

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Iwona Ryniewicz – Zander

z Oddziału Onkologii Klinicznej, Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Elblągu

**Analiza wyników leczenia chorych z odległym nawrotem raka piersi
w zależności od schematu chemioterapii.**

Rozprawa doktorska

**Promotor pracy :
Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz
prof.dr hab.n.med.**

*Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

Gdańsk, 2015

Spis treści

| | |
|---|----|
| Stosowane skróty..... | 2 |
| 1. Wstęp..... | 4 |
| 2. Cele pracy..... | 15 |
| 3. Materiał i metoda..... | 16 |
| 3.1. Organizacja badań..... | 16 |
| 3.2. Ocena wyników leczenia..... | 18 |
| 3.3. Charakterystyka kliniczna chorych w momencie pierwszego rozpoznania nowotworu..... | 19 |
| 3.4. Ocena histopatologiczna..... | 20 |
| 3.5. Pooperacyjna ocena węzłów chłonnych..... | 22 |
| 3.6. Ocena naciekania tkanki tłuszczowej oraz występowanie zatorów w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych..... | 22 |
| 3.7. Leczenie uzupełniające..... | 23 |
| 3.8. Charakterystyka kliniczna chorych w momencie rozpoznania nawrotu..... | 28 |
| 3.9. Lokalizacja pierwszej wznovy..... | 28 |
| 3.10. Dominująca lokalizacja przerzutów..... | 29 |
| 3.11. Chemioterapia stosowana w I linii leczenia nawrotu raka piersi..... | 30 |
| 3.12. Objawy niepożądane związane z leczeniem I linii..... | 31 |
| 3.13. Metody analizy statystycznej..... | 33 |
| 4. Wyniki..... | 34 |
| 4.1. Czas do nawrotu..... | 35 |
| 4.2. Czas przeżycia całkowitego..... | 37 |
| 4.3. Odpowiedź na chemioterapię I linii..... | 41 |
| 4.4. Analiza wieloczynnikowa..... | 44 |
| 4.5. Tolerancja chemioterapii I linii..... | 45 |
| 4.6. Dalsze losy chorych..... | 49 |
| 5. Dyskusja..... | 51 |
| 6. Wnioski..... | 67 |
| 7. Streszczenie..... | 68 |
| 8. Summary..... | 69 |
| 9. Piśmiennictwo..... | 70 |

STOSOWANE SKRÓTY

N(-) – brak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych w klasyfikacji TNM

N(+) – obecne przerzuty w pachowych węzłach chłonnych w klasyfikacji TNM

ER – receptor estrogenowy – *estrogen receptor*

PgR – receptor progesteronowy – *progesterone receptor*

T – wielkość guza w klasyfikacji TNM

G – stopień złośliwości - *grade*

HER2(-) – brak ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 – *human epidermal growth factor receptor type 2*

HER2(+) – obecna ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

Ki67 – wskaźnik proliferacji

IHC – immunohistochemia

uPA/PAI – aktywator plazminogenu typu urokinazy i inhibitor aktywatora plazminogenu, *type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI)*

ACOSOG – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, *American Society of Surgeons Oncology Group*

BRCA1 – ludzki gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 17

BRCA2 – ludzki gen supresorowy znajdujący się na chromosomie 13

PARP – enzym polimeraza Poli(ADP-rybozy)

DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy

TNM – system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu określający wielkość guza (tumor), zajęcie węzłów chłonnych (nodus), obecność przerzutów odległych (metastases)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, *World Health Organisation*

MeV – megaelektronowolty

Gy – grej

PS – stan chorego, *personal status*

OR – odpowiedź na leczenie, *overall response*

OS – czas przeżycia całkowitego, *overall survival*

DFS – czas przeżycia wolnego od choroby, *disease free survival*

CR – całkowita remisja, *complete remission*

PR – częściowa remisja, *partial remission*

SD – stabilizacja, *stable disease*

PD – progresja, *progressive disease*

EUSOMA – Europejskie Stowarzyszenie Mastologiczne, *European Society of Mastology*

FAC – schemat chemioterapii (fluorouracil, adriamycyna, cyclofosfamid)

FEC – schemat chemioterapii (fluorouracil, epirubicyna, cyclofosfamid)

CMF – schemat chemioterapii (metotreksat, cyclofosfamid, fluorouracil)

AC – schemat chemioterapii (adriamycyna, cyclofosfamid)

IA – inhibitory aromatazy

BCT – leczenie oszczędzające u chorych na raka piersi, *breast conserving treatment*

1. WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i stanowi też najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworu wśród kobiet w Polsce i większości krajów na świecie. Zapadalność na raka piersi stale wzrasta również w krajach, w których jest ona względnie niska takich jak Indie, Wietnam, Korea, Tajlandia, Chiny, czy Gambii. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 roku w Polsce rozpoznano 16500 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet (23%) i zarejestrowano 5300 zgonów (13%) spowodowanych tym nowotworem [1]. Największą liczbę zachorowań na nowotwory piersi notuje się między 45. a 69. rokiem życia. W grupie kobiet w tym przedziale wiekowym stanowi on ponad 50% zachorowań na wszystkie nowotwory [1]. Współczynnik umieralności dla raka piersi wzrasta liniowo wraz z wiekiem chorych począwszy od 35. roku życia. Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwór piersi u kobiet wykazują od początku lat 80. odmienne tendencje. Do końca lat 70. utrzymywał się zarówno wzrost zachorowalności jak i umieralności. Zależność tę obserwowano aż do połowy lat 90., kiedy po raz pierwszy w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii odnotowano obniżenie umieralności o 25% w porównaniu z rokiem 1970 [2,3]. Ten pozytywny wynik, obserwowany także w innych, szczególnie wyżej rozwiniętych krajach, jest przypisywany dwóm czynnikom. Pierwszym z nich było wprowadzenie masowych badań przesiewowych, umożliwiających wykrycie nowotworu we wcześniejszych stadiach zaawansowania, a drugim - zastosowanie u większości chorych o niekorzystnych czynnikach rokowniczych leczenia uzupełniającego [4,5,6]. Wyniki metaanalizy z 1998 roku, aktualizowanej w 2005 i 2011 roku i obejmującej około 200000 chorych biorących udział w ponad 400 randomizowanych badaniach klinicznych oceniających rolę leczenia uzupełniającego, potwierdziły korzystny wpływ na wieloletnie przeżycie zarówno uzupełniającej chemioterapii, jak i hormonoterapii [7,8,9]. Na podstawie tej metaanalizy i wyników poszczególnych badań klinicznych, znacznie rozszerzono wskazania do leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny. Szacuje się, że obecnie aż 90% chorych na raka piersi otrzymuje systemowe leczenie uzupełniające [10-13]. Czynnikiem przełomowym w leczeniu uzupełniającym było odkrycie predykcyjnego znaczenia receptorów steroidowych dla hormonalnego leczenia uzupełniającego [14].

Hormonoterapia jest obecnie jedną z podstawowych metod leczenia chorych na raka piersi, a obecność receptorów steroidowych stanowi najważniejszy czynnik zarówno prognostyczny, jak i predykcyjny, decydujący o wyborze leczenia systemowego. Uznano, że cechą mającą największe znaczenie przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia

uzupełniającego jest przewidywana odpowiedź na leczenie hormonalne w zależności od stopnia ekspresji receptorów hormonalnych.

Od ponad 20 lat odbywają się w St. Gallen w Szwajcarii, organizowane co 2 lata, konferencje dotyczące leczenia wczesnych postaci raka piersi, kończące się wypracowaniem zaleceń odnoszących się do terapii uzupełniających. Począwszy od 1978, kiedy to odbyła się pierwsza taka konferencja, wielokrotnie modyfikowano poglądy na temat leczenia wczesnego raka piersi uwzględniając aktualnie opublikowane istotne wyniki badań klinicznych [15]. Podstawowe znaczenie ułatwiające wybór odpowiedniego leczenia uzupełniającego miało wprowadzenie w 2001 roku, i zmodyfikowanych w 2003 roku, tzw. „kategorii ryzyka” opartych przede wszystkim na ocenie przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (tab.1) [16,17]. Wśród chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wyróżniono dwie kategorie ryzyka - niską i pośrednią, natomiast wszystkie chore z cechą N(+), niezależnie od innych czynników, zostały zakwalifikowane do kategorii wysokiego ryzyka (tab.1).

Tab.1. Definicja kategorii ryzyka wg wytycznych konferencji z St. Gallen w 2003 r

| Niskie ryzyko | Pośrednie ryzyko | Wysokie ryzyko |
|---|--|----------------------------|
| N (-) | N (-) | N (+) |
| ER i /lub PgR (+) i wszystkie pozostałe cechy: pT <2 cm G1 Wiek >35 | ER i /lub PgR(+) i co najmniej jedna z cech: pT >2 cm G 2-3 lub Wiek <35 | Niezależnie od innych cech |

Legenda: N(-) - brak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, N(+) - obecne przerzuty w pachowych węzłach chłonnych, ER - receptor estrogenowy, PgR - receptor progesteronowy, T - wielkość guza, G - stopień zróżnicowania komórek nowotworowych

W następnych latach stale doprecyzowywano ten podział, a poważniejsze zmiany wprowadzono w 2007 roku, zaliczając chore z niewielką liczbą przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (od 1 do 3) i korzystnych pozostałych czynnikach rokowniczych do grupy pośredniego ryzyka (tab.2) [18].

Tab. 2. Kategorie ryzyka wg wytycznych konferencji z St. Gallen w 2007 r.

| Niskie ryzyko | Pośrednie ryzyko | Wysokie ryzyko |
|--|---|--|
| N(-) i wszystkie pozostałe cechy: pT ≤2 cm, G1, brak rozległego naciekania naczyń, ER(+), PgR(+) HER2 (-), wiek ≥35 lat Wyjątek dla małych raków rdzeniastych i apokrynowych - mogą być ER(-) | N(-) i co najmniej jedna z cech: pT >2cm lub G2-3 lub rozległe naciekanie naczyń lub HER2(+), lub ER i PgR(-), lub wiek <35 lat 1-3 N(+) i wszystkie pozostałe: ER i/lub PgR(+), i HER2(-) | 1-3 N(+) i ER i PgR(-), lub HER2(+), lub niezależnie od innych cech 4 lub więcej N(+) |

Legenda: N(-) - brak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, N(+) - obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, HER2(-) - brak ekspresji receptora HER2, HER2(+) - nadekspresja receptora HER2, ER - receptor esteronowy, PgR - receptor progesteronowy, G - stopień zróżnicowania komórek nowotworowych

Wytyczne dotyczące właściwego wyboru leczenia uzupełniającego pochodzące z 2009 roku oparto, przede wszystkim, na próbie znalezienia odpowiedzi na trzy najistotniejsze dla wyboru odpowiedniego leczenia uzupełniającego pytania:

1. Czy są czynniki uzasadniające zastosowanie leczenia hormonalnego?
2. Czy są czynniki uzasadniające zastosowanie chemioterapii?
3. Czy są czynniki uzasadniające zastosowanie leczenia anty HER2?

Zaproponowano wówczas podział chorych na 3 grupy, z których pierwszą stanowiły chore, których guz zawierał receptory steroidowe, i u których w związku z tym należy się spodziewać wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie hormonalne.

Do grupy drugiej zaliczono chore bez ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, u których z kolei nie należy oczekiwać odpowiedzi na tę formę leczenia. Ostatnią grupę stanowiły chore z niepewną odpowiedzią na hormonoterapię. Zakwalifikowano do niej między innymi pacjentki z nadekspresją receptorów HER2, z wysokim potencjałem przerzutowania, wyrażonym między innymi zwiększoną proliferacją komórek nowotworowych, czy wysokim stężeniem uPA /PAI i pośrednią ekspresją receptorów hormonalnych [19].

Kierując się powyższym podziałem, uznano za zasadne włączanie leczenia hormonalnego u wszystkich chorych z hormonowrażliwym guzem, definiowanym obecnością każdego, nawet najniższego wykrywalnego poziomu ekspresji receptora estrogenowego. Chore z wysoką ekspresją ER oraz PgR, wysokim stopniem zróżnicowania (G1), niskim wskaźnikiem proliferacji, bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, bez naciekania naczyń okołoguzowych oraz guzem o średnicy <2 cm wskazano jako idealne kandydatki do wyłącznego leczenia hormonalnego. Natomiast zdecydowanie trudniej jest jednoznacznie określić chore, które mogą odnieść korzyści z uzupełniającej chemioterapii, szczególnie jeśli stwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych. Istnieją dowody, że ta forma leczenia zmniejsza ryzyko nawrotu u chorych z nowotworem tzw. potrójnie ujemnym, czyli bez ekspresji receptorów ER, PgR i HER2. Drugą grupę kwalifikującą się do chemioterapii stanowią pacjentki, u których istnieją wskazania do uzupełniającego leczenia trastuzumabem ponieważ brak jest na razie danych naukowych na temat leczenia inhibitorami receptora HER2 bez udziału chemioterapii [19]. Logiczne wydaje się użycie leków anty- HER2 samodzielnie lub w skojarzeniu z terapią hormonalną szczególnie u tych chorych, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania cytostatyków.

Trudno jest również sprecyzować jednoznaczne zalecenia do stosowania chemioterapii u chorych ER(+), HER2(-), ponieważ jest to grupa niejednorodna obejmująca zarówno chore o bardzo niskim, jak i pośrednim ryzyku nawrotu. Cechy wskazujące na zwiększone ryzyko nawrotu i uzasadniające konieczność dołączenia chemioterapii do leczenia hormonalnego w tej grupie chorych to: niższa ekspresja receptorów dla hormonów steroidowych, niski stopień zróżnicowania (G3), wysoki wskaźnik proliferacji (Ki67), zajęcie czterech lub więcej węzłów chłonnych, rozległe naciekanie naczyń i wielkość guza piersi >5cm.

Nowe dane wskazują, że wyniki testów z zastosowaniem mikromacierzy wielogenowych mogą być przydatne do określenia grupy chorych niskiego ryzyka, które nie odniosą korzyści z dołączenia do hormonoterapii również chemioterapii [20].

Pomimo stale dokonującego się postępu, kryteria doboru chorych do właściwego leczenia są nadal niedoskonałe i wymagają dalszych badań. Szczególnie istotne wydają się badania nad identyfikacją nowych czynników molekularnych, które umożliwiłyby zwiększenie roli zindywidualizowanego leczenia. Ogromną wagę przywiązuje się do oceny biochemicznych procesów zachodzących w komórkach nowotworu ponieważ identyfikacja szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych i międzykomórkowych w procesach kancerogenezy i apoptozy umożliwia rozwój coraz skuteczniejszego tzw. leczenia molekularnie ukierunkowanego [21,22]. W roku 2011 roku, na konferencji w St. Gallen, podczas dyskusji nad uzgodnieniami konsensusu położono nacisk na wypracowanie oddzielnych zaleceń dla każdego z biologicznych podtypów nowotworu; taki podział uwzględnia zarówno znane czynniki ryzyka, jak i czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, które uprzednio oceniano oddzielnie [15]. Jak podano wcześniej analiza ekspresji genów umożliwiła rozróżnienie kilku odmiennych molekularnych podtypów raka piersi. Ponieważ koszty użycia testów wielogenowych ograniczają ich powszechną dostępność zaproponowano uproszczoną ale użyteczną klinicznie klasyfikację, opartą w dużej mierze na prostych badaniach immunohistochemicznych (IHC), tab.3 [15].

Tab. 3 Charakterystyka podtypów kliniczno-patomorfologicznych raka piersi.

| Podtyp | Definicja kliniczno - patomorfologiczna |
|-------------------------|---|
| luminalny A | luminalny A ER(+) i/lub PgR(+) HER2(-) Ki-67 niskie (<14%) |
| luminalny B | luminalny B HER2(-) ER(+) i/lub PgR(+) HER2(-) Ki-67 wysokie (>14%) |
| | luminalny B HER2 (+) ER(+) i/lub PgR(+) Ki-67 każda wartość nadekspresja białka HER2 i/lub amplifikacja onkogenu <i>HER2</i> |
| HER2(+) nieluminalny | HER2(+) ER i PgR(-) |
| typ podstawny | „potrójnie ujemny” (przewodowy) ER i PgR(-) HER2(-) |

Legenda: N(-) - brak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, N(+) - obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, HER2(-) - brak ekspresji receptora HER2, HER2(+) - nadekspresja receptora HER2, ER - receptor esteronowy, PgR - receptor progesteronowy, G - stopień zróżnicowania komórek nowotworowych, Ki-67 - współczynnik proliferacji komórek noworworowych

Za czynniki, które należy brać pod uwagę rozważając zastosowanie chemioterapii uzupełniającej eksperci konferencji w St. Gallen w 2011 r uznali: wysoki stopień złośliwości histologicznej, wysoką aktywność proliferacyjną mierzoną za pomocą ekspresji Ki-67, niską lub też brak ekspresji receptorów hormonalnych, nadmierną ekspresję HER2 oraz tzw. „potrójnie ujemne” postacie raka przewodowego.

Opisane czynniki uwzględniono w definicjach podtypów umieszczonych w tabeli 3. Wyniki najnowszych badań klinicznych zmieniły także podejście do oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych i przyniosły nowe zalecenia, bardziej ograniczające zasięg postępowania chirurgicznego. Badanie ACOSOG Z0011 wykazało, że pominięcie wycięcia węzłów chłonnych dołu pachowego nie wpłynęło niekorzystnie na rokowanie, nawet w przypadku przerzutów w 1-2 wartowniczych węzłach chłonnych, pod warunkiem, że planowane jest leczenie oszczędzające pierś w skojarzeniu z napromienianiem ale wyłącznie u chorych, u których klinicznie nie stwierdzono przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [23]. Ponadto zespół ekspertów uznał, że obecność izolowanych komórek nowotworowych, i/lub mikroprzerzutów o średnicy do 2 mm w jednym wartowniczym węźle chłonnym nie stanowi wskazania do wycięcia układu chłonnego dołu pachowego niezależnie od planowanego zakresu operacji w obrębie piersi.

Zmieniono także podejście do faktu naciekania naczyń chłonnych, nie uznając go za wystarczający samodzielny czynnik kwalifikujący do uzupełniającej chemioterapii. Głównym problemem związanym ze stosowaniem leczenia systemowego jest identyfikacja czynników predykcyjnych, które pozwalają na ocenę prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi terapeutycznej na zastosowany lek. Docelowym dążeniem jest, aby lek ten działał wybiórczo jedynie na komórki nowotworowe i miał precyzyjnie zdefiniowany molekularny cel oddziaływania. Chociaż cytostatyki stosowane w schematach chemioterapii znacznie odbiegają od powyższego modelu, to udowodniono na podstawie wielu badań klinicznych skuteczność tego typu leczenia, zarówno w terapii uzupełniającej, jak i leczeniu choroby uogólnionej. Z analizy wyników randomizowanych badań nad chemioterapią wielolekową wynika, że bezwzględny zysk z chemioterapii uzupełniającej u kobiet poniżej 50 roku życia, w ciągu 10-letniej obserwacji wynosi 5,7% w grupie niskiego ryzyka i 12,4% u kobiet z obecnością przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Należy podkreślić, że powyższe wyniki uzyskano stosując starsze schematy chemioterapii, nie uwzględniając leków nowej generacji. Największą korzyść z uzupełniającej chemioterapii odnoszą chore młode; największy spadek ryzyka zgonu obserwowany jest w grupie chorych poniżej 50 lat [24-25].

Za kluczowe dla współczesnej uzupełniającej chemioterapii należy uznać wyniki analiz retrospektywnych Bonadonny, które wykazały, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl), poprawia wyniki leczenia w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu oraz czasu przeżycia całkowitego [26].

Opublikowana we wrześniu 1998 roku przez ośrodek w Oksfordzie metaanaliza wykazała, że najczęściej stosowanym w tym czasie na świecie schematem był schemat CMF. Postać oryginalna schematu doustno - dożylnego zawierała cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. w dniach 1-14, metotreksat 40 mg/m² i.v. w 1. i 7. dniu, 5-fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 1. i 7. dniu, podawany w rytmie co 28 dni. Jest to pionierski schemat w onkologii opracowany w Mediolanie we wczesnych latach 70-tych. Sukces CMF-u pozostawał niekwestionowany aż do lat 80-tych, kiedy opublikowano pierwsze wyniki leczenia z udziałem antracyklin [27]. Obecnie, większość ośrodków stosuje w leczeniu uzupełniającym programy zawierające antracykliny i/lub taksoidy [28-30].

Aktualne badania kliniczne w zakresie chemioterapii uzupełniającej dotyczą przede wszystkim identyfikacji nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych oraz zastosowania taksoidów [31-33]. Do tej pory nie udało się ustalić czynników predykcyjnych dla poszczególnych leków, chociaż w niektórych badaniach wykazano większą wrażliwość raków „potrójnie ujemnych”, szczególnie z dysfunkcją *BRCA1/2* na związki platyny. Uszkodzenie genów *BRCA1* i *BRCA2* i wynikające z tego implikacje kliniczne były przedmiotem wielu badań [34,35]. Wyniki ostatnich doniesień wykazują, że rak piersi związany z mutacjami w tych genach charakteryzuje wrażliwość na leki tworzące krzyżowe wiązania nici DNA jak np. cisplatyna, ale nadal oczekiwane są wyniki badań klinicznych III fazy odnoszących się do tego zagadnienia. Duże nadzieje wiązano także z inhibitorami PARP (ang. *polyadenosine 5'diphosphoribase polymerisation*) jako elementem leczenia celowanego w przypadku guzów z dysfunkcją naprawy DNA, takich jak np. „potrójnie ujemne” raki piersi. Są one nadal przedmiotem badań klinicznych [35]. Pomimo postępu w leczeniu raka piersi, związanego w szczególności z upowszechnieniem badań przesiewowych i wczesnego wykrywania tego nowotworu, u około 40-70% operowanych radykalnie chorych dochodzi do uogólnienia choroby [36,37]. Rozpoznanie przerzutów odległych raka piersi jest w zasadzie równoznaczne z pojęciem przewlekłej i nieuleczalnej choroby, a stosowane leczenie ma charakter paliatywny. Podaje się, że mediana czasu przeżycia w tej grupie chorych wynosi 2-3 lata [38].

Wybór metody leczenia chorych z rozsiałym rakiem piersi zależy od wielu czynników, przede wszystkim od rozległości zmian i lokalizacji przerzutów, a także rodzaju zastosowanego leczenia uzupełniającego, biologicznych cech guza oraz obecności czynników predykcyjnych dla różnych metod terapeutycznych, oraz stanu ogólnego chorej i chorób współistniejących.

Przy podejmowaniu decyzji należy także uwzględnić czynniki psychologiczne i socjo-ekonomiczne, a także preferencje chorej. Podstawowym celem tego leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia z maksymalnym zniesieniem związanych z obecnością raka dolegliwości i jak najmniejszymi objawami niepożądanymi.

W odróżnieniu od choroby we wczesnym stadium zaawansowania, gdzie dysponujemy dowodami pierwszego stopnia dla większości schematów postępowania, dla leczenia zaawansowanego raka piersi istnieje niewiele uznanych standardów. Istotnym przełomem było wprowadzenie leków blokujących receptor HER2 u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją HER2, które w sposób znamieny wydłużyły zarówno czas przeżyć całkowitych, jak i czas do progresji [39]. Nadal jednak nie udało się poprawić przeżycia całkowitego w grupie chorych na raka „potrójnie ujemnego” [40]. Wobec wielu problemów dotyczących diagnozowania i leczenia postaci zaawansowanej raka piersi, ważnym wydarzeniem była pierwsza międzynarodowa konferencja dotycząca tych zagadnień, która odbyła się w 2011 r. w Lizbonie. Podobnie jak w przypadku konferencji w St. Gallen, konferencja w Lizbonie zakończyła się ustaleniem zaleceń międzynarodowego zespołu ekspertów [41]. Podkreślono, że istnieją silne dowody potwierdzające skuteczność hormonoterapii, jako preferowanej opcji terapeutycznej w nowotworach z ekspresją receptorów hormonalnych, nawet w przypadku przerzutów w narządach miękkich, z wyłączeniem tych chorych, u których istnieją dowody na oporność hormonalną lub obserwowana jest szybka progresja choroby. Dla kobiet przed menopauzą postępowaniem z wyboru jest tamoksyfen z opcjonalną supresją funkcji jajników lub, w przypadku przeciwwskazań do tamoksyfenu, inhibitorem aromatazy. Natomiast u kobiet po menopauzie preferowanym leczeniem hormonalnym pierwszej linii jest inhibitor aromatazy. Nadal nie ustalono optymalnej opcji leczenia po stosowaniu inhibitorów aromatazy oraz u chorych z nabytą opornością na hormonoterapię. Jednoznacznie wykazano, że połączenie chemio- i hormonoterapii nie poprawia wyników leczenia i nie powinno być stosowane równocześnie [42-44]. Kolejne, ważne zalecenie dotyczyło ustalenia rekomendacji dla wczesnego podawania leków anti-HER2 wszystkim chorym, których profil charakteryzował się nadekspresją HER2 oraz dla kojarzenia terapii hormonalnej z leczeniem anti-HER2 w przypadku choroby ER(+)/HER2(+), a także dla kontynuowania blokady szlaku HER2 nawet w przypadku progresji na wcześniej stosowanych lekach antiHER2 [45]. W takiej sytuacji, zgodnie z zaleceniami lizbońskimi powinno się kontynuować terapię anti-HER2 z kolejną linią leczenia, ponieważ wydaje się, że korzystne jest trwale utrzymanie blokady szlaku HER2.

Optymalny czas trwania takiego leczenia nie jest znany, podobnie jak nie ustalono, która opcja leczenia dla tych chorych jest lepsza; czy kontynuacja trastuzumabu z innym chemioterapeutycznym, czy zmiana na lapatynib z kapecytabiną. W Polsce leczenie trastuzumabem zalecane jest wyłącznie do czasu wystąpienia progresji. Połączenie trastuzumabu z lapatynibem u chorych z progresją podczas leczenia z udziałem trastuzumabu wydłuża czas do progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem [46]. minionych latach proponowano wiele nowych terapii raka piersi, które włączono również do leczenia raka przerzutowego, jakkolwiek większość badań została przeprowadzona bez opartej na kryteriach biologicznych selekcji chorych. W przerzutowej postaci raka piersi stosowana jest zarówno chemioterapia wielolekowa jak i monoterapia, które mogą być podawane sekwencyjnie. Schematy wielolekowe są zalecane u chorych z szybką progresją kliniczną oraz z zagrażającymi życiu przerzutami do narządów miękkich. Schematy oparte na antracyklinach lub taksoidach są zalecane w pierwszej linii HER2 ujemnego przerzutowego raka piersi u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w leczeniu uzupełniającym. Badania randomizowane i ich metaanalizy wykazały, że w populacji chorych nieleczonych taksoidami i antracyklinami, monoterapia każdym z tych preparatów daje podobne wyniki [47-48]. Dla chorych przeleczonych uprzednio zarówno antracyklinami jak i taksoidami rekomendowane jest stosowanie kapecytabiny oraz winorelbiny, która w porównaniu z docetakselem wykazuje podobną skuteczność i znacząco mniejszą toksyczność [49,50]. Nadal jednak wiele zagadnień dotyczących systemowego leczenia zaawansowanego raka piersi pozostaje nie wyjaśnionych i wymaga dalszych badań.

W leczeniu systemowym przerzutowego nowotworu konieczne jest uwzględnienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych grup cytostatyków, które różnią się między sobą profilem toksyczności i niekiedy ograniczają ich stosowanie. Większość leków chemicznych powoduje toksyczność hematologiczną, najczęściej w postaci neutropenii, kolejno małopłytkowości, rzadziej niedokrwistości. Zjawisko to dotyczy większości cytostatyków i zależy od wielu czynników, takich jak rodzaj leku i mechanizm jego działania, dawka, odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami, czas trwania wlewu a także od osobniczej wrażliwości chorego, wieku, stanu odżywienia, uprzedniego leczenia, chorób współistniejących, stosowanych innych leków oraz uszkodzenia szpiku w wyniku choroby nowotworowej.

Kolejnym istotnym działaniem niepożądanym cytostatyków jest kardiotoksyczność, którą najczęściej obserwujemy przy stosowaniu antracyklin I i II generacji, rzadziej dotyczy stosowania cyklofosfamidu i fluorouracylu [51,52].

Niewydolność mięśnia sercowego może wystąpić także u chorych otrzymujących dodatkowo trastuzumab, zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z taksoidami [53]. Toksyczne działanie na tkankę płucną może mieć miejsce podczas stosowania bleomycyny, która u 2-10% chorych wywołuje śródmiąższowe zwłókniające zapalenie płuc. Pneumotoksyczne działanie mogą wywoływać także leki stosowane stosunkowo często w raku piersi, takie jak mitomycyna i metotreksat. Powikłania neurologiczne występują najczęściej i o znacznym nasileniu podczas stosowania alkaloidów barwinka, cisplatyny i jej pochodnych nowej generacji, a także ifosfamid i metotreksatu (w dużych dawkach). Stanowią też istotny problem przy leczeniu cytostatykami nowszej generacji jak: paklitaxel czy docetaxel. Należy także wspomnieć o bardzo uciążliwych dla chorego objawach niepożądanych w postaci uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudnościach i wymiotach, uszkodzeniu skóry i naczyń krwionośnych. Niektóre leki cytostatyczne mogą powodować uszkodzenie gonad i zaburzenia czynności narządów płciowych o różnym nasileniu [54]. Podjęcie decyzji o włączeniu chemioterapii w chorobie uogólnionej jest trudne i zawsze wymaga rozważenia i doświadczenia bowiem w założeniu swoim leczenie to ma charakter paliatywny i obarczone jest różnymi działaniami ubocznymi, które nie mogą przewyższać objawów związanych z chorobą. Podejmując decyzję odnośnie rodzaju chemioterapii w chorobie uogólnionej, w szczególności w przypadkach raka piersi najczęściej uprzednio leczonego chemicznie pooperacyjnie, należy brać pod uwagę objawy niepożądane tego z założenia paliatywnego leczenia. Objawy niepożądane chemioterapii nie mogą przewyższać spodziewanych korzyści terapeutycznych oraz objawów wynikających z obecności nowotworu.

2. CELE

Celem pracy była retrospektywna ocena wyników chemioterapii I rzutu u chorych z odległym nawrotem raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem:

1. Czynników mogących mieć wpływ na wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby.
2. Analizy wyników leczenia i jego tolerancji w zależności od rodzaju schematu chemioterapii i lokalizacji zmian przerzutowych.

3. MATERIAŁ I METODA

3.1. ORGANIZACJA BADAŃ

Poniższe opracowanie ma charakter retrospektywny i dotyczy chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania klinicznego $T_{1-4}N_{0-3}M_0$, u których w okresie obserwacji po radykalnej amputacji piersi doszło do pierwszego nawrotu choroby.

Głównym źródłem informacji o chorych była dokumentacja lekarska pochodząca z Wojewódzkiej Poradni Onkologicznej i Oddziału Chemioterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Elblągu oraz, w pojedynczych przypadkach, z Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej w Gdańsku (obecnie Wojewódzkie Centrum Onkologii), a także Poradni Onkologicznej w Olsztynie. Kierownicy tych placówek wyrazili zgodę na wykorzystanie dokumentacji lekarskiej dla celów pracy.

Badaniem objęto 201 chorych leczonych w latach 1990 - 2002, u których w momencie nawrotu choroby zastosowano różne schematy chemioterapii. Pierwotnie, wszystkie chore były leczone z intencją radykalną oraz otrzymały pooperacyjną chemioterapię i/lub hormonoterapię. Obserwację zakończono w roku 2005.

Ze względu na brak możliwości pozyskania pełnych danych klinicznych analizą nie objęto 285 pozostałych chorych, które były leczone w tym samym okresie.

Do analizy włączono chore:

- 1) z rozpoznaniem choroby nowotworowej potwierdzonej badaniem mikroskopowym,
- 2) po przeprowadzonej radykalnej amputacji piersi,
- 3) bez innego nowotworu w wywiadzie,
- 4) u których w okresie obserwacji doszło do nawrotu nowotworu,
- 5) u których istniał dostęp do pełnej dokumentacji medycznej.

Na podstawie analizy pozyskanych informacji zebrano dane dotyczące takich cech klinicznych jak: wiek, stan sprawności, stan menopauzalny, wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu (kliniczny oraz patologiczny), cechy biologiczne guza, przeprowadzone leczenie i dalszy przebieg choroby.

W przypadku braku danych w dokumentacji medycznej na temat przebiegu obserwacji po zakończonym leczeniu chemicznym pierwszego rzutu, ustalono je na podstawie informacji z Biur Adresowych Ewidencji i Ruchu Ludności przy Urzędach Miejskich i Gminnych, a także na podstawie listów i rozmów telefonicznych z lekarzami rejonowymi, chorymi lub ich krewnymi. W wyniku tych działań uzyskano pełne informacje o przebiegu raka piersi u wszystkich chorych włączonych do analizy. Rozpoznanie histopatologiczne raka piersi było ustalone w Zakładzie Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Elblągu lub w Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny).

Odpowiedź na leczenie analizowano z uwzględnieniem następujących czynników:

- 1) Wiek chorej w momencie rozpoznania przerzutów
- 2) Stanu sprawności w momencie stwierdzenia przerzutów, wg skali WHO
- 3) Wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu wg skali TNM
- 4) Stanu menopauzalnego w momencie stwierdzenia przerzutów
- 5) Obecności receptorów steroidowych w guzie pierwotnym
- 6) Rodzaju leczenia uzupełniającego
- 7) Dominującej lokalizacji wznowy (z podziałem na lokalizację w tkankach miękkich, narządach trzewnych i kościach wg kryteriów EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*))
- 8) Okresu pozostawania bez nawrotu nowotworu (DFS; *disease free survival*)
- 9) Czasu całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*)

Po zakończonym leczeniu miejscowym i uzupełniającym chore zgłaszały się do onkologa w odstępach 3 - 4 miesięcznych lub w razie potrzeby - częściej. Wizyty kontrolne obejmowały wywiad dotyczący stanu ogólnego i występujących dolegliwości, badanie przedmiotowe oraz wykonanie dodatkowych badań obrazowych i biochemicznych zalecanych w zależności od sytuacji klinicznej i zgodnie z obowiązującymi w tym czasie standardami i aktualnymi zaleceniami Polskiej Unii Onkologii.

3.2. OCENA WYNIKÓW LECZENIA

U chorych, u których w kontroli po pierwotnym leczeniu doszło do uogólnienia choroby przeprowadzano przed włączeniem leczenia systemowego zalecaną diagnostykę.

Odpowiedź na leczenie oceniano retrospektywnie na podstawie wyników badań obrazowych zawartych w dokumentacji chorych, posługując się skalą zaproponowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organisation*), wyróżniającej 4 typy odpowiedzi [55].

1) Całkowitą remisję CR (ang. *complete remission*) - ustąpienie wszelkich znanych ognisk choroby potwierdzone w dwóch kolejnych obserwacjach w odstępie co najmniej 4 tygodni.

2) Częściową remisję PR (ang. *partial remission*) - łączne zmniejszenie wszystkich zmian nowotworowych o co najmniej 50% potwierdzone w dwóch kolejnych obserwacjach w odstępie co najmniej 4 tygodni. W przypadku pojedynczej zmiany mierzalnej w dwóch wymiarach, częściowa remisja oznacza zmniejszenie iloczynu dwóch największych poprzecznych wymiarów guza o co najmniej 50%, a w przypadku zmian mnogich - zmniejszenie o co najmniej 50% sumy iloczynów wszystkich tych zmian. W przypadku zmiany mierzalnej w jednym wymiarze - zmniejszenie liniowego wymiaru tej zmiany o co najmniej 50%. Dodatkowym warunkiem jest w każdym przypadku nieobecność nowych zmian nowotworowych lub progresji któregośkolwiek z ocenianych ognisk.

3) Stabilizację SD (ang. *stable disease*) - łączne zmniejszenie wielkości wszystkich znanych ognisk nowotworowych o mniej niż 50% lub jej wzrost w granicach do 25%, przy braku nowych zmian nowotworowych i progresji któregośkolwiek z ocenianych ognisk.

4) Progresję PD (ang. *progressive disease*) - wzrost sumarycznej wielkości guza lub wielkości jednego z ognisk o co najmniej 25% albo pojawienie się nowych zmian nowotworowych.

3.3 CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA CHORYCH W MOMENCIE PIERWSZEGO ROZPOZNANIA NOWOTWORU

U większości (88%) chorych włączonych do badania stwierdzano w ocenie klinicznej obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Ponadto, dość znaczną średnicę guza w piersi. Jedynie u 14 kobiet średnica guza była mniejsza od 2 cm. U jednej chorej stwierdzono guz w stopniu T4.

Kliniczny stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania nowotworu przedstawiono w tab.4.

Tab. 4. Stopień zaawansowania klinicznego raka piersi w skali TNM (n=201)

| N T | 0 | 1 | 2 | 3 | Łącznie N (%) |
|----------------------|-----------|------------|-----------|----------|--------------------------------|
| 1 | 9 | 4 | 1 | - | 14 (6,9) |
| 2 | 13 | 90 | 35 | 1 | 139 (69,2) |
| 3 | 2 | 9 | 35 | 1 | 47 (3,4) |
| 4 | - | - | 1 | - | 1 (0,5) |
| Łącznie | 24 | 103 | 72 | 2 | 201 (100) |

Spośród chorych włączonych do badania żadna chora nie otrzymywała systemowego leczenia przedoperacyjnego, a także w momencie rozpoznania nowotworu nie stwierdzano przerzutów odległych.

3.4. OCENA HISTOPATOLOGICZNA

U wszystkich chorych rozpoznano raka piersi potwierdzono badaniem histopatologicznym materiału pooperacyjnego określając podstawowe parametry patomorfologiczne takie jak: typ histologiczny, wielkość guza, naciekanie tkanki tłuszczowej, obecność zatorów w naczyniach krwionośnych i chłonnych oraz stan pachowych węzłów chłonnych. Ekspresję receptorów steroidowych oznaczono jedynie u części chorych.

U żadnej chorej nie oznaczono receptorów HER2. Zgodnie z obowiązującymi zasadami, u wszystkich chorych określono także stopień zróżnicowania w trzystopniowej skali Richardsona - Blooma, oceniającej zdolność raka do tworzenia struktur cewkowych, stopień zróżnicowania jąder komórkowych i liczbę mitoz w polu widzenia [56]. a tej podstawie określano trzy stopnie zróżnicowania; stopień 1 odpowiadający wysokiemu zróżnicowaniu (G1), stopień 2 - średniemu (G2), a stopień 3 - niskiemu (G3) zróżnicowaniu. Stopnie zróżnicowania w odpowiednich typach raka piersi ocenianej grupy przedstawiono w tab. 5.

Tab. 5. Rozpoznanie histopatologiczne i stopień zróżnicowania nowotworu

| Stopień zróżnicowania G | Rak przewodowy N(%) | Rak zrazikowy N(%) | Inna postać N(%) | Łącznie N(%) |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|
| 1 | 4 (1,9) | 0 | 0 | 4 (1,9) |
| 2 | 106 (52,7) | 29 (14,4) | 2 (0,99) | 137 (68,3) |
| 3 | 45 (22,4) | 14 (6,9) | 1 (0,49) | 60 (29,8) |
| Łącznie (%) | 155 (77,1) | 43 (21,4) | 3(1,5) | 201 (100) |

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów steroidowych: estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR), a obecnie także stanu receptora HER2. Ekspresję receptora ER i PgR ocenia się w jądrach komórkowych metodą immunohistochemiczną w materiale utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Oceny tych receptorów można dokonać również w preparatach cytologicznych (aspiraty cienkoigłowe) i utrwalonych w alkoholu, jednak jest to metoda mniej wiarygodna. W opisie wyniku badania powinno się podać odsetek jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem i stopień nasilenia odczynu [57].

Ponieważ większość chorych była diagnozowana w latach 1990 - 2002 poza ośrodkiem akademickim oznaczenie receptorów steroidowych wykonano jedynie u 59 (29%) chorych opisując wyłącznie stopień nasilenia odczynu trzystopniową metodą opisową. Receptora HER2 wówczas nie oceniano. Dane dotyczące ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych przedstawiono w tab. 6.

Tab. 6. Nasilenie odczynu immunohistochemicznego oznaczeń receptorów steroidowych (n=59)

| Stopień nasilenia odczynu | Receptory estrogenowe N (%) | Receptory progesteronowe N (%) |
|----------------------------------|--|---|
| - | 26 (44,1) | 32 (54,2) |
| + | 9 (15,3) | 10 (16,9) |
| ++ | 12 (20,3) | 9 (15,3) |
| +++ | 12 (20,3) | 8 (13,6) |

Oznaczenia receptorów steroidowych nie wykonano u pozostałych 141 chorych (71%).

Zgodnie z zaleceniami przyjętymi na konferencji w St.Gallen w roku 2003 wytycznymi dotyczącymi leczenia hormonalnego raka piersi opracowanymi przez EUSOMA (ang. *European Society of Mastology*) [58], za guzy receptorowo dodatnie uznaje się takie, w których stwierdzono ekspresję przynajmniej jednej grupy receptorów steroidowych (ER lub PgR). Tę cechę stwierdzono u 40 (66,6%) chorych, u których wykonano badanie. Ponieważ oznaczenia receptorów wykonano jedynie u 59 chorych włączonych do analizy, uznano tę grupę za 100% przy obliczeniach procentowych poszczególnych fenotypów. Stan receptorów steroidowych przedstawiono w tab.7.

Tab. 7. Stan receptorów steroidowych (n=59)

| Fenotyp | N (%) |
|----------------|--------------|
| ER(-), PgR (-) | 19 (33,4) |
| ER(+), PgR (+) | 19 (31,6) |
| ER(+), PgR (-) | 14 (23,4) |
| ER(-), PgR (+) | 7 (11,6) |
| Łącznie | 59 (100) |

3.5. POOPERACYJNA OCENA WĘZŁÓW CHŁONNYCH

Amputację piersi sposobem Maddena, polegającym na usunięciu piersi wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego oraz węzłami chłonnymi pachy w analizowanej grupie chorych wykonano u 198 chorych. Radykalną mastektomię sposobem Halsteda, polegającą na usunięciu piersi wraz z mięśniem piersiowym większym i węzłami chłonnymi pachy wykonano u pozostałych 3 chorych. W tym czasie leczenia oszczędzającego w miejscowym ośrodku nie stosowano. W analizowanej grupie chorych usuwano oraz poddano ocenie średnio 10 węzłów chłonnych, w zakresie od 1 do 32.

3.6. OCENA NACIEKANIA TKANKI TŁUSZCZOWEJ ORAZ WYSTĘPOWANIE ZATORÓW W NACZYNIACH KRWIONOŚNYCH I/LUB LIMFATYCZNYCH

W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego oceniano także obecność nacieków nowotworowych w tkance tłuszczowej otaczającej węzły chłonne oraz występowanie zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń krwionośnych i/lub chłonnych. Zarówno nacieki w tkance tłuszczowej jak i zatory w naczyniach obserwowano odpowiednio u 17,4% i 7% chorych (tab.8).

Tab. 8. Obecność nacieków w tkance tłuszczowej oraz zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych

| Obecność nacieków w tkance tłuszczowej | N (%) |
|---|--------------|
| Tak | 35 (17,4) |
| Nie | 166 (82,6) |
| Obecność zatorów w naczyniach | N (%) |
| Tak | 14 (7) |
| Nie | 187 (93) |

3.7. LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Decyzję odnośnie uzupełniającego leczenia systemowego w oparciu o standardową ocenę indywidualnego ryzyka nawrotu, cech biologicznych guza i czynników związanych z chorobą podejmowano zgodnie z obowiązującymi ówczesnie standardami postępowania przy uwzględnieniu profilu działań niepożądanych.

W analizowanym materiale największą grupę stanowiły chore, którym zaproponowano uzupełniającą chemioterapię. Rodzaje zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli 9.

Tab. 9. Rodzaj terapii uzupełniającej

| Rodzaj leczenia | N (%) |
|-----------------|------------|
| Chemioterapia | 161 (80,0) |
| Hormonoterapia | 67 (33,3) |
| Radioterapia | 36 (17,9) |

W analizowanej grupie chorych stosowano różne schematy kojarzenia wymienionych form leczenia w zależności od indywidualnych wskazań. Nie było jednolitego sposobu postępowania w odniesieniu do sekwencji kojarzenia radioterapii z chemioterapią, co wynikało głównie ze względów organizacyjnych i trudnym dostępie do radioterapii w województwie warmińsko - mazurskim. W przypadkach leczonych tymi metodami najczęściej stosowano 3- 4 kursy chemioterapii, a następnie, jeśli były wskazania, stosowano napromienianie i ponownie podawano pozostałe kursy chemioterapii, do łącznej liczby 6. U części chorych napromienianie stosowano po zakończeniu chemioterapii. W tabeli 10 przedstawiono formy uzupełniającego leczenia skojarzonego.

Tab.10. Warianty uzupełniającego leczenia skojarzonego

| Rodzaj leczenia | N (%) |
|--|-----------|
| Chemioterapia + radioterapia | 29 (14) |
| Chemioterapia + hormonoterapia | 48 (23,5) |
| Radioterapia + hormonoterapia | 20 (9,0) |
| Chemioterapia + radio + hormonoterapia | 20 (9,0) |

Pozostała grupa (55,5%) ogółu chorych miała wyłącznie jedną formę terapii. U 67 chorych zastosowano hormonoterapię, przy czym, jeżeli były wskazania do leczenia skojarzonego, to leki z tej grupy zawsze stosowano po zakończeniu chemioterapii. Najczęściej ordynowanym preparatem był tamoksyfen, podawany w dawce 20 mg dziennie przez okres 5 lat. Inhibitory aromatazy zlecano wyjątkowo rzadko, jedynie u chorych z bezwzględny przeciwwskazaniem do tego antyestrogenu.

Do chemioterapii uzupełniającej, trwającej od 4 do 6 miesięcy, kwalifikowano wszystkie chore z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu szczególnie, jeżeli ekspresja receptorów ER/PgR była niska lub zerowa, niezależnie od stanu menopauzalnego. W ramach chemioterapii stosowano programy wielolekowe najczęściej obejmujące CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl), FAC (5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid), FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) (tab.11).

Tab.11. Rodzaje schematów leczenia chemicznego stosowane w leczeniu uzupełniającym

| Rodzaj leczenia | N (%) |
|-----------------|------------|
| CMF | 135 (83,8) |
| FAC, FEC | 22 (13,6) |
| Ansfield | 4 (2,6) |

Legenda: Schemat wg. Ansfielda (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, prednison)

Stosowane schematy chemioterapii w analizowanej grupie przedstawiono poniżej.

Schemat CMF

| Cytostatyk | Dawka/ droga podania | Dzień | Dzień |
|-------------------|-----------------------------|--------------|--------------|
| Cyklofosfamid | 500 mg/m ² - iv | 1 | 8 |
| Metotreksat | 40 mg/m ² - iv | 1 | 8 |
| 5- Fluorouracyl | 600 mg/m ² . iv | 1 | 8 |

Cykle powtarzane co 28 dni. Cyklofosfamid stosowano także w postaci doustnej w dawce 100 mg/m², podawany przez 14 dni.

Schemat FAC

| Cytostatyk | Dawka/ droga podania | Dzień |
|-------------------|-----------------------------|--------------|
| 5- Fluorouracyl | 500 mg/m ² iv | 1 |
| Doksorubicyna | 50 mg/m ² iv | 1 |
| Cyklofosfamid | 500 mg/m ² iv | 1 |

Cykle powtarzane co 21 dni

Schemat FEC

| Cytostatyk | Dawka/ droga podania | Dzień |
|-------------------|-----------------------------|--------------|
| 5- Fluorouracyl | 500 mg/m ² iv | 1 |
| Epirubicyna | 100 mg/m ² iv | 1 |
| Cyklofosfamid | 500 mg/m ² iv | 1 |

Cykle powtarzane co 21 dni

Schemat Ansfielda (zmodyfikowany program Coopera)

| Cytostatyk | Dawka/ droga podania | Dzień |
|-------------------|---|---------------------------------------|
| Cyklofosfamid | 100mg/m ² /dobę po | 1 - 7 |
| Prednizon | 45 mg/dobę; 30 mg/dobę po; 15 mg/dobę po | 1 -7; 8 – 14; 15 do końca leczenia |
| 5-Fluorouracyl | 500 mg/m ² iv | 1 |
| Metotreksat | 30 mg/m ² iv | 1 |
| Winkrystyna | 1mg iv | 1 |

Cykle powtarzane co 7 dni

Zgodnie z obowiązującymi standardami chore z guzami >5 cm i z 4 lub więcej przerzutowymi węzłami chłonnymi mają bezwzględne wskazania do uzupełniającego napromieniania [59]. U chorych, które wymagały również uzupełniającego leczenia hormonalnego, stosowano je po zakończeniu radioterapii.

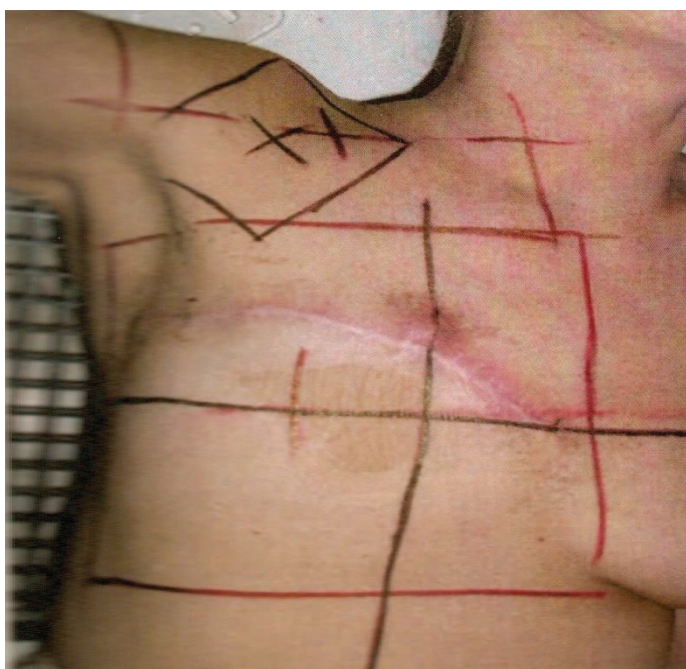
Zastosowane obszary napromieniania ujęto w tab. 12. Standardowy obszar napromieniany w ramach leczenia uzupełniającego po amputacji piersi przedstawiono na rycinie nr 1.

Tab. 12. Obszary napromieniania podczas leczenia uzupełniającego

| Radioterapia uzupełniająca | N (%) |
|-----------------------------------|--------------|
| Nie stosowano | 165 (82,0) |
| Obszar blizny i obwodu | 34 (16,9) |
| Wyłącznie na bliznę | 1 (0,5) |
| Wyłącznie na obwód | 1 (0,5) |

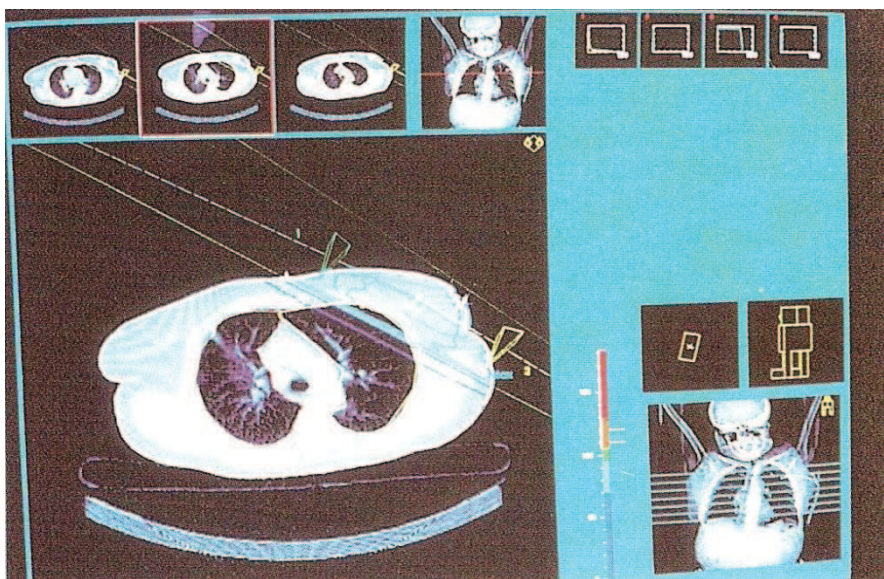
Legenda: blizna – ściana klatki piersiowej; obwód – regionalne węzły chłonne

Obszar napromieniany u chorych po amputacji piersi, obejmował ścianę klatki piersiowej, pachowe węzły chłonne i okolice pod- i nadobojczykową (rys.1). Ścianę klatki piersiowej napromieniano za pomocą fotonów lub elektronów o odpowiedniej energii; zazwyczaj 6-10 MeV. Okolicę pachową obejmowano wspólnym polem z okolicą podobojczykową i nadobojczykową, stosując dawkę 50 Gy w 25 frakcjach. Przykładowe indywidualne planowanie obszaru napromieniania w systemie komputerowym przedstawiono na ryc.2.



Ryc.1. Typowe pola wlotowe wiązki promieniowania stosowanej u chorych po amputacji piersi (ściana klatki piersiowej, obszar węzłów nad- i podobojczykowych oraz dodatek na okolicę pachy).

Ryc.2. Planowanie w systemie komputerowym



3.8. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA CHORYCH W MOMENCIE ROZPOZNANIA NAWROTU

Średnia wieku chorych w momencie wykrycia nawrotu raka piersi wynosiła blisko 50 lat, większość chorych była po menopauzie (tab.13).

Tabela 13. Charakterystyka ogólna chorych w momencie pierwszego nawrotu odległego raka piersi (n=201)

| Cecha | Średnia (zakres) | |
|---------------------------|--------------------|--------|
| Wiek (lata) | 49,8 (30,1 - 74,6) | |
| Stan menopauzalny | N (%) | |
| Przed menopauzą | 80 | (39,8) |
| Po menopauzie | 121 | (60,1) |
| Stopień sprawności wg WHO | | |
| 0 | 164 | (81,5) |
| 1 | 34 | (16,9) |
| 2 | 3 | (1,6) |

Stopień sprawności chorych w momencie kwalifikowania do leczenia uogólnionego raka piersi był w większości (98,4%) przypadków bardzo dobry (PS O i 1). W grupie chorych po menopauzie u 17 (8,4%) przeprowadzono wcześniej, w ramach leczenia uzupełniającego, kastrację chirurgiczną. Innych form kastracji w badanej grupie nie stosowano.

3.9. LOKALIZACJA PIERWSZEJ WZNOWY

Lokalizację nawrotu w badanej grupie przedstawiono w tabeli 14. Rozsiew jednonarządowy dotyczył 151 (75,5%) ogółu chorych. U pozostałych zmiany przerzutowe stwierdzano jednocześnie w co najmniej dwóch lokalizacjach.

Tab.14. Lokalizacja nowotworu w momencie wykrycia rozsiewu

| Lokalizacja | N (%) |
|--|------------|
| Druga pierś | 12 (5,9) |
| Pachowe węzły chłonne po stronie zmiany pierwotnej | 63 (31,3) |
| Tkanki miękkie - wznowa miejscowa | 67 (33,3) |
| Centralny układ nerwowy | 5 (2,4) |
| Płuca | 73 (36,6) |
| Wątroba | 69 (34,3) |
| Kości | 53 (26,3) |

Przez pojęcie „wznowa miejscowa” rozumiano nawrót nowotworu w obszarze ściany klatki piersiowej po stronie amputowanej piersi.

3.10. DOMINUJĄCA LOKALIZACJA PRZERZUTÓW

Dla celów tej pracy, wprowadzono dodatkowe pojęcie dominującej lokalizacji nowotworowych zmian przerzutowych. Termin ten oznacza lokalizację ognisk nowotworu w obszarze związanym z najpoważniejszym rokowaniem. Zgodnie z tym założeniem, w obrębie badanej grupy chorych wyróżniono trzy rodzaje dominującej lokalizacji zmian przerzutowych; lokalizację w narządach trzewnych, niezależnie od współistniejących przerzutów w tkankach miękkich lub układzie kostnym; dominującą lokalizację w kościach przy braku zmian w narządach trzewnych i niezależnie od obecności zmian w tkankach miękkich; dominującą lokalizację w tkankach miękkich przy braku zmian w narządach trzewnych i układzie kostnym (tab.15).

Tab.15. Dominująca lokalizacja przerzutów.

| Narząd dominujący | N (%) |
|-------------------|------------|
| Narządy trzewne | 130 (64,6) |
| Tkanki miękkie | 59 (29,3) |
| Kości | 12 (5,9) |

3.11. CHEMIOTERAPIA STOSOWANA W I LINII LECZENIA NAWROTU RAKA PIERSI

U ponad połowy chorych (51%) leczenie choroby uogólnionej rozpoczęto od chemioterapii zawierającej antracykliny w schematach FAC, FEC oraz sporadycznie w monoterapii. Schemat CMF zastosowano u 30,4% chorych. Pozostałych chorych (17,8%) leczono schematami, w skład których wchodziły: nawelbina, 5-fluorouracyl, docetaksel lub paklitaksel.

Ze względu na niewielką liczebność grupy otrzymującej te ostatnie leki włączono je do jednej grupy chemioterapii i opisano terminem „inne”. Wybór schematu chemioterapii był uzależniony od rodzaju leczenia uzupełniającego, czasu wolnego do wznowy i jej lokalizacji, a także od profilu toksyczności i indywidualnych wskazań wynikających ze stanu ogólnego chorych. U chorych ze stwierdzoną ekspresją receptorów steroidowych, po zakończeniu chemioterapii stosowano hormonoterapię II-go rzutu, jeżeli wcześniej stosowano hormonoterapię uzupełniającą. W analizowanym materiale ten rodzaj leczenia zastosowano u 132 chorych; u 74 (56,0%) włączono tamoksyfen, u 42 (31,8%) inhibitory aromatazy (IA), u 9 chorych medroksyprogesteron, i u jednej chorej octan megestrolu. IA stosowano u chorych pomenopauzalnych, które w leczeniu uzupełniającym przyjmowały tamoksyfen.

Schematy chemioterapii stosowane ogółem w przerzutowym raku piersi przedstawiono w tabeli 16.

Tab. 16. Schematy chemioterapii stosowane w stadium rozsiewu raku piersi

| Chemioterapia | N (%) |
|---------------------------------|--------------|
| CMF | 61 (30,4) |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,8) |
| Inne | 36 (17,8) |

3.12. OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM I LINII

W trakcie chemioterapii oceniano toksyczność hematologiczną: wartość leukocytów i płytek krwi, występowanie i stopień nasilenia nudności i wymiotów. Ponadto rejestrowano występowanie biegunki i zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, powikłania naczyniowe związane z podaniem leków oraz neurotoksyczność. Do oceny toksyczności leczenia wykorzystano skalę toksyczności wg WHO [60] Tab.17).

Tab. 17. Stopniowanie toksyczności chemioterapii nowotworów według kryteriów WHO

| Układ krwiotwórczy | Stopień 0 | Stopień 1 | Stopień 2 | Stopień 3 | Stopień 4 |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Leukocyty (1000/mm ³) | >4,0 | 3,0 -3,9 | 2,0 -2,9 | 1,0 - 1,9 | <1,0 |
| Płytki krwi (1000/mm ³) | >100 | 75 - 99 | 50 - 74 | 25 - 49 | <25 |

| Układ pokarmowy | Stopień 0 | Stopień 1 | Stopień 2 | Stopień 3 | Stopień 4 |
|------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Nudności (wymioty) | brak | nudności | wymioty przemijające | wymioty wymagające leczenia | wymioty nie poddające się leczeniu |
| Biegunka | brak | przemijająca < 2 dni | tolerowana, lecz > 2dni | wymagająca leczenia | biegunka krwotoczna, odwodnienie |

| Zapalenie śluzówek j. ustnej | Stopień 0 | Stopień 1 | Stopień 2 | Stopień3 | Stopień 4 |
|---|------------------|--|--|---|--|
| | brak | bezbolesne owrzodzenie, zaczerwienienie umiarkowana tkliwość | bezbolesne zaczerwienienie, obrzęk, owrzodzenie, zachowana zdolność jedzenia | bolesne zaczerwienienie Obrzęk, niemożność jedzenia | konieczne żywienie pozajelitowe lub dojelitowe |

| Neurotoksycz ność | Stopień 0 | Stopień 1 | Stopień 2 | Stopień 3 | Stopień 4 |
|--|------------------|--|--|---|------------------|
| Zaburzenia czynności obwodowego ukł. nerwowego | brak | parestezji/lub osłabienie odruchów ścięgnistych | parestezje znacznego stopnia i/lub niewielkie osłabienie siły mięśniowej | parestezje nie do zniesienia i/lub znacznego stopnia utrata siły mięśniowej | porażenie |

Oceniano również objawy niepożądane związane z wynaczynieniem leków oraz miejscowe odczyny wynikające z uszkodzenia obwodowych naczyń krwionośnych żylnych, skóry i tkanki podskórnej.

3.13. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ

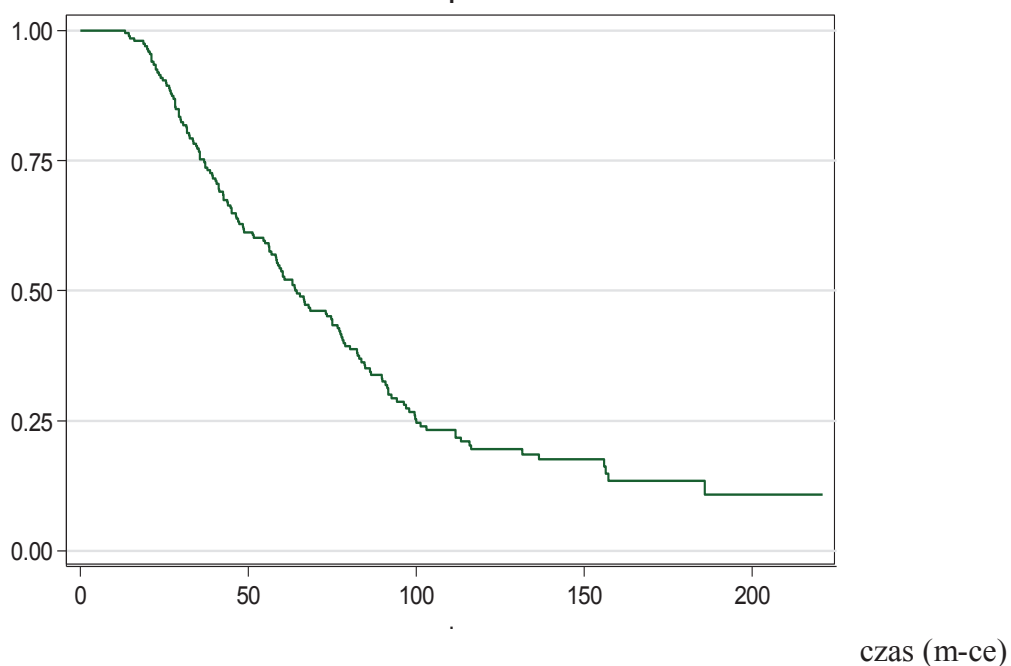
Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATA wersja 8.0 i Excel wersja 7. Cechy ilościowe wyrażano w wartościach bezwzględnych lub odsetkach, zaokrąglonych do jednego miejsca po przecinku według ogólnie przyjętych zasad obliczania średniej arytmetycznej. Zależności pomiędzy cechami ilościowymi badano przy pomocy testu regresji liniowej, pomiędzy cechami jakościowymi – przy pomocy testu χ^2 (chi-kwadrat) lub testu Fishera w przypadku grup o małej liczebności, a pomiędzy cechami jakościowymi i ilościowymi – przy pomocy testu t - Studenta [61]. Związek pomiędzy odpowiedzią na leczenie a ewentualnymi czynnikami rokowniczymi badano przy użyciu testu regresji liniowej.

Czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od nawrotu mierzono od daty ustalenia rozpoznania histopatologicznego w ocenie pooperacyjnej pierwotnego guza piersi. Krzywe analizowanego przeżycia wyznaczono według metody Kaplana-Meiera [62]. Krzywe te porównywano z użyciem testu long rank [63], a w analizie wieloczynnikowej posłużono się modelem Coxa. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,005$. Zgromadzone dane zebrano w odpowiednio zaprojektowanej bazie danych opartej na programie Dbasse IV. Baza ta zawiera 201 rekordów obejmujących 78 pól.

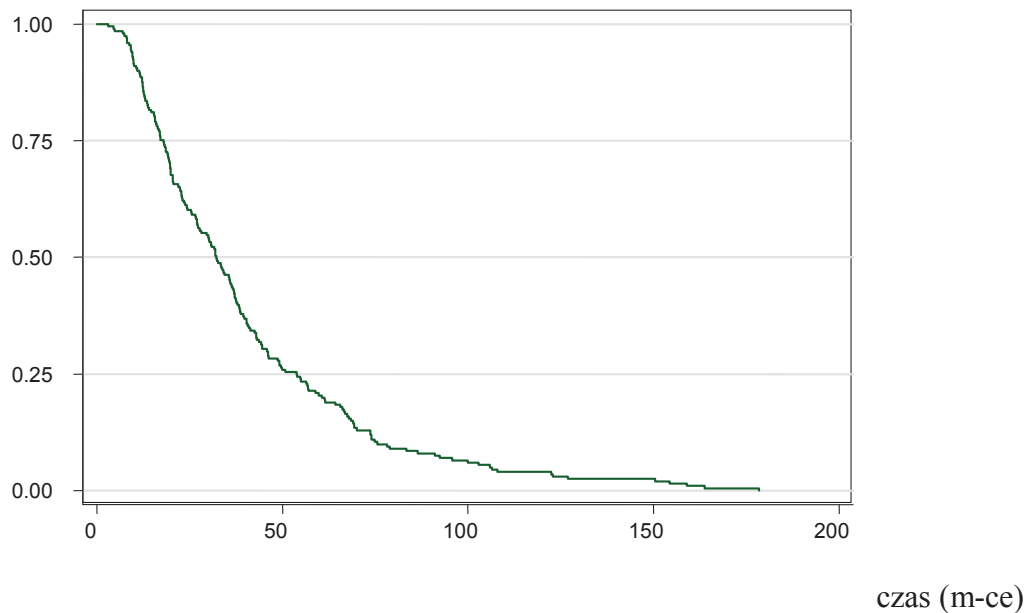
4. WYNIKI

Mediana całkowitego czasu przeżycia dla całej grupy chorych liczona od daty histopatologicznego rozpoznania nowotworu wynosiła 64,4 miesiące (zakres od 36,8 do 99,9 miesięcy). W chwili opracowywania wyników 49 chorych nadal żyło. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej wznowy wynosiła 32,1 miesiące (zakres od 18 do 53,8 miesięcy). Krzywe czasu całkowitego przeżycia (OS) oraz czasu wolnego od nawrotu (DFS) przedstawiają ryciny 3 i 4.

Ryc. 3. Krzywa całkowitego czasu przeżycia badanej grupy



Ryc. 4. Krzywa czasu przeżycia wolnego od nawrotu



4.1. CZAS DO NAWROTU

W celu zidentyfikowania czynników mogących mieć wpływ na czas do nawrotu choroby i czas przeżycia całkowitego przeprowadzono analizę jednoczynnikową, w której oceniono następujące czynniki:

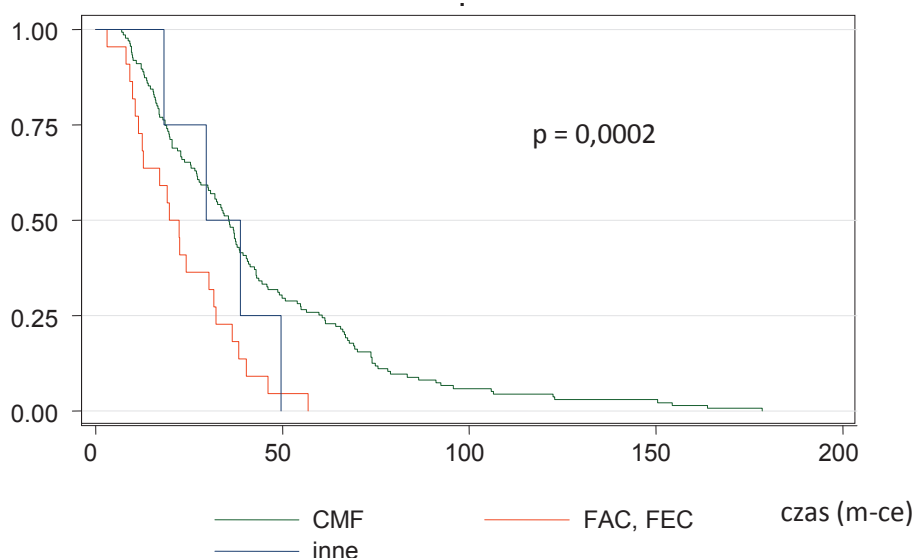
1. stan sprawności
2. wiek
3. stan menopauzalny
4. wielkość guza pierwotnego (cecha T)
5. obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (cecha N)
6. typ histopatologiczny guza
7. stan receptorów estrogenowych i progesteronowych
8. naciekanie tkanki tłuszczowej
9. obecność zatorów komórek raka w naczyniach krwionośnych i limfatycznych
10. stopień złośliwości histologicznej wg. Richardsona- Blooma

11. rodzaj chemioterapii uzupełniającej i stosowanej w I linii rozsiewu

12. dominującą lokalizację zmian przerzutowych

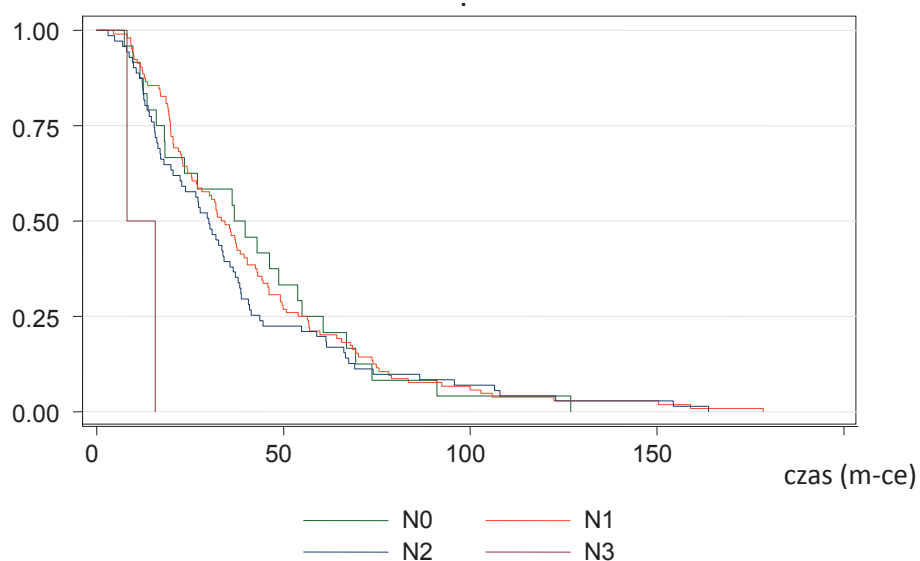
Spośród analizowanych czynników statystycznie znamiennej wpływ na ryzyko wystąpienia nawrotu choroby miał rodzaj uzupełniającej chemioterapii. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii według schematu CMF wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu do uogólnienia nowotworu w porównaniu do schematów zawierających antracykliny; mediana wynosiła odpowiednio 35,6 i 19,7 miesięcy ($p=0,0002$). Porównywalny do CMF czas przeżycia wolnego od nawrotu dotyczył grupy leczonej tzw. „innymi” schematami. Nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi grupami chorych w odniesieniu do mediany czasu do progresji ($p=0,5$). Zależność tą przedstawiono na ryc. 5.

Ryc. 5. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia do nawrotu raka piersi, w zależności od rodzaju stosowanej chemioterapii uzupełniającej



Cecha N3 wiązała się z krótszym czasem przeżycia wolnego od odległego nawrotu w porównaniu do chorych z cechą N0-2. Mediana czasu do wznowy u chorych z cechą N2 wynosiła 30 miesięcy, a dla chorych z cechą N3 - 8 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od odległego nawrotu w zależności od cechy N przedstawia ryc. 6.

Ryc. 6. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia do nawrotu choroby w zależności od cechy N



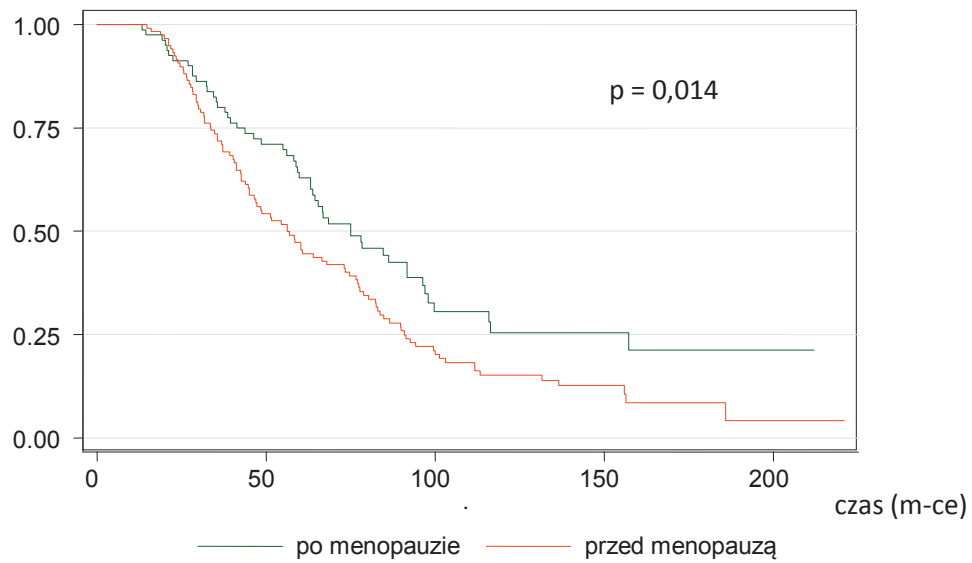
4.2. CZAS PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

Spośród analizowanych czynników histoklinicznych, czynnikami wpływającymi na czas przeżycia całkowitego analizowanej grupy chorych były:

1. stan menopauzalny oceniany w momencie stwierdzenia wznowy
2. stan węzłów chłonnych w chwili rozpoznania
3. rodzaj chemioterapii stosowanej w leczeniu I linii
4. dominująca lokalizacja wznowy

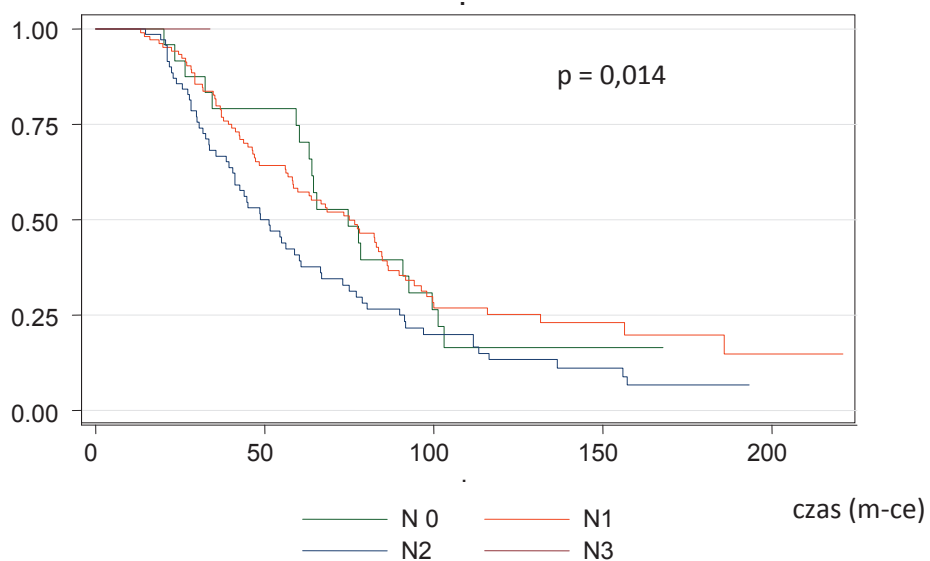
Mediana czasu przeżycia chorych przed menopauzą wynosiła 56,3 miesiąca i była znacząco krótsza w porównaniu z grupą chorych pomenopauzalnych, dla których wynosiła 78 miesięcy ($p=0,014$) (ryc.7).

Ryc. 7. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia w zależności od stanu menopauzalnego



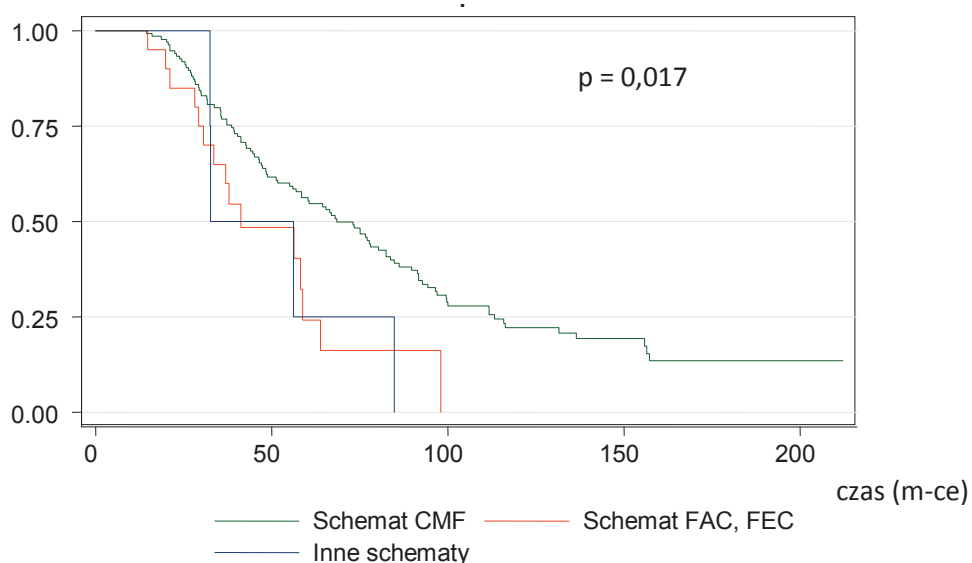
Chore z cechą N0 i N1 miały znamienne dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą chorych o cesze N2. Mediana czasu przeżycia w obu tych grupach wynosiła odpowiednio 86,4 oraz 46,5 miesięcy ($p=0,014$), (ryc.8). Ze względu na fakt, że tylko dwie chore miały cechę N3, liczba zdarzeń była zbyt mała do przeprowadzenia analizy w podgrupach.

Ryc. 8. Prawdopodobieństwo czasu całkowitego przeżycia w zależności od stanu węzłów chłonnych



Mediana czasu przeżycia chorych, u których zastosowano w leczeniu pierwszej wznowy chemioterapię według schematu CMF była dłuższa niż mediana czasu przeżycia chorych, którym podawano antracykliny i tzw. schematy „inne”; wynosiła odpowiednio 73,1 i 41,1 miesiący ($p=0,017$). Nie obserwowano natomiast różnicy w medianie czasu przeżycia pomiędzy chorymi leczonymi z udziałem antracyklin i „innych” schematów chemioterapii (ryc.9).

Ryc. 9. Prawdopodobieństwo czasu przeżycia w zależności od rodzaju chemioterapii w I linii leczenia rozszewu

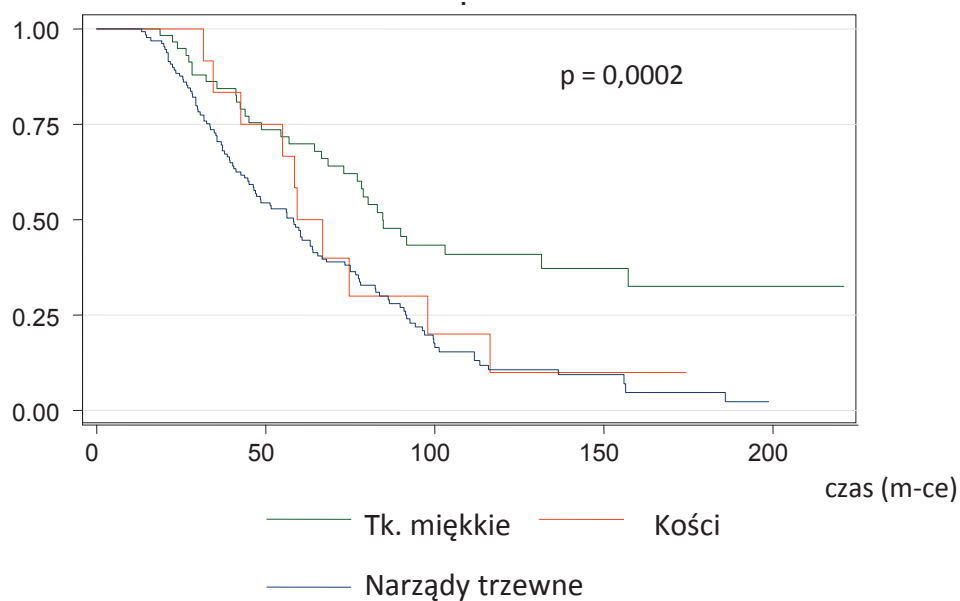


Wyższa skuteczność CMF dotyczyła jednak tylko chorych, u których przerzuty zlokalizowane były w dominującej lokalizacji w tkankach miękkich.

Lokalizacja przerzutów w narządach trzewnych wiązała się ze znamienne krótszym czasem przeżycia w porównaniu z dominującą lokalizacją zmian w tkankach miękkich (ryc.10). Mediana czasu przeżycia dla chorych ze wznową w narządach trzewnych wynosiła 56,8 miesiąca, a u chorych ze wznową w tkankach miękkich - 85,4 miesiąca ($p=0,0002$).

Po upływie 5 lat odsetek zgonów gwałtownie wzrósł w grupie chorych z przerzutami do kości, a krzywa przeżycia tych chorych, początkowa zbieżna z krzywą przedstawiającą lokalizację zmian w tkankach miękkich, nałożyła się na krzywą przeżycia chorych z przerzutami w narządach trzewnych.

Ryc. 10 . Prawdopodobieństwo czasu przeżycia w zależności od dominującej lokalizacji nawrotu.



Zastosowany rodzaj chemioterapii I linii w analizowanej grupie chorych w odniesieniu do lokalizacji przerzutów ujęto w tabeli 18.

Tab. 18. Zastosowany rodzaj leczenia pierwszej linii w odniesieniu do lokalizacji przerzutów

| Schemat leczenia | Liczba chorych N (%) | Przerzuty w narządach trzewnych N (%) | Przerzuty w tkankach miękkich N (%) | Przerzuty w układzie kostnym N (%) |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|---------------------------------------|
| CMF | 61 (30,3) | 31 (23,8) | 31 (50,8) | 13 (27,0) |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,7) | 74 (56,9) | 46 (44,4) | 25 (52,0) |
| Inne | 36 (17,9) | 25 (19,3) | 13 (36,1) | 10 (20,8) |
| Łącznie | 201 (100) | 130 (64,6) | 90 (44,7) | 48 (23,8) |

Schemat CMF zastosowano znamienne częściej u chorych ze zmianami w tkankach miękkich w porównaniu z pozostałą dominującą lokalizacją zmian ($p=0,01$); ponad 70% chorych z przerzutami w narządach trzewnych otrzymywało schemat chemioterapii różny od CMF, z tego ponad połowa - antracykliny.

4.3. ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ I LINII

U wszystkich chorych w momencie rozpoznania nawrotu choroby włączono chemioterapię. Większość (86%) osiągnęła korzyść kliniczną z leczenia rozumianą jako CR, PR lub SD (tab.19). Jedynie u 28 chorych doszło do szybkiej progresji, bez uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Tab. 19. Odpowiedź na leczenie I linii

| Efekt leczenia | N (%) |
|------------------------|---------------|
| Całkowita remisja (CR) | 50 (24,8) |
| Częściowa remisja (PR) | 85 (42,4) |
| Stabilizacja (SD) | 38 (18,9) |
| Progresja (PD) | 28 (13,9) |

Największy odsetek całkowitych remisji klinicznych wynoszący (52,2%) uzyskano w przypadku zmian zlokalizowanych w tkankach miękkich, które dotyczyły ogółem 29,3% chorych badanej grupy (tab. 20). W przypadkach przerzutów głównie do narządów trzewnych, które występowały u 64,6% chorych, uzyskano również wysoki odsetek (42,4%) częściowych remisji. Niepowodzenie leczenia pod postacią progresji obserwowano dwukrotnie częściej wśród chorych z przerzutami do narządów trzewnych niż do tkanek miękkich (16,7 vs 7,7%).

Tab. 20. Odpowiedź na chemioterapię w zależności od dominującej lokalizacji zmian przerzutowych

| LOKALIZACJA ZMIAN PRZERZUTOWYCH | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| Odpowiedź | Narządy trzewne (N %) | Tkanki miękkie (N %) |
| CR | 19 (14,3) | 47 (52,2) |
| PR | 56 (42,4) | 29 (32,2) |
| SD | 34 (25,7) | 7 (7,7) |
| PD | 22 (16,7) | 7 (7,7) |

Izolowane zmiany w układzie kostnym dotyczące 5,9% ogółu chorych rzadko odpowiadały na chemioterapię. W tej grupie stosowano także inne metody leczenia, które zależne były od lokalizacji zmian w układzie kostnym i stopnia nasilenia bólu. Niektórych chorych kwalifikowano również do paliatywnej radioterapii na obszar zmian przerzutowych lub do leczenia radioizotopami (stront, samar), a u 79,1% chorych zastosowano wspomagające leczenie bisfosfonianami. Lokalizacja przerzutów w układzie kostnym oceniana była badaniem scyntygraficznym kości i zazwyczaj współistniała ze zmianami w innych okolicach. U wszystkich 12 chorych, u których stwierdzano izolowane zmiany przerzutowe w kościach z czasem doszło do progresji choroby w innych narządach.

W tabeli 21 przedstawiono odpowiedź na leczenie zmian w tkankach miękkich w zależności od rodzaju chemioterapii I linii. Zastosowanie chemioterapii pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka CR w całej leczonej grupie chorych z przerzutami do tkanek miękkich (52,4%). Największy odsetek całkowitych remisji (61,5%) uzyskano stosując schematy oparte na taksoidach i winorelbinie, jednak zbyt małe liczebności grup nie pozwoliły na ocenę znamienności statystycznej.

Tab. 21. Odpowiedź na leczenie zmian w tkankach miękkich w zależności od rodzaju chemioterapii I linii

| Rodzaj chemioterapii | N (%) | CR N (%) | PR N (%) | SD N (%) | PD N (%) |
|---------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| CMF | 31 (34,4) | 17 (54,8) | 10 (32,2) | 2 (6,4) | 2 (6,4) |
| Schematy z udziałem antracyklin | 46 (51,2) | 22 (47,8) | 16 (34,7) | 4 (8,9) | 4 (8,9) |
| Inne | 13 (14,4) | 8 (61,5) | 3 (23,0) | 1 (7,6) | 1 (7,6) |
| Łącznie | 90 (100) | 47 (52,4) | 29 (32,2) | 7 (7,7) | 7 (7,7) |

Legenda: Inne: winorelbina, taksoidy

Odpowiedź na leczenie zmian w narządach trzewnych w zależności od rodzaju chemioterapii I linii ujęto w tabeli 22. W grupie chorych z przerzutami do narządów trzewnych CR uzyskano u niewielkiego odsetka chorych (9,6%), był on ponad dwukrotnie wyższy, jeśli zastosowano tzw. inne schematy leczenia. Z kolei leczenie według schematu CMF pozwoliło uzyskać wyższy odsetek częściowych remisji (u 48,3%). Ogółem korzyść kliniczną (definiowaną łącznie jako częściową i całkowitą remisję oraz stabilizację zmian nowotworowych) uzyskano u 74,0 % chorych tej grupy.

Tab. 22. Odpowiedź na leczenie I linii zmian w narządach trzewnych w zależności od rodzaju chemioterapii.

| Rodzaj chemioterapii | Odpowiedź | | | | |
|--------------------------------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | N (%) | CR N (%) | PR N (%) | S N (%) | PD N (%) |
| CMF | 31 (23,7) | 3 (9,6) | 15 (48,3) | 5 (16,1) | 8 (25,8) |
| Schematy z udziałem atracyklin | 74 (56,5) | 10 (13,5) | 28 (37,8) | 24 (32,4) | 12 (16,2) |
| Inne | 26 (19,8) | 6 (23,0) | 12 (46,1) | 5 (19,2) | 3 (11,5) |
| Łącznie | 131 (100) | 19 (14,5) | 55 (55,0) | 34 (25,9) | 23 (17,5) |

Po wykorzystaniu odpowiedzi na chemioterapię I linii lub jeśli leczenie przerwano z powodu jego nietolerancji, chorym włączano leczenie II linii lub stosowano leczenie objawowe.

4.4. ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA

W analizie wieloczynnikowej czasu przeżycia całkowitego uwzględniono takie czynniki jak: stan ogólny (PS), rodzaj chemioterapii uzupełniającej, stan menopauzalny, typ histopatologiczny, stopień złośliwości, stan węzłów chłonnych, obecność zatorów w naczyniach oraz dominującą lokalizację wznowy. Niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka zgonu okazały się: stan przedmenopauzalny w chwili nawrotu nowotworu ($p=0,01$), obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych ($p < 0,005$) oraz lokalizacja nawrotu w narządach trzewnych ($p < 0,005$) (tab.23).

Tab. 23. Analiza wieloczynnikowa (model końcowy)

| Zmienna | HR | 95%CI | p |
|------------------------------------|-----------|--------------|----------|
| Stan menopauzalny | 1,552 | 1,106 | 0,011 |
| Przerzuty w węzłach chłonnych (N+) | 1,096 | 1,042 | < 0,005 |
| Dominująca lokalizacja przerzutów | 0,4617 | 0,3123 | < 0,005 |

Odnosnie leczenia I linii zastosowanego w stadium uogólnienia raka piersi odnotowano różnicę, aczkolwiek nieznamienne, na korzyść schematu CMF w porównaniu ze schematami zawierającymi zarówno antracykliny jak i tzw. „inne” cytostatyki, przy czym dotyczyło to jedynie dominującej lokalizacji przerzutów do tkanek miękkich.

4.5. TOLERANCJA CHEMIOTERAPII I LINII

Nasilona toksyczność (4-tego stopnia) występowała wyłącznie w odniesieniu do wartości leukocytów i dotyczyła trzech chorych (1,4%), u których stosowano schematy z winorelbiną oraz taksoidami. Małopłytkowość w trzecim stopniu obserwowano u pięciu chorych leczonych różnymi schematami (tab. 24 i 25).

Tab. 24. Częstość występowania oraz stopień nasilenia leukopenii w zależności od schematu chemioterapii I linii (n=201)

| Rodzaj chemioterapii | N (%) | Stopień toksyczności | | | |
|---------------------------------|------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | G1 N (%) | G2 N (%) | G3 N (%) | G4 N (%) |
| CMF | 61 (30,3) | 28 (45,0) | 6 (9,8) | 2 (3,2) | 0 |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,7) | 39 (37,5) | 22 (21,1) | 4 (3,8) | 1 (0,9) |
| Inne schematy | 36 (17,9) | 13 (36,1) | 9 (25,0) | 0 | 2 (1,9) |

Tab. 25. Częstość występowania oraz stopień nasilenia trombocytopenii w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii (n=201)

| Rodzaj chemioterapii | N (%) | Stopień toksyczności | | |
|---------------------------------|------------|----------------------|-------------|-------------|
| | | G1 N (%) | G2 N (%) | G3 N (%) |
| CMF | 61 (30,3) | 7 (11,4) | 3 (4,9) | 2 (3,2) |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,7) | 16 (15,3) | 2 (1,9) | 2 (1,9) |
| Inne schematy | 36 (17,9) | 6 (16,6) | 0 | 1 (2,7) |

Nudności i wymioty były często występującymi objawami niepożądanymi chemioterapii. Tylko czterech chorych nie zgłaszało tego typu dolegliwości, u pozostałych występowały one najczęściej w stopniu G1 i G2 (odpowiednio u 49,2% i 47,2%).

Połowa chorych zgłaszała w czasie chemioterapii biegunkę, u większości o niewielkim nasileniu (G1); biegunka w drugim stopniu nasilenia występowała u chorych leczonych schematem CMF oraz antracyklinami i dotyczyła łącznie 9 (4,4%) chorych (tab.26).

Tab. 26. Częstość występowania oraz nasilenie biegunki w zależności od schematu chemioterapii (n=201)

| Rodzaj chemioterapii | N (%) | Stopień toksyczności | |
|---------------------------------|------------|----------------------|-------------|
| | | G1 N (%) | G2 N (%) |
| CMF | 61 (30,3) | 25 (40,9) | 4 (6,5) |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,7) | 59 (56,7) | 3 (2,8) |
| Inne schematy | 36 (17,9) | 16 (44,4) | 2 (5,5) |

Zapalenie błon śluzowych w pierwszym stopniu nasilenia występowało u ponad połowy chorych i dotyczyło wszystkich stosowanych schematów. Toksyczność ze strony błon śluzowych w drugim stopniu nasilenia dotyczyła odpowiednio 23 (22,1%) , 9 (14,7%) i 7(19,4) chorych leczonych antracyklinami oraz CMF i innymi schematami (tab.27).

Tab. 27. Częstość występowania oraz nasilenie uszkodzenia błon śluzowych w zależności od schematu chemioterapii (n=201)

| Rodzaj chemioterapii | N (%) | Stopień toksyczności | |
|---------------------------------|------------|----------------------|-------------|
| | | G1 N (%) | G2 N (%) |
| CMF | 61 (30,3) | 36 (59,0) | 9 (14,7) |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,7) | 65 (62,5) | 23 (22,1) |
| Inne schematy | 36 (17,9) | 14 (38,8) | 7 (19,4) |

Neuropatia w postaci obwodowych parestezji w drugim stopniu nasilenia występowała jedynie u chorych leczonych taksoidami i winorelbiną i dotyczyła 5 chorych (2,4%) (tab.28).

Tab. 28. Częstość występowania oraz nasilenie neuropatii obwodowej w zależności od schematu chemioterapii (n=201)

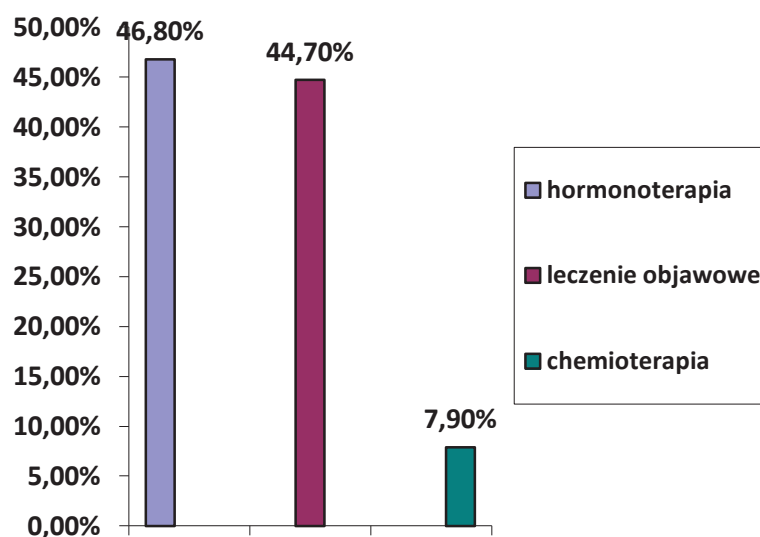
| Rodzaj chemioterapii | N (%) | Stopień toksyczności | |
|---------------------------------|------------|----------------------|-------------|
| | | G1 N (%) | G2 N (%) |
| CMF | 61 (30,3) | 1 (1,0) | 0 |
| Schematy z udziałem antracyklin | 104 (51,7) | 5 (4,8) | 0 |
| Inne schematy | 36 (17,9) | 17 (47,2) | 5 (2,4) |

Powikłania naczyniowe obejmujące miejscowe zmiany skórne w postaci przebarwień i bolesnych zgrubień wzdłuż przebiegu naczyń obwodowych powstałych w miejscu podania cytostatyku odnotowano u 23 (11,4%) chorych, głównie w przypadkach leczonych antracyklinami i winorelbina.

4.6. DALSZE LOSY CHORYCH

Po zakończeniu chemioterapii I linii u prawie wszystkich chorych (93,5%) stosowano dalsze leczenie; 46,8% chorych otrzymało hormonoterapię a 7,9% chemioterapię II linii. U 44,70%, ze względu na pogorszenie stanu ogólnego podjęto jedynie leczenie objawowe zależne od dolegliwości (ryc.11).

Ryc.11. Sposoby postępowania po zakończeniu chemioterapii w I linii



Spośród wszystkich chorych włączonych do analizy w chwili zamknięcia bazy danych 24 chorych (11,9%) nadal żyło bez objawów nowotworu, 25 (12,4%) wymagało dalszego leczenia z powodu progresji choroby, a 152 (75%) zmarło.

Zgon z powodu nowotworu stwierdzono u 148 chorych, natomiast 4 chorych zmarło z powodów innych, niż choroba nowotworowa.

5. DYSKUSJA

Przedstawiona praca ma charakter retrospektywny i dotyczy grupy chorych na raka piersi pierwotnie leczonych radykalnie, u których na skutek uogólnienia choroby zastosowano w pierwszej linii leczenia różne schematy chemioterapii. Podstawowym celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji tego leczenia. Objęte badaniem chore były leczone ponad 20 lat temu w nowopowstałym Oddziale Chemioterapii, który utworzono w Szpitalu Wojewódzkim w Elblągu. Jest to pierwsza grupa chorych z rakiem piersi leczona w tej placówce i poddana wieloletniej obserwacji. W okresie tym obowiązywały wówczas inne niż obecnie standardy leczenia i diagnostyki.

Badana grupa obejmowała chore wieku od 30 do 74 lat, co odpowiada polskiej populacji kobiet chorych na raka piersi. Według krajowych danych statystycznych największą liczbę zachorowań na raka piersi notuje się między 49 a 69 rokiem życia [1]. Przewaga kobiet z niższego przedziału wiekowego obserwowana w niniejszym opracowaniu potwierdza pogląd, według którego leczenie cytostatykami jest częściej stosowane u chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym. Udział chorych w dobrym stanie sprawności (PS 0) stwierdzano u 81% analizowanej grupy. Procentowy rozkład poszczególnych typów histologicznych raka w badanym materiale odpowiada danym literaturowym; najczęstszą postacią morfologiczną był inwazyjny rak przewodowy, który stanowił 70% raków, naciekający rak zrazikowy stanowił 10-20%, a pozostałe rzadkie postaci stanowiły ok. 10% [64].

U wszystkich chorych włączonych do analizy, po pierwotnym leczeniu chirurgicznym zastosowano systemowe leczenie uzupełniające obejmujące zarówno monoterapię, jak i różne warianty leczenia skojarzonego, u części chorych z udziałem również radioterapii.

Istnieją obecnie liczne dowody, że u chorych na raka piersi leczenie uzupełniające zabieg chirurgiczny wydłuża czas przeżycia bez nawrotu choroby i czas przeżycia całkowitego [8-12]. Największą korzyść z leczenia uzupełniającego odnoszą chore o niekorzystnych czynnikach rokowniczych [43,65]. Metaanaliza EBCTCG (ang. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*) opublikowana w 2005 roku, obejmująca 102 badania kliniczne z udziałem 50 tysięcy chorych wykazała, że stosowanie uzupełniającej chemioterapii wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu raka piersi o 22%, ryzyka zgonu z powodu raka o 15% oraz ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny o 13% [25].

Metaanaliza ta potwierdziła wyniki uzyskane przez wielu autorów, wskazując na wyższą skuteczność pooperacyjnej chemioterapii u chorych poniżej 50 roku życia oraz w przypadku występowania złych czynników rokowniczych, takich jak wysoki stopień złośliwości czy duża liczba zajętych węzłów chłonnych.

W przeprowadzonej analizie dotyczącej skuteczności leczenia systemowego w rozsiewie raka piersi posłużono się podstawowymi kryteriami stosowanymi w tego typu opracowaniach w tym odpowiedzią na leczenie, czasem do progresji, czasem przeżycia całkowitego chorych, a także oceniano objawy niepożądane związane z leczeniem. Spośród 12 analizowanych w niniejszej pracy czynników, jedynym wpływającym na wydłużenie czasu do nawrotu okazał się rodzaj chemioterapii uzupełniającej. Analiza wykazała, odmiennie do danych literaturowych, że zastosowanie chemioterapii według trójlekowego schematu CMF, znamienne zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z innymi schematami, w tym zawierającymi antracykliny. Schemat CMF został wprowadzony do leczenia uzupełniającego w 1976 roku przez Bonadonnę, który przedstawił go jako skuteczną terapię adiuwantową dla chorych z rakiem piersi z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych pachy [13]. W 1989 roku, na spotkaniu *American Society of Oncology*, Bonadonna w oparciu o wyniki badań włoskiego *Instituto Nazionale Tumori* (INT) z 1973, 1975 i 1985 roku, zaproponował 6 cykli chemioterapii według CMF, jako standardowe leczenie pooperacyjne u kobiet przed menopauzą z cechą N(+) [66]. Przez wiele lat powszechnego stosowania powyższego schematu proponowano różne jego modyfikacje. W oparciu o empiryczne założenie uznano, że forma doustna cyklofosfamidu będzie skuteczniejsza od dożylniej. W odniesieniu do leczenia uzupełniającego koncepcja ta dotychczas nie została zweryfikowana. Dwa badania porównały klasyczny schemat CMF zaproponowany przez Bonadonnę ze schematem, w którym cyklofosfamid podawano dożylnie w przerzutowym raku piersi [67,68]. W zakresie odsetka odpowiedzi oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (OR, PFS) korzystniejsze wyniki odnotowano w grupie chorych otrzymujących klasyczny CMF. Obecnie nie ma jednoznacznych dowodów, co do większej toksyczności dawki doustnej w porównaniu do ekwiwalentnej dawki dożylniej. W 2012 r. grupa badaczy przeprowadzająca powyższe badanie podkreśliła, że po 30 latach doświadczeń ze stosowaniem tego schematu, CMF jest nadal efektywną formą leczenia, zarówno u chorych z korzystnymi, jak i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, i co również istotne, przy niewielkich kosztach leczenia.

W wieloletniej obserwacji stosowania schematu CMF zaobserwowano znaczące wydłużenie czasu wolnego od nawrotu i całkowitego czasu przeżycia w porównaniu do chorych, u których nie stosowano chemioterapii uzupełniającej [69-70]. Przewagę zastosowania CMF (w zmniejszonych dawkach) przez okres 24 miesięcy w porównaniu do chorych bez leczenia uzupełniającego wykazano w badaniu EORTC obejmującym 452 chore [71]. Wyniki kolejnego badania z INT z Mediolanu przeprowadzonego na grupie 90 chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych, z guzami nie wykazującymi ekspresji receptorów estrogenowych, wykazały przewagę podania 12 cykli chemioterapii uzupełniającej CMF w porównaniu do chorych nie leczonych uzupełniająco [72]. Wprowadzenie w latach 80. do leczenia raka piersi antracyklin oraz zachęcające wyniki badań z ich udziałem, w szczególności w leczeniu postaci zaawansowanych, spowodowały zastępowanie schematu CMF schematami zawierającymi te przeciwnowotworowe antybiotyki. W 8 badaniach klinicznych z losowym doбором chorych porównano schematy zawierające antracykliny z CMF [73-80]. Tylko w 3 badaniach schemat CMF był gorszy w odniesieniu do OS i PFS, natomiast w 5 pozostałych nie wykazano różnic na korzyść antracyklin (tab.3). Metaanaliza EBCTCG (ang. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*) obejmująca 5942 chore biorące udział w 11 badaniach porównujących antracykliny z CMF, tylko w jednym z nich wykazała krótszy czas do nawrotu dla chorych leczonych CMF, przy czym stosowane dawki cyklofosfamidu były obniżone do 50 mg/m² [7]. W powyższej metaanalizie wykazano zmniejszenie odsetka nawrotów i odsetka zgonów, odpowiednio o 12% (p=0,006) i 11% (p= 0,02) w ramieniu z antracyklinami; całkowita korzyść dla schematów zawierających antracykliny wynosiła 2,7%. Populacja chorych w tych badaniach zawierała chore przed menopauzą (70% leczonych kobiet było w wieku poniżej 50 lat) i po menopauzie, niezależnie od stanu receptorów steroidowych. W tej podgrupie kobiet stwierdzono 13% redukcję ryzyka nawrotu i nieznacznie statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w ramieniu zawierającym antracykliny w porównaniu do leczonych schematem CMF.

Tab. 30. Badania randomizowane porównujące schematy z udziałem antracyklin z klasycznym schematem CMF u chorych na raka piersi

| Pozycja piśmiennictwa | Liczba chorych | Cecha N(+) | Schemat leczenia (dawka antracykliny) | Wynik |
|-------------------------|----------------|------------|---------------------------------------|----------------------|
| Onco-France [78] * | 249 | Obecna | AVCF(30) x 12 vs CMF | AVCF lepszy (OS/DFS) |
| Badanie szwedzkie [79] | 43 | Obecna | AC (40) x 6 vs CMF | Brak różnic |
| NSABP B-15 [80] | 2194 | Obecna | AC(60) x 4 +/- CMF iv vs CMF | Brak różnic |
| GUN3-Italy [73] | 220 | Obecna | CMF/E(75) x 6 vs CMF | Brak różnic |
| Badanie belgijskie [74] | 777 | Obecna | EC(60) 1-3/ E(100C) x 8 vs CMF | Brak różnic |
| NCI-CMA5 [75] | 710 | Obecna | CEF(60) x 1-8 6 vs CMF | CEF lepszy (OS/DFS) |
| SWOG 8897 [76] | 2691 | Brak | FAC(30) x 1-8 6 vs CMF | FAC lepszy (OS/DFS) |
| NSABP B-23 [77] | 2008 | Brak | AC(60) x 4 vs CMF | Brak różnic |

Legenda: *klasyczny CMF x 12 cykli.

C- cyklofosfamid, M-metotreksat, F-fluorouracil; A-doksorubicyna, V-alkaloidy Vinca rosea; E-epirubicyna; OS- czas całkowitego przeżycia, DFS- czas wolny od wznowy

W innym badaniu *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* (NCIC CTG) porównano program CMF ze schematem FEC u chorych w wieku przedmenopauzalnym i z cechą N(+) wykazując, że odsetek chorych bez nawrotu choroby po 5 latach obserwacji wynosił odpowiednio 53% i 63% ($p=0,009$), a przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio 70% i 77% ($p=0,03$). W grupie chorych otrzymujących antracykliny zanotowano większą częstość nudności i wymiotów, gorączek neutropenicznych oraz wtórnych białaczek [81]. W kilku badaniach klinicznych porównujących schemat z antracyklinami (AC) ze schematem CMF, obejmujących zarówno chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, jak i bez przerzutów wykazano równoważność czterech kursów AC z sześcioma kursami CMF [82,83].

U chorych z guzami niewielkich rozmiarów, bez zajęcia węzłów chłonnych lub u chorych ze współistniejącymi innymi poważnymi schorzeniami internistycznymi programy zawierające antracykliny przyniosły jedynie niewielkie (ok.1%) wydłużenie przeżycia w porównaniu do programów bez antracyklin [84,85]. Potencjalną dodatkową wartość programów z antracyklinami w porównaniu z programami bez antracyklin przedstawiono w tab. 31.

Tab. 31. Szacunkowa, dodatkowa wartość schematów z antracyklinami w porównaniu z programem CMF. (Dane uzyskane z Adjuvant-www.adjuvantonline.com.)

| Jeżeli 10-letni czas przeżycia wolnego od nawrotu po chemioterapii uzupełniającej CMF wynosi: | Wówczas 10-letni czas przeżycia wolnego od nawrotu po chemioterapii zawierającej antracykliny wynosi: |
|---|---|
| 90% | 91% |
| 70% | 72% |
| 50% | 52% |
| 30% | 34% |
| 10% | 13% |

Szacunki te sugerują, że chore o korzystniejszych czynnikach rokowniczych odnoszą mniejszy zysk z dołączenia antracyklin do schematów chemioterapii.

W niniejszej pracy trójlekowy schemat CMF w leczeniu uzupełniającym zastosowano u 135 ogółu chorych (83,8%), spośród 161 otrzymujących chemioterapię. Były to wyłącznie chore z grupy niższego ryzyka, natomiast schematy oparte na antracyklinach zastosowano u 22 (13,6%) chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu tj. z guzem o wyższym stopniu złośliwości histologicznej, znacznej liczbie zajętych węzłów chłonnych pachowych, w wieku poniżej 40. roku życia. Leczenie było prowadzone według standardów obowiązujących w latach 1990 - 2002, kiedy schemat CMF stanowił w tym okresie podstawę leczenia uzupełniającego. Schematy zawierające antracykliny stosowano wówczas przede wszystkim w grupie chorych o wysokim ryzyku nawrotu raka oraz w leczeniu choroby przerzutowej. Wyniki uzyskane w niniejszej analizie wskazują na korzyść chemioterapii uzupełniającej CMF w odniesieniu do chorych z grupy mniejszego ryzyka.

Obecnie, w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi, w zależności od czynników rokowniczych, najczęściej mają zastosowanie schematy oparte na antracyklinach oraz taksoidach, które w latach objętych analizą nie były powszechnie stosowane w leczeniu adiuwantowym. Badania dotyczące leczenia uzupełniającego z użyciem taksoidów wskazują na ich wysoką skuteczność [86-88]. Wyniki metaanalizy 14 badań, w których oceniano znaczenie dołączenia taksoidów do chemioterapii zawierającej antracykliny wykazały istotne statystycznie obniżenie ryzyka nawrotu i zgonu u chorych leczonych z dodatkiem taksoidów [30]. Większość badaczy jest zgodna, że chemioterapia uzupełniająca zawierająca antracykliny i taksoidy powinna być stosowana u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i obecnością innych czynników wysokiego ryzyka. Nadal jednak nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych dla większości cytostatyków, a wybór schematu chemioterapii opiera się na ogólnych rekomendacjach ekspertów z tej dziedziny, które tworzone są głównie w oparciu o wyniki badań klinicznych. Również, u chorych z odległymi przerzutami wykorzystuje się różne schematy, bowiem w poszczególnych sytuacjach klinicznych nie są jednoznacznie zidentyfikowane wskazania do zastosowania określonego schematu chemioterapii. Niektóre cechy kliniczno-histologiczne, takie jak niski poziom ekspresji receptorów steroidowych, nadekspresja receptora HER2 oraz zwiększona aktywność proliferacyjna nowotworu pozwalają przewidzieć wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na chemioterapię, aczkolwiek pomimo jej pooperacyjnego zastosowania, u blisko 40% chorych dochodzi do uogólnienia choroby [89-90]. Rak piersi w stadium rozsiewu jest traktowany jako nieuleczalna, przewlekła choroba.

Obecnie, istnieje coraz więcej opcji terapeutycznych pozwalających na wieloletnie przeżycie przy zapewnieniu jego dobrej jakości nawet u chorych na uogólnionego raka piersi. W ostatnich latach opracowano i włączono do praktyki szereg nowych terapii, w tym biologicznych, co pozwoliło poprawić wyniki leczenia choroby przerzutowej. W większości przypadków udaje się uzyskać znamienne wydłużenie czasu do progresji, a w niektórych przypadkach również wydłużenie całkowitego przeżycia chorych [91,92].

Wszystkie chore objęte przedstawioną analizą otrzymały w momencie pierwszego nawrotu raka piersi chemioterapię wielolekową. Mediana całkowitego czasu przeżycia analizowanej grupy chorych wynosiła 64,4 miesiące. W chwili opracowywania wyników żyło 49 chorych, zmarło 152. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej dokonano oceny wpływu na czas przeżycia następujących czynników: stanu menopauzalnego, stopnia zajęcia węzłów chłonnych, rodzaju chemioterapii I linii stosowanej w chorobie przerzutowej oraz dominującej lokalizacji nawrotu raka piersi. Analizowano także czynniki wpływające na decyzję dotyczącą wyboru określonego schematu chemioterapii zastosowanej przy rozsiewie. W niniejszej pracy wykazano znamienne krótszą medianę czasu przeżycia całkowitego w grupie przed menopauzą w porównaniu do chorych pomenopauzalnych, która wynosiła odpowiednio 53,6 i 78 m-ce; ($p=0,014$), co jest zgodne z wynikami wielu badań potwierdzających istotne znaczenie czynnika hormonalnego na powstawanie i rozwój raka piersi. Stwierdzono także, że kobiety poddane długoletniej stymulacji hormonalnej są narażone na większe ryzyko zachorowania na raka piersi niż te, które nie zostały poddane takiej ekspozycji, niezależnie od wpływu hormonów płciowych endogennych czy egzogennych [93,94]. U chorych po 50. roku życia częściej obserwuje się występowanie raka piersi hormonozależnego, z obecnością receptorów estrogenowych w komórkach nowotworowych, niż u młodszych kobiet [95]. Przebieg kliniczny raka piersi, którego komórki nie wykazują ekspresji receptorów steroidowych jest bardziej agresywny i zwykle wiąże się z gorszym rokowaniem niż w przypadkach raka piersi z obecnością receptorów steroidowych [96-98]. W okresie, z którego pochodzą dane chorych objętych niniejszą analizą ocena receptorów hormonalnych była wykonywana rzadko, a jeśli ją wykonywano, to zwykle u kobiet starszych, stosowano także subiektywną metodę oceny stopnia nasilenia odczynu. Z całej grupy 201 chorych ocenę receptorów wykonano tylko u 59, stwierdzając dodatnią reakcję immunohistochemiczną u jedynie połowy chorych. W konsekwencji zawężyło to znacznie grupę chorych leczonych uzupełniająco hormonalnie.

Obecnie, ocena ekspresji receptorów hormonalnych jest niezbędnym elementem badania patomorfologicznego u wszystkich chorych, a stopień ekspresji tych receptorów stanowi najważniejszy czynnik predykcyjny i prognostyczny w raku piersi.

Kolejnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na przebieg raka piersi był stan pachowych węzłów chłonnych po stronie guza. Częstość przerzutów w tych węzłach jest ściśle zależna od średnicy guza pierwotnego; u chorych z guzem T1 wynosi około 30%, z guzem T2 - 50% a T3 - 70% [99,100]. Stan pachowych węzłów chłonnych jest jednym z podstawowych czynników rokowniczych w raku piersi i odgrywa istotną rolę przy podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia uzupełniającego. Ostatnie zalecenia z St. Gallen z 2013 roku oparte na typach kliniczno-patologicznych raka piersi, które w swej definicji nie uwzględniają obecności przerzutów do węzłów chłonnych, traktują je jednak jako czynnik, który należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu chemioterapii również w typie luminalnym A, charakteryzującym się stosunkowo niską wrażliwością na leki cytostatyczne, i dla którego podstawowym leczeniem jest hormonoterapia. Zdecydowana większość ekspertów obecnych na tej konferencji uważała, że sam fakt obecności przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych nie powinien stanowić podstawy do wdrożenia leczenia cytostatycznego, jednak w przypadku zajęcia 4 lub więcej węzłów chłonnych absolutna większość zastosowałaby uzupełniającą chemioterapię [23,57]. W prawidłowo wykonanej limfadenektomii pachowej powinno się usunąć co najmniej 10 węzłów chłonnych, a liczba ocenionych węzłów chłonnych jest miernikiem jakości wykonanego badania mikroskopowego. Według ogólnie przyjętych standardów należy ocenić co najmniej 15-20 węzłów chłonnych [101,102]. W niniejszym materiale oceniano średnio 10 węzłów chłonnych, u większości chorych stwierdzano średnio w trzech węzłach chłonnych obecność przerzutów. Im większa była liczba zajętych węzłów chłonnych tym wyższe było ryzyko nawrotu choroby ($p=0,010$). Chore z cechą N0 i N1 miały znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z chorymi z cechą N2. Natomiast obecność przerzutów w pojedynczych węzłach chłonnych pachowych (N1) nie miała wpływu na rokowanie w porównaniu z grupą chorych bez przerzutów (N0). Ocena stanu węzłów chłonnych jest przedmiotem wielu analiz. W nowej wersji klasyfikacji TNM z 2003 roku wprowadzono pojęcia mikroprzerzutu i obecności izolowanych komórek rakowych, co wywarło wpływ na mniej agresywne podejście do zabiegów chirurgicznych w obrębie pachy w określonych sytuacjach klinicznych [103].

Wyniki badań ostatnich lat potwierdziły bowiem, że można bezpiecznie zrezygnować z resekcji pachowych węzłów chłonnych nie tylko u chorych z negatywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, ale również u chorych leczonych oszczędzająco (BCT) bez klinicznych cech zajęcia węzłów dołu pachowego mimo potwierdzonych w badaniu histopatologicznym makroprzerzutów w jednym lub dwóch węzłach wartowniczych [104]. W czasie pierwotnego leczenia analizowanej grupy chorych, tj. w latach 1990-2002; w elbląskim oddziale chirurgii onkologicznej nie stosowano leczenia oszczędzającego piersi, niemal wszystkie chore miały wykonywaną amputację piersi z limfadenektomią pachową metodą Madena.

W ostatnich 20 latach dokonała się istotna zmiana zarówno w standardach leczenia chirurgicznego, jak i uzupełniającego. Standardowym postępowaniem chirurgicznym we wczesnym raku piersi jest obecnie leczenie oszczędzające, które polega na usunięciu kwadrantu piersi z guzem z następową radioterapią piersi. Przy wyborze terapii uzupełniającej największe znaczenie ma profil biologiczny guza określony podtypami molekularnymi [15]. Jakkolwiek wyniki wielu badań potwierdzają, że obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych jest istotnym czynnikiem określającym kategorię ryzyka chorej, w przypadkach braku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych prawdopodobieństwo bezobjawowego przeżycia 10 i więcej lat mieści się w przedziale od 70% do 80%, a przy stwierdzeniu przerzutów w mniej niż trzech węzłach chłonnych szansa ta spada do 50%. Stan pachowych węzłów chłonnych ujęto w klasyfikacji zaawansowania choroby (system TNM), a liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych stanowiła istotny czynnik przy kwalifikacji chorej do uzupełniającej radioterapii [105]. W ostatnich latach zweryfikowano rolę stanu węzłów chłonnych w ustalaniu grup ryzyka raka piersi, umniejszając ich znaczenie. Chore z przerzutami w jednym do trzech węzłów chłonnych zaliczane są do grupy wysokiego ryzyka jedynie wówczas gdy istnieją dodatkowe niekorzystne czynniki rokownicze takie jak: znaczna nadekspresja lub amplifikacja *HER2*, naciekania naczyń przez komórki nowotworowe. Pomimo że, obecnie decyzję dotyczącą wyboru metody leczenia adiuwantowego podejmuje się na podstawie nowego algorytmu postępowania, zgodnie z konsensusem z St. Gallen z 2013 roku, to nadal stan węzłów chłonnych pachowych stanowi ważny element w identyfikacji chorych, które odnoszą korzyść z zastosowania chemioterapii.

Obecnie dokonując wyboru najbardziej optymalnej metody leczenia tworzy się modele rokownicze i predykcyjne obejmujące dane kliniczne, patologiczne oraz molekularne.

Opracowanie mapy genomu raka piersi ujawniło jego niejednorodność oraz stworzyło możliwość wykorzystania badań genetycznych w podejmowaniu decyzji leczniczych. Wykonywanie testów wielogenowych w uzupełnieniu informacji uzyskanych na podstawie oceny klasycznych markerów jest dotychczas ograniczone ich małą dostępnością, przede wszystkim ze względów ekonomicznych. Przegląd doświadczeń klinicznych wskazuje, że informacje pochodzące z badań genetycznych powodują zmianę decyzji terapeutycznej podjętej na podstawie dotychczasowych standardów i parametrów histo-klinicznych, w około 30% przypadków, i prowadzą najczęściej do uniknięcia uzupełniającej chemioterapii [106-108].

Leczenie przerzutowego raka piersi wymaga uwzględnienia wielu czynników zarówno klinicznych jak i biologicznych związanych z chorobą i z chorym. Rak piersi w fazie uogólnienia jest z zasady nieuleczalny a dowody naukowe odnośnie optymalnego postępowania - nieliczne [109-110]. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki potwierdzają celowość stosowania chemioterapii u chorych na uogólnionego raka piersi. W pracy wykazano dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego chorych, u których w leczeniu odległego nawrotu o dominującej lokalizacji zmian przerzutowych w tkankach miękkich, u których zastosowano w I linii chemioterapię CMF, w porównaniu do chorych leczonych z udziałem antracyklin i tzw. innych schematów chemioterapii. Na początku lat 90-tych, w latach, z których pochodzi analizowany materiał chorych, w ośrodku elbląskim schemat CMF był standardowo stosowany w leczeniu uzupełniającym jak i w leczeniu choroby przerzutowej. Schemat ten stosowano w leczeniu choroby przerzutowej przede wszystkim wówczas, gdy przebieg choroby był powolny, a upływ czasu od leczenia adiuwantowego dłuższy od 1 roku, oraz w sytuacjach, kiedy występowały przeciwwskazania do stosowania antracyklin.

W przedstawionym materiale 75 chorych (37,3%) na przerzutowego raka piersi było leczonych przy użyciu tego schematu; najczęściej stosowano go u chorych z lokalizacją nawrotu w narządach trzewnych - 31 chorych (15,4%) i w tkankach miękkich - 31 chorych (15,4). W grupie chorych z przerzutami ograniczonymi wyłącznie do kości leczenie cytostatykami otrzymało jedynie 13 chorych i był to zawsze schemat CMF, a uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja zmian. U chorych tych stosowano także inne metody leczenia, obejmujące bisfosfoniany oraz radioterapię na ogniska osteolizy, co miało dodatkowy wpływ na uzyskany efekt terapeutyczny. Leczenie oparte na antracyklinach otrzymało 106 (52,7%) chorych, pozostałe pacjentki otrzymały tzw. inne schematy chemioterapii.

Obecnie, w większości krajów europejskich uznanym sposobem leczenia I rzutu raka piersi z przerzutami są schematy zawierające antracykliny oraz taksoidy, a także winorelbinę czy kapecytabinę [111,112]. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych dotycząca oceny chemioterapii I rzutu wykazała, że bardziej skuteczne od CMF były schematy zawierające antracykliny [113]. Obserwacje te potwierdzono w dużym, systematycznym przeglądzie badań z losowym doбором chorych [114]. Stwierdzono w nim, że antracykliny są preferowanym rodzajem chemioterapii pierwszego rzutu [114]. Natomiast schematy z udziałem taksoidów pozwalają uzyskać wyższy odsetek remisji oraz dłuższy czas do progresji w porównaniu z monoterapią i standardowymi schematami chemioterapii, lecz równocześnie związane są z większą toksycznością. Badania te potwierdziły również, że taksoidy są jednymi z najbardziej aktywnych leków obecnie stosowanych [115-117]. Badania randomizowane i metaanalizy wykazały, że chore nie leczone taksoidami i z opornością na antracykliny lub z szybkim nawrotem po ich stosowaniu odnoszą większą korzyść z monoterapii taksoidami niż antracyklinami [118,119]. Skojarzenie antracyklin i taksoidów w chorobie rozsiaanej prowadzi do wyższego odsetka odpowiedzi, i niekiedy do wydłużenia czasu do progresji, ale bardzo rzadko do poprawy całkowitego przeżycia chorych [120]. Należy podkreślić, że większość badań dotyczących leków cytostatycznych w przerzutowym raku piersi została przeprowadzona bez selekcji chorych opartej na kryteriach biologicznych, stąd pomimo wielu badań dotyczących tego zagadnienia nadal nie wyodrębniono grup chorych, u których uzasadnione byłoby rutynowe stosowanie schematów z udziałem taksoidów. Oczekuje się, że w najbliższych latach dobór chorych do leczenia z udziałem tej grupy cytostatyków będzie odbywał się na podstawie dokładnie zdefiniowanych czynników predykcyjnych [121]. Niniejsza analiza obejmuje chore leczone w latach, kiedy dostępność do stosowania taksoidów była istotnie ograniczona; stosowano je zaledwie u kilkunastu chorych, co nie pozwala na uwzględnienie tych wyników w prezentowanej analizie. Jednak należy podkreślić, że w przypadku zmian przerzutowych zlokalizowanych w narządach trzewnych stosując taksoidy uzyskano najwyższy odsetek całkowitych remisji.

Celem leczenia przerzutowego raka piersi jest wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz zmniejszenie dolegliwości związanych z nowotworem i poprawa jakości życia. Na tym etapie choroby zastosowane leczenie powinna więc cechować jak najmniejsza toksyczność. Pomimo wprowadzenia nowych leków wyniki leczenia raka piersi w tym stadium choroby są nadal niezadowolające. Pięcioletnie przeżycia w tej grupie chorych wynoszą ok. 20% [122,123].

Na wybór optymalnej chemioterapii uogólnionej postaci raka piersi wpływa wiele czynników. Rodzaj zastosowanego systemowego leczenia adiuwantowego, jest jednym z istotniejszych czynników determinujących wybór późniejszej chemioterapii. Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi znacząco zmieniło się w ostatnich dziesięcioleciach, prowadząc do zmian populacyjnych chorych na raka przerzutowego w odniesieniu do uprzedniego leczenia i powiązanych z nim mechanizmów oporności. Dane zawarte w pracy pochodzą z okresu, kiedy w chemioterapii uzupełniającej nie stosowano taksoidów, a schematy zawierające antracykliny stosowano rzadko. Sprawia to, że wyniki niedawno zakończonych badań klinicznych są trudne do przełożenia na chorych objętych analizą odnoszącą się do chorych leczonych w latach dziewięćdziesiątych. Zgodnie z ogólną zasadą chore nie są ponownie leczone według schematu, który stosowano poprzednio. Niektóre mogą jednak być ponownie leczone w ten sam sposób, szczególnie jeśli od zakończenia leczenia adiuwantowego do nawrotu minął odpowiednio długi okres czasu (najczęściej przyjmuje się okres powyżej 12 miesięcy, a w przypadku antracyklin także, jeśli nie przekroczone dawek życiowych). Skumulowana dawka antracyklin wynosi w przypadku doksorubicyny 450-550mg/m², a dla epirubicyny 700-900mg/m². Należy także brać pod uwagę wcześniej zastosowaną radioterapię na ścianę klatki piersiowej, głównie jej lewą stronę, ponieważ wiąże się to z zwiększonym ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego [124,125].

W wyborze rodzaju chemioterapii istotne znaczenie ma rozległość zmian nowotworowych i lokalizacja przerzutów. W niniejszej analizie wykazano związek między odpowiedzią raka piersi na leczenie a dominującą lokalizacją zmian przerzutowych. Mediana czasu przeżycia chorych, u których zastosowano chemioterapię w leczeniu pierwszej wznowy według schematu CMF była znamienne dłuższa niż mediana czasu przeżycia chorych, którym podawano antracykliny i tzw. „inne” schematy i wynosiła odpowiednio 73,1 i 41,1 miesięcy (p=0,017). Nie obserwowano natomiast żadnej różnicy w medianie czasu przeżycia pomiędzy chorymi leczonymi z udziałem antracyklin i tzw. „innymi” schematami chemioterapii. Obserwacja ta dotyczy tylko chorych, u których przerzuty zlokalizowane były w tkankach miękkich. Zjawisko to pokazuje korelację pomiędzy zastosowaniem schematu CMF i dominującą lokalizacją wznowy w tkankach miękkich i jest niezamiennym czynnikiem rokowniczym.

W analizowanym materiale najwyższy odsetek całkowitych remisji (61,5%) uzyskano w przypadku przerzutów zlokalizowanych w tkankach miękkich, szczególnie u chorych, u których stosowano schematy oparte na taksoidach i winorelbinnie.

Niniejsza analiza potwierdziła niekorzystne znaczenie przerzutów zlokalizowanych w narządach mięszzowych, ta lokalizacja zmian wiązała się ze znamienne krótszą medianą czasu przeżycia w porównaniu z lokalizacją wyłącznie w tkankach miękkich (56,8 vs 85,4 p=0,0002), pomimo zastosowania intensywniejszego leczenia u większości chorych. Schemat CMF stosowano u 31 chorych z przerzutami do narządów trzewnych, u których stwierdzano przeciwwskazania do stosowania antracyklin lub zastosowano te leki wcześniej, w ramach leczenia uzupełniającego. Schematy oparte na antracyklinach podano w tej grupie 74 chorym, a pozostałym 25 chorym schematy, w skład których wchodziły taksoidy i winorelbina.

W analizowanej grupie chorych decyzje terapeutyczne odnośnie leczenia choroby przerzutowej podejmowano w oparciu o badania pochodzące z lat dziewięćdziesiątych. Aktualne dane wykazały, że programy złożone z antracyklin i taksoidów pozwalają na osiągnięcie obiektywnej remisji rzędu 90%, a taksoidy wykazują także aktywność u chorych uprzednio leczonych antracyklinami; odsetek obiektywnych remisji w tej grupie chorych wynosi 40-50% [126-128]. Również winorelbina wykazuje wysoką aktywność w leczeniu przerzutowego raka piersi, z jej udziałem uzyskiwany odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosi 40-70% [129,130]. W leczeniu choroby przerzutowej zalecana jest zarówno chemioterapia wielolekowa, jak i sekwencyjne stosowanie cytostatyków w monoterapii [131]. Schematy wielolekowe wskazane są u chorych z szybką progresją kliniczną zmian oraz obecnością przerzutów do narządów mięszzowych, które bezpośrednio zagrażają życiu. U chorych nie leczonych uprzednio taksoidami i z opornością na antracykliny lub wyczerpaną skumulowaną dawką antracyklin, leczeniem z wyboru jest chemioterapia oparta na taksoidach, najkorzystniej w monoterapii, a także inne leki takie jak winorelbina i kapecytabina, które są szczególnie zasadne u chorych, którym bardzo zależy na uniknięciu utraty włosów [132- 134]. W przypadkach leczonych wcześniej antracyklinami i taksoidami w leczeniu uzupełniającym, w stadium uogólnienia preferowana jest kapecytabina w monoterapii. Czas trwania i liczba schematów leczenia powinna być u każdego chorego dobierane indywidualnie, a leczenie stosowane do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności.

Stan ogólny chorych i współistniejące schorzenia są istotnymi czynnikami przy wyborze terapii w uogólnionym stadium choroby nowotworowej. Część chorych w złym stanie wydolności ogólnej, z niewydolnością narządową i bardzo krótkim przewidywanym czasem przeżycia nie odnosi korzyści z chemioterapii.

Takim chorym, szczególnie w kolejnym rzucie leczenia powinno się zapewnić jedynie leczenie objawowe, a tylko w wybranych przypadkach zastosować próbę chemioterapii o niskiej toksyczności, lub hormonoterapię. Obecnie istnieją dane wskazujące, że terapia hormonalna jest właściwą opcją terapeutyczną dla chorych z ekspresją receptorów hormonalnych w guzie, nawet w przypadku przerzutów do narządów mięsnych [135-137]. Analizowana grupa chorych leczonych w przeszłości, dodatkowo w większości przypadków nie miała wykonanej oceny receptorów hormonalnych. Do leczenia objawowego po zakończeniu chemioterapii I linii zakwalifikowano 44,7% chorych analizowanego materiału. Chore o względnie dobrym stanie sprawności mogą odnieść korzyść z chemioterapii kolejnego rzutu pod postacią kontroli objawów, zahamowania lub spowolnienia postępu choroby, a nawet wydłużenia czasu przeżycia przy zachowanej dotychczasowej jakości życia.

Ważnym celem leczenia uogólnionej choroby nowotworowej jest ograniczanie czasu hospitalizacji do niezbędnego minimum. Założeniem priorytetowym w wyborze schematu chemioterapii jest osiągnięcie klinicznych korzyści przy akceptowanych przez chorą działaniach niepożądanych, pozwalających na utrzymanie stylu życia najbardziej zbliżonego do normalnego. Z tego powodu głównym celem leczenia choroby uogólnionej jest skuteczne zapobieganie progresji raka przy równoczesnym utrzymaniu odpowiedniej jakości życia. Działania niepożądane cytotoksycznej chemioterapii są zwykle przewidywalne, odwracalne i możliwe do opanowania dostępnymi obecnie metodami, w tym terapią wspomagającą. Niemniej jednak objawy te jednak muszą być zaakceptowane przez chorą.

CMF jest schematem chemioterapii, który cechuje stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa w stosunku do wielu innych. W analizowanym materiale był on schematem najlepiej tolerowanym. Przy jego stosowaniu nie stwierdzono poważnej toksyczności, a objawy niepożądane 1. i 2. stopnia dotyczyły jedynie spadku parametrów krwi obwodowej i zmian na błonach śluzowych jamy ustnej. W większości przypadków były to zmiany krótkotrwałe i poddające się typowemu leczeniu. Toksyczność 4. stopnia odnotowano natomiast w odniesieniu do antracyklin, taksoidów i winorelbiny. Należy podkreślić, że wynik morfologii krwi wykonywany przed każdym podaniem cytostatyków, na podstawie którego podejmowano decyzje o podaniu chemioterapii, zawierał tylko ogólną liczbę białych ciałek krwi, bez podziału na poszczególne frakcje. W schematach zawierających antracykliny toksyczność leczenia dotyczyła najczęściej spadku płytek krwi, biegunek i powikłań żylnych. Stosowanie taksoidów ograniczała hematologiczna toksyczność 4. stopnia.

Leczenie tymi cytostatykami wywoływało także objawy niepożądane za strony błon śluzowych i neurotoksyczność 2. stopnia. Stosowanie winorelbiny wiązało się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem cytopenii, małopłytkowości, w tym 4. stopnia oraz neurotoksyczności 2. stopnia. Hematologiczne objawy niepożądane powodowały wydłużenie przerw między kursami, a wystąpienie neuropatii obwodowej wiązało się z redukcją dawki cytostatyku.

Wyniki niniejszej analizy, poza próbą identyfikacji czynników istotnych przy wyborze odpowiedniego schematu leczenia chorych na przerzutowego raka piersi, skłaniają do postawienia pytania, czy schemat CMF nadal znajduje swoje miejsce we współczesnej onkologii, oraz jeśli tak, to jaka podgrupa chorych może odnieść największą korzyść z jego zastosowania. Obecnie, w dobie coraz lepiej poznanych mechanizmów molekularnych, wiadomo, że rak piersi jest heterogenny. Perou i współpracownicy dowiedli, że różnorodność fenotypowa guzów piersi ma związek z ekspresją różnych genów, co spowodowało wyróżnienie 4 typów molekularnych raka piersi [22,138]. Wcześniejsze badania potwierdziły, że chemioterapia CMF nie przynosi spodziewanej korzyści chorym z dodatnim receptorem HER2, w przeciwieństwie do chorych z guzem nie wykazującym ekspresji tego onkogenu [139]. Dalsze badania ukierunkowane na grupę chorych z ujemnymi węzłami chłonnymi i ujemnymi receptorami hormonalnymi (NSABP B-13 i B-19) pokazały, że CMF jest efektywnym schematem dla tej grupy chorych [140]. Podobne wyniki przyniosły badania Rakha i Cheanga, które wykazały wyższość CMF nad schematami z antracyklinami w grupie chorych z rakiem „potrójnie ujemnym” [141,142]. Wyniki najnowszego retrospektywnego badania (mediana obserwacji 11 lat) prowadzonego przez Colleoni i współpracowników, wykazały także znaczną korzyść odnoszoną przez chore o podtypie raka „potrójnie ujemnego” przy zastosowaniu schematu CMF w porównaniu do innej chemioterapii (10 letni DFS wyniósł odpowiednio 73% i 57%) [143].

W materiale własnym analizowana grupa chorych była leczona w okresie, kiedy nie określano jeszcze stanu receptora HER2, a jedynie ekspresję receptorów steroidowych, której też nie oznaczano rutynowo, wynik uzyskano zaledwie u 59 (29%) chorych. Spośród tej grupy brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych stwierdzono odpowiednio u 44,1% i 54,2% chorych, a oba receptory były ujemne u 33,4% chorych. Począwszy od 1990 roku, czyli od powstania Oddziału Chemioterapii (a obecnie Onkologii Klinicznej) dokonano szeregu zmian zarówno w organizacji, jak i w metodach leczenia, w tym zwiększono dostępność do nowoczesnych form terapii.

Przez ostatnie 10-lecie systemowe leczenie raka piersi zdominowały schematy oparte na antracyklinach i taksanach, dość toksyczne i stosunkowo drogie. Oceniany w pracy schemat CMF stosowany u chorych z rakiem przerzutowym cechuje bezpieczeństwo leczenia oparte na 35-letniej obserwacji klinicznej. Ostatnie badania retrospektywne wskazują na jego rolę w leczeniu raka „potrójnie ujemnego”. Należy zwrócić uwagę także na aspekt ekonomiczny - schemat CMF jest tani.

Pomimo, że wiele zagadnień dotyczących wyboru chemioterapii w I linii przerzutowego raka piersi pozostaje nadal nie rozstrzygniętych, to wykazano, że pionierski schemat CMF jest nadal aktywny, a jego rola w leczeniu chorych z rakiem „potrójnie ujemnym” wymaga dalszych badań. Pragnę także podkreślić, że opracowanie zaprezentowanych wyników pozwoliło na ujawnienie istotnych ograniczeń związanych z diagnostyką i leczeniem chorych na raka piersi przed blisko dwudziestoma laty, mogących mieć wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia i zaręczyć, że wiele udało się poprawić dążąc do zapewnienia właściwych standardów leczenia.

6. WNIOSKI

1. Jedynym czynnikiem mającym wpływ na czas do wystąpienia odległego nawrotu choroby był rodzaj schematu uzupełniającej chemioterapii.
2. Odpowiedź na leczenie I rzutu była niezależna od rodzaju chemioterapii, najniższy odsetek odpowiedzi odnotowano wśród chorych z przerzutami do narządów trzewnych.
3. Czynnikiemami wpływającymi na czas całkowitego przeżycia były stan menopauzalny, stopień zajęcia węzłów chłonnych, lokalizacja przerzutów i rodzaj chemioterapii I rzutu.
3. We wszystkich schematach chemioterapii tolerancja leczenia była stosunkowo dobra i porównywalna.

7. STRESZCZENIE

Celem pracy była retrospektywna ocena odległych wyników leczenia (OS, DFS) 201 chorych na raka piersi poddanych chemioterapii pierwszego rzutu z powodu uogólnienia nowotworu, po wcześniejszym leczeniu radykalnym. Oceniono także wpływ na przebieg choroby wybranych czynników prognostycznych, takich jak rodzaj zastosowanego schematu chemioterapii, patomorfologiczne cechy guza czy lokalizacja nawrotu. Analizie poddano również tolerancję chemioterapii zastosowanej w 1.linii leczenia rozsiewu.

Leczenie prowadzono w latach 1990 - 2002 w Oddziale Chemioterapii Szpitala Wojewódzkiego w Elblągu. Mediana wieku chorych w chwili wykrycia nawrotu raka piersi wynosiła 49,8 lat. Mediana obserwacji wynosiła 64,4 miesiące. Po amputacji 161 chorych (80%) otrzymało uzupełniającą chemioterapię, 67 (33,3%) hormonoterapię, a u 36 (17,9%) zastosowano pooperacyjną radioterapię.

Analizę czasu przeżycia, liczonego od daty pierwszego rozpoznania nowotworu, przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera. Wpływ badanych czynników na czas przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu choroby oceniano w analizie jednoczynnikowej przy zastosowaniu testu log-rank, a w analizie wieloczynnikowej - modelu Coxa. Do oceny tolerancji chemioterapii posłużono się skalą toksyczności wg WHO, nieznacznie zmodyfikowaną dla potrzeb pracy.

Mediana czasu przeżycia do rozpoznania nawrotu nowotworu wynosiła 32,1 miesiąca (zakres; 18 - 53,8 miesięcy). Spośród wszystkich analizowanych czynników tylko rodzaj chemioterapii uzupełniającej (schemat CMF) wiązał się z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu. Z kolei czynnikami ryzyka związanymi z krótszym przeżyciem bez nawrotu były: stan przedmenopauzalny, cecha N(+), lokalizacja przerzutów w narządach trzewnych oraz rodzaj chemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia. Odnotowano niezamienną statystycznie (trend) różnicę na korzyść schematu CMF w przypadku dominującej lokalizacji przerzutów w tkankach miękkich.

Chemioterapia zastosowana w 1.linii leczenia rozsiewu raka piersi była dobrze tolerowana. Powikłania hematologiczne: leukopenia i trombocytopenia wystąpiły odpowiednio u 62,6 %, % oraz 19,4 % ogółu leczonych chorych. Nudności i wymioty dotyczyły większości chorych i najczęściej były w stopniu 1 i 2. Zmiany w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i biegunki dotyczyły odpowiednio 76,6 % oraz 54,7 % ogółu chorych, przy czym ich stopień nasilenia był niewielki.

8. SUMMARY

The aim of this study was a retrospective evaluation of long-term treatment results (OS, overall survival, DFS, disease free survival) for 201 patients with advanced metastatic breast cancer treated with the first line chemotherapy, following earlier radical treatment. Moreover, the effects of selected prognostic factors on disease course, such as chemotherapy regimen, tumor pathology or recurrence location, were evaluated. The tolerance of the first line chemotherapy in patients with disseminated disease was also assessed .

The treatment was continued between 1990 and 2002 in the Chemotherapy Ward of Elblag Regional Hospital. The median age at diagnosis of breast cancer recurrence was 49.8 years. The median follow-up was 64.4 months. 161 patients (80%) received adjuvant chemotherapy following mastectomy, 67 (33%) hormonal treatment and 36 (17.9%) underwent postoperative radiation therapy.

Patient survival from first diagnosis was estimated using Kaplan-Meier method. The effect of selected prognostic factors on overall survival and disease free survival were assessed in the univariate analysis using log-rank test, and in the multivariate analysis with the use of Cox model. The WHO scale of toxicity, slightly modified for this study, was used to evaluate the chemotherapy tolerance.

Median time of survival to diagnosis of recurrence was 32.1 months (range: 18-53.8). Among all analyzed factors only the type of adjuvant chemotherapy (CMF regimen) was related to an increased disease free survival. Decreased disease free survival was related to premenopausal status, N(+) feature, the presence of metastatic lesions in visceral organs and the first line chemotherapy regimen. A statistically insignificant difference was found in favour of CMF regimen for metastases mainly located in soft tissues.

The first line chemotherapy used for disseminated breast cancer patients was well tolerated. Haematological laboratory abnormalities: leukopenia and thrombocytopenia were observed in 62,6% and 19,4% of treated patients, respectively. The majority of treated patients reported nausea and vomiting, mostly grade 1 and 2. Oral mucositis and diarrhoea of moderate extend was demonstrated in 76% and 54% patients.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 20011 r. Centrum Onkologii i - Instytut, 2013 Warszawa.
2. Peto R: UK and USA breast cancer death down 25% in year 2000 to ages 20-69 years. Corresspondence. Lancet, 2000; 355, 1822.
3. Peto R: Early Breast Cancer Trialists' Group: Updated results from September 2000 worldwide overview. Eur J Cancer, 2000, 36, 47, suppl. 5.
4. Nystrom L , Andersson I, Bjurstam N i wsp.: Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. Lancet, 2002; 359, 909-16.
5. Mariotto A, Feuer EJ, Harlan LC, i wsp.: Trends in use of adjuvant multi-agent chemotherapy and tamoxifen for breast cancer in the United States: 1975-1999. J Natl Cancer Inst. 2002, 94; 1626-1634.
6. Eifel P, Axelson JA, Crosta J, i wsp.: National Institut of Health Consensus Development Conferens Statement: Adjuvant Therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst.2001, 93: 979-989.
7. Early Breast Cancer Trialists' Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352: 930-942.
8. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group overview. Ann of Oncol 17(Supp10) 2006; 59-62.
9. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomized trials. Lancet 2012; 379(9814):432-44.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31, 000 recurrences and 24, 000 deaths among 75,000 women. Lancet 1992; 339, 1 I 71.
11. Dellapasqua S, Colleoni M, Castiglione M: New criteria for selecting elderly patients for breast cancer adjuvant treatment studies. Oncologist 2007; 12: 952-959.

12. Crivellari D, Aapro M, Leonard R i wsp.: Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1882-1890.
13. Bonadonna G, Brusamolino E, Rossi E i wsp.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Eng J Med* 1976; 294,405.
14. Mc Guire WL, Carbone PP, Volmer EP (red.): Estrogen receptor in human breast cancer Raven Press 1975, New York.
15. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS i wsp.: Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann of Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
16. Goldrisc A, Glick JH, Geller RD i wsp.: Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J of Clin Oncol* 2001; 19:3817-3827.
17. Goldrisc A, Glick JH, Geller RD i wsp.: Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J of Clin Oncol* 2003; 21:3357-3365.
18. Goldrisc A, Wood WC, Gerller RD i wsp.: Progress and promise: Highlights of international expert consensus the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann of Oncol* 2007; 18:1133-1144.
19. Goldhirsch A, Ingle JN, Geller RD 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.
20. Paik S: Is gene array testing to be considered routine now? *Breast* 2011; 20 (supl 1): s 9, (abs S23).
21. Bogaeerts J, Cardoso F, Buyse M. i wsp.: Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006; 3: 540-55.
22. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB i wsp.: Molecular portraits of human tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
23. Grube BJ, Guliano AE: Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentimental node: Implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:230-337.

24. Bang SM, Heo DS i wsp.: Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal woman with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2521-2526.
25. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- years survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1671.
26. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P i wsp.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-410.
27. Misset JL, di Palma M, Delgado M i wsp.: Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1136-1145.
28. Di Leo A, Ciarlo A, Panella M i wsp. : Controversies in the adjuvant treatment of breast cancer: the role of taxanes. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl.4):17-21.
29. Piccart MJ, Lohrisch C, Duchateau L i wsp.: Taxanes in the adjuvant treatment of Breast cancer: why not yet? *J Natl Inst Monogr* 2011; 30: 88-95.
30. De Laurentis M, Canello 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.
31. Hayes FD. Breast cancer. W: Gospodarowicz M. K. (red.). *Prognostic factors in cancer*. Wiley-Liss, New York 2005: 207-214.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 1000000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
33. Tan DS, Marchio C, Jones RL i wsp.: Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 27-44.

34. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A i wsp.:BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88:1285-1291.
35. Bryant HE, Schultz N, Thomas H i wsp.: Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434: 913-917.
36. Cardoso F: Metastatic breast cancer patients: the forgotten hero! *The Breast* 2009; 18:271-2 (Editorial).
37. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H i wsp.: Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20, 1771-1785.
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer, version 1, www.nccc.org; 2012.
39. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
40. Carey LA: Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2010; 15(Supl 5): 49-56.
41. Cardoso F, Costa A, Norton L i wsp.: The 1st International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, ABC 1. *The Breast* 21; 2012: 242-252.
42. Lebowitz PF, Zujewski J: Hormonal therapy of breast cancer. *Cur Probl Cancer* 2003; 27: 279-331.
43. Hutchins SJ, Green SJ, Ravdin WE i wsp.: Randomized, controlled trials of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8313-8321.
44. Wilcken N, Hornbuckle J, Chersi D.: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD2747.
45. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR 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 II TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5538-5546.

46. Blakwell KL, Burstein HJ i wsp. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.

47. Wilcken N, Dear R: Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomized trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer* 2008; 15: 2218-25.

48. Luck HJ, Thomsen C, Untch M i wsp.: Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epiepirubicin/cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc ASCO* 2000; 19: 73a (abs).

49. Hortobagyi GN: Summary of clinical results of vinorelbine (Navelbine) in the treatment of breast cancer. W: *Breast Cancer advances in biology and therapeutics*. Red. Calvo F, Crepin M. John Libbey Eurotext 1996; 251-256.

50. Cardoso F, Di Leo A, Goldhirsch C i wsp.: Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 2002;13:197-207.

51. Deptała A, Omyła-Staszewska J, Staszewska-Skurczyńska M: Kardiotoksyczność antracyklin i kardioprotekcja. *Fakty i mity*. *Wsp Onkol* 2004; 8:107-111.

52. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS i wsp.: Congestive heart failure in patient treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2860.

53. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002; 95:1592-1600.

54. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A: Leki współczesnej terapii. *Medical Tribune Polska*, Wa-wa 2009; 270-271, 288-289.

55. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Appendix IV. WHO and RECIST criteria for response. Available: *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 179-181.

56. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis on breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11, 359.

57. Ellis IO, Galea M, Broughton N i wsp.: Pathological prognostic factors in breast cancer - histopathological type: relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.
58. Blamey RW: Guidelines on endocrine therapy of breast cancer EUSOMA. *Eur J Cancer* 2002; 38, 615.
59. Goldrisc A, Winer EP, Coates AS 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(9)2206-2223.
60. Common Toxicity Criteria, version 2.0 June 1,1999.
61. Sęk S.: Zastosowanie metod statystycznych w badaniach klinicznych i eksperymentalnych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa,1978.
62. Kaplan EL, Meier P: Non- parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
63. Armitage P, Berry G: Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell Sci Publ, 1987.
64. Histological typing of breast tumors. World Health Organisation, Genewa 1981.
65. Martin M, Iluch A, Segui M i wsp.: Multicenter randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high - risk, node - negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5 - year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 supl: abst 542.
66. Bonadonna G. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7(10): 1380-1397.
67. Brandi M, De Nitrio A, Ditunno P i wsp.: Oral versus intravenous CMF in metastatic breast cancer: a randomized trial. *Int J Oncol* 1994; 4: 559-565.
68. Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD i wsp.: Classical CMF versus a 3 weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast cancer Co-operative Group Phase III trial(10808). *Eur J Cancer* 1991; 27: 966-970.
69. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M i wsp.: 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330(7485): 217.

70. Munzone E, Curigliano G, Burstein HJ i wsp.: CMF revisited in the 21st century. *Ann of Oncol* 2012; 23, 305-311.
71. [Clahsen](#) PC, [van de Velde](#) CJ, [Welvaart](#) K: Ten-year results of a randomized trial evaluating prolonged low-dose adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: a joint European Organization for Research and Treatment of Cancer-Dutch Breast Cancer Working Party Study. Cooperating Investigators. *J Clin Oncol* 1995; 13, 33-41.
72. Mansour EG, Grey R, Shatila AH i wsp.: Efficacy of adjuvant chemotherapy in high- risk node-negative breast cancer. An intergroup study. *N Eng J Med* 1989; 320: 485-490.
73. O'Shaughnessy JA: Oral alkylating agents for breast cancer therapy. *Drugs* 1999; 58 (Supp 3):1-9.
74. Senn HJ, Jungi WF, Amgwerd R i wsp.: Results of adjuvant LMF/BCG in N- and N+breast cancer. In Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of cancer IV*. Orlando, FL: Grune & Stratton 1984; 261 – 270.
75. Rivkin SE, Glucksberg H, Foulkes M: Adjuvant chemotherapy for operable breast cancer with positive axillary nodes. In Jones SE, Salmon SE(eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, FL: Grune & Stratton 1984; 209 -215.
76. Davis HL, Metter GE, Ramirez G i wsp.: An adjuvant trial of L-phenylalanine mustard (L-PAM) vs cyclophosphamide(C), methotrexate(M), 5-fluorouracil(F) and vincristine(V) – CMF following mastectomy for operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981; 22: (abs 246).
77. Howell A, Rubens RD, Bush H i wsp.: A controlled trial of adjuvant chemotherapy with melphalan versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in breast cancer. *Recent Cancer Res* 1984; 96: 74-79.
78. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P i wsp.: Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983; 1: 2-10.
79. Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: inadequacy of a single peri-operative cycle. *N Engl J Med* 1988; 319: 677-683.

80. Colleoni M, Litman HJ, Castiglione-Gertsch M i wsp.: Duration of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a joint analysis of two randomized trials investigating three versus six courses of CMF. *Br J Cancer* 2002; 86: 1705-1714.
81. Levine MN, Pritchard KI i wsp.: Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in postmenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005, 23: 5166-5170.
82. Ploner F, Jakesz R, Hausmaninger H i wsp.: Randomized trial: one cycle of anthracycline-containing adjuvant chemotherapy compared with six cycles of CMF treatment in node-positive, hormone receptor-negative breast cancer patients. *Onkologie* 2003; 26(2): 115-119.
83. Fisher B, Brown AM, Dymitrov NV i wsp.: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide and fluorouracil and methotrexate in positive-node breast cancer patients with tamoxifen–nonresponsive tumours: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-1496.
84. Piccart M, Di Leo A, Beauduin M i wsp.: Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3103-3110.
85. Colleoni M, Cole BF, Viale G i wsp.: Classical CMF chemotherapy is more effective in selected breast cancer subtypes: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18): 2966-2973.
86. Henderson IC, Berry J.: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 979.
87. Mamounas EP, Bryant J, Lambersky B i wsp.: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node- positive breast cancer: result from NSBAP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696.
88. Martin M, Pieńkowski T: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313.

89. Largillier R, Ferrero J-M, Doyen J i wsp.: Prognostic factors in 1038 women with metastatic cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 2012-2019.
90. Sundquist M, Ericksson Z, Tejler G i wsp.: Trends in survival in metastatic cancer. *Eur J Cancer* 2010; 8(3): 191 (abs.453).
91. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
92. Winer EP, Burstein HJ. New combinations with Herceptin in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001;61(suppl 2):50-57.
93. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
94. Dunnwald LK, Rossing MA, Li C: Hormone receptor status, tumor characteristic, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patient. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R 6.
95. Piekarski J: Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi-współczesny stan wiedzy. *Współ. Onkol* 2005; 9: 371-379.
96. Freedman RA, Winer E: Adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-sensitive breast cancer. *The Breast XXX* (2010) 1-7.
97. Wojtukiewicz M, Sierko E i wsp.: Hormonoterapia chorych na raka piersi, od podstaw biologicznych do praktyki klinicznej. *Via Medica* 2011; 63-68.102.
98. Spiers V, Parkes AT, Kerin MJ i wsp.: Coexpression of estrogen receptor alpha and beta; poor prognostic factors in human breast cancer. *Cancer Res* 1999;59: 525-528.
99. Carter C, Allen C, Henson D: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63,181.
100. Roses O, Harris M, Gumport S: Total mastectomy with axillary dissection. *Am J Surg* 1977; 134, 674.

101. Axelsson C, Mouridsen H, Zedeler K i wsp.: Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 28A,1415.
102. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP i wsp. : International Union Against Cancer (UICC). TNM Suppl. A commentary of Uniform Use. Wyd 3 (red.) 2003, New York.
103. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA: The 2003 revised TNM staging system for breast cancer: results of stage re-classification on survival at future comparisons among stage groups. *Ann Surg Oncol* 2007; Jan 14 (1): 143-147.
104. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV i wsp.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. doi: 10.1001/jama 2011 Feb 9; 305(6): 569-575.
105. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Experts Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-2223.
106. Cronin M, Pho M, Dutta D i wsp.: Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: Development and performance of 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol* 2004; 164: 35-42.
107. Paik S, Tang G, Shank 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.
108. Albain KS, Barlow WE, 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 randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 22: 55-65.
109. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart M i wsp.: Evaluation of tumor response, disease control, progression- free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 1987-1992.
110. Ueno NT, Ito TD, Grigsby RK i wsp.: ABC conceptual model of effective multidisciplinary cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(9): 544-7.

111. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M: Treatment for anthracycline - pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7 (supl. 6): 4-12.
112. Beslija S. The role of anthracyclines/ anthraquinones in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81, suppl1: S25-32.
113. Luck H J, Thomsen C, Untch M i wsp.: Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epiepirubicin/ cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc ASCO* 2000; 19: 73a (abstract).
114. Perez DJ, Harvey VJ, Robinson BA i wsp.: A randomized comparison of single - agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *Clin Oncol* 9,1991: 2148-2152.
115. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buryse M i wsp.: Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1980-1986.
116. Gianni L, Munzone E i wsp.: Paclitaxel in metastatic breast cancer; a trial of two doses by 3-hour infusion In patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1169-1175.
117. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P i wsp.: Paclitaxel vs doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724-733.
118. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: A review of newer agents. *The Oncologist* 1999; 4:17-33.
119. Chan S, Frierichs K, Noel D i wsp.: Prospective randomized trial of docetaxel vs. doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-2354.
120. Jassem J, Pieńkowski T, Płużańska A i wsp.: Doxorubicin and paclitaxel vs. fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first- line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1707-1715.

121. Parker SJ, Mullins M, Cheang MCU i wsp.: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160-1167.
122. Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart MJ: Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (5 Suppl 11): 1-5.
123. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L. Locally advanced or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl.7): 11-19.
124. Von Hoff D, Layard M, Basa P i wsp.: Risk factors for doxorubicin- induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91:710-117.
125. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G i wsp.: New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1058-1067.
126. Luck H, Thomssen C, Untch M i wsp.: Multicentric phase III study in first- line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: abst. 280.
127. Bonnetere JM, Dieras V, Tubiana- Hulin M i wsp.: Epirubicin/docetaxel (ET) vs 5fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combination as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (NBC). *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: abs. 27.
128. Vici P, Di Lauro S, Conti F i wsp.: Paclitaxel activity in anthracycline-refractory breast cancer patients. *Tumori* 1997; 83: 661-664.
129. Weber BL, Vogel C, Jones S i wsp.: Intravenous vinorelbine as first - line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2722-2730.
130. Hortobagyi GN: Summary of clinical results of vinorelbine (Navelbine) in the treatment of breast cancer. W: *Breast Cancer advances in biology and therapeutics*. Red. Calvo F, Crepin M. John Libbey Eurotext 1996; 251-256.
131. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M i wsp.: Combination chemotherapy vs single - agent therapy as first and second line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3720-3730.

132. Vogel C, O'Rourke M, Winer E i wsp.: Vinorelbine as first - line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999;10: 397-402.
133. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU i wsp.: Multicenter phase II study of capecytabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-493.
134. Blum JL. The role of capecytabine an oral enzymatically activated fluoropyrimidine in the treatment of metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2001; 6: 56-64.
135. Wilcken N, Hornbuckle J, Chersi D.: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (2): CD2747.
136. Peethambaram PP, Ingle JN, Suman VJ i wsp.: Randomized trial of diethylstilbestrol vs tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer: an update analysis in breast cancer research treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54:117-119.
137. Paridaens R, Therasse P, Dirix L i wsp.: First- line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemetane or tamoxifen in postmenopausal patients. A randomized phase III trial of EORTC Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:suppl 515a.
138. Andre F, Puzstai L. Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(11): 621-632 .
139. Falo C, Moreno A, Varela M i wsp.: HER -2/neu status and response to CMF: retrospective study in series of operable breast cancer treated with primary CMF chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(7): 423-429.
140. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP i wsp.: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight- year results from Natinal Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)B-13 and first report of findings from NSABP-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-1992.
141. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR i wsp.: Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32.
142. Cheang M, Chia SK, Tu D i wsp.: Antracyclines in basal brest cancer: the NCIN-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF. *J Cli Oncol* 2009; 27 suppl: 15s.

143. Colleoni M, Cole BF, Viale G i wsp.: Classical CMF chemotherapy is more effective in selected breast cancer subtypes: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18): 2966-2973.