

## Katarzyna Pogoda<sup>1,2</sup>, Anna Niwińska<sup>1</sup>, Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska<sup>1</sup>, Anna Górniak<sup>1</sup>, Jerzy Giermek<sup>1</sup>, Zbigniew Nowecki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

# Leczenie młodych chorych na raka piersi

Breast cancer in young women

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pogoda K, Niwińska A, Jagiełło-Gruszczyńska A et al. Breast cancer in young women. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 276–291.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Pogoda  
Klinika Nowotworów Piersi  
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: +48 (22) 546 24 35  
Faks: +48 (22) 546 32 11  
e-mail: katarzynapogoda@coi.pl

### STRESZCZENIE

Opieka nad młodymi chorymi na raka piersi stanowi wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności. Wprowadzanie coraz skuteczniejszej terapii skutkuje poprawą wyników leczenia. Jednocześnie jakość życia po leczeniu onkologicznym staje się coraz ważniejsza. Problemy młodych kobiet, które zachorowały na raka piersi, różnią się od tych, które dotyczą starszych pacjentek. Odnosi się to zwłaszcza do zaburzeń płodności pod wpływem leczenia systemowego. W ostatnich latach wprowadzono nowe zalecenia postępowania terapeutycznego oraz postępowania w sytuacjach specyficznych dla tej grupy wiekowej.

W niniejszej pracy zaprezentowano kompleksowe podejście do opieki nad młodymi chorymi na raka piersi. Przedstawiono aktualne zasady leczenia, rekomendowane przez towarzystwa naukowe. Omówiono specyficzne sytuacje kliniczne: problem z prokreacją po chemioterapii, metody zachowania płodności, ciążę i karmienie po pierwotnym leczeniu raka piersi, raka piersi w ciąży i antykoncepcję.

**Słowa kluczowe:** antykoncepcja, chemioterapia, ciąża, płodność, rak piersi

### ABSTRACT

Caring for young breast cancer patients is a challenge for different medical specialists. An introduction of more effective agents results in improved outcomes. At the same time, the quality of life after cancer becomes more important. The problems of young women who develop breast cancer differ from those that apply for older patients. It applies especially to fertility impairment due to systemic therapy. In recent years, new guidelines for the treatment and management of young breast cancer patients in certain specific situations have been developed. The article presents the comprehensive approach to care for young breast cancer patients. The current principles of treatment, recommended by scientific societies, were discussed. The following specific clinical issues were addressed: fertility after chemotherapy, the methods of fertility preservation, pregnancy and breastfeeding after breast cancer, breast cancer in pregnant women, and contraception.

**Key words:** contraception, chemotherapy, pregnancy, fertility, breast cancer

Copyright © 2015 Via Medica  
ISSN 2450–1646  
www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce — w 2012 roku liczba nowych zachorowań wyniosła 17 000. Stanowi on drugą pod względem częstości przyczynę zgonu kobiet chorujących na nowotwory. W 2012 roku odnotowano 5574 zgonów z powodu raka piersi. 80% zachorowań występuje u kobiet po 50. roku życia [1]. W ostatnich dekadach obserwuje

się ciągle zwiększanie zapadalności na ten nowotwór, w tym zwiększenie liczby nowych przypadków u kobiet przed menopauzą. Szczególną grupę stanowią młode kobiety chorujące na raka piersi. Odrębności wynikają z odmiennej biologii nowotworu, specyfiki leczenia oraz unikalnych problemów tej grupy kobiet.

W ostatnim czasie *European School of Oncology* (ESO) i *European Society of Breast Specialists* (EUSO-MA) opublikowały konsensus dotyczący postępowania

u młodych chorych na raka piersi [2]. Z kolei *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opracowało wytyczne dotyczące zagadnień związanych z ciążą i płodnością u chorych na nowotwory [3]. Natomiast *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) wydała rekomendacje w zakresie wskazań i metod zachowania płodności w tej grupie chorych [4]. Pewne zagadnienia dotyczące postępowania u młodych chorych na raka piersi zostały również poruszone w niedawno opublikowanym konsensusie St Gallen 2015 [5].

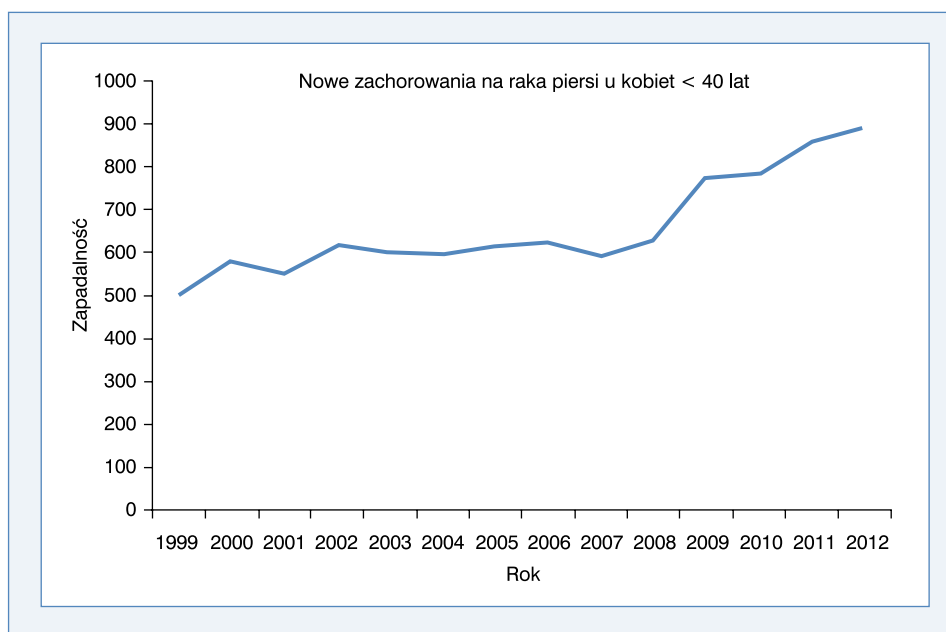
W niniejszym artykule omówiono powyższe zalecenia postępowania oraz przedstawiono zagadnienia związane z leczeniem młodych chorych na raka piersi, uwzględniając najnowsze wyniki badań klinicznych dotyczących tej grupy chorych.

### Epidemiologia i czynniki ryzyka zachorowania

Zgodnie z przyjętymi definicjami za młode chore na raka piersi uważa się pacjentki, u których nowotwór rozpoznano przed 40. rokiem życia, natomiast za bardzo młode chore z rozpoznaniem przed 35. rokiem życia [2, 6]. Odsetek młodych chorych na raka piersi jest podobny w różnych krajach i wynosi 5–6% wszystkich przypadków raka piersi [7, 8]. Niemniej obserwuje się ciągły trend zwiększenia zapadalności. W Polsce pod koniec XX wieku rozpoznawano około 500 nowych przypadków raka piersi u młodych kobiet, w 2012 roku tych zachorowań było już prawie 900 (ryc. 1), czyli prawie tyle samo co wszystkich nowych chorych na nowotwory jądra lub nowotwory pęcherzyka żółciowego [1].

Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi są podobne do tych, które dotyczą populacji ogólnej, w tym wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki, urodzenie pierwszego dziecka w późnym wieku, niekarmienie piersią, mała liczba potomstwa, występowanie zachorowań na raka piersi i/lub raka jajnika w najbliższej rodzinie oraz stosowanie doustnej antykoncepcji [9–11]. U młodych chorych istotnie częściej występują zaburzenia genetyczne predysponujące do zachorowania. Mutacje w genach *BRCA1/2* znacznie częściej są obecne właśnie u młodych chorych na raka piersi. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych u 89 kolejnych młodych kobiet poddanych leczeniu oszczędzającemu przeprowadzono badania genetyczne w kierunku mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. U 9% tych chorych stwierdzono mutację *BRCA1/2* [12]. Wyniki te mają odzwierciedlenie w wytycznych dotyczących badań określających stan *BRCA*. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) zaleca wykonywanie badań genetycznych m.in. u każdej pacjentki, która zachorowała na raka piersi przed 40. rokiem życia [13]. Należy zwrócić uwagę, że w ramach standardowych badań przesiewowych wykrywa się jedynie najczęstsze mutacje, pozostaje więc ryzyko niewykrycia rzadko występujących mutacji, a także dużych rearanżacji genomowych. Podobne zalecenia dotyczące wskazań do oceny stanu *BRCA* opracowały ESO z EUSOMA oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; obecnie zaleca badania u kobiet w wieku  $\leq 45$  lat) [2, 14]. Zagadnienia związane z obecnością mutacji *BRCA* u młodych chorych omówiono w dalszej części artykułu.

Doniesienia dotyczące wpływu wskaźnika masy (BMI, *body mass index*) ciała u młodych kobiet na ry-



Rycina 1. Zapadalność na raka piersi u młodych kobiet w latach 1990–2012 w Polsce

zyko zachorowania na raka piersi są niejednoznaczne. Opublikowano prace, które wskazują na brak zależności pomiędzy dużym BMI a ryzykiem zachorowania na raka piersi, jak również publikacje mówiące o ochronnym wpływie dużego BMI (odwrotnie niż u kobiet po menopauzie) [15, 16]. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

## Rozpoznawanie i biologia raka piersi u młodych chorych

Do rozpoznania raka piersi u młodych chorych dochodzi często z pewnym opóźnieniem. Składa się na to kilka czynników. Program badań przesiewowych skierowany jest do starszych kobiet (50–69 lat), co wynika z większej częstości występowania raka piersi w tej grupie. Poza tym młode kobiety, w przypadku pojawienia się podejrzanych zmian w piersi, nie wiążą ich z możliwością zachorowania na nowotwór, co opóźnia wizytę u lekarza i podjęcie odpowiednich działań [17]. Do rozpoznania raka piersi u młodych kobiet często dochodzi, gdy występują ewidentne objawy sugerujące nowotworowy charakter zmiany (wyczuwalny niebolesny guz piersi). U kobiet przed menopauzą piersi zbudowane są z gęstej tkanki gruczołowej, która utrudnia lub uniemożliwia wykrycie wczesnych zmian nowotworowych w badaniu mammograficznym. Z tego powodu oprócz mammografii wykonuje się u nich badanie ultrasonograficzne (USG). Poza tym w wybranych przypadkach można rozważyć rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) piersi, zwłaszcza gdy podejrzewa się genetyczne podłoże zachorowania. Niemniej standardowo nie zaleca się wykonywania MRI u młodych kobiet w ramach diagnostyki, gdyż takie postępowanie nie wpływa na wyniki leczenia (odsetek wznów miejscowych i przerzutów odległych) [2, 18].

Rak piersi u młodych kobiet częściej ma bardziej agresywny przebieg niż u osób starszych. Wynika to zarówno z rozpoznawania raka piersi w bardziej zaawansowanym stopniu, do czego przyczynia się opóźnienie diagnostyki, jak i z bardziej agresywnych biologicznych podtypów raka piersi, które częściej występują w tej grupie chorych — raka potrójnie ujemnego oraz wykazującego nadmierną ekspresję lub amplifikację genu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) [19, 20]. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym (*Prospective Study of Outcomes in Sporadic and Hereditary Breast — POSH*) przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w którym wzięło udział 2956 kobiet  $\leq 40$ . roku życia, 24% raków piersi wykazywało nadmierną ekspresję HER2, a 19,9% było potrójnie ujemnych [21]. Dodatkowo stopień złośliwości raków piersi u młodych

kobiet częściej jest wysoki (G3) [20]. Czynniki te mają wpływ na gorsze wyniki leczenia [22].

## Poradnictwo genetyczne

Jak już wcześniej wspomniano, każdej młodej kobiecie chorej na raka piersi należy zaproponować konsultację w poradni genetycznej w celu przeprowadzenia odpowiednich badań. Najczęściej w ramach badań przesiewowych ocenia się obecność wybranych mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Natomiast w ramach pogłębianej diagnostyki bada się również mutacje w innych genach — *CHEK2*, *NBS1* lub *TP53*. Informacja na temat obecności mutacji genetycznych ma ogromne znaczenie zarówno dla samych kobiet, jak i ich najbliższej rodziny. Podczas wizyty genetyk omawia wyniki badań i wydaje konkretne zalecenia dotyczące postępowania. W przypadku wykrycia mutacji genów *BRCA1/2* kobietom należy zaproponować udział w programie opieki. Należy pamiętać również o implikacjach tej sytuacji na zdrowie psychiczne, zwłaszcza gdy dotyczy ona młodej kobiety. Zgodnie z wytycznymi nosicielki mutacji *BRCA1/2* powinny poddać się profilaktycznej adnektomii przed 40. rokiem życia, czyli kolejnej operacji w przypadku wcześniejszego leczenia z powodu raka piersi [13, 14]. Dodatkowo należy rozważyć możliwość przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii, co jest zgodne z zaleceniami PTOK, ESMO i NCCN [13, 14, 23, 24]. W przypadku, gdy kobieta nie decyduje się na profilaktyczne operacje, należy zapewnić dostęp do badań piersi (mammografia i MRI piersi co 6 miesięcy naprzemiennie) i narządu rodnego (USG przezpochwowe oraz pomiar CA125 co 6 miesięcy). Ryzyko rozwoju nowotworów jest u takich osób znaczne, a zaawansowanie choroby w chwili rozpoznania — pomimo wykonywania badań profilaktycznych — może być duże (zwłaszcza dotyczy to raka jajnika).

Pacjentki powinny się kierować na konsultację genetyczną na jak najwcześniejszym etapie leczenia, gdyż wynik badań genetycznych może mieć wpływ na leczenie [2]. Wykazano, że w przypadku zachorowania na raka piersi przez nosicielkę mutacji *BRCA1* istotnym czynnikiem poprawiającym czas przeżycia (OS, *overall survival*) jest owariektomia [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,30; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,12–0,75;  $p = 0,01$ ] [25]. Operacja ta istotnie zmniejsza również ryzyko zgonu z powodu raka jajnika, jajowodów lub otrzewnej u nosicielek *BRCA1/2* (HR = 0,20; 95% CI: 0,13–0,30;  $p < 0,001$ ) [26, 27].

W przypadku stwierdzenia mutacji genów *CHEK2*, *NBS1* lub *TP53* kobietom również proponuje się program nadzoru.

## Leczenie niezaawansowanego raka piersi

Zasady leczenia młodych chorych na raka piersi w dużej mierze są podobne do tych, jakie obowiązują w przypadku starszych pacjentek. Są jednak pewne różnice, które w największym stopniu dotyczą hormonoterapii.

### Leczenie operacyjne

Metody operacyjnego leczenia młodych kobiet nie różnią się od tych, jakie stosuje się u starszych chorych na raka piersi. W każdym przypadku, jeśli to tylko możliwe, należy omówić z chorą możliwość leczenia oszczędzającego. U młodych kobiet duże znaczenie ma osiągnięty efekt kosmetyczny, co wpływa na wygląd i seksualność. Jeżeli występują wskazania do wykonania mastektomii, należy rozważyć operacje z zaoszczędzeniem skóry (*skin-sparing mastectomy*) i kompleksu brodawka-otoczka (*nipple-sparing mastectomy*) z jednoczesną rekonstrukcją [2].

Odsetek wznów miejscowych u młodych chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu jest większy w porównaniu z mastektomią. Niemniej metoda operacyjnego leczenia nie wpływa na OS u tych chorych, co potwierdziła opublikowana w 2015 roku metaanaliza obejmująca ponad 22 000 młodych chorych na raka piersi [28, 29]. W związku z powyższym operacja oszczędzająca jest preferowaną metodą leczenia [2].

Podobnie, w przypadku klinicznie niepodejrzanych pachowych węzłów chłonnych, zaleca się wykonanie procedury węzła wartowniczego, jak u starszych chorych. Nie ma dowodów, aby biopsja węzła wartowniczego prowadziła do gorszych wyników odległych u młodych chorych [30]. Niemniej, odsetek młodych chorych biorących udział w badaniach klinicznych porównujących limfadenektomię pachową z biopsją węzła wartowniczego w przypadku niepowiększonych pachowych węzłów chłonnych był niewielki, co również odzwierciedla częstość występowania raka piersi u kobiet przed 40. rokiem życia.

W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku istotnych badań dotyczących postępowania w przypadku stwierdzenia przerzutów w wartowniczych węzłach chłonnych. Jednym z nich było badanie Z0011, w którym nie wykazano korzyści z limfadenektomii pachowej u chorych poddanych oszczędzającemu leczeniu, z niepodejrzanymi klinicznie węzłami chłonnymi (cN0), u których w biopsji węzła wartowniczego stwierdzono przerzuty w 1–2 pachowych węzłach chłonnych [31]. Analizując wyniki badania, należy pamiętać, że miało ono charakter *non-inferiority*. Wstępnie zakładano udział 1900 chorych, a ostatecznie w badaniu uczestniczyło 891 pacjentek. Dodatkowo grupy różniły się znamienne pod względem częstości mikroprzerzutów w stosunku

do makroprzerzutów w węzłach wartowniczych (mikroprzerzuty stwierdzono częściej u chorych poddanych obserwacji: 45 vs. 38%). Mediana wieku chorych uczestniczących w badaniu wyniosła 56 lat (24–92 lat); autorzy nie podali, jaki odsetek stanowiły kobiety przed 40. rokiem życia.

Natomiast w badaniu *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) 23-01 oceniono rolę limfadenektomii pachowej po stwierdzeniu mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych u chorych na raka piersi [cT1–2 cN0; u 92% chorych guz < 3 cm; u 95% 1 mikroprzerzut; mediana wieku wyniosła 54 lata (26–81 lat), 44% chorych przed menopauzą] [32]. Wyniki leczenia były porównywalne w obu grupach. Wykazano, że limfadenektomię pachową można pominąć zwłaszcza u chorych z małymi guzami wykazującymi ekspresję receptorów steroidowych, 1 mikroprzerutem w węzle wartowniczym, poddanych operacji oszczędzającej i radioterapii na obszar całej piersi z pól tangencjalnych, a następnie systemowej terapii.

W badaniu AMAROS porównującym limfadenektomię pachową z napromienianiem dołu pachowego u chorych na raka piersi (cT1–2 cN0) po operacji oszczędzającej lub mastektomii, z makro-, mikroprzerzutami lub izolowanymi komórkami nowotworowymi w węzle wartowniczym nie uczestniczyły młode chore [33].

Analizując wyniki powyższych badań, należy również zwrócić uwagę, że u 1/3 chorych z przerzutami w węzłach wartowniczych (pod postacią mikro-, makroprzerzutów lub izolowanych komórek nowotworowych) stwierdzono obecność kolejnych przerzutów u chorych poddanych limfadenektomii pachowej [31, 33].

### Rekonstrukcje piersi

Operacje odtwórcze piersi mają ogromne znaczenie dla młodych kobiet ze względu na jakość życia i efekt kosmetyczny. Takie leczenie najlepiej zaplanować jeszcze przed operacją raka piersi. Rozwój onkoplastyki pozwala na zastosowanie najbardziej optymalnej metody w konkretnym przypadku — np. wszczepienie implantu lub wykorzystanie wolnego płata z zespoleniami naczyńowymi.

### Radioterapia uzupełniająca

Po operacji oszczędzającej naciekającego raka piersi istnieje konieczność napromieniania całej piersi w standardowej dawce łącznej 50 Gy frakcjami po 2 Gy lub metodą łagodnego hipofrakcjonowania w dawce łącznej 40–45 Gy frakcjami po 2,25–2,7 Gy. Dodatkowo dawkę na łożę po guzie podwyższa się standardowo o 10 Gy. Jak wcześniej wspomniano, młody wiek jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wznowy miejscowej po operacji oszczędzającej, zwłaszcza w łoży po guzie [34]. Dlatego



u młodych chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka wznowy można indywidualnie rozważyć podwyższenie dawki nałożę po guzie do 16 Gy [35, 36].

Wykazano, że ryzyko wznowy miejscowej u młodych kobiet jest również większe po mastektomii w porównaniu z grupą starszych chorych. W jednym z badań odsetek wznów miejscowych po mastektomii u kobiet < 35 lat wyniósł 12,5% [37]. Niedawno opublikowano wyniki analizy dotyczącej roli uzupełniającej radioterapii po mastektomii u kobiet w wieku ≤ 35 lat [38]. Stwierdzono, że takie postępowanie istotnie zmniejsza ryzyko wznowy lokoregionalnej (HR = 0,54; 95% CI: 0,2–0,996). Niemniej pooperacyjna radioterapia nie miała wpływu na odsetek nawrotów odległych ani OS.

Zgodnie z konsensusem St Gallen 2015 wskazania do uzupełniającej radioterapii są następujące [5]:

- jeżeli wykonano operację oszczędzającą i nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych (pN0), należy napromienić jedynie pierś; w przypadku obecności przerzutów (pN+) radioterapia powinna obejmować również regionalne węzły chłonne;
- po mastektomii, gdy:
  - wielkość guza ≥ 5 cm,
  - występują przerzuty w 4 i więcej węzłach chłonnych,
  - występują przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych u chorych na raka piersi o niekorzystnym fenotypie,
  - obecny jest makroprzerzut w węźle wartowniczym i nie planuje się limfadenektomii pachowej.

Postępowanie w przypadku przerzutów w wartowniczych węzłach chłonnych może być zróżnicowane — od rezygnacji z limfadenektomii pachowej i napromieniania piersi z pół tangencjalnych obejmujących dwa piętra pachy po konieczność usunięcia węzłów chłonnych pachy.

Chemioterapia okołoperacyjna

### Uzupełniająca chemioterapia

Zgodnie z zaleceniami St Gallen z 2015 roku wiek pacjentki jako jedyny czynnik ryzyka nie decyduje o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii [5]. W związku z tym decyzję o jej stosowaniu powinno się podejmować tak jak w całej grupie chorych na raka piersi.

W rakach luminalnych uzupełniająca chemioterapia jest wskazana w przypadku:

- wysokiego stopnia złośliwości G3;
- obecności przerzutów w ≥ 4 węzłach chłonnych;
- małej ekspresji receptorów steroidowych;
- dużego wskaźnika proliferacji Ki-67;
- rozległego naciekania naczyń chłonnych i krwionośnych.

W rakach luminalnych A chemioterapia wskazana jest przede wszystkim, gdy w ≥ 4 węzłach chłonnych były obecne przerzuty raka piersi [39]. Powinno się wtedy sto-

sować przede wszystkim starsze schematy chemioterapii, takie jak AC lub CMF, gdyż nie ma silnych dowodów wskazujących na przewagę schematów złożonych z antracyklin i taksoidów.

Natomiast w rakach luminalnych B uzupełniająca chemioterapię zaleca się u większości chorych. W analizie oksfordzkiej wykazano korzyść ze stosowania chemioterapii złożonej z antracyklin i taksoidów w tej grupie chorych, niemniej w rakach luminalnych B o mniejszym ryzyku nawrotu można rozważyć terapię opartą tylko na antracyklinach.

W rakach HER2-dodatnich istotne znaczenie ma terapia celowana. Standardem postępowania jest chemioterapia złożona z antracyklin i taksoidów oraz roczne leczenie trastuzumabem, które należy rozpocząć jednocześnie z podawaniem taksoidu. Nowością jest możliwość rozważenia zastosowania u starannie wybranych chorych z małymi rakami (guz < 2 cm, pN0) chemioterapii złożonej wyłącznie z paklitakselu (12 podań co tydzień) w połączeniu z trastuzumabem stosowanym przez 1 rok. Zalecenie opiera się na wynikach jednoramiennego badania II fazy [40]. W wytycznych NCCN ten schemat leczenia dopuszcza się w przypadku małych raków w I stopniu zaawansowania o małym ryzyku nawrotu [36]. Pacjentki przed 50. rokiem życia stanowiły 1/3 chorych uczestniczących w badaniu.

Natomiast u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi standardem leczenia pozostaje chemioterapia oparta na antracyklinach i taksoidach. U tych chorych można rozważyć chemioterapię ze skróceniem odstępu między cyklami (*dose-dense*), podobnie jak u chorych na raka luminalnego B z dużym ryzykiem nawrotu. *European Society for Medical Oncology* zaleca chemioterapię *dose-dense* w przypadku raków z dużym Ki-67 [24]. Młode chore są dobrymi kandydatkami do leczenia schematami chemioterapii *dose-dense* ze względu na najczęściej dobry stan sprawności ogólnej i brak chorób współistniejących.

Przedoperacyjna chemioterapia

### Miejscowo zaawansowany rak piersi

Podstawę przedoperacyjnego leczenia systemowego u młodych chorych stanowi chemioterapia. Dotychczas nie przeprowadzono badań pozwalających na bezpieczne stosowanie przedoperacyjnej hormonoterapii u kobiet przed menopauzą. W rakach HER2-dodatnich w skład terapii przedoperacyjnej powinny wchodzić również leki celowane. Zgodnie z konsensusem z St Gallen 2015 powinien to być pertuzumab z trastuzumabem, podobnie jak u starszych chorych [5].

### Pierwotnie operacyjny rak piersi

W ostatnich latach opublikowano coraz więcej doniesień naukowych wskazujących na korzyść z przedope-

racyjnej terapii u chorych na operacyjnego raka piersi. Dotyczy to potrójnie ujemnego oraz HER2-dodatniego raka piersi. Te podtypy raka piersi częściej występują u młodych kobiet, o czym już wspomniano. Ta strategia postępowania jest szczególnie interesująca, ponieważ pozwala na przeprowadzenie operacji oszczędzającej piersi [41].

#### Uzupełniająca hormonoterapia

Najwięcej różnic w zakresie uzupełniającego leczenia młodych chorych na raka piersi dotyczy hormonoterapii.

W 2014 roku opublikowano wyniki dwóch badań III fazy z randomizacją: *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) i *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT), których wyniki wskazują na nową możliwość hormonoterapii [42, 43]. Te dwa badania przeprowadziła IBCSG u chorych na niezaawansowanego raka piersi, przed menopauzą, z ekspresją receptorów steroidowych (za wynik dodatni przyjęto ER/PgR  $\geq 10\%$ ). Łącznie w obu badaniach wzięło udział 5738 chorych. W badaniu TEXT porównano terapię egzemestanem w połączeniu z supresją jajników z tamoksyfenem stosowanym również z supresją jajników. Natomiast w badaniu SOFT, oprócz dwóch ramion takich samych jak w badaniu TEXT, włączono grupę chorych leczonych tamoksyfenem. W obydwu badaniach dopuszczano stosowanie chemioterapii okołoperacyjnej. W ramach supresji jajników stosowano agonistę GnRH — tryptorelinę, ewentualnie przeprowadzano obustronną adnektomię lub radioterapię jajników. Hormonoterapia, w tym leczenie tryptoreliną, trwała po 5 lat w każdej z grup. Należy zwrócić uwagę, że kobiety przed 40. rokiem życia stanowiły około 25% chorych biorących udział w tych dwóch badaniach.

W badaniu SOFT przeprowadzono analizę wpływu dołączenia supresji jajników do terapii tamoksyfenem. Nie wykazano korzyści ze stosowania supresji jajników w całej grupie chorych. Odsetek chorych bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) po 5 latach wyniósł 86,6%, jeśli stosowano supresję jajników, w porównaniu z 84,7% w ramieniu z tamoksyfenem. Nie stwierdzono również istotnej różnicy w zakresie OS (po 5 latach odsetki wyniosły odpowiednio 97% i 95%). Wykazano jednak korzyść ze stosowania supresji jajników u chorych wcześniej poddanych chemioterapii, których stan menopauzalny nie zmienił się (stężenie estradiolu odpowiadało stanowi przed menopauzą) (odsetki przeżyć po 5 latach u chorych poddanych chemioterapii: w grupie tamoksyfen + supresja jajników 95%, wobec 91% w grupie tamoksyfenu; HR = 0,64; 95% CI: 0,42–0,96). Należy zwrócić uwagę na różnice w odsetkach przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u pacjentek, u których stężenie estradiolu po chemioterapii było takie jak przed menopauzą — w przypadku terapii tamoksyfenem

wyniósł on 78%, gdy stosowano tamoksyfen z supresją jajników — 83%, natomiast w grupie poddanej terapii egzemestanem z supresją jajników był największy i wyniósł 86%.

Dodatkowo supresja jajników poprawiła wyniki leczenia bardzo młodych chorych (< 35 lat). W tej grupie chemioterapię stosowano u 94% kobiet. Wśród bardzo młodych chorych odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od raka piersi był największy w grupie leczonej egzemestanem z supresją jajników (83%), w przypadku terapii tamoksyfenem z supresją jajników wyniósł 79%, a w grupie z tamoksyfenem 68%.

Porównano również łącznie dwie grupy chorych z badań SOFT i TEXT, oceniając skuteczność egzemestanu i tamoksyfenu stosowanych w połączeniu z supresją jajników. Po 5 latach odsetek przeżyć bez choroby u kobiet otrzymujących egzemestan wyniósł 91%, a w grupie z tamoksyfenem 87% (HR nawrotu choroby, drugiego raka piersi lub zgonu = 0,72; 95% CI: 0,55–0,8; p < 0,001). Czas całkowitego przeżycia był jednak podobny w obu grupach.

Działania niepożądane  $\geq 3$ . stopnia toksyczności odnotowano u 24% chorych stosujących tylko tamoksyfen w porównaniu z 31% u chorych z dodatkową supresją jajników. W grupie kobiet, u których stosowano supresję jajników, częściej występowały: uderzenia gorąca, pocenie, zmniejszenie libido, suchość pochwy, bezsenność, depresja, dolegliwości ze strony układu mięśniowego i kostnego, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia tolerancji glukozy (w tym cukrzyca) oraz osteoporoza.

Częstość działań niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia była porównywalna u chorych stosujących supresję jajników i tamoksyfen lub egzemestan. Osteoporoza częściej występowała u chorych poddanych terapii egzemestanem (13% vs. 6% u chorych leczonych tamoksyfenem z supresją jajników). Dodatkowo u osób z grupy z egzemestanem częściej obserwowano złamania kości, dolegliwości stawowo-mięśniowe, suchość pochwy, zmniejszenie libido i dyspareunię. Natomiast u kobiet stosujących tamoksyfen z supresją jajników częściej wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, uderzenia gorąca, pocenie oraz nietrzymanie moczu.

Uwagę zwraca duży odsetek chorych, które nie zakończyły zaplanowanej terapii tamoksyfenem lub egzemestanem (11–22% chorych). U podobnego odsetka chorych odnotowano nieprawidłowości w stosowaniu supresji jajników.

Wcześniejsze doniesienia również wskazują na problem z kontynuacją terapii tamoksyfenem, zwłaszcza w grupie młodych kobiet. W badaniu oceniającym populację z Wielkiej Brytanii 51% chorych < 40. roku życia nie ukończyło zaplanowanej 5-letniej terapii [44]. Wyniki te wskazują na potrzebę kontroli przestrzegania zaleceń lekarskich — np. aktywne monitorowanie przyjmowania leków podczas wizyt kontrolnych.

Na początku 2015 roku, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 94 miesiące, opublikowano końcową analizę badania przeprowadzonego przez *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial (ABCSG-12)* [45]. Ocenić poddano stosowanie zoledronianu (4 mg co 6 miesięcy przez 3 lata) w połączeniu z uzupełniającą hormonoterapią (goserelina + tamoksyfen/anastrozol) u 1803 kobiet przed menopauzą. Mediana wieku pacjentek wyniosła 45 lat, około 20% chorych stanowiły kobiety w wieku  $\leq 40$  lat. Wyniki tego badania różnią się od analizy SOFT i TEXT — u chorych stosujących anastrozol z gosereliną odnotowano znamienne gorszy OS (HR = 1,63; 95% CI: 1,05–2,52; p = 0,03), bez różnicy w DFS.

Zgodnie z konsensusem St Gallen 2015 u kobiet przed menopauzą, o małym ryzyku nawrotu raka piersi, wskazana jest hormonoterapia tamoksyfenem. Natomiast supresję jajników zaleca się dodatkowo u chorych: — w wieku  $\leq 35$  lat; — gdy stężenie estrogenu po uzupełniającej chemioterapii odpowiada stanowi przedmenopauzalnemu (w badaniu SOFT w ciągu 8 miesięcy od zakończenia chemioterapii dołączano supresję jajników, jeżeli stężenie estradiolu było przedmenopauzalne — w tym czasie chore mogły stosować hormonoterapię [43]); — w przypadku obecności przerzutów w  $\geq 4$  pachowych węzłach chłonnych; — można rozważyć u chorych z rakiem G3 lub z niekorzystnym wynikiem testów molekularnych (do oceny ryzyka nawrotu w pierwszych 5 latach od rozpoznania raka piersi mogą służyć testy: Oncotype DX, MammaPrint, PAM-50 ROR score, EndoPredict, Breast Cancer Index).

Supresję jajników należy stosować przez 5 lat w połączeniu z tamoksyfenem lub egzemestanem. Połączenie z egzemestanem jest zalecane zwłaszcza w przypadku przerzutów w  $\geq 4$  węzłach chłonnych; takie postępowanie można rozważyć również u chorych w wieku  $\leq 35$  lat, z niekorzystnym wynikiem testów molekularnych lub gdy stwierdzono raka piersi o dużym stopniu złośliwości (G3).

Z kolei przedłużoną hormonoterapię (trwającą 10 lat) powinno się rozważyć u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub z innymi niekorzystnymi czynnikami w badaniu histologicznym. W takich przypadkach po 5 latach należy stosować tamoksyfen lub letrozol (jeżeli chora jest po menopauzie).

W ramach leczenia przedoperacyjnego u kobiet przed menopauzą nie należy stosować hormonoterapii [24].

## Unikalne problemy młodych chorych

### Zaburzenia płodności

Leczenie systemowe stosowane u większości chorych zmniejsza płodność. Czynność jajników u chorych po

terapii systemowej z powodu raka piersi zależy przede wszystkim od wieku chorej w trakcie chemioterapii, rodzaju i całkowitej dawki leków cytotoksycznych oraz stosowania tamoksyfenu ze względu na długi czas hormonoterapii (5–10 lat) [46].

W porównaniu z ubiegłymi dekadami obecnie kobiety rodzące po raz pierwszy są o kilka lat starsze. Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego znacznie zwiększyła się liczba dzieci kobiet w grupie wieku 30–34 lata, a w związku z tym również mediana wieku kobiet rodzących (w 1990 r. 26 lat, w 2012 roku — 29 lat). Zwiększył się również średni wiek urodzenia pierwszego dziecka. W 2012 roku matki w wieku  $\geq 30$  lat stanowiły 43%, a w wieku  $\geq 35$  lat — 14% (w 1990 r. odsetek matek wyniósł odpowiednio 27% i 10%) [47]. Dane te wskazują na fakt, że obecnie coraz więcej młodych kobiet w chwili zachorowania na raka piersi nie posiada potomstwa lub nie zrealizowała jeszcze swoich planów macierzyńskich.

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na czynność jajników jest rodzaj i dawka leków cytotoksycznych (tab. 1). Można wyodrębnić dwa mechanizmy uszkodzenia jajników w wyniku stosowania chemioterapii: bezpośrednie nasilenie apoptozy pęcherzyków jajnikowych i oocytów oraz uszkodzenie naczyń krwionośnych jajników [48, 49]. Leki alkilujące, zwłaszcza cyklofosfamid wchodzący w skład większości stosowanych schematów uzupełniającej chemioterapii raka piersi, znacznie zmniejszają rezerwę jajnikową, czyli pulę komórek jajowych [51]. Wykazano, że w przypadku stosowania cyklofosfamid w całkowitej dawce wynoszącej 2,4–3 g/m<sup>2</sup> przez 12–16 tygodni (czyli np. schematy AC, FAC, FEC, TC, TAC) jajniki „starzeją się” o około 10 lat [50]. Podejmuje się próby stosowania schematów chemioterapii bez cyklofosfamid u młodych kobiet w ramach uzupełniającej terapii. Trwa badanie TRIUMPH, które ocenia to zagadnienie. Jeszcze kilka lat temu częściej stosowano w ramach przedoperacyjnego leczenia schemat AT, który zawiera tylko doksorubicynę i docetaksel. Niemniej z uwagi na mniejszą toksyczność sekwencyjnej chemioterapii i porównywalną skuteczność, a nawet większą w niektórych badaniach, obecnie ten schemat stosuje się rzadko [24, 41]. Z kolei chore z mutacją *BRCA1/2* narażone są na nieco wcześniejsze wystąpienie menopauzy [51]. Stosowana chemioterapia dodatkowo ją przyspiesza.

Wpływ na płodność ma również uzupełniająca hormonoterapia. Duże znaczenie ma jej czas trwania, który wynosi 5–10 lat [46]. Zazwyczaj przedłużoną hormonoterapię zaleca się chorym z większym ryzykiem nawrotu raka piersi, u których wcześniej stosowano chemioterapię. Te dwa czynniki istotnie zmniejszają szanse na posiadanie potomstwa.

Uznany sposobem oceny rezerwy jajnikowej (liczby komórek jajowych w jajnikach) jest pomiar stężenia hor-

**Tabela 1. Ryzyko istotnych zaburzeń czynności jajników pod wpływem leków cytotoksycznych stosowanych u chorych na raka piersi (na podstawie *American Society of Clinical Oncology*)**

Ryzyko zaburzeń czynności jajników	Lek cytotoksyczny/schemat chemioterapii	Uwagi
Duże ryzyko (> 70%)	Cyklofosfamid (dawka całkowita)	5 g/m <sup>2</sup> u kobiet > 40 lat lub 7,5 g/m <sup>2</sup> u kobiet < 20 lat
Pośrednie ryzyko (30–70%)	Cyklofosfamid (dawka całkowita) AC	5 g/m <sup>2</sup> u kobiet w wieku 30–40 lat 4 kursy AC + paklitaksel lub docetaksel u kobiet < 40 lat
Małe ryzyko (< 30%)	Schematy zawierające cyklofosfamid: CMF, FEC, FAC	Kobiety < 30 lat
Nieznane ryzyko	Trastuzumab	

AC — doksorubicyna + cyklofosfamid; CMF — cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl; FEC — fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid; FAC — fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid

monu antymüllerowskiego (AMH), które nie zmienia się w trakcie cyklu miesięczkowego [3, 52]. Hormon ten należy do nadrodziny transformujących czynników wzrostu beta (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor beta*) i jest wytwarzany przez pierwotne, wtórne i wczesne antralne pęcherzyki jajnikowe. Wyjściowe stężenie AMH może pomóc w ocenie rezerwy jajnikowej i decyzji o stosowaniu metod zachowania płodności. Im mniejsze wyjściowe stężenie AMH, tym mniejsza szansa na zachowanie czynności jajników po zakończeniu chemioterapii [53]. Fizjologicznie od 25. roku życia stężenie AMH zmniejsza się i jest niewykrywalne najczęściej w wieku 50–51 lat, co ma związek z menopauzą [54].

W trakcie chemioterapii często dochodzi do zaburzeń menstruacji. Należy podkreślić, że na podstawie zatrzymania miesiączki, podobnie jak na podstawie oceny stężenia hormonu folikulotropowego (FSH), estradiolu lub inhibiny, nie można określić stanu rezerwy jajnikowej/płodności [55].

#### Zainteresowanie młodych chorych tematyką płodności

Zagadnienia związane z możliwymi zaburzeniami płodności są istotne dla młodych kobiet, zwłaszcza tych, które nie zrealizowały jeszcze swoich planów macierzyńskich. W ostatnich dekadach osiągnięto ogromny postęp w leczeniu chorych na raka piersi. Dysponujemy coraz skuteczniejszymi lekami. To powoduje, że jakość życia po leczeniu onkologicznym jest coraz ważniejsza.

Przeprowadzono badania oceniające zainteresowanie płodnością wśród młodych chorych na raka piersi. W jednym z nich wzięło udział 389 kobiet do 35 lat, u których niedawno rozpoznano raka piersi. Chore udzieliły odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie. Spośród ankietowanych 59% chciało posiadać potomstwo w przyszłości, pozostałe 41% nie zadeklarowało takiej chęci, w tym 1/3 z nich udzieliła takiej odpowiedzi z obawy

przed nawrotem raka piersi. Największą akceptację ryzyka niepłodności wskutek chemioterapii prezentowały kobiety, które już posiadały potomstwo [56, 58].

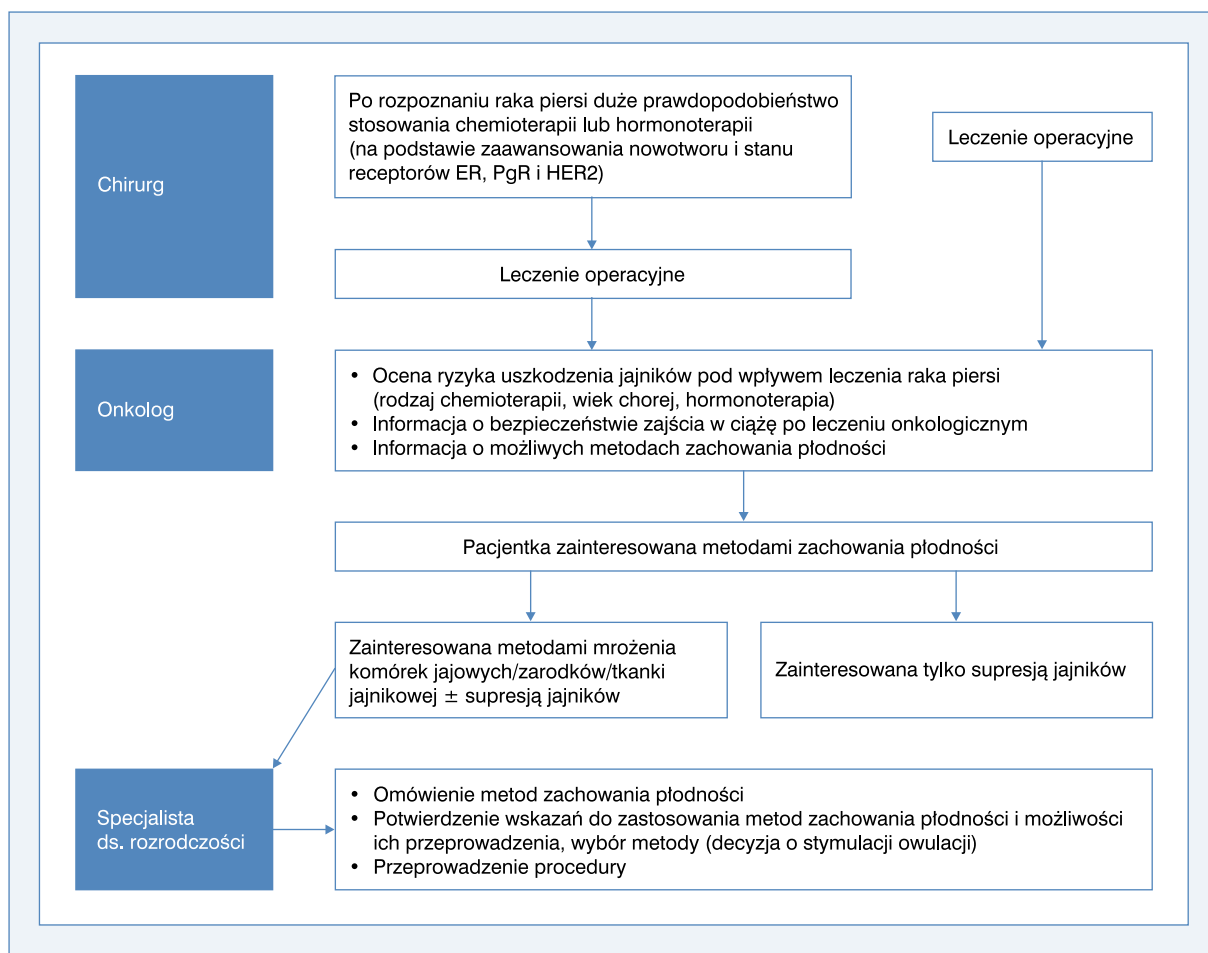
Z kolei w dużym prospektywnym badaniu ocenie poddano poradnictwo personelu medycznego w zakresie zagadnień związanych z płodnością u 620 młodych kobiet (mediana wieku 37 lat). Na temat wpływu systemowego leczenia na płodność rozmawiało przed rozpoczęciem terapii 68% chorych, 51% kobiet obawiało się możliwości wystąpienia niepłodności pod wpływem leczenia. Te obawy wpłynęły na leczenie części chorych — pacjentki podjęły decyzję o rezygnacji z chemioterapii (1% chorych) lub hormonoterapii (3%), lub zmianie terapii (inne schematy chemioterapii — 2%, hormonoterapia krócej niż 5 lat — 11%) [57].

W innym badaniu przeprowadzono ankietę po leczeniu raka piersi. Oceniono odpowiedzi 657 kobiet (średnia wieku w chwili rozpoznania raka piersi 33 lata, średnia wieku podczas przeprowadzania ankiety 36 lat). 73% kobiet obawiało się wpływu leczenia na zwiększenie ryzyka niepłodności. Zagadnienie to miało największe znaczenie dla kobiet, które chciały mieć więcej potomstwa, wcześniej nie rodziły lub miały tylko jedno dziecko lub gdy przed leczeniem onkologicznym występował problem z zajściem w ciążę. Z obawy przed zaburzeniami płodności 29% kobiet zmieniło decyzję o sposobie leczenia; 72% chorych omówiło zagadnienia związane z płodnością ze swoim lekarzem prowadzącym [58].

Kwalifikacja chorych na konsultację lekarza specjalisty w dziedzinie rozrodczości

Młode kobiety powinny być informowane o niepożądanych działaniach systemowej terapii, w tym o możliwych zaburzeniach płodności. Zgodnie z wytycznymi ASCO i ESMO młode chore przed rozpoczęciem leczenia powinny odbyć konsultację dotyczącą płodności i jej zaburzeń wynikających z planowanej terapii, jak również





Rycina 2. Propozycja algorytmu kwalifikacji młodych chorych do konsultacji u specjalisty z zakresu rozrodczości

możliwych metod zachowania płodności. Do takiej rozmowy powinno dojść jak najszybciej po ustaleniu rodzaju systemowej terapii, aby w razie potrzeby móc chorą skierować do specjalisty z zakresu płodności [3, 4].

Oceniono czynniki, które są ważne dla młodych kobiet z nowo rozpoznany rakiem piersi, odbywających konsultację u lekarzy zajmujących się płodnością. W kanadyjskim badaniu odpowiedzi udzieliło tylko 27 chorych, niemniej wnioski są bardzo istotne [59]. Młode pacjentki powinny się kierować na konsultację na jak najwcześniejszym etapie, najlepiej po postawieniu diagnozy raka piersi przez chirurga. To zapewnia odpowiedni czas na przeprowadzenie procedur zachowania płodności, jeśli pacjentka się na nie decyduje. W badaniu chore zgłaszały presję czasu, gdy kierowano je na konsultację tuż przed rozpoczęciem chemioterapii. Pacjentki zwróciły również uwagę na niedostateczną wiedzę na temat możliwego wpływu terapii onkologicznej na płodność, jaką posiadały przed wizytą u specjalisty z zakresu rozrodczości. To powodowało, że zamiast skupić się na możliwościach zachowania jej, swoją uwagę kierowały na ryzyko wystąpienia zaburzeń, co było dla nich zaskakują-

ce i przygnębiające. Dodatkowo kobiety podkreśliły, że posiadanie materiałów informacyjnych na temat metod zachowania płodności i ich skuteczności przed wizytą u specjalisty byłoby dobrym rozwiązaniem. Pacjentki wskazały również, że po konsultacji chętnie porozmawiałyby z doradcą, co pomogłoby im w podjęciu ostatecznej decyzji o stosowaniu metod zachowania płodności.

Propozycję algorytmu kwalifikacji młodych chorych do konsultacji u lekarza z dziedziny rozrodczości przedstawiono na rycinie 2.

#### Metody zachowania płodności

Wyniki dotyczące korzyści ze stosowania analogów GnRH w ramach ochrony czynności jajników są sprzeczne. Ostatnio opublikowano metaanalizę 9 badań klinicznych, wśród których 6 dotyczyło chorych na raka piersi [60]. Wykazano zmniejszenie ryzyka przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników w wyniku stosowania analogów GnRH w trakcie chemioterapii [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 0,43; 95% CI: 0,22–0,84;  $p = 0,013$ ] zwłaszcza u chorych na raka piersi. Należy jednak zwró-

cić uwagę, że najczęściej oceniano zatrzymanie/ustanie menstruacji, co — jak wcześniej wspomniano — nie jest wiarygodnym sposobem oceny płodności.

W 2015 roku opublikowano wyniki badania *The Prevention of Early Menopause Study* (POEMS), które wpłynęło na zmianę zaleceń postępowania [61]. W tym badaniu ocenie poddano 218 kobiet przed menopauzą, chorych na raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych, u których stosowano uzupełniającą chemioterapię (różne schematy) z lub bez gosereliny (tylko przez okres chemioterapii). Wykazano większy odsetek ciąż w grupie stosującej goserelinę (21% vs. 11%;  $p = 0,03$ ), jak również poprawę rokowania. Na podstawie wyników tego badania eksperci St Gallen 2015 zdecydowanie zalecają stosowanie supresji jajników u chorych na raka piersi bez ekspresji receptorów hormonalnych, w celu ochrony czynności jajników i płodności [5]. Należy jednak pamiętać, że analogi GnRH nie mają rejestracji w tym wskazaniu.

Skuteczność analogów GnRH jako ochrona jajników jest ograniczona. Większą skuteczność mają metody wspomaganie rozrodu. Jeszcze kilka lat temu jedynymi zalecanymi metodami zachowania płodności było zamrożenie zarodków lub oocytów. W 2013 roku ESMO i ASCO opublikowały swoje wytyczne [3, 4]. Obydwa towarzystwa zalecały te dwie metody. Mrożenie tkanki jajnika uznawano wtedy za metodę eksperymentalną. Natomiast zgodnie z obecnymi wytycznymi St Gallen 2015 chorym w wieku  $\leq 40$  lat, które chcą zająć w ciążę, należy zaproponować zamrożenie tkanki jajnika lub oocytów [5].

Wymienione metody mają swoje ograniczenia. Do przeprowadzenia zamrożenia oocytów lub zarodków konieczna jest wcześniejsza 10–14-dniowa stymulacja owulacji, a następnie pobranie oocytów [52]. Stymulacja owulacji wiąże się z licznymi obawami, zwłaszcza u chorych na hormonozależnego raka piersi. Aby sprostać tym wyzwaniom i ograniczyć zwiększenie stężenia estrogenów we krwi, opracowano schematy stymulacji jajników, w których stosuje się tamoksyfen i letrozol, czyli leki wykorzystywane w terapii raka piersi. Przeprowadzono dotychczas wiele badań dotyczących tego zagadnienia. Jednym z nich był projekt, w którym oceniono wpływ stymulacji jajników na ryzyko nawrotu raka piersi oraz oceniono jej skuteczność pod kątem ilości pobranych oocytów. Najlepsze wyniki osiągnięto w przypadku stosowania letrozolu z FSH — stwierdzono najmniejsze stężenie estradiolu we krwi i największą liczbę dojrzałych oocytów. Co ważne, odsetek nawrotów był porównywalny w grupie poddanej stymulacji owulacji i grupie kontrolnej [62]. W większym badaniu, w którym stosowano protokół stymulacji owulacji z letrozolem, chemioterapię rozpoczęto najczęściej o 12 dni później w porównaniu z grupą kontrolną. Odsetki chorych z nawrotem raka nie różniły się [63]. Wymienione schematy stymulacji owulacji z letrozolem lub tamoksyfenem są zalecane

przez ESMO [3]. Niedawno opublikowano zachęcające wyniki protokołów stymulacji jajników z użyciem letrozolu, które można stosować w różnych fazach cyklu, co istotnie skróci czas do rozpoczęcia chemioterapii [64].

W przypadku zamrożenia zarodków wcześniej przeprowadza się zapłodnienie pozaustrojowe, do czego potrzebny jest partner/dawca nasienia.

Z kolei do pobrania fragmentu jajnika nie przeprowadza się stymulacji owulacji. Zabieg nie wymaga specjalnego przygotowania. Po zakończeniu terapii onkologicznej fragmenty przechowywanej tkanki jajnika można rozmrozić i przeszczepić w miejsce pozostawionych jajników (ortotropowo) lub w innej lokalizacji (heterotropowo).

Należy podkreślić, że metody wspomaganie rozrodu zastosowane przed rozpoczęciem systemowej terapii onkologicznej stanowią najbardziej wiarygodną strategię zachowania płodności, niemniej część chorych może mieć zastrzeżenia natury etycznej. Z kolei analogi GnRH mogą tylko stanowić pomoc w ochronie jajników (tab. 2).

#### Antykoncepcja u chorych leczonych na raka piersi

Kolejnym ważnym zagadnieniem u młodych chorych na nowotwory jest antykoncepcja. Ma ona ogromne znaczenie w trakcie terapii, aby przeprowadzić całe zaplanowane leczenie. Podczas terapii raka piersi często stosuje się leki, które mają działanie teratogenne, zwłaszcza w 1. trymestrze ciąży. Jak już wcześniej wspomniano, systemowa terapia może zaburzyć cykl miesięczkowy. Należy informować chore, że zatrzymanie miesiączki nie oznacza stanu niepłodności, a powrót miesiączki nie oznacza płodności. Zaleca się kontynuację antykoncepcji przez 3–6 miesięcy po zakończeniu systemowej terapii przeciwnowotworowej [3].

Doustna dwuskładnikowa antykoncepcja nieznacznie zwiększa ryzyko nawrotu raka piersi [65]. Światowa Organizacja Zdrowia opracowała w 2015 roku aktualizację wytycznych dotyczących antykoncepcji [66]. Jedyną zalecaną metodą u chorych leczonych z powodu raka piersi jest miedziana wkładka wewnątrzmaciczna. Należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko nasilenia krwawienia miesięczkowego i niedokrwistości, co może stanowić problem u chorych jednocześnie poddanych chemioterapii. Z kolei w przypadku pacjentek stosujących tamoksyfen tradycyjne wkładki wewnątrzmaciczne mogą nasilać przerost endometrium. Dostępnych jest coraz więcej danych przemawiających za bezpieczeństwem stosowania wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel, w tym metaanaliza opublikowana w 2014 roku [67]. Zaletą tych wkładek jest zmniejszenie nasilenia krwawień miesięczkowych. Pewną opcję może stanowić również wkładka wewnątrzmaciczna z mniejszą ilością lewonorgestrelu [68]. Niemniej ESO i EUSOMA zalecają antykoncepcję bez hormonów [2].

Tabela 2. Metody zachowania płodności u młodych chorych na raka piersi

Metoda	Definicja	Ochrona czynności jajników	Uwagi
Mrożenie komórek jajowych	Pobranie i zamrożenie niezapłodnionych komórek jajowych	Nie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymagana stymulacja owulacji</li> <li>• Niedawno opracowano schematy stymulacji, które można zastosować w różnych fazach cyklu miesięczkowego, co skraca czas do rozpoczęcia systemowej terapii</li> <li>• Ograniczeniem jest koszt procedury</li> <li>• Metoda zalecana przez ekspertów St Gallen 2015, ESMO i ASCO</li> </ul>
Mrożenie zarodków	Pobranie komórek jajowych, zapłodnienie pozaustrojowe i zamrożenie zarodków	Nie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymagana stymulacja owulacji</li> <li>• Niedawno opracowano schematy stymulacji, które można zastosować w różnych fazach cyklu miesięczkowego, co skraca czas do rozpoczęcia systemowej terapii</li> <li>• Konieczny partner/dawca nasienia</li> <li>• Ograniczeniem jest koszt procedury</li> <li>• Metoda zalecana przez ESMO i ASCO</li> </ul>
Mrożenie tkanki jajnikowej	Zamrożenie fragmentu tkanki jajnika i przeszczepienie jej po zakończeniu leczenia onkologicznego	Prawdopodobnie tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie jest wymagana stymulacja owulacji</li> <li>• Ograniczeniem jest koszt procedury</li> <li>• Ryzyko związane z pobraniem fragmentu jajnika z komórkami nowotworowymi w przypadku zaawansowanej choroby</li> <li>• Metoda zalecana przez ekspertów St Gallen 2015</li> </ul>
Supresja jajników za pomocą analogów GnRH	Stosowanie analogów GnRH w trakcie chemioterapii w celu ochrony jajników	Wyniki badania POEMS wskazują na działanie ochronne u chorych na ER/PgR-ujemnego raka piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dowodów na działanie ochronne u wszystkich chorych na raka piersi przed menopauzą</li> <li>• Ograniczona skuteczność, z związku z tym do stosowania jako dodatkowa metoda</li> <li>• Najlepiej rozpocząć 2–4 tygodnie przed chemioterapią</li> <li>• Brak rejestracji leków do stosowania jako ochrona jajników</li> <li>• Metoda zalecana przez ekspertów St Gallen 2015 u chorych na ER/PgR-ujemnego raka piersi</li> </ul>

ASCO — American Society of Clinical Oncology; ER (estrogen receptor) — receptor estrogenowy; ESMO — European Society for Clinical Oncology; PgR (progesteron receptor) — receptor progesteronowy

## Ciąża po leczeniu raka piersi

Wykazano, że chore po leczeniu raka piersi mają zdecydowanie mniejszą szansę na posiadanie potomstwa. Liczba ciąż stanowi około 30% w porównaniu z liczbą ciąż w populacji ogólnej po uwzględnieniu wieku [69].

Na podstawie wyników badań stwierdzono również, że ciąża u kobiet, które przeszły leczenie z powodu raka piersi, nie zwiększa ryzyka wznowy nowotworu ani zgonu. Wyniki metaanalizy oceniającej ponad 14 000 chorych na raka piersi przed menopauzą wskazują nawet na lepsze rokowanie kobiet, które zaszły w ciążę po leczeniu onkologicznym [70].

Przeprowadzono również badanie, w którym sprawdzono, czy wyniki odległe zależą od stanu ekspresji receptorów steroidowych. Porównano losy 333 kobiet, które zaszły w ciążę po leczeniu z powodu raka piersi, z 874 chorymi, które nie rodziły dzieci po leczeniu [71].

Wykazano, że ryzyko nawrotu hormonozależnego raka piersi było takie samo jak w grupie kobiet, które nie zaszły w ciążę po zakończeniu leczenia onkologicznego. Również wśród kobiet, które zrealizowały plany macierzyńskie po terapii z powodu raka piersi, ryzyko nawrotu choroby nie zależało od stanu ekspresji receptorów steroidowych. Podobnie czas, jaki upłynął od rozpoznania raka piersi do zajścia w ciążę (> 2 lata vs. < 2 lata), nie miał wpływu na ryzyko nawrotu choroby. Co ważne, usunięcie ciąży u kobiety, która w przeszłości chorowała na raka piersi, nie poprawiło wyników leczenia. Stwierdzono, podobnie jak we wcześniej omówionej metaanalizie, większe odsetki OS u chorych, które zaszły w ciążę.

Natomiast w 2015 roku opublikowano wyniki badania oceniającego wpływ stosowania technik wspomaganego rozrodu (ART, *assisted reproductive technology*) na losy kobiet wcześniej leczonych z powodu raka piersi. Analizie poddano 198 pacjentek, w tym 25 kobiet po

ART [72]. Mediana czasu obserwacji od rozpoznania raka piersi wyniosła prawie 9 lat, a od zajścia w ciążę prawie 5 lat. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka nawrotu raka piersi lub zgonu.

W zaleceniach ESMO stwierdzono, że:

- ciąża po leczeniu z powodu raka piersi jest bezpieczna, również w przypadku kobiet po leczeniu z powodu hormonozależnego raka piersi;
- w przypadku stwierdzenia ciąży jej przerwanie nie wpływa na rokowanie matki, dlatego zdecydowanie odradza się takie postępowanie [3].

Jak już wcześniej wspomniano, młode kobiety dosyć często przerywają uzupełniającą hormonoterapię z powodu jej działań niepożądanych. Uwzględniając ten fakt, zaprojektowano badanie kliniczne POSITIVE, w którym biorą udział chore na hormonozależnego raka piersi (do 42 lat) chcące zajść w ciążę. Po 18–30 miesiącach hormonoterapii pacjentka może ją przerwać, zajść w ciążę, urodzić dziecko/dzieci, a następnie kontynuować terapię. Celem badania jest ustalenie bezpieczeństwa takiego postępowania. Badanie trwa, natomiast zgodnie z konsensusem St Gallen 2015 już teraz można rozważyć takie działanie u młodych kobiet o małym ryzyku nawrotu raka piersi [5].

#### Karmienie piersią po leczeniu raka piersi

W dużych badaniach populacyjnych wykazano, że karmienie piersią zmniejsza ryzyko zachorowania na raka [73]. Dane dotyczące wpływu tego postępowania u kobiet po leczeniu raka piersi są ograniczone, niemniej dostępne doniesienia wskazują na bezpieczeństwo karmienia piersią w takiej sytuacji [74].

W jednym z badań dotyczących karmienia piersią po leczeniu raka piersi wyodrębniono czynniki, które miały wpływ na podjęcie karmienia przez kobietę. Zwrócono uwagę na dosyć częste zniechęcanie kobiet do podjęcia laktacji przez ginekologów lub onkologów. Karmienie piersią nie wpływało na ryzyko nawrotu choroby lub zgonu [75].

Karmienie drugą piersią po mastektomii z powodu raka piersi, jak również piersią po leczeniu oszczędzającym, jest możliwe. W drugim przypadku objętość mleka z operowanej piersi jest mniejsza z powodu włóknienia pozostałego gruczołu piersiowego w następstwie radioterapii. Dodatkowo mogą wystąpić trudności z przystawieniem dziecka do piersi. Istotne znaczenie w takiej sytuacji ma poradnictwo laktacyjne [74].

#### Inne problemy młodych kobiet chorych na raka piersi

Zachorowanie na raka piersi może mieć wiele innych następstw, na które trzeba zwrócić uwagę w trakcie opieki nad młodymi chorymi. Mogą to być problemy zwią-

zane z utrzymaniem pracy, aspiracjami zawodowymi, odgrywaniem życiowych ról (bycie żoną, matką małych dzieci, opieka nad domem). Rozpoznanie raka piersi dosyć często zmusza do zmiany życiowych priorytetów. Bardzo ważne jest wsparcie osób bliskich, niekiedy psychologa lub seksuologa. Pomoc mogą stanowić inne młode pacjentki, które leczenie mają już za sobą i dzięki temu mogą służyć doświadczeniem. Bardzo dobrze swoją funkcję w tym zakresie spełniają organizacje pacjentów.

Niezwykle ważna, zwłaszcza dla młodych kobiet, jest akceptacja nowego wyglądu. W tej kwestii kluczową rolę odgrywa rekonstrukcja piersi. Chemioterapia może wpłynąć również na funkcje poznawcze („chemobrain”). U części chorych występują deficyty uwagi, pamięci i koncentracji, co może znacznie utrudnić funkcjonowanie.

Poza problemami natury psychologicznej w wyniku leczenia onkologicznego mogą wystąpić zaburzenia czynności różnych układów, takie jak:

- przedwczesna menopauza — jako wynik stosowania chemioterapii i hormonoterapii i związanych z nimi zaburzeń czynności jajników;
- suchość pochwy, dyspareunia — zaleca się stosowanie środków nawilżających;
- osteopenia i osteoporoza — nasilane przez stosowanie tamoksyfenu (inaczej niż u kobiet po menopauzie [2, 76, 77])/inhibitorów aromatazy i supresji jajników — powinno się wykonywać kontrolną densytometrię co 12–24 miesiące, zlecać suplementację wapnia i witaminy D3 oraz nakłaniać do aktywności fizycznej [78];
- kardiotoxyczność — jej ryzyko w przyszłości w dużej mierze zależy od zastosowanej dawki całkowitej antracyklin, dlatego ważne jest leczenie z użyciem bezpiecznych dawek, zwłaszcza gdy planowana jest również uzupełniająca radioterapia. Dodatkowo podczas wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę na profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych;
- otyłość — dużą rolę odgrywa systematyczna kontrola masy ciała i przypominanie pacjentkom o wysiłku fizycznym. Utrzymywanie prawidłowej masy ciała może istotnie wydłużyć czas przeżycia [79];
- kolejne nowotwory — może wystąpić rak trzonu macicy w wyniku stosowania tamoksyfenu (konieczne kontrole u ginekologa w trakcie terapii), a także nowotwory hematologiczne (zwłaszcza ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny po chemioterapii).

#### Przerzutowy rak piersi

Leczenie młodych chorych na przerzutowego raka piersi różni się nieznacznie od leczenia starszych pacjentek. Występują pewne odrębności w tej grupie chorych [80, 81]:



- preferowanym leczeniem 1. linii u chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi jest hormonoterapia tamoksyfenem w połączeniu z supresją/ablacją jajników. W przypadku progresji w trakcie ww. leczenia można rozważyć terapię inhibitorem aromatazy w połączeniu z supresją (ablacją) jajników; warto zwrócić uwagę na brak zaleceń dotyczących wykonywania owariektomii;
- nie przeprowadzono dotychczas dużych badań prospektywnych oceniających skuteczność fulwestrantu w tej grupie chorych, dlatego tego leku nie powinno się stosować u chorych przed menopauzą. Młody wiek nie jest czynnikiem, który powinien decydować o bardziej agresywnej terapii [2].

## Rak piersi u kobiet w ciąży

Zasady diagnostyki raka piersi u kobiet ciężarnych są takie same jak w populacji ogólnej. Po rozpoznaniu choroby pacjentkę należy skierować do ośrodka mającego doświadczenie w leczeniu takich przypadków. Decyzję o rodzaju terapii powinien podejmować wielodyscyplinarny zespół złożony również z ginekologa położnika i neonatologa.

W ramach badań obrazowych oceniających zaawansowanie choroby preferuje się ultrasonografię. Należy ograniczyć promieniowanie jonizujące, ewentualnie stosować odpowiednie osłony jamy brzusznej. Rezonans magnetyczny bez środka kontrastowego opartego na gadolinie można wykonywać, jeśli wyniki wcześniejszych badań obrazowych są niejednoznaczne lub jeśli podejrzewa się obecność przerzutów w kościach lub mózgu. Nie zaleca się wykonywania tomografii komputerowej ani pozytonowej tomografii emisyjnej w trakcie ciąży [3].

Wybór rodzaju leczenia operacyjnego powinien być zgodny z zasadami przyjętymi u nieciążarnych chorych. Można wykonywać procedurę węzła wartowniczego z jednym zastrzeżeniem: zaleca się stosowanie radioizotopu ze względu na ryzyko reakcji uczuleniowych w przypadku stosowania błękitu metylenowego.

Radioterapię należy przeprowadzić po porodzie. W przypadku nieciążarnych chorych od operacji do radioterapii najczęściej mija 6 miesięcy ze względu na stosowanie uzupełniającej chemioterapii. Podobnie u chorych ciężarnych radioterapia nie jest pilnym postępowaniem. Największe wyzwanie stanowi leczenie chorej w 1. trymestrze ciąży, kiedy bezpieczne jest jedynie leczenie operacyjne. Zgodnie z wytycznymi ESMO radioterapię można odroczyć na okres dłuższy niż 6 miesięcy, niemniej zwiększa się wtedy ryzyko wznowy miejscowej. Zaleca się dokładne przeanalizowanie przez zespół wielodyscyplinarny i omówienie z chorą korzyści oraz zagrożeń związanych z różnymi metodami leczenia operacyjnego i terminu wdrożenia radioterapii [3].

Chemioterapię można stosować od 2. trymestru ciąży. Zaleca się regularną kontrolę dobrostanu płodu, gdyż ciążę, w trakcie której stosuje się chemioterapię, uważa się za ciążę wysokiego ryzyka powikłań. Należy stosować schematy chemioterapii jak u chorych niebędących w ciąży, takie jak: AC, FAC, FEC, EC. Zdecydowanie należy unikać metotreksatu z uwagi na jego dużą teratogenność [82]. W przypadku decyzji o konieczności stosowania taksoidów preferowany jest paklitaksel podawany co tydzień. Natomiast terapia tamoksyfenem lub trastuzumabem jest przeciwwskazana w trakcie ciąży (odpowiednio ze względu na ryzyko wad rozwojowych płodu i małowodzie) [3].

U ciężarnych chorych ważną rolę może odgrywać leczenie wspomagające. Nie ma przeciwwskazań do stosowania leków przeciwwymiotnych (w tym ondansetronu i aprepitantu), przy czym najwięcej danych na temat bezpieczeństwa dotyczy metoklopramidu. Zaleca się stosowanie steroidów od 2. trymestru ciąży. Preferuje się prednizolon i hydrokortyzon ze względu na ich nasilony metabolizm w łożysku i przenikanie stosunkowo małej ilości do płodu. Można stosować czynniki wzrostu granulocytów, jeśli wystąpią ku temu wskazania. Z leków przeciwbólowych preferuje się paracetamol, natomiast niesteroidowe leki przeciwwzapalne można stosować w razie konieczności między 12. a 32. tygodniem ciąży [83].

Ostatni kurs chemioterapii należy podać 3 tygodnie przed planowanym terminem porodu, aby ograniczyć ryzyko niedokrwistości i leukopenii. Dużą uwagę zwraca się na unikanie przedwczesnych porodów (< 37. tygodnia ciąży), gdyż mogą zwiększyć ryzyko zaburzeń poznawczych lub emocjonalnych dziecka. W związku z ryzykiem przechodzenia leków cytotoksycznych do mleka nie zaleca się karmienia piersią w trakcie terapii onkologicznej [3, 83]. Doniesień na ten temat jest stosunkowo mało.

Dostępne dane wskazują na brak wpływu chemioterapii stosowanej w ciąży na rozwój umysłowy i czynność serca u dzieci. Badania dotyczące tych zagadnień dotyczą małej liczby dzieci matek poddanych chemioterapii w trakcie ciąży z krótkim okresem obserwacji [84]. Potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia wpływu chemioterapii na rozwój dzieci.

## Podsumowanie

Młode chore na raka piersi stanowią z roku na rok coraz liczniejszą grupę. Jakkolwiek leczenie tych chorych nieznacznie różni się od postępowania z kobietami starszymi, to ich problemy znacząco różnią się od problemów starszych pacjentek.

Leczenie młodych chorych wymaga współpracy lekarzy kilku specjalności — poza onkologiem, chirurgiem i radioterapeutą konieczna jest opieka genetyka,

**Tabela 3. Podsumowanie zaleceń postępowania u młodych chorych na raka piersi**

Badania genetyczne pod kątem mutacji <i>BRCA1/2</i> powinno się wykonać u wszystkich młodych chorych na raka piersi
Leczenie młodych kobiet należy prowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi całej populacji chorych na raka piersi z pewnymi wyjątkami:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramach standardowej terapii przedoperacyjnej nie stosuje się hormonoterapii</li> <li>• uzupełniająca hormonoterapia opierająca się na supresji jajników (5 lat) z tamoksyfenem/egzemestanem jest zalecana u chorych na ER/PgR-dodatniego raka piersi z większym ryzykiem nawrotu choroby</li> <li>• w przypadku paliatywnego leczenia u chorych na ER/PgR-dodatniego raka piersi preferowana jest hormonoterapia z supresją jajników</li> <li>• brak danych pozwalających na terapię fulwestrantem</li> </ul>
W trakcie terapii onkologicznej i do 3–6 miesięcy po jej zakończeniu należy zalecać antykoncepcję, w tym wkładki wewnątrzmaciczne
Systemowe leczenie wiąże się z ryzykiem zaburzeń płodności — chore należy kierować na konsultację do specjalisty z zakresu rozrodczości przed rozpoczęciem leczenia, najlepiej tuż po rozpoznaniu raka piersi
Stosowanie metod zachowania płodności u kobiet z rozpoznaniem raka piersi jest bezpieczne
Ciąża po leczeniu raka piersi nie zwiększa ryzyka nawrotu choroby ani zgonu
Karmienie piersią po leczeniu z powodu raka piersi jest możliwe i bezpieczne
Podczas wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę na powikłania terapii onkologicznej: przedwczesną menopauzę, osteoporozę, kardiotoxyczność, otyłość, wtórne nowotwory
W przypadku rozpoznania raka piersi w ciąży chora wymaga leczenia w ośrodku posiadającym odpowiednie doświadczenie. Można przeprowadzić leczenie operacyjne, chemioterapię powinno się stosować od 2. trymestru ciąży. Hormonoterapia i trastuzumab są przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Radioterapię najlepiej odłożyć na czas po porodzie. Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety aktywnie leczone systemowo

endokrynologa, a w przypadku ciąży także ginekologa położnika. W dużych ośrodkach onkologicznych w ramach *breast unit* powstają zespoły dedykowane młodym chorym, co znacznie zwiększa jakość opieki nad nimi.

Przed leczeniem obowiązkiem lekarza jest przedstawienie chorej aktualnie zalecanych metod postępowania oraz poinformowanie o możliwych działaniach niepożądanych terapii, w tym późnych powikłaniach pod postacią zaburzeń płodności. Opracowano skuteczne i bezpieczne metody pozwalające na zachowanie płodności u chorych leczonych z powodu raka piersi. Wykazano również, że posiadanie potomstwa po leczeniu onkologicznym nie zwiększa ryzyka nawrotu choroby (tab. 3).

Leczenie młodych kobiet może niejednokrotnie znacznie absorbować czas, budzić emocje, powodować liczne dyskusje z chorą i innymi lekarzami. Jednak taki wysiłek często nie idzie na marne, ponieważ nie dość, że po wielu latach pacjentki są zdrowe, to jeszcze spełnione w życiu prywatnym i zawodowym.

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
2. Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. i wsp. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014; 3: 209–220.
3. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr., Orecchia R. i wsp. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (Supl. 6): 160–170.
4. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. i wsp. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013; 19: 2500–2510.
5. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. i wsp. 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; 8: 1533–1546.
6. Cardoso F., Loibl S., Pagani O. i wsp. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2012; 18: 3355–3377.
7. Samphao S., Wheeler A.J., Rafferty E. i wsp. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am. J. Surg.* 2009; 4: 538–543.
8. Anders C.K., Johnson R., Litton J., Phillips M., Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin. Oncol.* 2009; 3: 237–249.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012; 11: 1141–1151.
10. Beaber E.F., Malone K.E., Tang M.T. i wsp. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014; 5: 755–764.
11. Clavel-Chapelon F., Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast cancer Res. Treat.* 2002; 2: 107–115.
12. Golshan M., Miron A., Nixon A.J. i wsp. The prevalence of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am. J. Surg.* 2006; 1: 58–62.
13. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Media, Gdańsk 2013: 211–263.
14. NCCN Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Wersja 2. 2015.
15. Xia X., Chen W., Li J. i wsp. Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* 2014; 4: 7480.

16. Michels K.B., Terry K.L., Willett W.C. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch. Intern. Med.* 2006; 21: 2395–2402.
17. Ruddy K.J., Gelber S., Tamimi R.M. i wsp. Breast cancer presentation and diagnostic delays in young women. *Cancer* 2014; 1: 20–25.
18. Houssami N., Turner R., Macaskill P. i wsp. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2014; 5: 392–401.
19. Keegan T.H., DeRouen M.C., Press D.J., Kurian A.W., Clarke C.A. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 2012; 2: R55.
20. Collins L.C., Marotti J.D., Gelber S. i wsp. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 3: 1061–1066.
21. Copson E., Eccles B., Maishman T. i wsp. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 13: 978–988.
22. Gnerlich J.L., Deshpande A.D., Jeffe D.B., Sweet A., White N., Margenthaler J.A. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J. Am. Coll. Surg.* 2009; 3: 341–347.
23. Balmana J., Diez O., Rubio I.T., Cardoso F., Group EGW. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; Supl. 6: 31–34.
24. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (Supl. 5): 8–30.
25. Huzarski T., Byrski T., Gronwald J. i wsp. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 26: 3191–3196.
26. Finch A.P., Lubinski J., Moller P. i wsp. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J. Clin. Oncol.* 2014; 15: 1547–1553.
27. Metcalfe K., Lynch H.T., Foulkes W.D. i wsp. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol.* 2015; 3: 306–313.
28. Mahmood U., Morris C., Neuner G. i wsp. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 5: 1387–1393.
29. Vila J., Gandini S., Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (<= 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015; 3: 175–181.
30. 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; 10: 927–933.
31. 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: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 6: 569–575.
32. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada F. i wsp. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 4: 297–305.
33. Donker M., Straver M.E., van Tienhoven G. i wsp. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *Eur. J. Cancer* 2013; 9: 2093–2100.
34. Arvold N.D., Taghian A.G., Niemierko A. i wsp. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3885–3891.
35. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P. i wsp. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 1: 47–56.
36. NCCN Guidelines. Invasive Breast Cancer 2015. Wersja 3.
37. Beadle B.M., Woodward W.A., Tucker S.L. i wsp. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 3: 734–744.
38. Quan M.L., Osman F., McCready D. i wsp. Postmastectomy radiation and recurrence patterns in breast cancer patients younger than age 35 years: a population-based cohort. *Annals of Surgical Oncology* 2014; 21: 395–400.
39. 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; 8: 1168–1176.
40. Tolane S.M., Barry W.T., Dang C.T. i wsp. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 2: 134–141.
41. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. i wsp. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008; 5: 778–785.
42. Pagan O., Regan M.M., Walley B.A. i wsp. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 2: 107–118.
43. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. i wsp. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 5: 436–446.
44. Huiart L., Dell’Aniello S., Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br. J. Cancer* 2011; 10: 1558–1563.
45. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. i wsp. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann. Oncol.* 2015; 2: 313–320.
46. Peccatori F.A., Pup L.D., Salvagno F. i wsp. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. *Breast Care* 2012; 3: 197–202.
47. Główny Urząd Statystyczny DBDiRP. Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2013 roku. 2014.
48. Oktem O., Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007; 10: 2222–2229.
49. Meirou D., Dor J., Kaufman B. i wsp. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum. Reprod.* 2007; 6: 1626–1633.
50. Kim S.S., Klemp J., Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil. Steril.* 2011; 5: 1535–1543.
51. Finch A., Valentini A., Greenblatt E. i wsp. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil. Steril.* 2013; 6: 1724–1728.
52. Lambertini M., Anserini P., Levaggi A., Poggio F., Del Mastro L. Fertility counseling of young breast cancer patients. *J. Thorac. Dis.* 2013; Supl. 1: 68–80.
53. Anderson R.A., Rosendahl M., Kelsey T.W., Cameron D.A. Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2013; 16: 3404–3411.
54. Kelsey T.W., Wright P., Nelson S.M., Anderson R.A., Wallace W.H. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011; 7: e22024.
55. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet. Gynecol.* 2015; 1: 268–273.
56. Senkus E., Gomez H., Dirix L. i wsp. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 2014; 2: 173–182.
57. Ruddy K.J., Gelber S.I., Tamimi R.M. i wsp. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 11: 1151–1156.
58. Partridge A.H., Gelber S., Peppercorn J. i wsp. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 20: 4174–4183.
59. Hill K.A., Nadler T., Mandel R. i wsp. Experience of young women diagnosed with breast cancer who undergo fertility preservation consultation. *Clin. Breast Cancer* 2012; 2: 127–132.
60. Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F. i wsp. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat. Rev.* 2014; 5: 675–683.
61. Moore H.C., Unger J.M., Phillips K.A. i wsp. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 10: 923–932.
62. Oktay K., Buyuk E., Libertella N., Akar M., Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J. Clin. Oncol.* 2005; 19: 4347–4353.
63. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 16: 2630–2635.
64. Cakmak H., Rosen M.P. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil. Steril.* 2013; 6: 1476–1484.
65. Beaber E.F., Buist D.S., Barlow W.E., Malone K.E., Reed S.D., Li C.I. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer

- risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res.* 2014; 15: 4078–4089.
66. WHO. Medical eligibility criteria wheel for contraceptive use. 2015.
67. Fu Y., Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 10: 6419–6429.
68. Aiken A.R., Trussell J. Recent advances in contraception. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 113.
69. Stensheim H., Cvancarova M., Moller B., Fossa S.D. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int. J. Cancer* 2011; 5: 1225–1236.
70. Valachis A., Tsali L., Pesce L.L. i wsp. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010; 12: 786–793.
71. Azim H.A. Jr., Kroman N., Paesmans M. i wsp. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 1: 73–79.
72. Goldrat O., Kroman N., Peccatori F.A. i wsp. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur. J. Cancer* 2015; 12: 1490–1496.
73. Scoccianti C., Key T.J., Anderson A.S. i wsp. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015, doi: 10.1016/j.canep.2015.03.
74. Azim H.A. Jr., Bellettini G., Gelber S., Peccatori F.A. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 1: 7–12.
75. Azim H.A. Jr., Bellettini G., Liptrott S.J. i wsp. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast* 2010; 6: 527–531.
76. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A., Tidy A., Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Oncol.* 1996; 1: 78–84.
77. Vehmanen L., Elomaa I., Blomqvist C., Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J. Clin. Oncol.* 2006; 4: 675–680.
78. Jassem J., Duchnowska R., Kawecki A. i wsp. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *NOWO-TWORY Journal of Oncology.* 2014; 5: 415–435.
79. Ballard-Barbash R., Friedenreich C.M., Courneya K.S., Siddiqi S.M., McTiernan A., Alfano C.M. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 11: 815–840.
80. Cardoso F., Costa A., Norton L. i wsp. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann. Oncol.* 2014; 10: 1871–1888.
81. Cardoso F., Costa A., Norton L. i wsp. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 5: 489–502.
82. Hyoun S.C., Obican S.G., Scialli A.R. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Terat.* 2012; 4: 187–207.
83. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. i wsp. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; Supl. 1: 1–12.
84. Amant F., Verheecke M., Ottevanger, P.B. i wsp. Cancer during pregnancy: a case-control analysis of mental development and cardiac functioning of 38 children prenatally exposed to chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2014; Supl. 5: 267PD\_PR.