117. van't Veer L.J., Dai H., van de Vijver M.J. i wsp. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–536.
 118. Verma S., Miles D., Gianni L. i wsp. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1783–1791.
 119. 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.
 120. Veronesi U., Galimberti V., Paganelli G. i wsp. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1381–1388.
 121. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. i wsp. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 546–553.
 122. Wang Y., Klijn J.G., Zhang Y. i wsp. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 671–679.
 123. Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N. i wsp. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 412–421.
 124. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 513–520.
 125. WHO classification of tumours of the breast (4. wydanie) IARC, Lyon 2012.
 126. Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. i wsp. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008; 10: R65.
 127. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2011.
 128. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 118–145.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew I. Nowecki

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

Postępy w terapii raka piersi — pierwsza połowa 2015 roku

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. B: 53–55

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 r. w Polsce na raka piersi zachorowało 16 997 kobiet i 143 mężczyzn. W tym roku zmarły z powodu tego nowotworu 5574 kobiety i 77 mężczyzn [1]. Rak piersi to nowotwór, który zajmuje pierwsze miejsce pod względem zachorowań u kobiet (23% ogółu zachorowań na nowotwory) i niestety stanowi drugą (po raku płuca) przyczynę zgonu kobiet w Polsce (13% ogółu zgonów z powodu chorób nowotworowych), dlatego tak niezwykle ważne jest aktualizowanie wiedzy i przekładanie jej na codzienną praktykę onkologiczną.

W ostatnich latach leczenie miejscowo-regionalne chorych na raka piersi cechuje tendencja do zmniejszania rozległości wykonywanych operacji i większego wykorzystywania radioterapii w leczeniu adjuwantowym. Leczenie systemowe nabiera natomiast coraz bardziej indywidualnego charakteru, w zależności od czynników wynikających z cech biologicznych raka. Podczas tegorocznej 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference — bardzo istotnej konferencji dla europejskiego środowiska onkologów — w niezwykle ciekawych merytorycznych wystąpieniach plenarnych krytycznie oceniono aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia wczesnego raka piersi. Zgodnie z wieloletnią tradycją tej konferencji podsumowaniem obrad jest Panel Ekspertów przygotowujący europejskie zalecenia [2]. Niestety, jak się okazało, nie był dobrze przygotowany pod względem organizacyjnym (system prowadzenia obrad i głosowanie). Kolejnym bodźcem do wprowadzania zmian w leczeniu zaawansowanego raka piersi będzie prawdopodobnie konferencja *Advanced Breast Cancer Second International Consensus*

Conference (ABC2), która odbędzie się w listopadzie 2015 roku w Lizbonie.

Poniżej przedstawiono kilka kwestii związanych z problemami leczenia miejscowo-regionalnego i systemowego, które w pierwszej połowie bieżącego roku stanowią pole do dyskusji i podjęcia decyzji dotyczących terapii nowotworów piersi.

Leczenie miejscowe i regionalne

Ważne, że osiągnięto wreszcie porozumienie dotyczące definicji radykalności chirurgicznego wycięcia zmiany pierwotnej (guza nowotworowego). Przyjmuje się, że minimalny radykalny margines wycięcia raka piersi wynosi *no ink on invasive tumor or DCIS* — innymi słowy spełnia klasyczną definicję radykalności leczenia chirurgicznego R0. Odnosi się to do każdej sytuacji klinicznej, także do leczenia neoadjuwantowego (NEC, *neoadjuvant treatment*). Jeśli po NEC dochodzi do zmniejszenia zmiany nowotworowej, nie ma konieczności wycięcia pierwotnego obszaru zajmowanego przez nowotwór [2, 3]. U chorych na raka piersi zaleca się wykonywanie operacji oszczędzających (BCS, *breast conserving surgery*). Służą temu nie tylko chirurgiczne techniki onkoplastyczne, ale także zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii. Dlatego przed podjęciem decyzji dotyczącej ustalenia planu leczenia, nieodzowne jest poznanie charakterystyki nowotworu (pełna ocena histopatologiczna). Informację taką można uzyskać tylko poprzez wykonanie biopsji gruboigłowej nowotworu piersi. Podkreśla się dużą skuteczność NEC,

szczególnie w podtypach trójnegatywnych i HER2+ raka piersi. W tych agresywnych podtypach nowotworu można uzyskać całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR, *pathologic complete response*) u ponad połowy leczonych chorych. Taka reakcja na chemioterapię wiąże się z poprawą przeżyć w tych grupach chorych. Standardem NEC jest zastosowanie trastuzumabu (w HER2+) w neoadjuwancie oraz podanie całego leczenia chemicznego przed operacją radykalną. W przypadku raków piersi wieloogniskowych i wielo-środkowych możliwe jest leczenie oszczędzające, pod warunkiem radykalnego wycięcia zmian pierwotnych i zastosowania adjuwantowej radioterapii na obszar gruczołu piersiowego.

W świetle wyników badania *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG Z0011) coraz powszechniejsze stało się rezygnowanie z wykonania limfadenektomii pachowej (ALN, *axillary lymph node*) u chorych po radykalnej operacji oszczędzającej w raku piersi o wielkości T1–2, z obecnością makroprzerzutów do maksymalnie 2 węzłów wartowniczych, i u chorych poddanych klasycznej radioterapii z dwóch pól tangencjalnych oraz leczeniu systemowemu zgodnie ze wskazaniami [2, 4]. U chorych po mastektomii i dodatniej biopsji węzłów wartowniczych (SNB, *sentinel nodes biopsy*) dotychczas zalecano wykonanie ALN, gdyż nie analizowano w tym badaniu tej grupy pacjentów.

Jednak na podstawie zakończonego niedawno badania AMAROS, w którym nie wykazano istotnej wyższości wykonywania limfadenektomii w stosunku do radioterapii splotu zawierającego zmienione przerzutowo węzły wartownicze, niemalże połowa ekspertów *14th St. Gallen International Breast Cancer Conference* (2015) wypowiedziała się za zasadnością rezygnacji z limfadenektomii na rzecz radioterapii. Warto nadmienić, że w badaniu AMAROS w grupie poddanej radioterapii tylko 18% (121 chorych) stanowili chorzy po mastektomii i dodatniej biopsji węzła wartowniczego [2, 5]. Wydaje się, że obecnie jest to grupa chorych wymagająca szczegółowych badań i obserwacji klinicznych.

Kolejnym poruszonym problemem klinicznym jest: czas, zasadność i korzyść z wykonywania SNB u chorych kwalifikowanych do NEC. Zgodnie z *Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.* (aktualizowanymi 03.01.2014 r.) wykonanie SNB rekomendowane jest przed NEC. Z prac retrospektywnych i wyników badania SENTINA wynika, że możliwość identyfikacji węzła wartowniczego w przypadku cN0 wynosi > 99% i jest niezwykle wiarygodnym badaniem diagnostycznym [6]. Niewiarygodna jest natomiast ponowna ocena węzła wartowniczego po NEC (tzw. ramię B badania SENTINA) w przypadku N+ przed NEC. Obecnie toczy się dyskusja nad wiarygodnością wykonania SNB po NEC w przypadku

odpowiedzi na leczenie i zmiany stanu węzłów chłonnych z cN1 na cN0.

W przeprowadzonych prospektywnych badaniach dotyczących biopsji węzłów wartowniczych po NEC: ACOSOG Z1071, SENTINA, FN SNAC wykazano wysoki wynik biopsji fałszywie ujemnych (FNR, *false negative rate*) poddający w wątpliwość zasadność wykonywania SNB [7]. W przypadku identyfikacji jednego węzła wartowniczego FNR wahał się od 18,2% do 31,5%, dwóch węzłów wartowniczych — 4,9–12,6%, a trzech i więcej 4,9–9,1%. Zastosowanie w biopsji barwnika i izotopu zwiększało skuteczność identyfikacji węzłów wartowniczych i zmniejszało odsetek FNR [7]. Natomiast każda chora ze stwierdzonym w SNB przerzutem lub klinicznie zmienionym węzłem chłonny po NEC ma wskazania do ALN. Dodatkowy problem w postępowaniu terapeutycznym w takiej grupie chorych stanowi kwalifikacja do radioterapii adjuwantowej. Nie ma wypracowanych standardów dotyczących kwalifikacji i obszaru wykonywania radioterapii. Aktualnie trwają prospektywne badania mające rozwiązać ten problem [8].

W przypadku radioterapii stosowanej po leczeniu oszczędzającym, przy obecności cechy pN0, zaleca się tylko radioterapię na obszar gruczołu piersiowego [2]. Wyniki badania START, a szczególnie ramienia START-B skłaniają do preferowania radioterapii hipofrakcjonowanej [9]. Po wykonanej mastektomii radioterapia (wg zaleceń St. Gallen 2015) powinna być wykonana u chorych mających nowotwór o wielkości co najmniej 5 cm, z przerzutem do węzła wartowniczego i niewykonaną ALN oraz w przypadku 1–3 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych i niekorzystnym wynikiem histopatologii zmiany pierwotnej.

W przypadku wykonywania jednoczesowej rekonstrukcji piersi zaleca się, aby pole radioterapii obejmowało rekonstruowaną pierś i pola węzłowe.

W opisie badania patologicznego podkreśla się rolę oceny wskaźnika proliferacji Ki-67 — i to zarówno w różnicowaniu raków o typie luminalnym (A v. B), jak i w ocenie odpowiedzi na NEC [2, 10].

Leczenie systemowe

Jak wspomniano wcześniej, leczenie systemowe raka piersi nabiera coraz bardziej indywidualnego charakteru w zależności od czynników wynikających z cech biologicznych raka. Rok 2015 nie był pod tym względem wyjątkiem. Podczas *14th St. Gallen International Breast Cancer Conference* sformułowano rekomendacje dotyczące systemowej terapii okołoperacyjnej raka piersi, ale, co warto podkreślić, nie uległy one drastycznym zmianom w porównaniu z rekomendacjami z roku 2013 [2].

Zdaniem większości ekspertów obecnych na konferencji można rozważyć zastosowanie schematów chemioterapii o większej częstości dawkowania (*dose dense*) w przypadku chorych, u których stwierdzono złe czynniki rokownicze (szczególnie przerzuty do węzłów chłonnych pachowych).

W leczeniu chorych na trójnegatywne raki piersi rekomenduje się schematy leczenia zawierające antracykliny i taksany, i to zarówno w leczeniu neoadjuwantowym, jak i pooperacyjnym. Podobne zalecenia dotyczą chorych ze stwierdzoną mutacją *BRCA*.

U chorych na raka piersi, u których stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora HER2, zaleca się wykorzystanie w leczeniu uzupełniającym chemioterapii zawierającej antracykliny i taksany podawane sekwencyjnie. Rekomenduje się także rozpoczęcie leczenia trastuzumabem wraz z rozpoczęciem etapu leczenia taksanami.

Według opinii ekspertów 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference w terapii neoadjuwantowej chorych na raka piersi w II stopniu zaawansowania, z nadmierną ekspresją receptora HER2 akceptowalną opcją leczenia jest podawanie trastuzumabu, pertuzumabu i taksanów.

Nadal bardzo duże emocje wzbudza leczenie cytostatykami chorych na raki piersi o typie luminalnym. W przypadku raków luminalnych o podtypie B zaleca się stosowanie antracyklin i taksanów, o ile chora na podstawie analizy czynników ryzyka nawrotu, w tym również prognostycznych wskaźników ekspresji genów (badania Oncotype DX, MammaPrint, PAM-50 ROR score, EndoPredict), kwalifikuje się do leczenia chemioterapią.

Chemioterapia stanowi mało skuteczną metodę leczenia chorych na raka piersi o podtypie luminalnym A. Rekomendowane jest rozważenie zastosowania leczenia cytostatykami tylko w przypadkach chorych mających złe czynniki rokownicze (np. w przypadku przerzutów do ≥ 4 węzłów chłonnych), ale nawet wtedy należy rozważyć leczenie niezawierające taksanów.

Pomimo wieloletniego doświadczenia w stosowaniu uzupełniającego leczenia endokrynnego chorych na raki piersi sformułowanie jednoznacznych rekomendacji wzbudza nadal kontrowersje.

Tamoksyfen (jeśli nie ma jednoznacznych przeciwwskazań) pozostaje podstawowym i zalecanym lekiem do leczenia chorych pomenopauzalnych. Sugeruje się wydłużanie czasu trwania leczenia endokrynnego do 10 lat w przypadku chorych z cechą pN+. Rekomendowano w tym wypadku zastosowanie sekwencyjnie po tamoksyfenie inhibitorów aromatazy (AI, *aromatase inhibitors*), chociaż poprawną opcją jest także kontynuacja leczenia tamoksyfemem. W przypadku gdy po 2–3 latach terapii tamoksyfemem zmieniono leczenie na AI, zaleca się kontynuację kuracji AI przez 5 lat.

W przypadku rozpoczęcia terapii endokrynej od AI, nadal istnieją różnice zdań dotyczące czasu jej stosowania. Przyjmuje się, że optymalny okres terapii wynosi 5 lat stosowania AI, chociaż nie są osamotnione opinie o wydłużeniu terapii AI o 2–3 lata lub włączenia na ten sam okres tamoksyfenu.

Tamoksyfen pozostaje podstawowym lekiem z wyboru w uzupełniającym leczeniu endokrynnym chorych premenopauzalnych. Supresja hormonalna jajników jest zalecana w przypadku chorych na raka piersi poniżej 35. roku życia, w przypadku stwierdzenia premenopauzalnych poziomów estrogenów utrzymujących się po zastosowanej chemioterapii uzupełniającej oraz u chorych z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych (szczególnie z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych). Większość ekspertów 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference opowiedziało się za połączeniem supresji jajników z leczeniem uzupełniającym eksemestaniem, niemniej znaczna grupa w miejsce eksemestanu proponowała zastosowanie tamoksyfenu.

Zalecany okres farmakologicznej supresji jajników w połączeniu z terapią tamoksyfemem lub eksemestaniem powinien trwać 5 lat. U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi można rozważyć wydłużenie leczenia endokrynnego do 10 lat.

Piśmiennictwo

1. <http://onkologia.org.pl/>.
2. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. i wsp.; Panel members. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 2015; mdv221 [Epub ahead of print].
3. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. i wsp. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1507–1515.
4. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2011; 305: 569–575.
5. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. i wsp. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1303–1310. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
6. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. i wsp. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 609–618.
7. Mamounas E.P. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22: 1425–1433.
8. Garg A.K., Buchholz T.A. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22:1434–1440.
9. Haviland S.J., Owen J.R., Dewar J.A. i wsp. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–1094.
10. Montagna E., Bagnardi V., Viale G. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2015; 26: 307–313.

