

lek. Joanna Załuska-Kusz

Monitorowanie chorych po radykalnym leczeniu raka piersi

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. Maria Litwiniuk, prof. UMP

Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UM w Poznaniu



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

SŁOWA KLUCZOWE: rak piersi, badania kontrolne, wytyczne towarzystw naukowych, oczekiwania pacjentek

KEYWORDS: breast cancer, follow-up, scientific societies guidelines, patients' expectations

Serdecznie dziękuję
Pani Profesor Marii Litwiniuk
za przekazaną wiedzę, wszelką
pomoc, życzliwość oraz
poświęcony czas

Pracę dedykuję mojemu Mężowi, Dzieciom,
Rodzicom i Teściowej – w podziękowaniu za
wiarę i pomoc w dążeniu do celu

SPIS TREŚCI

1. Spis rycin i tabel.....	6
2. Skróty stosowane w pracy.....	10
3. Wstęp.....	12
3.1. Rak gruczołu piersiowego - epidemiologia i czynniki ryzyka.....	12
3.2. Profilaktyka raka piersi.....	13
3.2.1. Profilaktyka pierwotna.....	13
3.2.2. Profilaktyka wtórna.....	14
3.3. Klasyfikacja TNM.....	15
3.4. Leczenie raka piersi.....	15
3.4.1. Leczenie chirurgiczne.....	16
3.4.2. Leczenie systemowe.....	16
3.4.2.1. Leczenie neoadiuwantowe.....	16
3.4.2.2. Leczenie adiuwantowe.....	18
3.4.2.3. Leczenie paliatywne.....	19
3.5. Kontrole po leczeniu raka piersi.....	19
3.6. Antygen CA 15-3.....	25
4. Założenia i cele pracy.....	27
5. Materiał i metody (Pacjenci i metody).....	28
5.1. Materiał.....	28
5.2. Metody.....	28
6. Wyniki.....	30
6.1. Analiza pacjentek, które nie miały nawrotu raka piersi i pozostawały przez 5 lat w kontroli w Wielkopolskim Centrum Onkologii.....	31
6.2. Analiza chorych, u których wystąpił nawrót lokoregionalny choroby i/lub przerzuty odległe.....	55
6.3. Analiza anonimowych ankiet wypełnianych przez chore.....	64
7. Dyskusja.....	68
8. Wnioski.....	91
9. Streszczenie w języku polskim.....	92
10. Streszczenie w języku angielskim (z angielskim tytułem rozprawy).....	94
11. Piśmiennictwo.....	96

12. Aktywność naukowa Osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora.....	105
--	-----

1. SPIS RYCIN I TABEL

Spis rycin

Rycina 1. Rozkład liczbowy przeanalizowanych chorych.....	30
Rycina 2. Zależność czasu wolnego od nawrotu choroby od podtypu nowotworu.....	58

Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka całej grupy chorych oraz grupy bez nawrotu choroby.....	31
Tabela 2. Liczba wizyt kontrolnych w pierwszym roku obserwacji.....	33
Tabela 3. Liczba wizyt kontrolnych w drugim roku obserwacji.....	33
Tabela 4. Liczba wizyt kontrolnych w trzecim roku obserwacji.....	34
Tabela 5. Liczba wizyt kontrolnych w czwartym roku obserwacji.....	34
Tabela 6. Liczba wizyt kontrolnych w piątym roku obserwacji.....	35
Tabela 7. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat obserwacji.....	35
Tabela 8. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	36
Tabela 9. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi.....	36
Tabela 10. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek.....	36
Tabela 11. Wykonywanie corocznej mammografii kontrolnej w poszczególnych latach obserwacji.....	37
Tabela 12. Wykonywanie mammografii – liczba badań przypadających na pacjentkę w ciągu 5 lat.....	38
Tabela 13. Wykonywanie ultrasonografii jamy brzusznej u pacjentek bezobjawowych w poszczególnych latach obserwacji.....	39
Tabela 14. Wykonywanie ultrasonografii jamy brzusznej – liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji.....	39
Tabela 15. Liczba badań usg jamy brzusznej w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	40
Tabela 16. Liczba badań usg jamy brzusznej w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi.....	40

Tabela 17. Liczba badań usg jamy brzusznej w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek.....	40
Tabela 18. Wykonywanie badania rentgenowskiego klatki piersiowej u chorych bezobjawowych w poszczególnych latach obserwacji.....	41
Tabela 19. Wykonywanie rtg klatki piersiowej– liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji.....	42
Tabela 20. Liczba badań rtg klatki <i>piersiowej</i> w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	42
Tabela 21. Liczba badań rtg klatki piersiowej w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi.....	43
Tabela 22. Liczba badań rtg klatki piersiowej w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek.....	43
Tabela 23. Wykonywanie densytometrii kości.....	44
Tabela 24. Wykonywanie morfologii krwi obwodowej u bezobjawowych pacjentek w poszczególnych latach obserwacji.....	45
Tabela 25. Wykonywanie morfologii krwi obwodowej – liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji.....	45
Tabela 26. Liczba badań morfologii krwi obwodowej w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	46
Tabela 27. Liczba badań morfologii krwi obwodowej w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi.....	46
Tabela 28. Liczba badań morfologii krwi obwodowejw okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek.....	46
Tabela 29. Wykonywanie badań biochemicznych krwi u bezobjawowych pacjentek w poszczególnych latach obserwacji.....	47
Tabela 30. Wykonywanie badań biochemicznych krwi – liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji.....	48
Tabela 31. Liczba badań biochemicznych krwi w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	48
Tabela 32. Liczba badań biochemicznych krwi w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi.....	49
Tabela 33. Liczba badań biochemicznych krwi w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek.....	49

Tabela 34. Oznaczanie poziomu CA 15-3 we krwi u pacjentek bezobjawowych w poszczególnych latach obserwacji.....	50
Tabela 35. Liczba badań CA 15-3 w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	50
Tabela 36. Liczba badań CA 15-3 w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi.....	51
Tabela 37. Liczba badań CA 15-3 w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek.....	51
Tabela 38. Koszty wykonywania ultrasonografii jamy brzusznej u pacjentek bezobjawowych.....	52
Tabela 39. Koszty wykonywania badania rentgenowskiego klatki piersiowej u pacjentek bezobjawowych.....	52
Tabela 40. Koszty wykonywania morfologii krwi obwodowej u pacjentek bezobjawowych.....	53
Tabela 41. Koszty wykonywania badań biochemicznych krwi u pacjentek bezobjawowych.....	53
Tabela 42. Koszty oznaczania poziomu CA 15-3 u pacjentek bezobjawowych.....	54
Tabela 43. Charakterystyka grupy chorych, u których nastąpił nawrót miejscowy/regionalny choroby lub rozsiew odległy, w stosunku do całej grupy analizowanych chorych, liczącej 291 osób.....	55
Tabela 44. Przebieg leczenia w grupie 58 chorych z nawrotem miejscowym/regionalnym lub rozsiewem odległym choroby w stosunku do całej grupy analizowanej.....	57
Tabela 45. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi.....	59
Tabela 46. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi u pacjentek z podtypem luminalnym (N=28).....	59
Tabela 47. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi u pacjentek z podtypem HER2 – dodatnim (N=10).....	60
Tabela 48. Sposób rozpoznania raka piersi u pacjentek z podtypem potrójnie negatywnym (N=20).....	60
Tabela 49. Miejsce rozsiewu raka piersi.....	61
Tabela 50. Miejsce rozsiewu raka piersi u pacjentek z podtypem luminalnym (N=28).....	61
Tabela 51. Miejsce rozsiewu raka piersi u pacjentek z podtypem HER2 – dodatnim (N=10).....	62

Tabela 52. Miejsce rozsiewu raka piersi u pacjentek z podtypem potrójnie negatywnym (N=20).....	62
Tabela 53. Oznaczanie poziomu CA 15-3 – liczba badań i koszty w kolejnych latach obserwacji.....	63
Tabela 54. Odpowiedzi pacjentek na anonimowe ankiety.....	66
Tabela 55. Odpowiedzi pacjentek przyjmujących tamoksyfen na pytanie dodatkowe....	66
Tabela 56. Odpowiedzi pacjentek przyjmujących IA na pytanie dodatkowe.....	66
Tabela 57. Odpowiedzi na pytanie 4 – część otwarta.....	67

2. WYKAZ SKRÓTÓW:

- *BRCA1* – gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 17 (ang. Breast Cancer 1)
- *BRCA2* – gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 13 (ang. Breast Cancer 2)
- CA 15-3 – antygen nowotworowy 15-3 (ang. carcinoma antigen CA 15-3)
- CA-125 – antygen nowotworowy 125 (ang. carcinoma antigen 125)
- CEA – antygen karcynonembrionalny (ang. carcinoembryonic antigen)
- CTC – krążące komórki nowotworowe (ang. circulating tumor cells)
- ctDNA – krążące nowotworowe DNA (ang. circulating tumor DNA)
- DFS – czas wolny od choroby (ang. disease free survival)
- ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)
- GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. Gonadotropin-Releasing Hormone)
- HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2)
- HT – hormonoterapia
- IA – inhibitory aromatazy
- Ki67 – marker proliferacji komórkowej
- MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
- NCCN – Narodowa Sieć Centrów Onkologicznych (ang. National Comprehensive Cancer Network)
- NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
- OS – czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)
- OUN – ośrodkowy układ nerwowy
- pCR – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological Complete Response)
- PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. Polymerase Chain Reaction)
- PET – pozytonowa tomografia emisyjna
- POZ – podstawowa opieka zdrowotna
- PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- rtg – badanie rentgenowskie

- T-DM1 – trastuzumab emtanzyna
- usg – badanie ultrasonograficzne
- WCO – Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

3. WSTĘP

3.1. Rak gruczołu piersiowego - epidemiologia i czynniki ryzyka

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet, stanowi także pierwszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet na świecie. Szacuje się, że w 2018 zachorowało na świecie ok. 2 miliony 88 tysięcy kobiet, a zmarło ponad 626 tysięcy¹.

W Polsce w 2017 roku stwierdzono 18 529 nowych przypadków raka piersi oraz 6670 zgonów².

Coraz większa liczba kobiet zachorowuje na ten nowotwór (większa wykrywalność związana z wprowadzeniem masowych badań przesiewowych), a jednocześnie nowe, lepsze metody leczenia, zwiększają wyleczalność. Te dwa czynniki powodują rosnącą liczbę kobiet, które zostały wyleczone i które wymagają objęcia ich długoterminową, wieloletnią oraz kompleksową opieką. Szacuje się, że na świecie żyje obecnie ponad 6 milionów kobiet, u których w ostatnich 5 latach zdiagnozowano raka piersi¹.

Najwyższą zachorowalność notuje się wśród kobiet między 50 a 70 rokiem życia, w związku z czym grupa ta jest objęta programem badań przesiewowych (badanie mammograficzne co 2 lata), mającym na celu wykrycie choroby we wczesnym stadium zaawansowania.

Dotychczas zidentyfikowano wiele czynników ryzyka zachorowania na raka gruczołu piersiowego, aczkolwiek większość zachorowań jest od nich niezależna. Podstawowym czynnikiem ryzyka jest płeć żeńska – kobiety chorują 150 razy częściej niż mężczyźni. Rak gruczołu piersiowego jest nowotworem hormonozależnym. Częściej chorują na niego kobiety o długim czasie ekspozycji na estrogeny – z wczesną pierwszą miesiączką i późną menopauzą, rodzące pierwsze dziecko po 35 roku życia lub bezdzietne, stosujące hormonalną terapię zastępczą, kobiety z nadwagą lub otyłością, nadużywające alkoholu. Ponadto do czynników ryzyka zalicza się: starszy wiek, wcześniejszy rak drugiego gruczołu piersiowego a także łagodne choroby gruczołu piersiowego przebiegające z proliferacją (hiperplazja, rozlana brodawczakowatość, przedinwazyjny rak zrazikowy i złożony gruczolakowłóknik) lub atypią. Czynniki genetyczne to rak piersi występujący w rodzinie oraz mutacje niektórych genów, przede wszystkim genu supresorowego znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 17 – ang. Breast Cancer 1 (*BRCA1*) i genu supresorowego znajdującego się na długim

ramieniu chromosomu 13 – ang. Breast Cancer 2 (*BRCA2*). Dowiedziono również, iż styl życia wpływa na częstość zachorowań. Częściej chorują kobiety z krajów rozwiniętych, stosujące dietę bogatą w tłuszcze, spożywające alkohol. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest narażenie na promieniowanie jonizujące, zwłaszcza w okresie dojrzewania.

Do czynników zmniejszających ryzyko zachorowania należą: długotrwała laktacja, ciąża (kobiety, które urodziły co najmniej jedno dziecko mają o 25% niższe ryzyko zachorowania niż nieródki), resekcja jajników w wieku 35–40 lat. Ponadto, w ostatnich latach przywiązuje się coraz większą wagę do regularnego wysiłku fizycznego oraz utrzymywania prawidłowej masy ciała, jako kolejnych czynników zmniejszających ryzyko zachorowania³.

Mutacje w genach *BRCA1* lub *BRCA2* wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka gruczołu piersiowego. U kobiet z mutacją, ryzyko zachorowania na raka piersi w trakcie całego życia wynosi aż 70–80%. Zachorowują one najczęściej w młodym wieku (przed 45 rokiem życia), a nowotwór ma przeważnie wiele niekorzystnych czynników rokowniczych (najczęściej są to raki potrójnie ujemne, w stopniu złośliwości histologicznej G3, z wysokim indeksem mitotycznym). Ponadto, nosicielki mutacji mają ok. 40–60% większe ryzyko zachorowania na drugi nowotwór (najczęściej rak jajnika lub rak drugiej piersi, ale także rak jelita grubego czy trzustki). Spośród wszystkich chorych na raka gruczołu piersiowego, mutacje w genach *BRCA1* lub *BRCA2* występują u 3–5%³.

Mniej niż 1% wszystkich przypadków raka piersi występuje u mężczyzn. Często jest on rozpoznawany w późniejszych stadiach zaawansowania. Guzy mają przeważnie niższy stopień złośliwości histologicznej G, wykazują ekspresję receptorów estrogenowych. Z uwagi na brak badań klinicznych, postępowanie w przypadku raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, jest takie samo, jak u kobiet⁴.

3.2 Profilaktyka raka piersi

3.2.1 Profilaktyka pierwotna

Profilaktyka pierwotna polega na zmniejszeniu ryzyka zachorowania na nowotwór. W przypadku raka piersi w pewien sposób ryzyko to można zmniejszyć przez modyfikację czynników osobniczych i środowiskowych (takich jak odpowiednia dieta, unikanie picia alkoholu, utrzymywanie prawidłowej masy ciała, aktywność fizyczna, ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej)⁵. Ponadto ryzyko zachorowania można zmniejszyć farmakologicznie lub chirurgicznie. Farmakologicznie

– poprzez stosowanie tamoksyfenu, raloksyfenu lub inhibitorów aromatazy u kobiet ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, zwłaszcza u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i *BRCA2*. Niestety, są to leki z licznymi działaniami niepożądanymi – tamoksyfen i raloksyfen zwiększają ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych, zatorowości płucnej, tamoksyfen może powodować rozwinięcie się raka endometrium lub zaćmy. Inhibitory aromatazy (IA) powodują nasilone dolegliwości bólowe kostno-stawowe oraz mogą przyspieszać ubytek masy kostnej. W związku z tym ich zastosowanie w chemoprewencji jest dość rzadkie i zawsze przed wdrożeniem leczenia powinny być brane pod uwagę wszelkie choroby współistniejące u danej kobiety⁶. W Polsce zarówno tamoksyfen, jak i inhibitory aromatazy, nie są zarejestrowane w profilaktyce pierwotnej raka piersi.

Ryzyko zachorowania u kobiet, które są nosicielkami mutacji w genie *BRCA1* i *BRCA2* można zmniejszyć o 95–98% poprzez wykonanie obustronnej mastektomii profilaktycznej. Profilaktyczna resekcja jajników i jajowodów, oprócz zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka jajnika, zmniejsza także ryzyko zachorowania na raka piersi⁷. Mastektomii profilaktycznej najczęściej towarzyszy rekonstrukcja gruczołu piersiowego. Są to zabiegi refundowane w Polsce przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) od 2019 roku (wyłącznie dla nosicielek mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*).

3.2.2 Profilaktyka wtórna

Profilaktyka wtórna ma na celu wczesne wykrycie i leczenie danej choroby. W przypadku raka piersi najlepszym badaniem jest mammografia wykonywana w ramach badań przesiewowych, która zmniejsza ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu nawet o 20%. Mammografią przesiewową w Polsce (badanie refundowane przez NFZ, niewymagające skierowania) objęte są wszystkie kobiety w wieku 50–69 lat, które w ostatnich 24 miesiącach nie miały wykonanego tego badania oraz nie miały zdiagnozowanego nowotworu piersi w przeszłości. Badania wykonywane są w wyspecjalizowanych ośrodkach, które wykonują co najmniej 2000 badań rocznie⁸.

Niestety, zgłaszalność kobiet na badanie, pomimo licznych akcji zachęcających, jest niska i wynosi wg danych NFZ ok. 34%, ponadto w ostatnich latach zmniejsza się⁹.

3.3. Klasyfikacja TNM

W celu określenia zaawansowania nowotworu stosuje się klasyfikację wg systemu TNM. Klasyfikacja ta obejmuje ocenę wielkości guza pierwotnego (cecha T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz obecności przerzutów odległych (cecha M). Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM z 2017r. (edycja VIII)¹⁰. Na jej podstawie, w zależności od obecności lub braku ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 – ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) oraz stopnia zróżnicowania histopatologicznego G, ocenia się stopień zaawansowania klinicznego nowotworu. Jest to narzędzie niezbędne do planowania procesu leczenia.

3.4. Leczenie raka piersi

Leczenie raka piersi jest postępowaniem multidyscyplinarnym i powinno być prowadzone w wielospecjalistycznych ośrodkach, przy ścisłej współpracy lekarzy następujących specjalności: chirurga onkologa, onkologa klinicznego, radioterapeuty, patologa i radiologa. W ostatnich latach w centrach onkologii są tworzone tzw. „breast cancer units”, czyli jednostki, które kompleksowo zajmują się pacjentką od pierwszej wizyty w szpitalu. Ważną rolę pełnią także koordynatorzy leczenia, którzy pomagają chorym na poziomie organizacyjnym. Metody leczenia to: chirurgia, radioterapia (teleradioterapia i brachyterapia) i leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia (HT) oraz terapie celowane). Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników: wielkości guza, typu histologicznego, immunofenotypu, stopnia złośliwości guza, zajęcia węzłów chłonnych, obecności przerzutów odległych, wieku i stanu ogólnego chorej i obecności innych czynników prognostycznych.

Przed wdrożeniem leczenia, celem jego odpowiedniego zaplanowania, konieczna jest dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby. Należy wykonać biopsję gruboigłową guza lub pobrać jego wycinek, w celu wykonania badania histopatologicznego, w którym ocenia się także status receptorów steroidowych (estrogenowych i progesteronowych) oraz status receptora HER2. Wszystkie chore muszą mieć wykonane badanie mammograficzne obydwu gruczołów piersiowych. Konieczne jest również wykluczenie przerzutów odległych – wykonanie badania rentgenowskiego (rtg) klatki piersiowej i ultrasonografii (usg) jamy brzusznej, a w przypadku podejrzeń klinicznych rozsiewu choroby, dodatkowych badań obrazowych.

3.4.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę w leczeniu wczesnego raka gruczołu piersiowego, i jest ważnym elementem leczenia zaawansowanego nowotworu. Zabieg operacyjny może polegać na amputacji całego gruczołu piersiowego (mastektomia) lub jego części (leczenie oszczędzające). Mastektomię stosuje się u wszystkich chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania I, IIA lub IIB, u których nie można wykonać leczenia oszczędzającego. Najczęściej stosowaną obecnie metodą w Polsce jest mastektomia sposobem Maddena (zmodyfikowana amputacja radykalna). Polega ona na usunięciu gruczołu piersiowego wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego. Leczenie oszczędzające polega na usunięciu guza piersi z marginesem zdrowych tkanek oraz następowej radioterapii piersi. Ponadto, zawsze należy wykonać biopsję węzła/węzłów wartowniczych lub, w przypadku wskazań, limfadenektomię pachową. Wiele badań wykazało, iż leczenie oszczędzające gruczoł piersiowy daje takie same wyniki odległe jak mastektomia¹¹⁻¹².

3.4.2. Leczenie systemowe

Leczenie systemowe obejmuje chemioterapię (przedoperacyjną, pooperacyjną i paliatywną), hormonoterapię oraz terapie celowane. Metody te są stosowane zarówno we wczesnym raku gruczołu piersiowego jak i w chorobie przerzutowej.

Kwalifikację chorych do poszczególnych etapów leczenia powinno się podejmować w oparciu o aktualne wytyczne krajowych lub międzynarodowych towarzystw onkologicznych – np. wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), wytyczne Narodowej Sieci Centrów Onkologicznych – ang. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lub zalecenia konferencji St. Gallen.

3.4.2.1. Leczenie neoadiuwantowe

W leczeniu neoadiuwantowym (przedoperacyjnym, indukcyjnym) stosuje się chemioterapię, hormonoterapię oraz leki ukierunkowane molekularnie. Chemioterapia neoadiuwantowa zaczęła być stosowana w latach siedemdziesiątych XX wieku. Początkowo stosowano ją tylko w guzach miejscowo zaawansowanych (nieoperacyjnych), jednak od kilku lat coraz częściej celem chemioterapii przedoperacyjnej jest uzyskanie możliwości leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy. W wielu badaniach udowodniono, iż całkowita odpowiedź histopatologiczna – ang. Pathological Complete Response (pCR) – zmniejsza ryzyko nawrotu i zgonu z powodu

raka gruczołu piersiowego i jest związana z dłuższym czasem przeżycia całkowitego, co obserwujemy przede wszystkim w nowotworach agresywnych – potrójnie negatywnych, z nadekspresją receptora HER2 lub wysokim markerem proliferacji komórkowej (Ki67). Całkowitą remisję patologiczną można stwierdzić w badaniu histopatologicznym na podstawie braku elementów inwazyjnych nowotworu w guzie i węzłach chłonnych¹³⁻¹⁴.

Zastosowanie chemioterapii indukcyjnej pozwala uzyskać większy odsetek operacji oszczędzających piersi, bez wpływu na zwiększoną ilość wznów miejscowych¹⁵. Niewątpliwą zaletą leczenia przedoperacyjnego jest także fakt wcześniejszego rozpoczęcia leczenia, co jest ważne, zwłaszcza w przypadku agresywnych, szybko rosnących guzów. Z uwagi na powyższe argumenty, istotne jest, aby wyodrębnić grupę chorych, które odniosą korzyść z zastosowanego leczenia przedoperacyjnego.

Monitorowanie skuteczności leczenia przedoperacyjnego powinno obejmować badanie kliniczne piersi przed każdym kolejnym kursem leczenia systemowego. Brak jest wytycznych co do częstotliwości wykonywania badań obrazowych w trakcie chemioterapii neoadiuwantowej, jednak wydają się one celowe, zwłaszcza w przypadku podejrzenia progresji choroby. Po zakończeniu leczenia przedoperacyjnego, a przed zabiegiem, należy ponownie wykonać badanie obrazowe gruczołów piersiowych, co jest konieczne w celu odpowiedniego zaplanowania procedury chirurgicznej. Chemioterapia neoadiuwantowa daje możliwość bezpośredniej oceny *in vivo* jej skuteczności – poprzez ocenę materiału pooperacyjnego przez patologa. Dzięki temu można określić jej skuteczność i ewentualnie modyfikować leczenie pooperacyjne.

W leczeniu neoadiuwantowym stosuje się także hormonoterapię – u pacjentek po menopauzie, w guzach o podtypie luminalnym A – najczęściej inhibitor aromatazy letrozol przez okres 6 miesięcy. Leczenie to, u chorych z wysoką ekspresją receptorów estrogenowych w guzie, ma podobny odsetek odpowiedzi obiektywnych, jak zastosowanie chemioterapii. Profil toksyczności natomiast jest dużo bardziej korzystny dla hormonoterapii¹⁶.

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w leczeniu przedoperacyjnym ma leczenie celowane. W guzach z nadekspresją receptora HER2 stosuje się 2 przeciwciała monoklonalne: trastuzumab oraz pertuzumab. Zastosowanie trastuzumabu zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych, zmniejsza względne ryzyko nawrotu choroby o 46% oraz zwiększa o 15% 5-letnie przeżycie bez nawrotu¹⁷⁻¹⁸.

Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii w leczeniu neoadiuwantowym pozwala zwiększyć odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych o 16% (45% versus 29%) oraz wydłużyć okres wolny od nawrotu choroby¹⁹⁻²⁰.

W przyszłości najprawdopodobniej w niektórych typach raka piersi w leczeniu przedoperacyjnym będzie stosowana immunoterapia²¹.

3.4.2.2. Leczenie adiuwantowe

Chemioterapia adiuwantowa (pooperacyjna, uzupełniająca) jest stosowana po zabiegu operacyjnym u chorych ze zwiększonymi czynnikami ryzyka nawrotu choroby. W wielu randomizowanych badaniach i metaanalizach dowiedziono, że chemioterapia uzupełniająca ma wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego²².

Kwalifikacja do leczenia uzupełniającego następuje na podstawie wyniku histopatologicznego materiału pooperacyjnego. Należy ocenić potencjalne korzyści wynikające z leczenia, jak i stan ogólny chorej, choroby towarzyszące, ewentualną toksyczność chemioterapii. Leczenie adiuwantowe powinno być rozpoczęte ok. 2-4 tygodni po zabiegu operacyjnym. Opóźnianie wdrożenia leczenia może powodować skrócenie czasu do nawrotu choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, zwłaszcza u pacjentek z rakiem piersi potrójnie ujemnym²³.

Hormonoterapia adiuwantowa jest stosowana zarówno u pacjentek przed – jak i pomenopauzalnych. Warunkiem do wdrożenia hormonoterapii jest ekspresja receptorów estrogenowych >1% komórek. Leczenie trwa od 5 do 10 lat, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, tolerancji leczenia oraz preferencji pacjentek. W leczeniu stosuje się następujące leki:

- tamoksyfen,
- inhibitory aromatazy – letrozol, anastrozol, eksemestan,
- analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny – ang. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) – stosowane u pacjentek przed menopauzą w połączeniu z jednym z powyższych leków³.

W ramach leczenia pooperacyjnego stosuje się także leczenie celowane – anty-HER2. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zgonu, w porównaniu z samodzielną chemioterapią²⁴.

U pacjentek, które w wyniku leczenia indukcyjnego nie uzyskają pCR, istnieje możliwość zastosowania w leczeniu pooperacyjnym następujących leków:

- u chorych na raka trójjemnego i luminalnego B – kapecytabina – leczenie to wydłuża czas przeżycia całkowitego – ang. overall survival (OS)²⁵,
- u chorych na raka piersi HER2+ – trastuzumab emtanzyna (T-DM1) – zmniejsza względne ryzyko nawrotu choroby o 50%²⁶.

Kolejną grupę leków stosowaną w leczeniu uzupełniającym stanowią bisfosfoniany. Udowodniono, że ich zastosowanie u kobiet po menopauzie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg dożylnie – co 6 miesięcy przez 3–5 lat) powoduje zmniejszenie ryzyka przerzutów do kości a także zmniejsza ryzyko zgonu z powodu raka piersi²⁷. W Polsce bisfosfoniany w tym zastosowaniu nie są refundowane.

3.4.2.3. Leczenie paliatywne

Leczenie paliatywne jest stosowane u chorych w stadium rozsiania choroby. Ma ono na celu wydłużenie życia i poprawę jego jakości. Leczenie kontynuuje się do progresji lub wystąpienia nietolerowanej toksyczności. W przypadku raka piersi istnieje wiele cytostatyków, a także leków celowanych o znanej skuteczności, które stosuje się w schematach wielolekowych lub w monoterapii.

Ponadto, w leczeniu choroby rozsianej stosuje się hormonoterapię, która jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych z rakiem z ekspresją receptorów steroidowych. W ostatnich latach pojawiły się nowe leki – inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib), które stosowane w skojarzeniu z hormonoterapią powodują wydłużenie czasu do progresji oraz czasu przeżycia całkowitego²⁸.

3.5. Kontrole po leczeniu raka piersi

Badania kontrolne u pacjentek po radykalnym leczeniu raka piersi mają na celu:

- wczesne wykrycie wznowy miejscowej lub regionalnej,
- wczesne wykrycie raka drugiej piersi,
- wykrycie nowotworów wtórnych,
- kontrolę regularności stosowania przez chore leczenia uzupełniającego (hormonoterapia) oraz zachęcanie pacjentek do regularnego pobierania leków,
- ocenę i leczenie działań niepożądanych (wczesnych i późnych) leczenia przeciwnowotworowego,
- propagowanie odpowiedniej diety, utrzymywania prawidłowej masy ciała (BMI 20–25),

- zachęcanie do niespożywania alkoholu oraz do regularnej aktywności fizycznej, jako czynników zmniejszających ryzyko ponownego zachorowania,
- opiekę psychologiczną i socjalną, które umożliwią powrót do „normalnego” życia.

Mniejsze znaczenie ma poszukiwanie bezobjawowych przerzutów odległych – liczne badania wykazały, że wcześniejsze wykrycie rozsiewu choroby nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia całkowitego²⁹⁻³⁰. W związku z tym, nie zaleca się wykonywania badań obrazowych (ultrasonografia jamy brzusznej, badanie radiologiczne klatki piersiowej, scyntygrafia kości, tomografia komputerowa, badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)) oraz laboratoryjnych (w tym poziomu antygenu CA 15-3) u chorych bezobjawowych. Pomimo to, wielu lekarzy regularnie takie badania zleca. Często robią to na prośbę pacjentek. Chore stale obawiają się nawrotu choroby i dobry wynik badania je uspokaja. Należy też pamiętać o możliwości uzyskania wyniku fałszywie pozytywnego lub fałszywie negatywnego. Wyniki fałszywie pozytywne wprowadzają duży niepokój zarówno u chorej, jak i u lekarza, często zmuszają do wykonywania dodatkowych badań. Przykładowo, wykrycie w rtg klatki piersiowej pojedynczej zmiany guzkowej w płucu, nakazuje wykonać badanie tomografii komputerowej – badanie, które wiąże się z negatywnymi skutkami dla organizmu – duża dawka promieniowania, ryzyko wstrząsu anafilaktycznego czy uszkodzenia nerek po podaniu kontrastu jodowego. Z kolei wynik fałszywie negatywny może uspić czujność lekarza, a także pacjentki. Rola lekarza prowadzącego nadzór nad chorą po leczeniu polega na rzetelnym wytłumaczeniu zasad badań kontrolnych, wyjaśnieniu ryzyka związanego z wykonywaniem niepotrzebnych badań oraz skupieniu się na dokładnym badaniu podmiotowym i przedmiotowym, na które lekarz musi mieć czas.

Zalecenia polskich oraz światowych towarzystw onkologicznych odnośnie częstotliwości wizyt kontrolnych oraz wymaganych badań są podobne:

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej³:

- samobadanie – co miesiąc,
- badanie podmiotowe i przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu nowotworu – co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po leczeniu, co 6–8 miesięcy w latach 3–5, następnie 1 x w roku,

- w przedinwazyjnym raku przewodowym – badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 12 miesięcy,
- mammografia 1x w roku, w przypadku leczenia oszczędzającego pierś pierwsze badanie powinno być wykonane 6 miesięcy po zabiegu,
- dodatkowe badania obrazowe lub laboratoryjne – tylko ze wskazań klinicznych,
- ocena stanu mineralizacji kości (densytometria kości) – u chorych z dużym ryzykiem osteoporozy związanej z leczeniem – co 12–24 miesiące,
- ocena masy ciała – zalecane utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20–25.

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – ang. European Society for Medical Oncology (ESMO)³¹:

- regularne wizyty kontrolne są zalecane co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po leczeniu, co 6–8 miesięcy w latach 3–5 i następnie 1x w roku – wizyta powinna obejmować dokładne zebranie wywiadu, ocenę dolegliwości zgłaszanych przez pacjentkę oraz badanie przedmiotowe,
- 1x w roku kontrolna mammografia – obustronna (po leczeniu oszczędzającym gruczoł) lub drugiej piersi (po mastektomii),
- badanie MRI piersi może być wskazane u młodych pacjentek, zwłaszcza w przypadku kobiet z gęstą, gruczołową budową piersi lub w przypadku wskazań genetycznych,
- usg piersi może być wskazane w przypadku kontroli po leczeniu raka piersi zrazikowego,
- u pacjentek bezobjawowych inne badania (laboratoryjne czy obrazowe) nie są konieczne,
- u pacjentek otrzymujących hormonoterapię uzupełniającą zaleca się, z uwagi na skutki uboczne tego leczenia, wykonywanie badań laboratoryjnych, zwłaszcza profilu lipidowego,
- pacjentki pobierające tamoksyfen powinny mieć raz w roku badanie ginekologiczne, optymalnie z usg ginekologicznym,
- regularne badanie gęstości kości (densytometria) rekomendowane u pacjentek otrzymujących inhibitory aromatazy,

- pacjentki powinny być zachęcane do prowadzenia zdrowego stylu życia, stosowania odpowiedniej diety oraz do aktywności fizycznej,
- hormonalna terapia zastępcza nie powinna być stosowana,
- pacjentki powinny mieć nieograniczony dostęp do rehabilitacji medycznej, której głównym celem jest zapobieganie i leczenie obrzęku limfatycznego, zapewnienie pełnej ruchomości ramienia po stronie operowanej a także prewencja i korygowanie wad postawy wynikających z przeprowadzonej mastektomii,
- powinno się zwracać uwagę na potrzeby psychologiczne chorych oraz kwestie związane z ich życiem rodzinnym, pracą, życiem seksualnym,
- w przypadku odchyleń w badaniu podmiotowym lub przedmiotowym należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednie badania.

Zalecenia NCCN (National Comprehensive Cancer Network)³²:

- wywiad i badanie fizykalne 1–4 razy w roku (w zależności od klinicznej potrzeby) do 5 lat od leczenia, następnie 1x w roku,
- mammografia co 12 miesięcy,
- rutynowe badania obrazowe gruczołu piersiowego po rekonstrukcji nie są zalecane,
- w przypadku braku klinicznych objawów sugerujących nawrót choroby, nie ma żadnych wskazań do wykonywania badań laboratoryjnych lub obrazowych poszukujących zmian przerzutowych,
- edukacja pacjentki i monitorowanie obrzęku limfatycznego,
- zachęcanie pacjentek do regularnego pobierania hormonoterapii uzupełniającej,
- pacjentki pobierające tamoksyfen – 1x w roku badanie ginekologiczne u pacjentek z zachowaną macicą,
- pacjentki pobierające inhibitory aromatazy lub będące w stanie menopauzy spowodowanym leczeniem – monitorowanie gęstości kości (densytometria) na początku leczenia i następnie regularnie,
- aktywny styl życia, zdrowa dieta, spożywanie minimalnej ilości alkoholu oraz utrzymywanie prawidłowej masy ciała (BMI 20–25) mogą zmniejszać ryzyko nawrotu raka piersi,
- zachęcanie pacjentek do regularnych badań kontrolnych.

Wszystkie zalecenia podkreślają, że u pacjentek bezobjawowych nie powinno się wykonywać badań laboratoryjnych (w tym badania poziomu markera CA 15-3) oraz obrazowych. Jednak wielu lekarzy nadal te badania zleca – często pod wpływem chorych, które czują się bardzo niepewnie, jeśli nie mają regularnie wykonywanych badań dodatkowych (zwłaszcza ultrasonografii jamy brzusznej i badania rentgenowskiego klatki piersiowej). Pacjentkom trudno jest zrozumieć, iż „statystycznie” wykrycie u nich wcześniej ewentualnych przerzutów nie spowoduje wydłużenia ich życia. Często żyją one w bardzo dużym stresie spowodowanym chorobą, nawet po wielu latach od rozpoznania i regularne wykonywanie badań dodatkowych uspokaja je psychicznie na jakiś czas.

Jako wznowę miejscową po leczeniu radykalnym raka piersi określamy nawrót choroby w tej samej piersi po leczeniu oszczędzającym gruczoł lub nawrót na ścianie klatki piersiowej po mastektomii. Wznowa regionalna to pojawienie się nowotworu w regionalnych węzłach chłonnych, najczęściej pachowych lub nadobojczykowych po stronie operowanej, rzadziej w węzłach podobojczykowych lub wewnątrzsutkowych³³.

U kobiet po leczeniu radykalnym ryzyko raka drugiej piersi jest prawie dwukrotnie większe, niż u kobiet, które nie chorowały. Wzrasta ono o 0,3–0,4% rocznie, prawdopodobnie do końca życia i jest większe w przypadku raka zrazikowego³⁴.

Podstawowym badaniem mającym na celu wczesne wykrycie i leczenie wznowy miejscowej, regionalnej lub raka drugiej piersi jest badanie przedmiotowe oraz mammografia. Ważna jest także czujność onkologiczna pacjentek oraz samobadanie. Metaanaliza obejmująca ponad 2000 pacjentek (z 13 różnych badań) pokazała, że wykrycie nawrotu miejscowego/regionalnego oraz raka drugiej piersi dzięki mammografii, u pacjentek bezobjawowych, wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentkami, u których nawrót rozpoznano w momencie pojawienia się objawów³⁵.

Jak przedstawiono powyżej, wszystkie zalecenia dotyczące badań kontrolnych podkreślają konieczność wykonywania mammografii, w razie potrzeby uzupełnianej o badanie ultrasonograficzne lub rezonans magnetyczny piersi – ang. magnetic resonance imaging (MRI) co 12 miesięcy. W Polsce lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) nie jest uprawniony do wydawania skierowań na to badanie. W związku z tym istotne jest, by pacjentki pozostawały w kontroli w ośrodkach onkologicznych, które prowadziły ich leczenie lub w poradniach onkologicznych w rejonie. W wielu krajach (np. Hiszpania,

Kanada) chore, które ukończyły leczenie radykalne 5–10 lat temu, przechodzą pod opiekę lekarzy rodzinnych, którzy dalej je obserwują i kierują na badania³⁶⁻³⁷.

Brak jest jednoznacznych rekomendacji, kto powinien obejmować opiekę nad chorymi po leczeniu radykalnym. W żadnym kraju nie wypracowano ostatecznego rozwiązania. W niektórych państwach kontrole prowadzą specjaliści w ośrodkach i poradniach onkologicznych, w innych są to lekarze podstawowej opieki zdrowotnej lub pielęgniarki onkologiczne, czasem jest to system łączony. Przeprowadzone badania wykazały, że część chorych wolałaby odbywać kontrole u swojego lekarza rodzinnego, gdyż poradnia jest zwykle zlokalizowana blisko domu i dużo łatwiej jest umówić wizytę a lekarz rodzinny zna dobrze całą historię choroby pacjentki (nie tylko tę związaną z nowotworem). Często taka wizyta jest mniej stresująca dla pacjentki niż wizyta w ośrodku onkologicznym, zwłaszcza tym, w którym kobieta była leczona. Wiele pacjentek przychodzących na wizyty kontrolne do szpitali onkologicznych podkreśla powrót złych wspomnień związanych z leczeniem i zwiększenie niepokoju. Kontrole prowadzone przez dobrze przeszkolonych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej są tak samo skuteczne w wykrywaniu nawrotów choroby, jak kontrole prowadzone przez onkologów³⁸.

Osobną grupę chorych po leczeniu stanowią pacjentki obciążone mutacjami genów, zwłaszcza mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. Pacjentki te stanowią 3-5% wszystkich chorych na raka piersi. Ryzyko wystąpienia u nich raka drugiej piersi w ciągu 10 lat po leczeniu wynosi 40%, natomiast raka jajnika 40–50%. Należy je objąć opieką poradni genetycznych oraz zapewnić poradnictwo psychologiczne. Powinny one być poinformowane o możliwości wykonania profilaktycznej mastektomii piersi zdrowej oraz profilaktycznej owariektomii, jako zabiegów znacznie zmniejszających ryzyko powtórnego zachorowania – w Polsce są to zabiegi refundowane przez NFZ w tej grupie kobiet. U chorych, które są świadome obciążenia genetycznego przed rozpoczęciem leczenia raka piersi, zalecana jest mastektomia, nawet w przypadku małych guzów, zamiast leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy. Jednocześnie można wykonać zabieg rekonstrukcji piersi. Chore te powinny mieć także oceniany poziom markera CA-125 w surowicy co 6 miesięcy, jako czynnika umożliwiającego wczesne wykrycie nowotworu jajnika. U kobiet, które nie poddały się profilaktycznej mastektomii, zalecanym badaniem obrazowym jest rezonans magnetyczny, gdyż czułość mammografii jest u nich niższa, z uwagi na dużą gęstość miększu piersi³⁹⁻⁴⁰.

W trakcie wizyt kontrolnych należy zwrócić uwagę na skutki leczenia przeciwnowotworowego. Mogą to być konsekwencje każdej z metod leczenia:

- operacyjnego – obrzęk limfatyczny kończyny górnej po stronie operowanej, zły efekt kosmetyczny leczenia odtwórczego gruczoł piersiowy,
- systemowego – kardiotoksyczność, neuropatia obwodowa, uszkodzenie nerek czy wątroby, przedwczesna menopauza,
- radioterapii – powikłania sercowo – naczyniowe, skórne, obrzęk limfatyczny kończyny górnej,
- hormonoterapii – u pacjentek przyjmujących tamoksyfen istnieje zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, powstania raka endometrium, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych; u pacjentek przyjmujących inhibitory aromatazy może wystąpić obniżenie gęstości kości i związane z tym powikłania kostne i bóle kostno-stawowe, a także hipercholesterolemia; u wszystkich chorych w trakcie hormonoterapii mogą wystąpić zmęczenie, suchość pochwy, upławy, uderzenia gorąca⁴¹.

W związku ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka endometrium, wszystkie pacjentki z zachowaną macicą, które pobierają tamoksyfen, powinny być informowane o konieczności regularnych badań ginekologicznych, optymalnie w trakcie wizyty powinno być wykonane usg ginekologiczne. Pacjentki w trakcie hormonoterapii inhibitorami aromatazy powinny suplementować wapń i witaminę D3 oraz mieć wykonywane co 12–24 miesiące badanie gęstości kości (densytometrię).

3.6. Antygen CA 15-3

Antygen CA 15-3 jest wysokocząsteczkową mucynopochodną glikoproteiną wykrywaną w zwiększonych ilościach w surowicy pacjentów z rozpoznaniem raka piersi, najczęściej gdy choroba jest w stadium miejscowo zaawansowanym lub rozsianym. Norma CA 15-3 wynosi 15–30 U/ml. Okres półtrwania to 2–10 dni. Wzrost poziomu CA 15-3 w surowicy wykryć można również u chorych z zaawansowanymi gruczolakorakami jajnika, trzustki, płuc lub żołądka. Jego podwyższone stężenie może występować także u chorych z chorobami nienowotworowymi – np. chroniczne zapalenie lub marskość wątroby, niedoczynność tarczycy, sarkoidoza, niedokrwistość megaloblastyczna⁴².

Czułość oznaczeń CA 15-3 nie jest wystarczająca. W I stopniu zaawansowania raka piersi podwyższony poziom tego markera jest wykrywany u około 10% chorych, w II stopniu zaawansowania u 20% pacjentek. W III stopniu zaawansowania zwiększone stężenie antygenu występuje u ponad 40% chorych, natomiast w stadium rozsiewu choroby u 75% chorych⁴³.

Antygen ten ma zatem niską czułość i swoistość i nie jest zalecany w skryningu, rozpoznawaniu czy jako czynnik prognostyczny raka piersi. Jak napisano powyżej, nie jest także rekomendowany w trakcie badań kontrolnych u chorych po leczeniu radykalnym. Oznaczanie poziomu CA 15-3 może służyć jako czynnik pomocniczy do oceny odpowiedzi na leczenie systemowe u pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub rozsianym, które przed wdrożeniem leczenia miały podwyższony jego poziom. Jednak zawsze należy pamiętać, iż oznaczeniom tym muszą towarzyszyć badania obrazowe oraz ocena kliniczna pacjentek⁴⁴.

Antygen karcynoembrionalny – ang. carcinoembryonic antigen (CEA) jest drugim markerem, który może mieć znaczenie u pacjentek z rakiem piersi. Szacuje się, że u 40% chorych z rozsianym rakiem piersi występuje podwyższony poziom CEA⁷⁸. Jednak jego oznaczanie łącznie z CA 15-3 tylko w niewielkim stopniu zwiększa czułość oznaczeń. W związku z tym, CEA nie jest rutynowo oznaczany u pacjentek z rakiem piersi.

4. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Cel główny:

Ocena przebiegu badań kontrolnych u chorych po leczeniu radykalnym raka piersi.

Cele szczegółowe:

1. ocena przebiegu badań kontrolnych wykonywanych u chorych po radykalnym leczeniu raka piersi i porównanie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i European Society for Medical Oncology,
2. ocena przydatności oznaczania poziomu CA 15-3 we krwi w wykrywaniu rozsiewu raka piersi,
3. analiza kosztów badań kontrolnych,
4. ocena preferencji chorych co do częstotliwości i intensywności badań kontrolnych.

5.MATERIAŁ I METODY

5.1. Materiał

Badanie miało charakter retrospektywny. Przeanalizowano historie chorób 484 kobiet, u których w 2013 roku rozpoznano w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) w Poznaniu raka piersi. Wszystkie chore były leczone radykalnie. Pacjentki po zakończeniu leczenia odbywały wizyty kontrolne w poradniach Wielkopolskiego Centrum Onkologii przez 5 lat. Ostatecznej analizie poddano 291 pacjentek, które zgłaszały się na badania kontrolne.

Dodatkowo, przeprowadzono anonimowe ankiety wśród 188 pacjentek po leczeniu radykalnym raka piersi, które w okresie 01.06.2019 – 01.10.2019 zgłosiły się na wizytę kontrolną w Poradni Chemioterapii WCO. W ankietach pytano pacjentki o ich wiedzę na temat follow-up w raku piersi oraz ich preferencje odnośnie przeprowadzania wizyt kontrolnych.

5.2. Metody

Oceniano stopień zaawansowania choroby i wiek pacjentek w momencie rozpoznania choroby, a także sposób ich leczenia. Analizowano przebieg wizyt kontrolnych, które pacjentki odbywały przez 5 lat od rozpoznania oraz badania laboratoryjne i obrazowe, które miały wykonywane. Z analizy nie wyłączono chorych, które miały nawrót choroby nowotworowej, a także tych, które zmarły z powodu raka piersi – przede wszystkim analizowano, w jaki sposób wykryto u nich nawrót choroby.

Status menopauzalny ustalano na podstawie wieku chorej w momencie zachorowania – przedmenopauzalny – wiek do 45 roku życia, okołomenopauzalny 46–55 rok życia, pomenopauzalny powyżej 55 roku życia.

Zaawansowanie kliniczne choroby (stopień I, II i III) oceniano w oparciu o klasyfikację TNM, edycja VIII.

Podział na podtypy oceniano w oparciu o status receptorów steroidowych oraz receptora HER2 w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji gruboigłowej lub materiału pooperacyjnego. Wyróżniono 3 immunofenotypy: luminalny – z ekspresją receptorów steroidowych, bez nadekspresji lub amplifikacji HER2; HER2 dodatni – z nadekspresją lub amplifikacją HER2, niezależnie od statusu receptorów steroidowych; potrójnie negatywny – bez nadekspresji receptorów steroidowych oraz HER2.

Nie rozróżniono podtypów luminalny A i B, z uwagi na brak oznaczeń Ki67 u niektórych pacjentek.

Wszystkie badania histopatologiczne zostały wykonane w Zakładzie Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu.

Zgodność przeprowadzania wizyt kontrolnych z wytycznymi opracowano w oparciu o „Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi.” oraz wytyczne ESMO i NCCN dotyczące przeprowadzania badań kontrolnych po leczeniu raka piersi^{3, 31, 32}.

Badania laboratoryjne wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu.

Badania obrazowe wykonywano w Zakładzie Radiologii WCO.

Badanie densytometryczne pacjentki wykonywały poza WCO, wynik (papierowy lub zeskanowany do systemu) był umieszczany w historii choroby.

Jako wznowę miejscową po leczeniu radykalnym raka piersi określano nawrót choroby w tej samej piersi po leczeniu oszczędzającym gruczoł lub nawrót na ścianie klatki piersiowej po mastektomii. Wznowa regionalna to pojawienie się nowotworu w regionalnych węzłach chłonnych, najczęściej pachowych lub nadobojczykowych po stronie operowanej, rzadziej w węzłach podobojczykowych lub wewnątrzsutkowych. Choroba przerzutowa (rozsiew odległy) była stwierdzana w przypadku nawrotu pozaregionalnego choroby.

Analizowano ponadto anonimowe ankiety uzyskane od pacjentek przychodzących na wizyty kontrolne, na temat ich wiedzy odnośnie zasad prowadzenia kontroli po leczeniu raka piersi. Oceniając oczekiwania chorych posłużono się ankietami z pytaniami zamkniętymi (pytania 1–8), ponadto w jednym pytaniu pacjentki miały możliwość dodania swojego komentarza (pytanie 4).

Do analizy statystycznej danych wykorzystano następujące metody:

1. Analizę struktury (średnia, mediana, inne parametry rozkładu).
2. Analizę korelacji (tablice kontyngencji, test niezależności Chi-kwadrat (χ^2) na poziomie istotności 0,05).

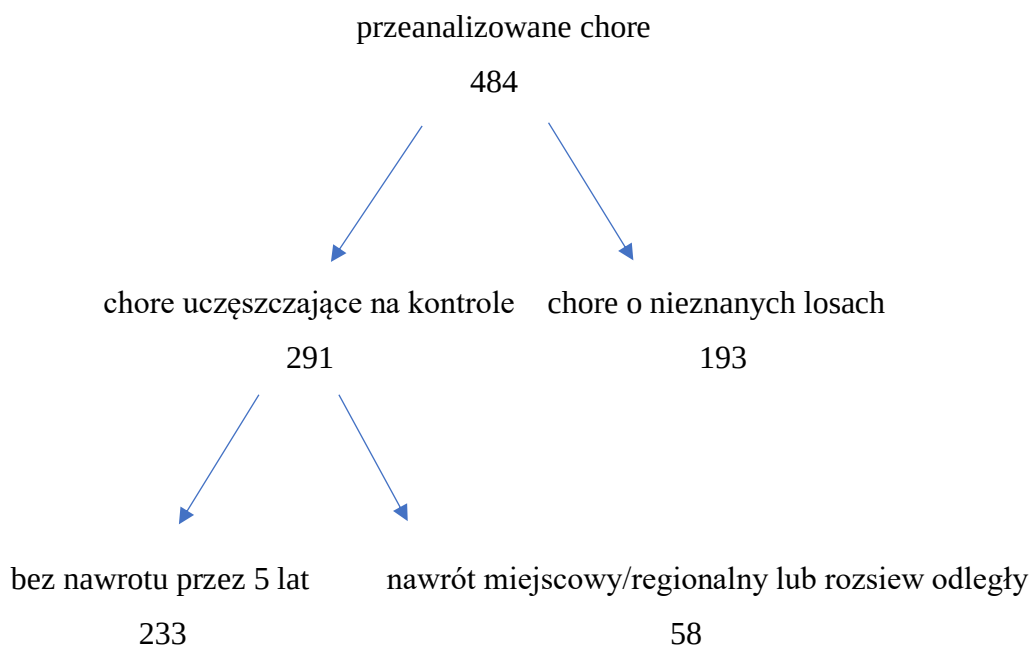
Wykorzystano następujące oprogramowanie:

Język Python w wersji 3.7 z bibliotekami: pandas, NumPy, SciPy (moduł scipy.stats).

6. WYNIKI

Przeanalizowano retrospektywnie historie chorób 484 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. Wszystkie pacjentki zachorowały w 2013 roku i były leczone radykalnie w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) w Poznaniu. Operowane były na Oddziałach Chirurgii Onkologicznej I i II. Otrzymywały systemowe leczenie przed- lub pooperacyjne na Oddziale Chemioterapii. Były poddane radioterapii uzupełniającej w Zakładach Radioterapii I i II. Po zakończeniu leczenia pacjentki odbywały kontrolne wizyty w poradniach Wielkopolskiego Centrum Onkologii (poradnie: chirurgiczna, chemioterapii, radioterapii lub brachyterapii). Przeanalizowano przebieg wizyt kontrolnych przez 5 lat od zakończenia leczenia.

Spośród 484 chorych, 291 pacjentek (60,12%) przez 5 lat uczęszczało na wizyty kontrolne w Wielkopolskim Centrum Onkologii, wśród nich 58 (19,93%) miało nawrót miejscowy, regionalny lub rozsiew odległy choroby. Ponadto, spośród całej przeanalizowanej grupy, 35 (12,02%) chorych (60,34% z grupy, która miała rozsiew choroby) zmarło z powodu progresji choroby. Pozostałe pacjentki – 193 (39,87%) – po zakończeniu leczenia nie kontrolowały się w Wielkopolskim Centrum Onkologii i nieznane są ich dalsze losy. Prawdopodobnie większość z nich jest pod kontrolą w regionalnych ośrodkach onkologicznych.



Rycina 1. Rozkład liczbowy przeanalizowanych chorych.

6.1. Analiza pacjentek, które nie miały nawrotu raka piersi i pozostawały przez 5 lat w kontroli w Wielkopolskim Centrum Onkologii

Tabela 1. Charakterystyka całej grupy chorych oraz grupy bez nawrotu choroby

Cecha	Liczba chorych (%) N=291	Liczba chorych bez nawrotu choroby (%) N=233
Wiek (lata)		
<40	25 (9)	18 (8)
41–50	70 (24)	56 (24)
51–60	94 (32)	75 (32)
>61	102 (35)	84 (36)
Status menopauzalny		
przed menopauzą	69 (24)	53 (23)
okołomenopauzalne	63 (22)	51 (22)
po menopauzie	159 (55)	129 (55)
Stopień zróżnicowania histologicznego		
NHG1	18 (6)	16 (7)
NHG2	119 (41)	90 (39)
NHG3	154 (53)	127 (55)
Wielkość guza		
T1	132 (45)	117 (50)
T2	122 (42)	96 (41)
T3	30 (10)	16 (7)
T4	7 (2)	4 (2)
Zajęcie węzłów chłonnych regionalnych		
N0	131 (45)	118 (51)
N1	93 (32)	73 (31)
N2	35 (12)	26 (11)
N3	32 (11)	16 (7)

Cecha	Liczba chorych (%) N=291	Liczba chorych bez nawrotu choroby (%) N=233
Stopień zaawansowania klinicznego choroby		
I	77 (27)	73 (31)
II	149 (51)	121 (52)
III	65 (22)	39 (17)
Podtyp raka piersi		
luminalny	166 (57)	138 (59)
HER2 dodatni	69 (24)	59 (25)
potrójnie negatywny	56 (19)	36 (15)
Leczenie systemowe okołooperacyjne		
przedoperacyjne	67 (23)	45 (19)
pooperacyjne	196 (67)	162 (70)
brak	28 (10)	26 (11)
Zabieg operacyjny		
Mastektomia	178 (61)	129 (55)
częściowa resekcja piersi	113 (39)	104 (45)
Radioterapia pooperacyjna	216 (74)	178 (76)
Hormonoterapia		
brak	79 (27)	57 (24)
tamoksyfen	113 (39)	79 (34)
inhibitory aromatazy	52 (18)	48 (21)
hormonoterapia sekwencyjna	63 (22)	49 (21)

W grupie pacjentek, które pozostają bez nawrotu czy rozsiewu choroby (233 chore), mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 55 lat. Najmłodsza chora miała 31, natomiast najstarsza 83 lata w momencie rozpoznania choroby.

LICZBA WIZYT KONTROLNYCH

Oceniano liczbę wizyt kontrolnych w danym roku obserwacji po leczeniu. W pierwszym roku obserwacji mediana liczby wizyt kontrolnych na pacjentkę to 4 (0-14). Tabela 2 przedstawia rozkład liczbowy i procentowy wizyt.

Tabela 2. Liczba wizyt kontrolnych w pierwszym roku obserwacji

Liczba wizyt	Liczba pacjentek (%)
0 – 3	63 (27)
4	108 (46)
5	35 (15)
≥ 6	27 (11)

W drugim roku obserwacji mediana liczby wizyt na pacjentkę wyniosła 3 (0-11). Tabela 3 przedstawia rozkład liczbowy i procentowy wizyt.

Tabela 3. Liczba wizyt kontrolnych w drugim roku obserwacji

Liczba wizyt	Liczba pacjentek (%)
0 – 2	54 (23)
3	67 (29)
4	81 (35)
≥ 5	31 (13)

W trzecim roku obserwacji mediana liczby wizyt na chorą wynosiła 3 (0-7). W tabeli 4 rozkład liczbowy wizyt.

Tabela 4. Liczba wizyt kontrolnych w trzecim roku obserwacji

Liczba wizyt	Liczba pacjentek (%)
0 – 1	20 (9)
2	80 (34)
3	93 (40)
4	32 (14)
≥ 5	8 (3)

W czwartym roku obserwacji mediana liczby wizyt przypadających na pacjentkę wynosiła 2 (0-6). Tabela 5 przedstawia rozkład liczbowy wizyt.

Tabela 5. Liczba wizyt kontrolnych w czwartym roku obserwacji

Liczba wizyt w czwartym roku obserwacji	Liczba pacjentek (%)
0 - 1	50 (21)
2	109 (47)
3	55 (24)
≥ 4	19 (8)

W piątym roku obserwacji mediana liczby wizyt kontrolnych na pacjentkę wynosiła 2 (0-6). W tabeli 6 przedstawiono rozkład liczbowy i procentowy wizyt.

Tabela 6. Liczba wizyt kontrolnych w piątym roku obserwacji

Liczba wizyt	Liczba pacjentek (%)
0	4 (2)
1	58 (25)
2	133 (57)
≥ 3	38 (16)

Przez 5 lat obserwacji mediana liczby wizyt kontrolnych przypadających na chorą wyniosła 14 (3-37). W tabeli 7 przedstawiono rozkład liczbowy i procentowy wizyt w okresie 5 lat obserwacji.

Tabela 7. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat obserwacji

Liczba wizyt	Liczba pacjentek (%)
3 – 8	18 (7)
9 - 12	45 (19)
13	29 (12)
14	32 (14)
15	32 (14)
16	23 (10)
17	16 (7)
≥ 18	38 (16)

Oceniano także liczbę wizyt kontrolnych w zależności od stopnia zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Jako prawidłową liczbę wizyt w ciągu 5 lat uznano 14 wizyt. Obliczono, ile osób w danej grupie miało

liczbę wizyt mniejszą lub równą 14 oraz większą niż 14. Poniższe tabele przedstawiają rozkład wizyt.

Tabela 8. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Liczba wizyt	I stopień (%)	II stopień (%)	III stopień (%)	Łącznie
≤ 14	44 (60)	58 (48)	22 (55)	124
>14	29 (40)	62 (52)	18 (45)	109

p-val: 0,156 – zależność statystycznie nieistotna.

Liczba wizyt kontrolnych nie zależała od stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

Tabela 9. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi

Liczba wizyt	Podtyp luminalny (%)	Podtyp HER2 dodatni (%)	Podtyp potrójnie negatywny (%)	Łącznie
≤ 14	73 (53)	28 (47)	23 (64)	124
>14	65 (47)	31 (53)	13 (36)	109

p-val: 0,295 – zależność statystycznie nieistotna.

Liczba wizyt kontrolnych nie zależała od podtypu raka piersi.

Tabela 10. Liczba wizyt kontrolnych w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek

Liczba wizyt	Pacjentki przed- i okołomenopauzalne (%)	Pacjentki pomenopauzalne (%)	Łącznie
≤ 14	41 (39)	83 (64)	124
>14	63 (61)	46 (36)	109

p-val: 0,0002 – zależność jest statystycznie istotna.

Pacjentki przed- i okołomenopauzalne miały istotnie więcej wizyt kontrolnych.

WYKONYWANIE BADAŃ KONTROLNYCH W CIĄGU 5 LAT OD LECZENIA:

– MAMMOGRAFIA – coroczna kontrolna mammografia piersi zachowanej (w przypadku mastektomii) lub obydwu piersi (w przypadku częściowej resekcji piersi). W pierwszym roku obserwacji 174 chore miały wykonaną mammografię, w drugim i trzecim roku – 206 chorych, w czwartym roku 211 chorych, a w piątym roku obserwacji 215 chorych miało wykonaną mammografię. Dane te przedstawia tabela 11. 1 chora (0,43%) nie miała przez 5 lat wykonanej ani jednej mammografii, 1 chora (0,43%) miała wykonaną mammografię jeden raz. 5 chorych (2,15%) miało wykonane badanie 2 razy, 28 chorych (12,02%) – 3 razy, 73 chore (31,33%) – 4 razy, natomiast 125 chorych, czyli 53,65% grupy badanej miało kontrolną mammografię wykonywaną raz w roku. Dane te przedstawiono w tabeli 12. Mediana liczby badań na jedną pacjentkę w ciągu 5 lat to 5 (0-5).

Tabela 11. Wykonywanie corocznej mammografii kontrolnej w poszczególnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba chorych (%)
1	174 (75)
2	206 (88)
3	206 (88)
4	211 (90)
5	215 (92)
Liczba chorych, które miały wykonaną mammografię co najmniej 1 raz	232 (99,6)

Tabela 12. Wykonywanie mammografii – liczba badań przypadających na pacjentkę w ciągu 5 lat

Liczba badań	Liczba chorych (%)
1	1 (0,4)
2	5 (2)
3	28 (12)
4	73 (31)
5	125 (54)

BADANIA OBRAZOWE – ultrasonografia jamy brzusznej oraz badanie rentgenowskie klatki piersiowej – oceniano, czy pacjentka bez odchyień w badaniu podmiotowym i/lub przedmiotowym w danym roku obserwacji miała zrobione wyżej wymienione badanie.

– **USG JAMY BRZUSZNEJ** – w pierwszym roku obserwacji 171 chorych miało wykonane usg, w drugim roku 162 chore, w trzecim roku 154 chore, w czwartym roku 131 chorych, a w piątym roku obserwacji 108 chorych. Powyższe dane przedstawiono w tabeli 13. 30 chorych, co stanowi 13% grupy bez nawrotu choroby, nie miało wykonanej ultrasonografii jamy brzusznej ani razu przez 5 lat. 14 chorych (6%) – jeden raz w ciągu 5 lat obserwacji, 28 chorych (12%) – 2 razy, 45 chorych (19%) – 3 razy, 59 pacjentek (25%) – 4 razy, a 57 pacjentek (24%) miało wykonywane usg jamy brzusznej raz w roku. Dane te są przedstawione w tabeli 14. Mediana liczby wykonanych badań w ciągu 5 lat na jedną chorą wynosiła 3 (0-5).

Tabela 13. Wykonywanie ultrasonografii jamy brzusznej u pacjentek bezobjawowych w poszczególnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba chorych (%)
1	171 (73)
2	162 (69)
3	154 (66)
4	131 (56)
5	108 (46)
Liczba chorych, które miały wykonane usg jamy brzusznej co najmniej 1 raz	203 (87)

Tabela 14. Wykonywanie ultrasonografii jamy brzusznej – liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji

Liczba badań	Liczba chorych (%)
0	30 (13)
1	14 (6)
2	28 (12)
3	45 (19)
4	59 (25)
5	57 (24)

Oceniano ponadto liczbę badań usg jamy brzusznej w zależności od stopnia zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Obliczono, ile osób w danej grupie miało liczbę badań mniejszą lub równą 2 oraz większą niż 2 w okresie 5 lat. Poniższe tabele przedstawiają rozkład liczbowy i procentowy badań.

Tabela 15. Liczba badań usg jamy brzusznej w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Liczba badań	I stopień (%)	II stopień (%)	III stopień (%)	Łącznie
≤ 2	18 (25)	47 (39)	7 (17)	72
> 2	55 (75)	73 (61)	33 (83)	161

p-val: 0,014 – zależność statystycznie istotna.

Usg jamy brzusznej było najczęściej wykonywane u chorych w III stopniu zaawansowania choroby.

Tabela 16. Liczba badań usg jamy brzusznej w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi

Liczba badań	Podtyp luminalny (%)	Podtyp HER2 dodatni (%)	Podtyp potrójnie negatywny (%)	Łącznie
≤ 2	46 (33)	10 (17)	16 (44)	72
>2	92 (67)	49 (83)	20 (56)	161

p-val: 0,011 – zależność statystycznie istotna.

Usg jamy brzusznej było najczęściej wykonywane u chorych z HER2 – dodatnim rakiem piersi.

Tabela 17. Liczba badań usg jamy brzusznej w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek

Liczba badań	Pacjentki przed- i okołomenopauzalne (%)	Pacjentki pomenopauzalne (%)	Łącznie
≤ 2	29 (28)	43 (33)	72
>2	75 (72)	86 (67)	161

p-val: 0,452 – zależność jest statystycznie nieistotna.

Liczba wykonywanych badań usg jamy brzusznej nie zależała od stanu menopauzalnego chorych.

– BADANIE RENTGENOWSKIE KLATKI PIERSIOWEJ – w pierwszym roku obserwacji badanie wykonano u 144 chorych, w drugim roku u 149 chorych, w trzecim roku u 106 chorych, w czwartym roku u 116 chorych, natomiast w piątym roku obserwacji 65 chorych miało wykonane powyższe badanie. Dane te przedstawia tabela 18. 40 chorych (17%) nie miało wykonanego żadnego badania w ciągu 5 lat. 28 chorych (12%) miało jeden raz. 35 chorych (15%) – 2 razy, 64 chore (27%) – 3 razy, 40 chorych (17%) – 4 razy, a 26 chorych (11%) miało wykonywane to badanie co rok. Dane te przedstawiono w tabeli 19. Mediana liczby wykonanych badań rtg klatki piersiowej w trakcie 5 lat obserwacji przez jedną chorą to 3 (0-5).

Tabela 18. Wykonywanie badania rentgenowskiego klatki piersiowej u chorych bezobjawowych w poszczególnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba chorych (%)
1	144 (62)
2	149 (64)
3	106 (45)
4	116 (50)
5	65 (28)
Liczba chorych, które miały wykonane rtg klatki piersiowej co najmniej 1 raz	193 (83)

Tabela 19. Wykonywanie rtg klatki piersiowej– liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji

Liczba badań	Liczba chorych (%)
0	40 (18)
1	28 (12)
2	35 (15)
3	64 (27)
4	40 (17)
5	26 (11)

Oceniano ponadto liczbę badań rtg klatki piersiowej w zależności od stopnia zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Obliczono, ile osób w danej grupie miało liczbę badań mniejszą lub równą 2 oraz większą niż 2 w okresie 5 lat. Poniższe tabele przedstawiają rozkład liczbowy i procentowy badań.

Tabela 20. Liczba badań rtg klatki piersiowej w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Liczba badań	I stopień (%)	II stopień (%)	III stopień (%)	Łącznie
≤ 2	27 (37)	61 (51)	15 (37)	103
> 2	46 (63)	59 (49)	25 (63)	130

p-val: 0,110 – zależność statystycznie nieistotna.

Liczba wykonywanych badań rtg klatki piersiowej nie zależała od stopnia klinicznego zaawansowania choroby.

Tabela 21. Liczba badań rtg klatki piersiowej w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi

Liczba badań	Podtyp luminalny (%)	Podtyp HER2 dodatni (%)	Podtyp potrójnie negatywny (%)	Łącznie
≤ 2	71 (51)	12 (20)	20 (56)	103
>2	67 (49)	47 (80)	16 (44)	130

p-val: 0,00009 – zależność statystycznie istotna.

Najczęściej rtg klatki piersiowej było wykonywane u pacjentek z HER2 dodatnim rakiem piersi.

Tabela 22. Liczba badań rtg klatki piersiowej w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek

Liczba badań	Przed- i okołomenopauzalne (%)	Pomenopauzalne (%)	Łącznie
≤ 2	38 (36)	65 (50)	103
>2	66 (64)	64 (50)	130

p-val: 0,047 – zależność jest statystycznie istotna.

Rtg klatki piersiowej było częściej zlecane u chorych młodszych – przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym.

– BADANIE DENSYTOMETRYCZNE KOŚCI – w całej grupie pacjentek bez nawrotu choroby – 184 (78,97%) nigdy nie miało wykonanego tego badania, natomiast 49 (21,03%) wykonało badanie przynajmniej raz w ciągu 5 lat obserwacji. W grupie pacjentek przyjmujących inhibitory aromatazy 30 chorych (62,5%) nie wykonywało densytometrii kości, tylko 18 pacjentek (37,5%) wykonało badanie co najmniej raz w ciągu 5 lat od leczenia. W grupie pacjentek przyjmujących hormonoterapię sekwencyjną – 24 chore (48,97%) miało wykonaną co najmniej jedną densytometrię

kości, 25 kobiet (51,02%) nie miało tego badania wykonanego. Spośród wszystkich pacjentek przyjmujących w jakimkolwiek momencie inhibitory aromatazy – 42 chore, czyli 43,29% wykonało densytometrię. Tabela 23 przedstawia powyżej przedstawione dane.

Tabela 23. Wykonywanie densytometrii kości

Grupa pacjentek	Liczba chorych (%), które wykonały densytometrię
Wszystkie, niezależnie od HT	49 (21)
Przyjmujące wyłącznie IA	18 (37)
Przyjmujące HT sekwencyjną	24 (48)
Przyjmujące kiedykolwiek IA	42 (43)

BADANIA LABORATORYJNE – oceniano, czy pacjentka bez odchyień w badaniu podmiotowym i/lub przedmiotowym miała w danym roku obserwacji wykonywane badania laboratoryjne w Wielkopolskim Centrum Onkologii – badania podzielono na 3 grupy : morfologia krwi obwodowej, badanie biochemiczne krwi (poziom kreatyniny, enzymów wątrobowych AST i ALT oraz poziom markera CA 15-3).

– MORFOLOGIA KRWI OBWODOWEJ – w pierwszym roku obserwacji 129 chorych miało wykonane badanie, w drugim roku – 124 chore, w trzecim roku 97 chorych, w czwartym roku 82 a w piątym roku 62 chore. Dane te przedstawiono w tabeli 24. 68 chorych (29%) nie miało wykonanej morfologii w trakcie 5 lat obserwacji po leczeniu, 32 chore (14%) miało wykonaną 1 raz, 43 chore (18%) – 2 razy, 31 chorych (13%) – 3 razy, 12 chorych (5%) – 4 razy, 47 chorych (20%) miało wykonywaną morfologię krwi obwodowej 1x w roku. Powyższe dane przedstawione są w tabeli 25. Mediana liczby badań przypadających na pacjentkę w trakcie 5-letniej obserwacji to 2 (0-5).

Tabela 24. Wykonywanie morfologii krwi obwodowej u bezobjawowych pacjentek w poszczególnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba chorych (%)
1	129 (55)
2	124 (53)
3	97 (42)
4	82 (35)
5	62 (27)
Liczba chorych, które miały wykonaną morfologię co najmniej 1 raz	165 (71)

Tabela 25. Wykonywanie morfologii krwi obwodowej – liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji

Liczba badań	Liczba chorych (%)
0	68 (30)
1	32 (14)
2	43 (18)
3	31 (13)
4	12 (5)
5	47 (20)

Oceniano ponadto liczbę badań morfologii krwi obwodowej w zależności od stopnia zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Obliczono, ile osób w danej grupie miało liczbę badań mniejszą lub równą 2 oraz większą niż 2 w okresie 5 lat. Poniższe tabele przedstawiają rozkład liczbowy i procentowy badań.

Tabela 26. Liczba badań morfologii krwi obwodowej w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Liczba badań	I stopień (%)	II stopień (%)	III stopień (%)	Łącznie
≤ 2	41 (56)	75 (63)	27 (67)	143
> 2	32 (44)	45 (37)	13 (33)	90

p-val: 0,464 – zależność statystycznie nieistotna.

Wykonywanie morfologii krwi obwodowej nie różniło się u chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego choroby.

Tabela 27. Liczba badań morfologii krwi obwodowej w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi

Liczba badań	Podtyp luminalny (%)	Podtyp HER2 dodatni (%)	Podtyp potrójnie negatywny (%)	Łącznie
≤ 2	76 (55)	45 (76)	22 (61)	143
>2	62 (45)	14 (24)	14 (39)	90

p-val: 0,0198 – zależność statystycznie istotna.

Liczba wykonanych morfologii krwi obwodowej była najniższa w grupie chorych z rakiem piersi HER2 dodatnim.

Tabela 28. Liczba badań morfologii krwi obwodowej w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek

Liczba badań	Pacjentki przed- i okołomenopauzalne (%)	Pacjentki pomenopauzalne (%)	Łącznie
≤ 2	68 (65)	75 (58)	143
>2	36 (35)	54 (42)	90

p-val: 0,320 – zależność jest statystycznie nieistotna.

Liczba wykonywanych morfologii krwi obwodowej nie zależała od stanu menopauzalnego chorych.

– BADANIE BIOCHEMICZNE KRWI – w pierwszym roku obserwacji 115 chorych miało wykonane badanie, w drugim roku 105 chorych, w trzecim roku 80 chorych, w czwartym roku obserwacji – 72 chore, natomiast w piątym roku wykonano badanie u 57 chorych. Dane te przedstawia tabela 29. 94 chore (40%) nie miały wykonanych tych badań ani razu w badanym okresie, 24 chore (10%) miały wykonane 1 raz, 37 chorych (16%) – 2 razy, 25 chorych (11%) – 3 razy, 9 chorych (4%) – 4 razy, 44 chore (19%) co roku miało wykonywane powyższe badania. Powyższe dane przedstawiono w tabeli 30. Mediana liczby badań przypadających na jedną pacjentkę przez 5 lat to 1 (0-5).

Tabela 29. Wykonywanie badań biochemicznych krwi u bezobjawowych pacjentek w poszczególnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba chorych (%)
1	115 (49)
2	105 (45)
3	80 (34)
4	72 (31)
5	57 (24)
Liczba chorych, u których wykonano badania biochemiczne co najmniej 1 raz	139 (60)

Tabela 30. Wykonywanie badań biochemicznych krwi – liczba badań wykonanych w całym okresie obserwacji

Liczba badań	Liczba chorych (%)
0	94 (40)
1	24 (10)
2	37 (16)
3	25 (11)
4	9 (4)
5	44 (19)

Oceniano ponadto liczbę badań biochemicznych krwi w zależności od stopnia zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Obliczono, ile osób w danej grupie miało liczbę badań mniejszą lub równą 2 oraz większą niż 2 w okresie 5 lat. Poniższe tabele przedstawiają rozkład liczbowy i procentowy badań.

Tabela 31. Liczba badań biochemicznych krwi w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Liczba badań	I stopień (%)	II stopień (%)	III stopień (%)	Łącznie
≤ 2	45 (62)	82 (68)	28 (70)	155
> 2	28 (38)	38 (32)	12 (30)	78

p-val: 0,556 – zależność statystycznie nieistotna.

Liczba wykonanych badań biochemicznych krwi nie zależała od stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

Tabela 32. Liczba badań biochemicznych krwi w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi

Liczba badań	Podtyp luminalny (%)	Podtyp HER2 dodatni (%)	Podtyp potrójnie negatywny (%)	Łącznie
≤ 2	84 (61)	48 (76)	23 (61)	155
>2	54 (39)	11 (24)	13 (39)	78

p-val: 0,019 – zależność statystycznie istotna.

Najmniej badań biochemicznych krwi wykonano u pacjentek z HER2 dodatnim rakiem piersi.

Tabela 33. Liczba badań biochemicznych krwi w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek

Liczba badań	Pacjentki przed- i okołomenopauzalne (%)	Pacjentki pomenopauzalne (%)	Łącznie
≤ 2	73 (70)	82 (64)	155
>2	31 (30)	47 (36)	78

p-val: 0,354 – zależność jest statystycznie nieistotna.

Liczba wykonywanych badań biochemicznych krwi nie zależała od statusu menopauzalnego chorych.

– POZIOM CA 15-3 – oceniano, ile badań było wykonanych w poszczególnych latach obserwacji (chore miały wykonywane oznaczenia kilka razy w ciągu jednego roku)
 – w pierwszym roku obserwacji wykonano 229 badań, w drugim roku – 176, w trzecim roku – 122 badania, w czwartym roku – 102, w piątym roku obserwacji – 69 oznaczeń. Dane te przedstawiono w tabeli 34. Ponadto badano, ile razy w ciągu całego okresu obserwacji u każdej chorej oznaczano CA 15-3. 63 chore (27,04%) nie miało

wykonanego tego badania ani razu, 170 chorych (72,96%) miało wykonane przynajmniej 1 raz. Mediana liczby wykonanych przez 5 lat badań na pacjentkę to 2 (0-17).

Tabela 34. Oznaczanie poziomu CA 15-3 we krwi u pacjentek bezobjawowych w poszczególnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba oznaczeń
1	229
2	176
3	122
4	102
5	69

Oceniano także liczbę oznaczeń CA 15-3 we krwi obwodowej w zależności od stopnia zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Obliczono, ile osób w danej grupie miało liczbę badań mniejszą lub równą 2 oraz większą niż 2 w okresie 5 lat. Poniższe tabele przedstawiają rozkład liczbowy i procentowy badań.

Tabela 35. Liczba badań CA 15-3 w okresie 5 lat w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Liczba badań	I stopień (%)	II stopień (%)	III stopień (%)	Łącznie
≤ 2	36 (49)	62 (52)	19 (48)	117
> 2	37 (51)	58 (48)	21 (52)	116

p-val: 0,885 – zależność statystycznie nieistotna.

Wykonywanie oznaczeń poziomu CA 15-3 we krwi nie zależało od stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

Tabela 36. Liczba badań CA 15-3 w okresie 5 lat w zależności od podtypu raka piersi

Liczba badań	Podtyp luminalny (%)	Podtyp HER2 dodatni (%)	Podtyp potrójnie negatywny (%)	Łącznie
≤ 2	64 (46)	38 (64)	15 (42)	117
>2	74 (54)	21 (36)	21 (58)	116

p-val: 0,0365 – zależność statystycznie istotna.

Liczba oznaczeń poziomu CA 15-3 różniła się istotnie w zależności od podtypu raka piersi – najwięcej badań miały wykonane pacjentki z potrójnie negatywnym rakiem piersi.

Tabela 37. Liczba badań CA 15-3 w okresie 5 lat w zależności od stanu menopauzalnego pacjentek

Liczba badań	Pacjentki przed- i okołomenopauzalne (%)	Pacjentki pomenopauzalne (%)	Łącznie
≤ 2	50 (48)	67 (52)	117
>2	54 (52)	62 (48)	116

p-val: 0,649 – zależność jest statystycznie nieistotna.

Status menopauzalny chorych nie miał wpływu na liczbę oznaczeń CA 15-3 we krwi.

KOSZTY BADAŃ DODATKOWYCH

Obliczono szacunkowe koszty badań dodatkowych, przy założeniu, iż ultrasonografia jamy brzusznej kosztuje 60 złotych, badanie rentgenowskie klatki piersiowej 40 złotych, morfologia krwi obwodowej 8 złotych, badanie biochemiczne krwi (jak opisane powyżej) – 30 złotych, natomiast oznaczenie poziomu CA 15-3 – 38 złotych⁴⁵. Łącznie, wszystkie badania wykonane u obserwowanych pacjentek bez nawrotu choroby kosztowały przez 5 lat 110 106 zł, co stanowi 472 zł na pacjentkę.

Ultrasonografia jamy brzusznej – średni koszt na jedną pacjentkę to 186,95 złotych (minimum 0, maksimum 300 złotych). Łącznie koszt wszystkich badań przez 5 lat to 43 560 zł. Poniższa tabela przedstawia koszty w poszczególnych latach obserwacji:

Tabela 38. Koszty wykonywania ultrasonografii jamy brzusznej u pacjentek bezobjawowych

Rok obserwacji	Liczba badań	Koszt (PLN)
1	171	10260
2	162	9720
3	154	9240
4	131	7860
5	108	6480

Badanie rentgenowskie klatki piersiowej – średni koszt badania na pacjentkę w trakcie 5 lat obserwacji to 99,57 złotych (minimum 0, maksimum 200 złotych), koszt wszystkich badań wyniósł 23 200 zł. W tabeli 39 przedstawiono koszty badania w kolejnych latach:

Tabela 39. Koszty wykonywania badania rentgenowskiego klatki piersiowej u pacjentek bezobjawowych

Rok obserwacji	Liczba badań	Koszt (PLN)
1	144	5760
2	149	5960
3	106	4240
4	116	4640
5	65	2600

Morfologia krwi obwodowej – średni koszt badania na pacjentkę w trakcie 5 lat obserwacji to 16,96 złotych (minimum 0, maksimum 40 złotych), łącznie 3952 zł. Tabela 40 przedstawia koszty badania w poszczególnych latach obserwacji.

Tabela 40. Koszty wykonywania morfologii krwi obwodowej u pacjentek bezobjawowych

Rok obserwacji	Liczba badań	Koszt (PLN)
1	129	1032
2	124	992
3	97	776
4	82	656
5	62	496

Badania biochemiczne krwi – średni koszt badań na pacjentkę w trakcie 5 lat obserwacji to 55,23 złote (minimum 0, maksimum 150 złotych). Przez 5 lat była to kwota 12870 zł. W tabeli 41 koszty badań w kolejnych latach obserwacji.

Tabela 41. Koszty wykonywania badań biochemicznych krwi u pacjentek bezobjawowych

Rok obserwacji	Liczba badań	Koszt (PLN)
1	115	3450
2	105	3150
3	80	2400
4	72	2160
5	57	1710

Poziom CA 15-3 – średni koszt badania na pacjentkę to 113,83 złote (minimum 0, maksimum 646 złote), wszystkie badania przez 5 lat kosztowały 26524 zł. Tabela 42 przedstawia koszty badania w poszczególnych latach obserwacji.

Tabela 42. Koszty oznaczania poziomu CA 15-3 u pacjentek bezobjawowych

Rok obserwacji	Liczba badań	Koszt (PLN)
1	229.0	8702.0
2	176.0	6688.0
3	122.0	4636.0
4	102.0	3876.0
5	69.0	2622.0

6.2. Analiza chorych, u których wystąpił nawrót lokoregionalny choroby i/lub przerzuty odległe.

W grupie chorych, u których doszło do nawrotu raka piersi (58 chorych), średnia wieku w momencie rozpoznania choroby wynosiła 53,72 lata (minimum 25, maksimum 79 lat). 35 chorych zmarło z powodu raka piersi. W tabelach 43 i 44 przedstawiono charakterystykę grupy.

Tabela 43. Charakterystyka grupy chorych, u których nastąpił nawrót miejscowy/regionalny choroby lub rozsiew odległy, w stosunku do całej grupy analizowanych chorych, liczącej 291 osób

Cecha	Liczba chorych z nawrotem choroby (%) N=58
Wiek (lata)	
<40	7/25 (28)
41–50	1/70 (1)
51–60	19/94 (20)
>61	18/102 (18)
Status menopauzalny	
przed menopauzą	16/69 (23)
okołomenopauzalne	12/63 (19)
po menopauzie	30/159 (19)
Stopień zróżnicowania histologicznego	
NHG1	2/18 (11)
NHG2	29/119 (24)
NHG3	27/154 (17)
Wielkość guza	
T1	15/132 (11)
T2	26/122 (21)
T3	14/30 (47)
T4	3/7 (43)

Cecha	Liczba chorych z nawrotem choroby (%) N=58
Zajęcie węzłów chłonnych pachowych	
N0	13/131 (10)
N1	20/93 (22)
N2	9/35 (26)
N3	16/32 (50)
Stopień zaawansowania klinicznego choroby	
I	4/77 (5)
II	28/149 (19)
III	26/65 (40)
Podtyp raka piersi	
Luminalny	28/166 (17)
HER2 dodatni	10/69 (14)
potrójnie negatywny	20/56 (36)

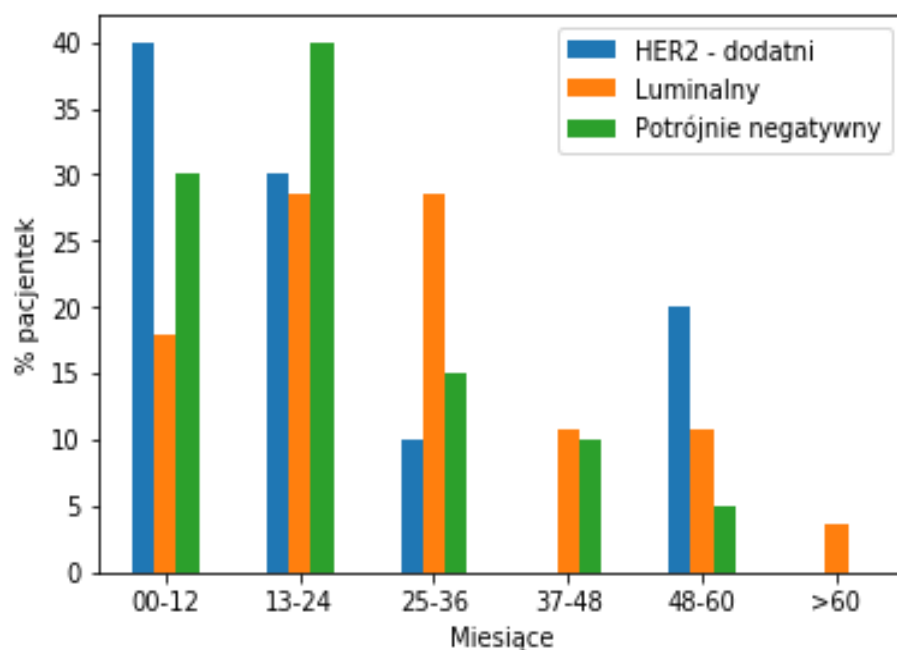
Tabela 44. Przebieg leczenia w grupie 58 chorych z nawrotem miejscowym/regionalnym lub rozszewem odległym choroby w stosunku do całej grupy analizowanej (291 chorych)

Cecha	Liczba chorych (%) N=58
Leczenie systemowe okołooperacyjne	
leczenie indukcyjne	22/67 (33)
leczenie pooperacyjne	34/196 (17)
brak	2/28 (7)
Zabieg operacyjny	
Mastektomia	49/178 (28)
częściowa resekcja piersi	9/113 (8)
Radioterapia pooperacyjna	38/216 (18)
Hormonoterapia	
brak	22/79 (28)
tamoksyfen	34/113 (30)
inhibitory aromatazy	4/52 (8)
hormonoterapia sekwencyjna	14/63 (22)

Mediana wieku w momencie rozpoznania rozsiewu/nawrotu lokoregionalnego choroby wynosiła 54 lata (minimum 29, maksimum 83 lata).

Średni czas wolny od nawrotu choroby to 24,79 miesiąca (minimum 1, maksimum 66 miesięcy). Biorąc pod uwagę podtypy nowotworu rozkład ten wyglądał następująco: 29,32 miesiąca w podgrupie chorych z ekspresją receptorów steroidowych, bez nadekspresji HER-2, 21,4 miesiąca w podgrupie chorych na HER-2 dodatniego raka piersi, 20,15 miesiąca w podgrupie z rakiem potrójnie negatywnym.

Na rycinie 2 przedstawiono procentowy rozkład pacjentek, które w danym przedziale czasu miały nawrót choroby, w zależności od podtypu choroby.



Rycina 2. Zależność czasu wolnego od nawrotu choroby od podtypu nowotworu.

Średni czas przeżycia chorych z rozsiewem choroby (od rozpoznania nowotworu) to 35,77 miesiąca (minimum 8, maksimum 71 miesięcy). Średni czas przeżycia chorych (od rozpoznania nawrotu choroby) wynosił 15,34 miesiąca (minimum 0, maksimum 42 miesiące).

Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi.

U 29 chorych (50%) rozpoznano nawrót choroby z powodu objawów podmiotowych, które zgłaszały w trakcie wizyty kontrolnej, co prowadziło do wykonywania odpowiednich badań fizykalnych, obrazowych i laboratoryjnych. U 24 chorych (41%) nawrót choroby został rozpoznany w badaniach obrazowych wykonywanych przy prawidłowym badaniu podmiotowym i przedmiotowym. U 5 chorych (9%) wykazano podwyższony poziom CA 15-3, co pozwoliło wysunąć podejrzenie rozsiewu choroby/nawrotu lokoregionalnego. Dane te przedstawiono w tabeli 45.

Tabela 45. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi

	Liczba chorych (%)
Objawy podmiotowe	29 (50)
Badania obrazowe	24 (41)
Podwyższony poziom CA 15-3	5 (9)

Rozpoznanie nawrotu choroby w zależności od podtypu nowotworu

W podgrupie pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi (28 chorych) – 11 chorych (39%) prezentowało nieprawidłowe badanie podmiotowe lub przedmiotowe, które prowadziły do wykrycia nawrotu. 14 chorych (50%) miało rozpoznany nawrót choroby w badaniach obrazowych, które wykonano pomimo braku wskazań (brak objawów podmiotowych i/lub odchyleń w badaniu przedmiotowym). U 3 chorych (11%) rozpoznano rozsiew z powodu podwyższonego poziomu CA 15-3. Dane te przedstawia tabela 46.

Tabela 46. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi u pacjentek z podtypem luminalnym (N=28)

	Liczba chorych (%)
Objawy podmiotowe	11 (39)
Badania obrazowe	14 (50)
Podwyższony poziom CA 15-3	3 (11)

Spośród chorych z rakiem piersi z nadekspresją HER2 (10 chorych) – u 7 (70%) rozpoznano nawrót z powodu nieprawidłowości w badaniu podmiotowym i/lub przedmiotowym. 2 (20%) chore miały rozpoznany rozsiew choroby w badaniach obrazowych, 3 pacjentki (30%) miały podwyższony poziom CA 15-3, co doprowadziło do rozpoznania nawrotu raka piersi. Tabela 47 przedstawia powyższe dane.

Tabela 47. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi u pacjentek z podtypem HER2 – dodatnim (N=10)

	Liczba chorych (%)
Objawy podmiotowe	7 (70)
Badania obrazowe	2 (20)
Podwyższony poziom CA 15-3	3 (30)

W podgrupie chorych z rakiem piersi potrójnie negatywnym (20 chorych) – 11 (55%) zgłaszało objawy i/lub miały odchylenia w badaniu przedmiotowym, u 8 (40%) rozpoznano nawrót choroby w wykonanych badaniach obrazowych, u 1 (5%) był podwyższony poziom CA 15-3. Powyższe dane zostały przedstawione w tabeli 48.

Tabela 48. Sposób rozpoznania nawrotu raka piersi u pacjentek z podtypem potrójnie negatywnym (N=20)

	Liczba chorych (%)
Objawy podmiotowe	11 (55)
Badania obrazowe	8 (40)
Podwyższony poziom CA 15-3	1 (5)

W badanej grupie 11 chorych (19%) miało wznowę regionalną, 9 chorych (15%) wznowę miejscową. U 16 chorych (28%) rak piersi dał przerzuty do kości, u 12 chorych (21%) do wątroby, u 5 chorych (9%) do ośrodkowego układu nerwowego, również u 5 chorych (9%) do płuc. Dane te przedstawia tabela 49.

Tabela 49. Miejsce rozsiewu raka piersi

	Liczba chorych (%)
Wznowa regionalna	11 (19)
Wznowa miejscowa	9 (15)
Przerzuty do kości	16 (28)
Przerzuty do wątroby	12 (21)
Przerzuty do płuc	5 (9)
Przerzuty do OUN	5 (9)

Zależność miejsca nawrotu od podtypu nowotworu

Spośród chorych z rakiem piersi z nadekspresją receptorów steroidowych, bez nadekspresji HER2 (28 chorych) – 1 (4%) chora miała wznowę regionalną, 6 (21%) pacjentek miało nawrót miejscowy. 12 (43%) miało przerzuty do kości, 6 (21%) do wątroby, 3 (11%) do płuc, żadna pacjentka nie miała przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Powyższe dane są przedstawione w tabeli 50.

Tabela 50. Miejsce rozsiewu raka piersi u pacjentek z podtypem luminalnym (N=28)

	Liczba chorych (%)
Wznowa regionalna	1 (4)
Wznowa miejscowa	6 (21)
Przerzuty do kości	12 (43)
Przerzuty do wątroby	6 (21)
Przerzuty do płuc	3 (11)
Przerzuty do OUN	0

W podgrupie chorych z rakiem piersi HER2 – dodatnim (10 chorych) – 5 (50%) chorych miało nawrót regionalny, żadna chora nie miała wznowy miejscowej. 2 (20%) pacjentki miały przerzuty do kości, 2 (20%) do wątroby, 1 (10%) chora do ośrodkowego układu nerwowego, żadna chora nie miała przerzutów do płuc. Dane te przedstawia tabela 51.

Tabela 51. Miejsce rozsiewu raka piersi u pacjentek z podtypem HER2 – dodatnim (N=10)

	Liczba chorych (%)
Wznowa regionalna	5 (50)
Wznowa miejscowa	0
Przerzuty do kości	2 (20)
Przerzuty do wątroby	2 (20)
Przerzuty do płuc	0
Przerzuty do OUN	1 (10)

W podgrupie z rozpoznaniem potrójnie negatywnego raka piersi (20 chorych) – 5 (25%) chorych miało nawrót regionalny, natomiast 3 (15%) chore nawrót miejscowy. 2 (10%) chore miały przerzuty do kości, 4 (20%) do wątroby, 4 (20%) do ośrodkowego układu nerwowego, 2 chore (10%) do płuc. Zależność statystycznie istotna, $p=0,01$. Powyższe dane zostały przedstawione w tabeli 52.

Tabela 52. Miejsce rozsiewu raka piersi u pacjentek z podtypem potrójnie negatywnym (N=20)

	Liczba chorych (%)
Wznowa regionalna	5 (25)
Wznowa miejscowa	3(15)
Przerzuty do kości	2 (10)
Przerzuty do wątroby	4 (20)
Przerzuty do płuc	2 (10)
Przerzuty do OUN	4 (20)

Oznaczanie poziomu CA 15-3

U 33 chorych (57%) w momencie rozpoznania wznowy/rozsiewu choroby poziom CA 15-3 był w normie (0-30 U/ml), natomiast podwyższony poziom (>30 U/ml) miało 25 chorych (43%). Mediana liczby badań poziomu CA 15-3 w powyższej grupie wynosiła 5,5 (0-40). 3 chore nie miały nigdy wykonanego tego badania, najwięcej (7 chorych, co stanowi 12% grupy) miało wykonane badanie 3 lub 4 razy. Średni koszt badania na pacjentkę wynosił 319 złotych (minimum 0, maksimum 1520 złotych). W tabeli przedstawiono rozkład liczbowy wykonywanych badań w poszczególnych latach oraz ich koszty.

Tabela 53. Oznaczanie poziomu CA 15-3 – liczba badań i koszty w kolejnych latach obserwacji

Rok obserwacji	Liczba badań w całej grupie	Koszt (PLN)
1	101	3838.0
2	113	4294.0
3	100	3800.0
4	97	3686.0
5	76	2888.0

6.3. Analiza anonimowych ankiet wypełnianych przez chore

Anonimowe ankiety wypełniło 188 chorych uczęszczających na wizyty kontrolne do Poradni Chemioterapii WCO. Odpowiadały w nich na pytania dotyczące ich wiedzy na temat prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu raka piersi. W ankietach pytano także o preferencje pacjentek co do zakresu wykonywanych badań dodatkowych.

Mediana wieku chorych odpowiadających na ankiety wynosiła 64 lata (30 – 85 lat).

Średni wiek zachorowania to 54,8 lat (23 – 83 lata).

Średni czas od rozpoznania choroby w momencie wypełniania ankiety wynosił 6,37 lat (2 – 34 lata).

Pytania ankiety:

1. Czy po zakończeniu leczenia była Pani poinformowana na czym polegają wizyty kontrolne dla pacjentek po leczeniu raka piersi, jakie badania powinny być wykonywane?

- TAK

- NIE

2. Czy wie Pani o tym, że Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej nie zaleca oznaczania u pacjentek po leczeniu raka piersi tzw. markerów (poziom CA 15-3 we krwi)?

- TAK

- NIE

3. Czy była Pani informowana o zaleceniach dotyczących utrzymywania prawidłowej masy ciała, aktywności fizycznej, jako czynników zmniejszających ryzyko nawrotu choroby?

- TAK

- NIE

4. Czy czułaby się Pani bezpieczniej, gdyby miała Pani wykonywane częściej inne badania (poza mammografią)?

- TAK

- NIE

- jakie badania?

5. Czy wolałaby Pani mieć przeprowadzane badania kontrolne u swojego lekarza rodzinnego (dobrze poinformowanego o zasadach prowadzenia kontroli) czy w ośrodku, w którym była Pani leczona?

- a. lekarz rodzinny
- b. ośrodek onkologiczny

Dodatkowe pytanie dla grupy pacjentek pobierających tamoksyfen:

6. Czy była Pani poinformowana przed rozpoczęciem hormonoterapii o konieczności kontroli ginekologicznych co najmniej raz w roku?

- TAK
- NIE

Dodatkowe pytania dla grupy pacjentek pobierających inhibitory aromatazy:

7. Czy miała Pani kiedykolwiek wykonane badanie densytometrii kości?

- TAK
- NIE

8. Czy wie Pani o konieczności wykonywania regularnie densytometrii kości oraz pobierania witaminy D3 i wapnia?

- TAK
- NIE

Odpowiedzi na ankiety zostały przedstawione w tabelach 54-57.

Tabela 54. Odpowiedzi pacjentek na anonimowe ankiety

Numer pytania	TAK liczba odpowiedzi (%)	NIE liczba odpowiedzi (%)
1 – dotyczące informowania pacjentek o zasadach follow-up	156 (83)	31 (17)
2 – dotyczące oznaczania CA 15-3	49 (27)	133 (73)
3 – dotyczące informowania pacjentek o czynnikach zmniejszających ryzyko nawrotu	148 (79)	40 (22)
4 – dotyczące wykonywania dodatkowych badań laboratoryjnych/obrazowych	149 (81)	34 (19)
5 – dotyczące miejsca przeprowadzania kontroli	onkolog 174 (95) lekarz POZ 10 (5)	

Tabela 55. Odpowiedzi pacjentek przyjmujących tamoksyfen na pytanie dodatkowe

Numer pytania	TAK – liczba odpowiedzi (%)	NIE – liczba odpowiedzi (%)
6	93 (97)	3 (3)

Tabela 56. Odpowiedzi pacjentek przyjmujących IA na pytania dodatkowe

Numer pytania	TAK – liczba odpowiedzi (%)	NIE – liczba odpowiedzi (%)
7	51 (82)	11 (18)
8	49 (78)	14 (22)

W pytaniu 4 pacjentki miały możliwość dopisać, jakie badania dodatkowe chciałyby mieć wykonywane podczas kontroli (poza zalecanymi). Najczęściej wymieniana była ultrasonografia jamy brzusznej – 58 chorych (31%), następnie poziom CA 15-3 – 27 chorych (14%), badanie rentgenowskie klatki piersiowej – 18 chorych (10%), badanie PET – 5 pacjentek (3%), inne badania (np. scyntygrafia kości, tomografia komputerowa głowy, echokardiografia) – 13 pacjentek (7%). Często pacjentki wpisywały w odpowiedzi kilka badań. Powyższe dane zostały przedstawione w tabeli 57.

Tabela 57. Odpowiedzi na pytanie 4 – część otwarta

Rodzaj badania	Liczba odpowiedzi (%)
Usg jamy brzusznej	58 (31)
Poziom CA 15-3	27 (14)
Rtg klatki piersiowej	18 (10)
PET	5 (3)
Inne badania	13 (7)

7.DYSKUSJA

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet. Udoskonalone metody leczenia oraz wykrywanie nowotworu w coraz niższych stopniach zaawansowania powodują, że stale rośnie liczba kobiet, które wyzdrowiały i pozostają w długoletniej kontroli. Jest to oczywiście powód do zadowolenia dla lekarzy i pacjentek, jednakże powoduje również liczne problemy logistyczne w ośrodkach i poradniach onkologicznych, związane z ciągle rosnącą liczbą pacjentów, których trzeba przyjąć na wizytę lekarską oraz wykonać im badania dodatkowe.

Wizyty kontrolne powinny obejmować także rozpoznanie i leczenie ewentualnych działań niepożądanych leczenia onkologicznego, np. problemy kardiologiczne, osłabienie gęstości mineralnej kości, bezpłodność, obrzęki limfatyczne, zwiększone ryzyko zakrzepicy, zaburzenia psychiczne. Ponadto, lekarze powinni kontrolować, czy pacjentki regularnie pobierają hormonoterapię oraz podkreślać ważność utrzymywania zdrowego stylu życia. W nadchodzących latach, wraz ze stale rosnącą liczbą kobiet po leczeniu radykalnym raka piersi, może to spowodować bardzo duże obciążenie dla placówek onkologicznych, które przecież prowadzą przede wszystkim diagnostykę oraz leczenie chorych na nowotwory.

W niniejszej pracy przeanalizowano przebieg badań kontrolnych u chorych, które były operowane w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) w Poznaniu w 2013 roku. Prześledzono ich losy w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia radykalnego. W kontroli w ośrodku macierzystym pozostało 60% pacjentek, natomiast 40% chorych nie uczęszczało na kontrolę w WCO i niemożliwe było prześledzenie ich dalszych losów. Prawdopodobnie część z nich wybrało regionalne ośrodki onkologiczne na miejsce kontroli, natomiast nie wiadomo, ile procent chorych zrezygnowało całkowicie lub po pewnym czasie z badań kontrolnych. W amerykańskim badaniu analizowano jaki procent kobiet po leczeniu zgłasza się na kontrolną mammografię. Spośród 2503 kobiet, 78,1% pojawiło się w ośrodku onkologicznym na badaniu (w okresie 7 do 30 miesięcy po leczeniu). W większości były to pacjentki w wieku 60-69 lat, w stopniu zaawansowania I i II, które otrzymały adiuwantową radioterapię⁴⁶.

W grupie analizowanej w niniejszej pracy, 20% chorych miało w ciągu 5 lat od rozpoznania stwierdzony nawrót lokoregionalny lub rozsiew odległy choroby, natomiast 12% chorych (z całej grupy liczącej 291 chorych) zmarło. To oznacza, że 80% chorych przeżyło 5 lat od rozpoznania raka piersi bez nawrotu choroby i są to kobiety, które nadal, być może przez wiele lat, będą uczęszczać na badania kontrolne. 5-letnie przeżycie

w analizowanej grupie wyniosło 88%. Tak wysoki odsetek może wynikać z faktu, że z 484 przeanalizowanych historii chorób, ostatecznie w pracy przeanalizowano 291 pacjentek i nieznane są losy 193 kobiet. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej 5-letnie średnie przeżycie w okresie 2010-2016, dla kobiet z rozpoznaniem raka piersi wynosi 90% (98,9% dla stadium bez zajęcia węzłów chłonnych – stopień I, 85,7% dla pacjentek z zajętymi węzłami pachowymi regionalnymi – stopień II)⁴⁷. Najwięcej chorych w niniejszym badaniu (51,50%) miało rozpoznanego raka piersi w II stopniu zaawansowania.

W niniejszej pracy średnia liczba wizyt kontrolnych pacjentek zdrowych w pierwszym roku obserwacji wynosiła 4,12. Jest to zgodne z zaleceniami zarówno PTOK (wizyty co 3 – 4 miesiące), ESMO oraz NCCN. Najwięcej kobiet, 108 (46,35%) odbyło w pierwszym roku 4 wizyty kontrolne. W drugim roku średnia liczba wizyt spadła do 3,44 na pacjentkę, choć nadal największy odsetek pacjentek (34,76%) odbywał 4 wizyty. Zalecenia PTOK i ESMO w drugim roku obserwacji nadal zalecają wizyty co 3-4 miesiące, a zatem była to liczba wizyt odpowiadająca powyższym zaleceniom.

W trzecim roku obserwacji średnia liczba wizyt kontrolnych wyniosła 2,7; 39,91% kobiet odbyło 3 wizyty w trzecim roku, 1,73% kobiet miało 4 wizyty. Zalecenia PTOK i ESMO to 2 wizyty w roku, czyli liczba wizyt w niniejszym badaniu była większa niż zalecana. Najczęściej termin kolejnej wizyty kontrolnej ustala lekarz, a zatem to lekarze powinni dostosować częstotliwość wizyt do obowiązujących wytycznych. W czwartym i piątym roku obserwacji średnia liczba wizyt na pacjentkę to odpowiednio 2,2 oraz 1,92, czyli zgodnie z zaleceniami. W czwartym roku najwięcej chorych – 46,78% miało 2 wizyty, w piątym roku było to 57,08%. Jednak nadal, jest to zaledwie połowa pacjentek, które miały wizyty kontrolne wykonywane w zalecanych odstępach czasowych.

W ciągu 5 lat średnia liczba wizyt odbytych przez pacjentkę w niniejszym badaniu to 14, co zgadza się z zaleceniami zarówno polskimi, jak i europejskimi. W holenderskim badaniu badano przebieg wizyt kontrolnych i sposób rozpoznania nawrotu choroby w trakcie 5 lat od zakończenia leczenia radykalnego. Średnia liczba wizyt na pacjentkę wynosiła 13, choć zgodnie z wytycznymi holenderskimi powinno to być 9 wizyt przez 5 lat⁴⁸. Podobnie zatem jak w niniejszym badaniu, liczba wizyt kontrolnych była większa niż zalecana.

W niniejszym badaniu oceniano, czy liczba wizyt kontrolnych zależała od stanu zaawansowania choroby, podtypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Istotną statystycznie zależność uzyskano jedynie w ostatniej grupie: pacjentki w wieku

przed- i okołomenopauzalnym miały istotnie więcej wizyt kontrolnych, niż kobiety po menopauzie (stosunek wizyt ponadliczbowych 61% vs 36%). Być może wynika to z tego, iż młodsze kobiety są bardziej świadome swojej choroby, częściej zwracają uwagę na niepokojące objawy i w związku z tym częściej zgłaszają się na wizyty, mają wiele pytań dotyczących leczenia lub badań dodatkowych, bardziej też pilnują terminów wizyt.

Gdyby udało się ograniczyć liczbę wizyt do liczby zalecanej w wytycznych, można by zaoszczędzić czas zarówno pacjentek, jak i personelu medycznego. Lekarze mogliby ten czas spożytkować na leczenie chorych, mieliby też więcej czasu na przyjmowanie pacjentek z podejrzeniem nawrotu choroby, które manifestują niepokojące objawy.

Już od wielu lat w onkologii rozwija się indywidualizacja leczenia, natomiast wytyczne co do badań kontrolnych po leczeniu radykalnym raka piersi pozostają takie same dla wszystkich pacjentek, pomimo różnego ryzyka wznowy w poszczególnych grupach. Witteven i wsp przeanalizowali ponad 37 000 pacjentek z rakiem piersi, leczonych w latach 2003–2006⁴⁹. Zidentyfikowali czynniki ryzyka wznowy dla czterech grup wiekowych: poniżej 50 roku życia (rż), 50–59 rż, 60–69 rż, powyżej 70 rż. Dla grupy najmłodszej, z najwyższym ryzykiem nawrotu, zaproponowano jedną dodatkową wizytę kontrolną w drugim roku, w porównaniu z wytycznymi (łącznie 5 wizyt w roku). Starsze grupy miały odpowiednio 4 wizyty (50–59) lub 3 wizyty (60–69 i >70). Dało to duże oszczędności finansowe oraz czasu personelu medycznego, przy jednoczesnym braku spadku liczby wykrywanych wznów. Potrzebne są dalsze badania, aby określić, które czynniki ryzyka wznowy powinny być brane pod uwagę przy podziale pacjentek na grupy.

Inne badanie oceniało potrzeby kobiet po leczeniu raka piersi odnośnie jakości i liczby wizyt kontrolnych⁵⁰. W badaniu wzięło udział 116 pacjentek, które były kontrolowane zgodnie z wytycznymi holenderskiego towarzystwa onkologicznego. Pacjentki wypełniały ankiety na temat ich potrzeb odnośnie wizyt kontrolnych. Większość pacjentek była zadowolona z przebiegu wizyt kontrolnych (75%). Aż 88% chorych wierzyło, że wczesne wykrycie rozsiewu choroby pozwala na pełne wyleczenie. To świadczy o dużej potrzebie informowania pacjentek o celowości i skuteczności badań kontrolnych oraz o aktualnej wiedzy medycznej na temat wykrywania wznów raka piersi. 81% chciało mieć wykonywane dodatkowe badania obrazowe. 65,9% preferowałoby wizyty kontrolne do końca życia, 58% 2 razy w roku, 86% przeprowadzane przez lekarza specjalistę.

Ciekawe wyniki uzyskano w badaniu, w którym porównano kontrole pacjentek zgodne z wytycznymi z tymi wykonywanymi wyłącznie przy okazji mammografii⁵¹. W obydwu grupach pacjentki w przypadku pojawienia się dolegliwości miały natychmiast kontaktować się telefonicznie ze szpitalem. W badaniu brało udział 211 chorych, czas obserwacji wynosił 16 miesięcy. W obu grupach odsetek telefonów do lekarza specjalisty pomiędzy wizytami był podobny (11,34% i 8,33%), liczba wizyt u lekarza rodzinnego była niewielka (odpowiednio 7 i 4). Poziom zadowolenia pacjentek z wizyt był podobny – 94% i 88% było zadowolone z przebiegu wizyt. W grupie kontrolowanej zgodnie z wytycznymi 11% chciało częstszych wizyt, 25% rzadszych, w drugiej grupie odpowiedzi te wyniosły odpowiednio 16% i 35%. Te ostatnie wyniki dość znacznie różnią się od wyników innych badań – najczęściej pacjentki chcą częściej uczęszczać na wizyty kontrolne, a nie rzadziej. Być może to, że pacjentki miały zapewnione stałe wsparcie telefoniczne sprawiło, że nie czuły potrzeby częstszych wizyt w szpitalu.

Wykonywanie dodatkowych badań obrazowych oraz laboratoryjnych (poza zalecanymi w wytycznych) u bezobjawowych kobiet po leczeniu raka piersi stanowi duży problem w codziennej praktyce onkologicznej. W niniejszym badaniu zaledwie 12% pacjentek z grupy bez nawrotu choroby nie miało wykonanej ultrasonografii jamy brzusznej w ciągu 5 lat obserwacji a 17% badania rentgenowskiego klatki piersiowej. 29% nie miało morfologii, 40% badania biochemicznego krwi, natomiast poziomu CA 15-3 nie oznaczono u 27% pacjentek. To oznacza, że zdecydowana większość pacjentek miała wykonywane nadprogramowe, niezgodne z wytycznymi badania. Badania, które obciążają szpital zarówno finansowo, jak i logistycznie. Badania, które mogą spowodować niepokój chorej, ale także lekarza, gdy wyniki okazują się być nieprawidłowe, choć, zwłaszcza w przypadku podwyższonego poziomu CA 15-3, mogą być fałszywie dodatnie. Bardziej intensywne badania kontrolne są związane z 10-50% wyników fałszywie pozytywnych⁵². Wielokrotnie w codziennej praktyce klinicznej nieprawidłowy wynik usg jamy brzusznej lub rtg klatki piersiowej powoduje konieczność wykonania dodatkowych badań, np. tomografii komputerowej, co wiąże się z ryzykiem niewydolności (lub uszkodzenia) nerek, wstrząsu anafilaktycznego oraz powoduje ekspozycję na szkodliwe promieniowanie jonizujące⁵³.

Po raz pierwszy od intensywnych badań w trakcie wizyt kontrolnych zaczęto odchodzić w 1999 i 2005 roku, po badaniach klinicznych, które wykazały brak wpływu intensywnego follow-up na czas przeżycia całkowitego⁵⁴⁻⁵⁵.

Wiele badań udowodniło, iż intensywne wizyty kontrolne, podczas których wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe, są równie skuteczne, jak kontrole polegające na badaniu fizykalnym i corocznej mammografii w zakresie czasu wykrycia nawrotu, czasu przeżycia całkowitego oraz jakości życia. Analiza Cochrane objęła 5 dużych badań (GIVIO, Grunfeld 1996 i 2006, Gulliford 1997 i Roselli Del Turco 1994) – łącznie 4100 chorych⁵⁶. Nie znaleziono znaczącego zysku dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od nawrotu choroby w grupach kontrolowanych intensywnie, zarówno w całej badanej populacji, jak i dla podgrup z podziałem na wiek, wielkość guza lub stan zajęcia węzłów chłonnych.

W innym badaniu przeanalizowano historie chorób ponad 38 000 pacjentek z rakiem piersi, z 4 różnych prowincji kanadyjskich, pozostających w obserwacji po leczeniu radykalnym⁵⁷. We wszystkich prowincjach większość kobiet (53,8%–85,8%) miała więcej wizyt kontrolnych (u onkologa lub lekarza rodzinnego) niż zalecane w wytycznych. Mniejszą liczbę wizyt od zalecanych miało zaledwie od 6,1% do 29,7%. W dwóch prowincjach kobiety miały robione kontrolne mammografie zbyt rzadko (43,7% do 50,2% chorych). Natomiast odsetek badań dodatkowych (obrazowych i laboratoryjnych) wykonanych niezgodnie z wytycznymi to 20,3% do 53,3%. Badanie densytometryczne kości wykonywało od 28,5% do 38,7% kobiet.

W kolejnym badaniu przeanalizowano 30 000 chorych⁵⁸. Okres obserwacji wynosił 2 lata. W pierwszym roku po leczeniu 58,6% miało wykonane usg jamy brzusznej lub badanie rentgenowskie klatki piersiowej przynajmniej jeden raz, w drugim roku było to 52,7%. W pierwszym roku 30,6% kobiet przynajmniej jeden raz miało wykonane jedno z poniższych badań – tomografia komputerowa, scyntygrafia kości czy PET, w drugim roku 25,7% pacjentek, najczęściej wykonywana była tomografia komputerowa klatki piersiowej lub scyntygrafia kości. Średnia liczba badań dla pacjentki w każdym roku wynosiła 2. Najwięcej badań dodatkowych zlecali onkolodzy kliniczni (38%), następnie lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (23%), chirurdzy (13%) i lekarze SOR (7%). Próbowano zidentyfikować czynniki związane z nadmiernym wykonywaniem badań obrazowych – były to: wyższy stopień zaawansowania choroby, wiek, choroby współistniejące oraz pacjentki, które otrzymywały chemioterapię. Pacjentki, które miały wykonane przynajmniej jedno nadprogramowe badanie obrazowe w trakcie diagnostyki (głównie tomografia komputerowa), w trakcie badań kontrolnych także miały częściej wykonywane te badania. Autorzy pracy zwracają uwagę na to, iż nie wiadomo jaki odsetek badań dodatkowych był wykonany u pacjentek bezobjawowych,

a jaki odsetek kobiet miał jakiejkolwiek dolegliwości, które były wskazaniem do wdrożenia badań. Pomimo to, liczba badań pozostaje wysoka, a ponad połowa kobiet nie miała jasnych wskazań do ich wykonania. Również w niniejszej pracy, jako retrospektywnej, niemożliwe jest we wszystkich przypadkach stwierdzenie, czy dana pacjentka nie miała wskazań do wykonania badania obrazowego.

Badanie przeprowadzone w USA analizowało zgodność wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) z codzienną praktyką kliniczną w zakresie: podawania chemioterapii w nowotworach rozsianych u chorych w stanie ogólnym PS 3 lub 4, podawania czynników wzrostu granulocytów u pacjentów z ryzykiem gorączki neutropenicznej <20%, wykonywania PET, tomografii komputerowej (TK) i scyntygrafii kości w diagnostyce wczesnego raka piersi oraz wykonywaniu badań obrazowych (PET, TK, scyntygrafia kości) i laboratoryjnych (markery nowotworowe) w trakcie kontroli pacjentek z rakiem piersi. Największa niezgodność z wytycznymi występowała w grupie pacjentek w trakcie follow-up – odsetek badań wykonanych niezgodnie z zaleceniami wynosi 67,7% do 74,2%⁵⁹. Obserwacja trwała 2 lata, od wiosny 2013 roku do wiosny 2015 roku. Wykazano tendencję spadkową liczby wykonywanych badań niezgodnych z wytycznymi – z 98 badań wykonanych wiosną 2013 roku do 60 wykonanych wiosną 2015 roku. Również w niniejszej pracy, w grupie pacjentek zdrowych, w każdym kolejnym roku obserwacji pacjentki miały wykonywane mniej badań obrazowych i laboratoryjnych. Liczba badań usg jamy brzusznej zmalała od 171 w pierwszym roku obserwacji do 108 w roku piątym, liczba rtg klatki piersiowej odpowiednio z 144 do 65, morfologii krwi z 129 do 62, badań biochemicznych krwi z 115 do 57, poziomu CA 15-3 z 229 badań w pierwszym roku do 69 w roku piątym. Średnio liczba wszystkich badań spadła przez 5 lat z 788 do 361, czyli o 45%. Mogło to być konsekwencją mniejszej liczby wizyt w kolejnych latach, ale także może wynikać ze wzrastającej świadomości pacjentek na temat wskazań do wykonywania tych badań oraz coraz lepszego przestrzegania wytycznych przez lekarzy.

Poszukując przyczyn nie stosowania się lekarzy do wytycznych oceniono w niniejszej pracy zależność liczby badań dodatkowych od stanu zaawansowania choroby, immunofenotypu raka piersi oraz stanu menopauzalnego pacjentek. Można było przypuszczać, że lekarze częściej kierują na badania dodatkowe pacjentki, u których stwierdza się wyższe ryzyko nawrotu choroby. Kilka z tych zależności było istotnych statystycznie – usg jamy brzusznej było wykonywane częściej w I i III stopniu

zaawansowania, u pacjentek z nadekspresją HER2, rtg klatki piersiowej było zlecane częściej także u pacjentek HER2 dodatnich oraz przed- i okołomenopauzalnych, z kolei badania laboratoryjne – morfologia i badania biochemiczne były częstsze u pacjentek z podtypem luminalnym A lub B, a CA 15-3 był najczęściej oceniany w przypadkach raków potrójnie negatywnych. Jak widać, brak ewidentnej systematyczności w powyższych wynikach, co niestety prawdopodobnie świadczy o przypadkowości zlecanych badań dodatkowych. Rodzi się pytanie, czy powinny powstać nowe zalecenia, oparte o podział raka piersi na podtypy, czy też stopień zaawansowania klinicznego choroby.

W niniejszym badaniu, w trakcie zbierania danych zaobserwowano, iż wiele pacjentek kontroluje się w więcej niż jednej poradni, bądź też po jakimś czasie zmieniają poradnię, np. z chirurgicznej na chemioterapeutyczną. Być może jest to też jedną z przyczyn nieprawidłowej liczby badań dodatkowych, pacjentka jest pod opieką kilku lekarzy, różnych specjalności, których zalecenia niekiedy różnią się między sobą.

Mammografia jest jedynym badaniem obrazowym, które jest zalecane w badaniach kontrolnych u pacjentek po leczeniu radykalnym raka piersi. Według wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich powinna być wykonywana raz w roku. Dodatkowo, PTOK zaleca wykonanie pierwszej kontrolnej mammografii 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym w przypadku leczenia oszczędzającego piersi. Badania potwierdzają, że wczesne wykrycie bezobjawowej wznowy miejscowej w mammografii wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz poprawę jakości życia pacjentek⁶⁰. Wczesne wykrycie drugiego raka piersi pozwala zmniejszyć śmiertelność z powodu tej choroby o 17-28% - jeśli nawrót był wykryty w mammografii a nie w badaniu fizykalnym⁶¹.

Czułość mammografii u kobiet po leczeniu raka piersi jest mniejsza niż u kobiet, które raka nie miały – 65,4% versus 76,5%. Czułość ta jest mniejsza w pierwszych pięciu latach po leczeniu (60,2%), powyżej 5 lat wynosi 70,8%⁶².

Większość wytycznych nie mówi o tym, jak długo prowadzić kontrole mammograficzne. Wraz ze stale rosnącą liczbą kobiet po leczeniu radykalnym raka piersi, stanowi to coraz większy problem logistyczny dla systemów opieki zdrowotnej w wielu krajach. Amerykańskie Stowarzyszenie Raka (American Cancer Society) zaleca zaniechanie wykonywania mammografii w ogólnej populacji, jeśli pacjentka ma przewidywany czas przeżycia krótszy niż 10 lat⁶³. Narodowy Instytut Zdrowia w Wielkiej Brytanii (National Institute for Health and Care Excellence) zaleca

wykonywanie corocznej mammografii przez 5 lat po rozpoznaniu pierwotnego raka piersi i po tym czasie ponowne ustalenie harmonogramu badań (najczęściej co 2 lata)⁶⁴.

Polskie zalecenia towarzystw onkologicznych nie precyzują, jak długo prowadzić kontrole i wykonywać mammografię. Stąd problem logistyczny ośrodków onkologicznych, który będzie wraz z upływem lat narastał – w jaki sposób kontrolować co roku coraz większą liczbę kobiet, gdy równocześnie rośnie liczba nowych zachorowań na nowotwory. Ponadto, ponieważ w Polsce lekarz rodzinny nie może kierować na mammografię i badania tego nie można również wykonać bez skierowania (przy finansowaniu z NFZ), jest ona wykonywana praktycznie w 100% w ośrodkach onkologicznych czy rejonowych poradniach onkologicznych. Co ważne, w Polsce, kobiety po wcześniejszym zdiagnozowaniu raka piersi nie mogą już wykonywać mammografii w ramach Programu Profilaktyki Raka Piersi, choć np. w Wielkiej Brytanii jest to możliwe. Stąd w ośrodkach onkologicznych przyjmowane na wizyty kontrolne i mammografię są kobiety, które chorowały na raka piersi kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt lat wcześniej. W niniejszym badaniu, wśród pacjentek odpowiadających na pytania ankiety, jedna z nich była leczona aż 34 lata wcześniej.

W niniejszym badaniu 53,6% pacjentek miało wykonywaną mammografię (lub rezonans magnetyczny piersi) corocznie. Jest to zaledwie kilka procent więcej niż połowa obserwowanych chorych. 31% miało wykonaną mammografię 4 razy przez 5 lat. Średnia liczba badań na pacjentkę przez 5 lat wyniosła 4,34. W pierwszym roku po leczeniu mammografii nie wykonano u 59 pacjentek (25%). Co ciekawe, tendencja w liczbie wykonywanych mammografii była wzrostowa – w pierwszym roku zostały wykonane 174 (74% kobiet) badania, natomiast w piątym roku 215 (92%). W amerykańskim badaniu obejmującym prawie 4000 kobiet uzyskano przeciwne wyniki – w pierwszym roku 79% badanych miało wykonaną mammografię, w 10 roku po leczeniu było to 63%. Zidentyfikowano podgrupy kobiet, które są mniej chętne do wykonywania badania – < 40 i > 80 roku życia, palaczki papierosów, z licznymi chorobami współistniejącymi, z rakiem piersi w stopniu II zaawansowania oraz te, które nie zostały poddane radioterapii pooperacyjnej⁶⁵.

Wartość prognostyczna CA 15-3 została potwierdzona w niektórych badaniach⁶⁶⁻⁶⁷, a w innych została zanegowana⁶⁸⁻⁶⁹. W metaanalizie obejmującej prawie 13 tysięcy chorych z 36 badań klinicznych podwyższony poziom CA 15-3 łączył się ze znacząco gorszym czasem wolnym od choroby i krótszym czasem przeżycia całkowitego⁷⁰. W innym badaniu oceniano poziom CA 15-3 co 6 miesięcy u pacjentek

po leczeniu radykalnym. Nawrót choroby miało 24% chorych, 36% z nich miało choć raz podwyższony poziom markera. Wśród pacjentek bez nawrotu tylko 3% miało nieprawidłowy poziom CA 15-3, u pacjentek ze wznową miejscową lub regionalną marker był w normie. U 50 % chorych z przerzutami do kości i u wszystkich z przerzutami do wątroby był podwyższony, u pacjentek z rozsiewem do płuc był w normie. Autorzy podali we wnioskach, że jest to marker specyficzny, ale zbyt mało czuły, by wykrywać nawrót choroby szybciej niż inne metody (np. badania obrazowe) i nie powinien być stosowany w badaniach kontrolnych⁷¹. W niniejszym badaniu, u pacjentek ze wznową miejscową lub regionalną, poziom CA 15-3 był prawidłowy u 85% chorych, natomiast u pacjentek z rozsiewem odległym 57,9% miało podwyższony poziom tego markera (75% w rozsiewie do kości, 58,3% do wątroby, 60% do płuc). Żadna pacjentka z rozsiewem raka do OUN nie miała podwyższonego poziomu CA 15-3. W niniejszym badaniu zaledwie 27% kobiet nie miało wykonanego badania CA 15-3, a 72,9% miało wykonane przynajmniej jeden raz przez 5 lat. Średnio jedna pacjentka miała to badanie wykonane 2,99 razy. Liczba wykonywanych badań u pacjentek z grupy zdrowej spadała w każdym roku – od 229 w pierwszym roku obserwacji do 69 badań w roku piątym. Tendencja zniżkowa w liczbie wykonanych badań pokrywa się z tą dotyczącą badań obrazowych. Wiele pacjentek przychodzących na wizyty kontrolne domaga się wykonywania badań poziomu markera. Praktyka własna autorki wskazuje jednak, że przekazanie pacjentce informacji na temat obowiązujących zaleceń, czułości i swoistości oznaczeń CA 15-3 powoduje, że chore często akceptują badania kontrolne bez oznaczania poziomu CA 15-3 i innych markerów. Duży wpływ na wiedzę kobiet ma także ich otoczenie oraz internetowe fora i portale, w których często pojawiają się poglądy niemające nic wspólnego z wiedzą naukową. Gdyby pacjentki były lepiej poinformowane przez lekarzy o dokładnych zasadach przeprowadzania badań kontrolnych, można by uniknąć niepotrzebnych badań dodatkowych (laboratoryjnych i obrazowych). W ankietach, które wypełniały pacjentki w niniejszym badaniu, aż 81% wyrażało chęć większej liczby badań, a poziom CA 15-3 był drugim najczęściej wymienianym badaniem (po ultrasonografii jamy brzusznej). Wśród pacjentek z rozsiewem w niniejszej pracy, u 8% chorych rozpoznano nawrót choroby, gdyż miały podwyższony poziom CA 15-3 (wykonany pomimo braku wskazań), 5% nie miało nigdy wykonanego tego badania. W pozostałej grupie – aż 56% w momencie rozpoznania nawrotu miało poziom markera CA 15-3 w normie.

KOSZTY BADAŃ

W ostatnich latach coraz większy nacisk w ochronie zdrowia kładzie się na jej aspekt ekonomiczny, zarówno w zakresie zależności koszty-efektywność, jak i minimalizacji i optymalizacji kosztów.

W holenderskim badaniu przeprowadzono analizę kosztów badań kontrolnych w zależności od modeli przeprowadzania wizyt⁷². Analizowano badania przeprowadzone między 1985 a 2011 rokiem. W jednym z badań porównano wizyty przeprowadzane co 6 miesięcy z tymi co 3 miesiące, bez i z przeprowadzaniem badań dodatkowych. Oba rodzaje wizyt były tak samo skuteczne w zakresie wykrycia nawrotu choroby, natomiast w przypadku rzadszych wizyt oszczędności wyniosły 30%. Wizyty z badaniami dodatkowymi porównywano z tymi prowadzonymi według wytycznych. Różnica w kosztach wynosiła od 52 do 70%. Wizyty przeprowadzane przez lekarza rodzinnego dawały do 65% oszczędności, w porównaniu z wizytami szpitalnymi.

Intensywne badania kontrolne u pacjentek z rakiem piersi w USA kosztują od 260 do 630 milionów dolarów rocznie więcej niż kontrole oparte o wytyczne towarzystw naukowych⁷³.

W międzynarodowej metaanalizie, obejmującej między innymi aspekty ekonomiczne badań kontrolnych w raku piersi, analizowano różnicę pomiędzy intensywnymi wizytami kontrolnymi i tymi przeprowadzanymi zgodnie z wytycznymi³⁰. W analizie brano pod uwagę wyniki 4 badań. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii najbardziej kosztowo efektywną strategią było wykonywanie jedynie mammografii raz w roku. W badaniu holenderskim jako najmniej obciążający ekonomicznie model uznano wizyty telefoniczne z pielęgniarką onkologiczną (versus wizyty w szpitalu). W kolejnym badaniu intensywne badania kontrolne z licznymi badaniami laboratoryjnymi i obrazowymi kosztowały 3 razy więcej niż standardowy follow-up – bez wpływu na wcześniejsze wykrycie wznowy choroby. W badaniu fińskim najbardziej kosztowny rodzaj wizyt kontrolnych był 2 razy droższy od najtańszego, bez istotnych statystycznie różnic w zakresie wykrycia wznowy raka piersi.

W niniejszej pracy koszty wszystkich badań, wykonanych poza wytycznymi u pacjentek bez nawrotu choroby wyniosły łącznie 110 106 zł. Zatem na jedną pacjentkę przez 5 lat jest to średnio 472 zł. Nie jest to być może bardzo wysoka kwota, ale należy pamiętać, że część chorych nie miała wykonywanych żadnych badań dodatkowych, zatem u pozostałych pacjentek koszt na osobę był wyższy. Na pewno wykonywanie

mniej liczby badań dodatkowych to więcej środków finansowych, które można przesunąć np. na diagnostykę, profilaktykę czy leczenie. To także więcej czasu dla personelu medycznego na leczenie chorych.

PACJENTKI Z NAWROTEM CHOROBY

W niniejszym badaniu, spośród całej grupy badanej 19,93% pacjentek miało wznowę lokoregionalną (20 chorych) lub rozsiew odległy choroby (38 chorych), 60% z nich zmarło w trakcie 5 – letniej obserwacji.

Wczesne wykrycie bezobjawowej wznowy miejscowej wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i poprawia wyniki leczenia. W metaanalizie obejmującej ponad 5 000 pacjentek prześladowano sposób rozpoznania wznów lokoregionalnych. Bezobjawowe i zdiagnozowane w trakcie wizyt kontrolnych było 40% nawrotów, ale aż 60% było rozpoznawane jako objawowe, a objawy pojawiały się pomiędzy wizytami⁷⁴. W niniejszej pracy, wśród pacjentek, które miały wznowę miejscową lub regionalną 40% zostało rozpoznane, gdy zgłosiły się one z objawami, natomiast 60% rozpoznano w badaniu obrazowym, żadna wznowa nie została rozpoznana z powodu podwyższonego poziomu CA 15-3. Jest to jednak zbyt mała grupa (20 chorych), by wyciągnąć dalsze wnioski.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych przed rokiem 2000 zaledwie 15% wznów miejscowych było wykrywanych przez mammografię, 46% w badaniu przedmiotowym. Po 2000 roku odsetek wykrywanych wznów miejscowych zmienił się na korzyść mammografii – 40%, w badaniu przedmiotowym 15%. Liczba wznów wykrytych przez pacjentkę pozostaje stabilna – 30-40%. Większa skuteczność mammografii wynika z używania coraz bardziej nowoczesnego sprzętu oraz coraz lepszej wiedzy techników i lekarzy w zakresie przeprowadzania i opisywania badania. Autorzy metaanalizy zadają pytanie o celowość badań kontrolnych opartych na badaniu przedmiotowym, skoro przeważająca większość nawrotów miejscowych jest diagnozowana w mammografii lub przez pacjentki w samobadaniu piersi. Podkreślają jednak, iż kontrole służą także do monitorowania skutków ubocznych leczenia oraz objęcia pacjentek opieką psychologiczną i socjalną⁷⁵.

W niniejszym badaniu, wśród pacjentek z rozsiewem odległym 13% miało rozpoznany rozsiew, gdyż poziom CA 15-3 (wykonany pomimo braku objawów) był podwyższony. Po rozpoznaniu rozsiewu, poziom markera okazał się podwyższony

u 57,89% pacjentek. Wśród chorych z przerzutami do kości podwyższony poziom CA 15-3 wystąpił u 75%, z przerzutami do wątroby u 58%, z przerzutami do płuc u 60%. Co ciekawe, u żadnej z pacjentek z rozsiewem raka do ośrodkowego układu nerwowego poziom markera nie był podwyższony (ale było to zaledwie 5 chorych). Podobne wyniki – również najwyższy wzrost markera w przypadku przerzutów do kości – uzyskano w badaniu obejmującym 136 pacjentek. W grupie z przerzutami do kości podwyższony poziom markera wystąpił u 66% badanych, z przerzutami do wątroby u 52%, z przerzutami do płuc u 53%⁷⁶.

Również w innym badaniu najwyższy poziom CA 15-3 był obserwowany u chorych z rozsiewem choroby do kości⁷⁷.

Z kolei w kanadyjskim badaniu nie znaleziono związku miejsca rozsiewu choroby z poziomem CA 15-3⁷⁸.

Powyższe dane potwierdzają, iż marker CA 15-3 jest mało czuły i nie powinien być stosowany jako regularne badanie w trakcie wizyt kontrolnych u bezobjawowych pacjentek.

Spśród pacjentek z rozsiewem odległym choroby w niniejszym badaniu (38 chorych) – 55,2% miało objawy podmiotowe sugerujące nawrót choroby, a u 31,5% rozpoznano rozsiew w badaniach obrazowych wykonanych pomimo braku dolegliwości. Jest to zgodne z danymi z wielu badań klinicznych, w których pacjentki najczęściej same podejrzewają nawrót choroby i zgłaszają się do lekarza z podejrzanymi objawami. Ponownie, jest to potwierdzenie, iż wykonywanie badań obrazowych i laboratoryjnych u pacjentów bezobjawowych nie wpływa statystycznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

W niniejszym badaniu przerzuty do kości występowały najczęściej w grupie chorych z rakiem piersi z ekspresją receptorów steroidowych – 42,85%, w grupie z rakiem piersi HER2–dodatnim było to 20%, w potrójnie negatywnym 10%. Z kolei przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego nie wystąpiły u pacjentek z rakiem z ekspresją receptorów hormonalnych, natomiast w grupie raka HER2-dodatniego i potrójnie negatywnego miało je odpowiednio 10 i 20% kobiet. Dane te odpowiadają danym z literatury światowej⁷⁹⁻⁸⁰.

W obserwowanej grupie pacjentek z nawrotem choroby najkrótszy czas przeżycia wolny od choroby – ang. disease free survival (DFS) miały pacjentki z rakiem potrójnie negatywnym (20 miesięcy), najdłuższy z rakiem z ekspresją receptorów steroidowych (29 miesięcy), co również odpowiada danym z literatury światowej⁷⁹.

Jak kilkakrotnie podkreślono powyżej, wczesne wykrycie rozsiewu odległego raka piersi nie przekłada się na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Jednak wiele badań, z których to wynioskowano, było przeprowadzonych kilkanaście lat temu. Od tego czasu zmienił się sposób patrzenia na raka piersi. Nie jest to już jedna choroba, a kilka różnych podtypów. Dzielimy raka piersi ze względu na stopień zaawansowania, immunofenotypy, rodzaj leczenia. Obecnie wiele kobiet z rozsiewem odległym (również do narządów miękkich) żyje kilka lub kilkanaście lat, często normalnie funkcjonując w życiu prywatnym i zawodowym. Dlatego istnieje potrzeba szeroko zakrojonych badań klinicznych weryfikujących, czy nie należy uaktualnić wytycznych dotyczących badań kontrolnych po leczeniu radykalnym.

Poprawa, jaka nastąpiła w wynikach leczenia przerzutowego raka piersi, skłania do zastanowienia się nad nowym modelem badań kontrolnych. Pierwszym z badań, które rolę w kontrolowaniu kobiet po leczeniu radykalnym raka piersi należałoby jednoznacznie określić, jest FDG-PET. Metaanaliza przeprowadzona już w 2005 roku wykazała, że badanie FDG-PET jest bardziej czułe w wykrywaniu nawrotu raka piersi niż standardowe badania obrazowe, takie jak ultrasonografia, badanie rentgenowskie, scyntygrafia kości czy tomografia komputerowa. Metaanaliza ta potwierdziła hipotezę, iż nieprawidłowości metabolizmu w komórkach nowotworowych pojawiają się szybciej niż zmiany morfologiczne, a właśnie na tym bazuje badanie PET⁸¹.

We francuskim badaniu oceniano wartość badania FDG-PET w wykrywaniu nawrotu raka piersi. Badanie wykonano u 228 bezobjawowych pacjentek z podwyższonym poziomem CA 15-3 lub CEA, u 175 z nich badanie wykryło rozsiew lub nawrót miejscowy raka piersi⁸². Czułość badania w wykryciu nawrotu wynosiła 93,6%, swoistość 85,4%. U 12 pacjentek PET nie pokazał nawrotu choroby (badanie fałszywie negatywne). Średni poziom CA 15-3 w badaniu był zdecydowanie wyższy w grupie z badaniem PET prawdziwie pozytywnym niż prawdziwie lub fałszywie negatywnym. Poziom CA 15-3 był zwłaszcza wysoki w przypadku licznych przerzutów odległych, do narządów miękkich, głównie wątroby. Autorzy podkreślają, iż ograniczeniem ich badania była jego retrospektywność.

Być może badanie FDG-PET będzie w przyszłości stosowane w badaniach kontrolnych w raku piersi. Obecnie jednak istnieją dla niego poważne ograniczenia – jest to badanie wysoce kosztowne, z ograniczoną dostępnością (aparaty głównie w dużych ośrodkach onkologicznych, niewielu specjalistów medycyny nuklearnej). Na dzień dzisiejszy badanie FDG-PET nie jest zalecane u chorych pozostających w kontroli.

Kolejnym badaniem, które być może zmieni przebieg follow-up w raku piersi, jest badanie krążących komórek nowotworowych – ang. circulating tumor cells (CTC), uzyskiwanych z krwi pacjenta drogą płynnej biopsji. Krążące komórki nowotworowe to komórki, które oddzieliły się od guza i krążą we krwi obwodowej. Są wykrywalne u 65% pacjentek z przerzutowym rakiem piersi i u 20-25% chorych z wczesnym rakiem piersi. Ich obecność jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego, zarówno dla noworozpoznanych pacjentów, jak i tych z rozsianą chorobą nowotworową⁸³.

Holenderscy badacze przeprowadzili prospektywne badanie oceniające, czy obecność CTC przed leczeniem i w trakcie czasu obserwacji po leczeniu radykalnym jest związana z czasem wolnym od nawrotu oraz czasem przeżycia całkowitego⁸⁴. Wyizolowali CTC z krwi obwodowej 403 pacjentek z rakiem piersi w stopniach zaawansowania I-III przed i po leczeniu operacyjnym, po leczeniu adiuwantowym, a następnie rok, 2 i 3 lata po zabiegu operacyjnym. Obecność CTC w próbkach krwi przed operacją oraz rok i 2 lata po niej miała wpływ na krótszy czas przeżycia wolnego od nawrotu oraz czas przeżycia całkowitego.

Inne badanie III fazy, SUCCESS A, także oceniało zależność czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od choroby od obecności CTC⁸⁵. Badano obecność CTC przed leczeniem i 2 lata po chemioterapii adiuwantowej u 1087 pacjentek. Po chemioterapii u 18,2% chorych wykryto CTC i było to związane z prawie czterokrotnie zwiększonym ryzykiem zgonu i dwukrotnie wyższym ryzykiem wznowy choroby. Spośród 206 pacjentek ze znanym statusem CTC po 5 latach obserwacji – u 7,8 % wykryto krążące komórki nowotworowe, co było związane z sześciokrotnym wzrostem ryzyka nawrotu.

Niestety, nadal nie ustalono klinicznej przydatności CTC. Brak badań oceniających, czy CTC mogą być użyte do nadzoru nad pacjentami po leczeniu radykalnym, czy można na podstawie obecności lub braku CTC wyodrębnić grupy chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu.

Następnym wartym pogłębionych badań czynnikiem jest badanie krążącego nowotworowego DNA – ang. circulating tumor DNA (ctDNA), również uzyskiwanego za pomocą biopsji płynnej. Analizy ctDNA dokonuje się za pomocą wysokoczułych testów opartych na reakcji łańcuchowej polimerazy – ang. Polymerase Chain Reaction (PCR) i sekwencjonowaniu następnej generacji. Materiał do badania uzyskuje się z krwi żyłnej obwodowej, jest to zatem metoda mało inwazyjna. Biopsja płynna pozwala na

analizę profilu genomowego nowotworu, także w przypadku, gdy niemożliwe jest wykonanie badania histopatologicznego z tkanki nowotworowej. Jej ograniczeniem jest to, że ctDNA może być nie wykrywany we wczesnych stadiach rozwoju nowotworu⁸⁶.

Dotychczas przeprowadzono kilkadziesiąt badań klinicznych oceniających przydatność ctDNA w raku piersi. Były to badania u pacjentek w leczeniu okołoperacyjnym, oceniające odsetek pCR oraz odpowiedzi na leczenie u chorych z obecnością krążącego nowotworowego DNA, a także badania chorych z rozsianym rakiem piersi oceniające np. DFS i OS. Nadal brakuje jednak badań oceniających ctDNA jako czynnik prognostyczny⁸⁷.

Być może powyższe metody, czyli oznaczanie CTC i ctDNA metodą płynnej biopsji, w przyszłości posłużą do monitorowania chorych po leczeniu radykalnym. Potrzebne są jednak prospektywne badania na dużych grupach chorych oraz jednolite procedury wykonywania tych badań, aby można było myśleć o wprowadzeniu ich do codziennej praktyki.

ANKIETY

Anonimowe ankiety zostały wypełnione przez 188 pacjentek, które zgłosiły się na badanie kontrolne do poradni chemioterapii WCO w okresie 01.06.2019–01.10.2019. Odpowiadały w nich na pytania odnośnie ich wiedzy oraz preferencji dotyczących prowadzenia kontroli po zakończeniu leczenia raka piersi. Średni wiek tych chorych wynosił 61 lat, średni wiek zachorowania 54,8 lat. Najkrótszy czas od zakończenia leczenia wynosił 2 lata, a najdłuższy aż 34 lata, co potwierdza teorię, że są kobiety, które są kontrolowane przez wiele lat i to, że będzie ich coraz więcej, wraz ze zwiększającą się liczbą ozdowieńców.

Zdecydowana większość (83,42%) pytanych odpowiedziała, że po zakończeniu leczenia zostały poinformowane o zasadach badań kontrolnych oraz o tym, jakie badania będą miały wykonywane. Także większość pytanych (78,72%) odpowiedziała, że były poinformowane o zaleceniach dotyczących utrzymywania prawidłowej masy ciała, aktywności fizycznej, jako czynników zmniejszających ryzyko wznowy choroby.

Aż 73,08% ankietowanych nie wiedziało, iż wykonywanie badania poziomu CA 15-3 we krwi nie jest zalecane przez towarzystwa onkologiczne w ramach kontroli po leczeniu. Być może stąd wynika duża presja pacjentek na wykonywanie tego badania i zdziwienie, dlaczego jeden lekarz badanie powtarza na każdej wizycie, a inny „nie chce” go zlecić. Niestety, w dzisiejszych czasach, w dobie powszechnego dostępu do internetu,

można w nim znaleźć wiele informacji, które nie mają wiele wspólnego z aktualną wiedzą medyczną czy zaleceniami naukowymi. Na wielu stronach dla pacjentek z rakiem piersi można przeczytać, że powinno się badać poziom CA 15-3 zarówno w trakcie leczenia, jak i w trakcie kontroli. Również lekarze, nawet onkolodzy, nie są tu bez winy i zlecają to badanie pomimo braku wskazań.

W niniejszym badaniu 81,42% kobiet, które wypełniły ankietę, wolałoby mieć wykonywane więcej badań, niż zalecana mammografia raz w roku, pomimo tego, że podobny procent (83,42%) odpowiedziało, że zostały poinformowane o zasadach przeprowadzania badań kontrolnych. Tylko 18,58% uznało, że nie czułoby się bezpieczniej, gdyby miało wykonywane więcej badań. Pacjentki wymieniały ultrasonografię jamy brzusznej, badanie rentgenowskie klatki piersiowej, badanie PET, scyntyografię kości, poziom CA 15-3, tomografię komputerową głowy i inne badania, jako te, które chciałyby mieć wykonywane, pomimo braku dolegliwości i wskazań do nich.

W austriackim badaniu uczestniczyło 299 pacjentek z rakiem piersi⁸⁸. Kobiety wypełniały ankietę na temat poziomu stresu związanego z wizytami kontrolnymi oraz na temat ważności poszczególnych badań obrazowych i laboratoryjnych. Zdecydowana większość – 87% pytanych uważało, że ilość wizyt kontrolnych jest odpowiednia. Zaledwie 4% chciałoby częstszych kontroli, 6% rzadszych, natomiast 1% – kontroli tylko wtedy, gdy będą miały niepokojące dolegliwości. Mammografię jako najważniejsze badanie kontrolne wskazało 71% pytanych, 63% ultrasonografię piersi, 60% badanie fizykalne. Bardziej intensywne badania nie były dla ankietowanych bardzo ważne – 32% uznało za takie ultrasonografię jamy brzusznej, badanie rentgenowskie klatki piersiowej – 37%, inne badania obrazowe – 34%, poziom CA 15-3 – 42%. Zdecydowanie niższy procent pytanych w prezentowanym opracowaniu chciałby mieć wykonywane dodatkowe badania w porównaniu z niniejszym badaniem. Ponadto, 24% kobiet twierdziło, że są średnio lub bardzo zdenerwowane przed wizytą kontrolną, 61% - mało lub wcale nie zdenerwowane. Stres ten był związany z długim czasem oczekiwania na wizytę, brakiem odpowiednich informacji, złą komunikacją z personelem medycznym, czy brakiem wsparcia psychologicznego. Pacjentki były pytane o to, jakie tematy chciałyby poruszać na wizytach kontrolnych – 37% chciałoby uzyskać informacje na temat etiologii raka piersi, 54% informacje, jak poprawić funkcje odpornościowe swojego organizmu, 30% informacje na temat odżywiania, 30% na temat rehabilitacji, 17% pragnęło większego wsparcia psychologicznego.

Inne badanie również oceniało odpowiedzi pacjentek na ankiety. W badaniu wzięło udział 801 chorych. Ponad 95% potwierdziło konieczność kontroli po zakończonym leczeniu, 32,9% pacjentek niezrzeszonych w organizacjach pacjenckich i 47,8% zrzeszonych chciałoby mieć wykonywane więcej badań, zarówno laboratoryjnych jak i obrazowych. Ponad 80% tłumaczyło to zwiększeniem poczucia ich bezpieczeństwa. Aż 95% pytanych wierzyło, że wcześniejsze wykrycie nawrotu choroby ma wpływ na poprawę przeżycia całkowitego⁸⁹.

W kolejnym pytaniu niniejszej ankiety pacjentki odpowiadały na pytanie, czy wolałyby mieć kontrole prowadzone w ośrodku je leczącym czy w poradni podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), przez dobrze przeszkolonego lekarza rodzinnego. Aż 94,57% wybrało ośrodek onkologiczny, zaledwie 5,43% zaakceptowałoby kontrole w POZ. Jest to zapewne związane ze specyfiką polskiej służby zdrowia, gdzie bardzo rzadko lekarz rodzinny jest włączony w proces leczenia specjalistycznego pacjenta, a także ma dość ograniczony zakres badań, które może zlecić. Największym ograniczeniem jest brak możliwości skierowania pacjentki na mammografię. W wielu krajach lekarz podstawowej opieki zdrowotnej ma dużo większe uprawnienia niż w Polsce. Przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność prowadzenia kontroli pacjentów po leczeniu onkologicznym przez lekarza rodzinnego. Kanadyjskie wieloośrodkowe badanie obejmowało 968 pacjentek z rakiem piersi, które ukończyły leczenie radykalne i były między 9 a 15 miesiącem po rozpoznaniu⁹⁰. Kobiety były losowo przydzielane do grupy kontrolowanej w ośrodku onkologicznym lub w poradni lekarza rodzinnego. W grupie kontrolowanej przez lekarza rodzinnego było 11,2% wznów oraz 6% zgonów. W grupie kontrolowanej w ośrodku leczącym odsetek wznów wynosił 13,2%, natomiast zgonów 6,2%. Nie było statystycznie znaczącej różnicy między grupami w zakresie jakości życia ocenianej w ankietach. Lekarze rodzinni otrzymywali szczegółowe wytyczne na temat prowadzenia kontroli. Wnioskując – kontrole prowadzone przez lekarzy rodzinnych nie były gorsze w zakresie wykrywania nawrotów choroby czy jakości życia ozdrowieńców.

W innym badaniu, amerykańsko-kanadyjskim, wzięło udział 921 kobiet⁹¹. Brały one udział w telefonicznych ankietach przeprowadzanych 6, 18 i 36 miesięcy po rozpoznaniu raka piersi. Kontrolowane przez onkologa było 88,4%, przez chirurga 34,7%, natomiast przez lekarza rodzinnego 21,9%. W tej ostatniej grupie (145 kobiet) – 73,4% było bardzo usatysfakcjonowane przebiegiem kontroli. Podkreślały one, że lekarz poświęcał im dużo czasu w czasie wizyty, odpowiadał na wiele pytań w sposób zrozumiały, uważnie ich słuchał i okazywał im szacunek. Kobiety, które mogły zadawać

lekarzowi pytania były sześć razy bardziej zadowolone z przebiegu wizyt, niż te, które takiej możliwości nie miały. Autorzy we wnioskach podkreślają, że lekarz rodzinny może pełnić ważną rolę w procesie kontroli onkologicznych, oraz że satysfakcja pacjentek jest bardzo ważnym czynnikiem.

Opieka nad pacjentami po leczeniu radykalnym nowotworów stanowi istotną część pracy poradni szpitalnych. Stale rośnie liczba ozdrowieńców, nowotwór staje się chorobą przewlekłą, a nie śmiertelną. Dlatego konieczne jest znalezienie alternatywnych modeli kontroli onkologicznych. Mogą to być kontrole prowadzone przez lekarza rodzinnego, pielęgniarkę onkologiczną, wizyty telefoniczne lub w formie wideokonferencji.

Metaanaliza 19 badań ukazujących punkt widzenia lekarzy oraz pacjentów, w tym 10 obejmujących raka piersi pokazała, że pacjenci oczekują od wizyt kontrolnych przede wszystkim zmniejszenia strachu przed nawrotem choroby (który jest największy zaraz po zakończeniu leczenia) oraz wsparcia psychologicznego i socjalnego⁹². Ważna jest dla nich ciągłość opieki (ten sam lekarz lub pielęgniarka) oraz odpowiedni czas poświęcony na wizytę, obydwie kwestie często są trudne do zapewnienia w ośrodkach onkologicznych. Kontrole zmniejszają niepokój, ale tylko okresowo – przed kolejną wizytą strach ponownie narasta. Wiedza specjalistów i szybki dostęp do badań są największą zaletą prowadzenia kontroli w specjalistycznych ośrodkach. Pacjenci boją się, że prowadzenie kontroli przez lekarza rodzinnego utrudni im powrót do onkologa w przypadku nawrotu choroby. Zarówno pacjenci, jak i onkolodzy uważają, że lekarze rodzinni mają zbyt małą wiedzę na temat nowotworów, by prowadzić kontrole i wykryć wznowę. Z kolei sami lekarze rodzinni uważają, że są w stanie nadrobić te braki przez dobrą komunikację z onkologiem, która jednak nie zawsze istnieje. Bardzo ważne jest, aby specjalista zawsze po zakończeniu leczenia przekazał pisemną informację na jego temat do lekarza rodzinnego i by ci ostatni mieli stały dostęp do szkoleń, zlecenia badań dodatkowych oraz kontaktu ze specjalistą w przypadku podejrzenia wznowy. Pacjenci uważają, że lekarze rodzinni są zbyt zajęci, niezainteresowani zajmowaniem się nowotworami, czasem relacja pacjent – lekarz rodzinny jest zaburzona przez problemy w trakcie diagnostyki choroby. Pielęgniarki onkologiczne potrafią dać odpowiednie wsparcie psychologiczne, mają więcej czasu na rozmowę niż lekarze, często lepiej potrafią wytłumaczyć medyczną terminologię, pacjenci (zwłaszcza kobiety) chętniej zadają pytania im niż lekarzom. Niestety, nie zawsze lekarze ufają w wiedzę pielęgniarek i boją się oddawać im pacjentów. Pielęgniarki ankietowane w powyższym badaniu

mówiły, że ich praca jest ciężka i potrzebują wsparcia od lekarzy oraz regularnych szkoleń, ale jest też bardzo satysfakcjonująca. Dzięki prowadzeniu kontroli przez pielęgniarki lekarze mają więcej czasu na leczenie chorych, a pacjenci mają szybszy dostęp do opieki zdrowotnej.

W wielu badaniach kontrole przeprowadzane przez specjalistę versus lekarza rodzinnego, przez pielęgniarkę versus lekarza, telefoniczne versus w poradni/szpitalu – wszystkie wykazały podobną skuteczność w zakresie wykrywania wznowy miejscowej, czasu przeżycia całkowitego, satysfakcji pacjentki czy jakości życia^{90; 93-95}.

Problem prowadzenia kontroli onkologicznych przez onkologów lub lekarzy rodzinnych został także poruszony w polskim piśmiennictwie⁹⁶. W Polsce brakuje skoordynowanej opieki nad ozdrowieńcami onkologicznymi. Pacjenci w trakcie leczenia często tracą kontakt ze swoim lekarzem rodzinnym, onkolog staje się ich lekarzem prowadzącym także inne choroby przewlekłe. Po zakończeniu leczenia pacjent boi się opuścić onkologa i powrócić do POZ. Lekarze rodzinni w Polsce mają stosunkowo mały kontakt z onkologią – czy to na studiach, czy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego, czy wreszcie w trakcie swojej praktyki specjalistycznej. Stąd wynika zarówno strach pacjentów, jak i niechęć lekarzy POZ do prowadzenia kontroli pacjentów onkologicznych. Lekarze rodzinni w Polsce nie mają możliwości kierowania na badania wysokospecjalistyczne, w tym mammografię, usg piersi czy tomografię komputerową. Dlatego niemożliwe jest obecnie prowadzenie przez nich kontroli pacjentek po leczeniu raka piersi. Wystarczyłoby jednak wprowadzić odpowiednie zmiany organizacyjne, aby mogli to robić i z powodzeniem prowadzić pacjentów po leczeniu radykalnym np. raka piersi czy raka jelita grubego.

W kolejnym pytaniu ankiety pacjentki pobierające tamoksyfen odpowiadały na pytanie, czy były poinformowane przed rozpoczęciem hormonoterapii o konieczności regularnych kontroli ginekologicznych, 96,88% odpowiedziało twierdząco. Świadomość ryzyka rozwinięcia się raka endometrium, jako działania ubocznego tamoksyfenu, jest wśród lekarzy i pacjentek bardzo wysoka. Pacjentki są uczulane, by zwracać uwagę na każde nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych (które jest najczęstszym objawem raka endometrium) i natychmiast zgłaszać się na badanie ginekologiczne, gdy takie krwawienie wystąpi. Tamoksyfen zwiększa ryzyko rozwinięcia się raka endometrium o 1,3–7,5 razy wg różnych badań, średnio dwa razy. Ultrasonografia przezpochwowa jest badaniem z wyboru w diagnozowaniu zmian w macicy⁹⁷.

Pacjentki otrzymujące w ramach hormonoterapii uzupełniającej inhibitory aromatazy (IA) odpowiadały w ankiecie na 2 dodatkowe pytania:

- czy miała Pani kiedykolwiek badanie densytometrii kości – 82,26% odpowiedziało twierdząco,
- czy wie Pani o konieczności wykonywania regularnie densytometrii kości oraz pobierania witaminy D3 i wapnia – 77,78% odpowiedziało twierdząco.

Powyższe odpowiedzi świadczą o dużej świadomości pytanym, aczkolwiek stoją w opozycji z wynikami niniejszego badania, gdzie w grupie pacjentek bez nawrotu, pobierającej inhibitory aromatazy zaledwie 43,29% miało wykonaną densytometrię co najmniej raz w ciągu 5 lat obserwacji. Być może wynika to z problemu z dostępnością do tego badania w Polsce. Aby wykonać densytometrię kości z refundacją NFZ potrzebne jest skierowanie. Skierowanie może wystawić lekarz specjalista z poradni chorób metabolicznych, poradni leczenia osteoporozy, ortopeda, reumatolog, endokrynolog lub geriatra. Najczęściej jednak pacjent na wizytę u jednego z wyżej wymienionych specjalistów musi czekać kilka-kilkanaście miesięcy. Istnieje rządowy Program Koordynacji Profilaktyki Złamań Osteoporotycznych, jednak nie został on wdrożony we wszystkich województwach i dostęp do niego jest ograniczony⁹⁸. Pozostaje zatem wykonanie osteodensytometrii z finansowaniem własnym, co również ogranicza powszechny dostęp do niej. Nie zawsze też onkolodzy informują o konieczności wykonywania tego badania. To skutkuje tym, iż niektóre chore po raz pierwszy wykonują je po kilku latach leczenia hormonalnego, gdy mają już zaawansowaną osteoporozę. Ryzyko ubytku masy kostnej przy pobieraniu inhibitorów aromatazy wynosi 1-2% rocznie, nawet do 5% w trakcie leczenia anastrozolem⁹⁹. Ubytek ten prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań – kobiety po menopauzie pobierające IA mają 30% większe ryzyko złamania kości niż zdrowe kobiety w tym wieku¹⁰⁰. Hiszpańskie badanie obejmowało pacjentki z rakiem piersi po leczeniu chirurgicznym, które zostały przekazane do Oddziału Leczenia Osteoporozy na początku hormonoterapii inhibitorem aromatazy i pozostawały pod opieką tego oddziału przez 5 lat. Miały one wykonaną densytometrię kości na początku leczenia oraz następnie raz w roku. W zależności od ryzyka złamań otrzymywały bisfosfoniany, wapń i witaminę D3. Dzięki temu, że już na początku leczenia można było zidentyfikować pacjentki z wysokim ryzykiem złamań kostnych, zostały wdrożone odpowiednie środki zapobiegające lub zmniejszające to ryzyko¹⁰¹.

W Wielkiej Brytanii przeprowadzono badanie na temat postępowania lekarzy z pacjentkami po leczeniu raka piersi z utratą masy kostnej spowodowaną leczeniem¹⁰². Spośród 354 lekarzy, 80% miało łatwy dostęp do wykonania densytometrii kości, ale 32% nie zleciło tego badania żadnej pacjentce w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, a 73% wykonało swoim pacjentkom to badanie mniej niż 5 razy. Aż 76% lekarzy przyznało, iż nie kontroluje systematycznie swoich pacjentek przyjmujących inhibitory aromatazy w zakresie utraty masy kostnej.

Wiele problemów kobiet, które zostały wyleczone z raka piersi, nie jest rozwiązanych, wiele problemów nie jest poruszanych przez lekarzy w trakcie wizyt. Dostęp do wizyt „na żądanie”, czyli wtedy, gdy pacjentka odczuwa niepokojące dolegliwości, może być w wielu ośrodkach utrudniony. Być może sytuację poprawi wprowadzona niedawno teleporada, szczególnie jeśli będzie możliwe udzielanie porad przez wykwalifikowane pielęgniarki onkologiczne, które prowadziłyby wstępną kwalifikację pacjentek do pilnych wizyt. Pielęgniarki mogłyby także przeprowadzać częściowo wizyty poradniane, po odbyciu odpowiednich szkoleń. Należałoby się zastanowić, czy część badań kontrolnych mogłaby się odbywać w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej. To na pewno wymagałoby usprawnienia komunikacji między onkologami a lekarzami POZ. Warto byłoby skopiować istniejącą w wielu krajach tradycję wysyłania po zakończeniu leczenia listu do lekarza rodzinnego, informującego o przebytych leczeniu i dalszych koniecznych kontrolach. Dla pacjentów ważna jest ciągłość kontroli, czyli ten sam lekarz, ta sama poradnia. Optymalnie, kontrole powinien przeprowadzać lekarz, który wcześniej pacjenta leczył. Ten warunek w dużych ośrodkach onkologicznych jest często trudny do spełnienia, dlatego tak ważna jest rola lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w opiece nad ozdrowieńcem. Należy także edukować pacjentki w zakresie samobadania piersi, zwracania uwagi na niepokojące objawy, zgłaszania się na planowane wizyty kontrolne, a także regularnego stosowania leków, zwłaszcza hormonoterapii.

Inną kwestią wartą poruszenia, dotyczącą kontrolowania chorych po leczeniu raka piersi, jest fakt, iż obecne zalecenia powstały w czasach, gdy nie było obecnego podziału raka piersi na podtypy immunohistochemiczne (luminalny A, luminalny B, HER2 dodatni, potrójnie negatywny). Wiemy, że każdy z tych podtypów powoduje rozsiew choroby w innym czasie oraz do innych organów. Być może należałoby w związku z tym podzielić zalecenia w zależności od rozpoznanego podtypu nowotworu¹⁰³.

Również leczenie raka piersi w czasach, gdy odbywało się większość powyżej przedstawionych badań, było na innym poziomie, w ostatnich latach nastąpił istotny postęp w tym zakresie. Znacznie wydłużył się czas życia chorych z rozsiewem choroby. Dlatego konieczne są szeroko zakrojone nowe badania kliniczne celem ustalenia nowych wytycznych dotyczących kontrolowania pacjentek po leczeniu radykalnym raka piersi.

Praktyczne wnioski wynikające z przeprowadzonej analizy:

- konieczne jest przestrzeganie wykonywania mammografii zgodnie z zaleceniami – jako jedyne badania, które wykonywane zgodnie z wytycznymi, przedłuża czas przeżycia całkowitego w przypadku wykrycia wznowy,
- ważny jest nacisk na przestrzeganie wytycznych przez lekarzy, co będzie prowadzić do oszczędności czasu pacjentów i lekarzy, oszczędności finansowych, spowoduje więcej czasu dla lekarzy na leczenie chorych, zmniejszy stres dla pacjentek związany z niepotrzebnymi badaniami,
- należy pamiętać, iż kontrole nie służą tylko wykrywaniu wznowy czy rozsiewu choroby – należy wykorzystać wizyty kontrolne do motywowania pacjentek do kontynuacji hormonoterapii, fizjoterapii, informowania i oceny odległych skutków ubocznych leczenia onkologicznego, wsparcia psychosocjalnego,
- należy rozważyć możliwość zwiększenia udziału lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w prowadzeniu badań kontrolnych (rozszerzyć lekarzom POZ możliwości kierowania na badania obrazowe – przede wszystkim mammografię i densytometrię kości), wprowadzić kontrole z udziałem pielęgniarek onkologicznych, kontrole telefoniczne,
- konieczne są badania prospektywne – oceniające czy należy zmodyfikować wytyczne i zindywidualizować badania kontrolne (tak jak leczenie raka piersi), biorąc pod uwagę podział raka piersi na podtypy,
- bardzo ważne jest dokładne informowanie kobiet o zasadach przeprowadzania kontroli, należy je informować, iż wykonywanie intensywnych badań laboratoryjnych i obrazowych nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego w przypadku rozsiewu choroby,
- konieczne są dalsze badania oceniające rolę płynnej biopsji (oznaczanie CTC i ctDNA) oraz badania PET w badaniach kontrolnych po leczeniu raka piersi. Obecnie badania te są kosztowne i mało dostępne, ale należy się spodziewać, że to się zmieni w najbliższej przyszłości,
- mocną stroną niniejszej pracy jest brak podobnych opracowań w polskiej literaturze fachowej, a także duża grupa pacjentek objęta obserwacją,
- ograniczeniem pracy jest stosunkowo liczebna grupa chorych o nieznanym losie (193 chore).

8.WNIOSKI

1. Konieczna jest edukacja lekarzy (także onkologów) odnośnie zasad prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu radykalnym raka piersi.
2. Prawidłowe prowadzenie badań kontrolnych może spowodować oszczędności finansowe, a także oszczędność czasu dla pacjentek i pracowników ochrony zdrowia.
3. Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych dotyczących zasad follow-up w zależności od podtypu biologicznego raka piersi.

9.STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Z uwagi na coraz większą wykrywalność oraz coraz lepsze metody leczenia rośnie liczba kobiet bez nawrotu choroby, jest ich obecnie ponad 6 milionów na całym świecie. Tak duża liczba pacjentek, które należy kontrolować przez wiele lat, stanowi znaczne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej. Badania kontrolne mają na celu przede wszystkim wykrycie wczesnej wznowy miejscowej lub regionalnej, nie są nastawione na poszukiwanie rozsiewu odległego choroby u pacjentek bezobjawowych. Zalecenia towarzystw onkologicznych, zarówno polskich, jak i światowych, jako jedyne badanie, którego regularne wykonywanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, wymieniają mammografię. Celem niniejszej pracy była ocena badań kontrolnych przeprowadzanych w Wielkopolskim Centrum Onkologii pod kątem przestrzegania wytycznych PTOK i ESMO. Ponadto, poprzez anonimowe ankiety, badano preferencje i wiedzę pacjentek dotyczącą przeprowadzania badań kontrolnych. Analizowano także koszty badań kontrolnych.

Material i metody

Przeanalizowano historie chorób 484 kobiet, które w 2013 roku były radykalnie leczone w WCO z powodu raka piersi i następnie przez 5 lat uczęszczały na wizyty kontrolne. Analizowano przebieg wizyt kontrolnych, liczbę i rodzaj wykonywanych badań, a także ich koszty. Ponadto pacjentki wypełniały anonimowe ankiety na temat swojej wiedzy o przebiegu follow-up.

Wyniki

Średnia liczba wizyt kontrolnych w ciągu 5 lat wynosiła 14, co odpowiada wytycznym towarzystw naukowych. Jednak zaledwie 43% chorych miało zalecaną liczbę wizyt, najczęściej liczba wizyt kontrolnych była zbyt wysoka. Mammografię zgodnie z zaleceniami (raz w roku) miało wykonane zaledwie 53% pacjentek. Natomiast dodatkowe badania obrazowe czy laboratoryjne były zlecane u większości pacjentek – usg jamy brzusznej miało wykonane przynajmniej raz 87% chorych, rtg klatki piersiowej – 83%, badania laboratoryjne 68%. Nawrót choroby wystąpił u 58 chorych, czas jego wystąpienia zależał od podtypu biologicznego raka piersi. Spośród chorych z nawrotem lokoregionalnym choroby, 60% rozpoznano w badaniu obrazowym, natomiast 40%

pacjentek zgłosiło się do lekarza z niepokojącymi objawami. W grupie z rozsiewem odległym – 55% chorych miało objawy sugerujące nawrót, u 31% rozpoznano rozsiew w badaniach obrazowych.

W ankietach wypełnianych przez pacjentki 83% twierdziło, iż zna zasady prowadzenia follow-up w raku piersi, jednocześnie 73% nie wiedziało, iż oznaczanie poziomu CA 15-3 we krwi nie jest badaniem zalecanym, a 81% wyraziło chęć wykonywania większej liczby badań obrazowych i laboratoryjnych. Jako miejsce prowadzenia kontroli po leczeniu 94% ankietowanych wybrałoby ośrodek onkologiczny, a nie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Wnioski

Konieczna jest edukacja zarówno lekarzy rodzinnych, jak i onkologów, a także pacjentek dotycząca przeprowadzania badań kontrolnych oraz lepsze przestrzeganie wytycznych towarzystw naukowych. Jednak, ponieważ zalecenia te powstały wiele lat temu, celowe wydaje się przeprowadzenie nowych, szerokich badań na temat ewentualnych modyfikacji wytycznych, w związku z rozróżnianiem obecnie kilku podtypów choroby. Ze względu na duże logistyczne obciążenie centrów onkologii pacjentkami po leczeniu radykalnym, należałoby przeszkolić oraz zwiększyć uprawnienia lekarzy POZ oraz pielęgniarek onkologicznych w zakresie prowadzenia follow-up.

10. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM – ABSTRACT

FOLLOW-UP AFTER BREAST CANCER TREATMENT

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide. Due to improved detectability and modern methods of treatment, the number of breast cancer survivors is estimated 6 million women globally and is still increasing. Such a large number of survivors, that need to be controlled for many years, places a heavy burden on healthcare systems in many countries. Follow-ups are primarily aimed at detecting early local or regional recurrence of breast cancer. Screening for distant metastasis in asymptomatic patients is not recommended. Oncological society guidelines, both Polish (PTOK) and European (ESMO), recommend mammography as the only method that extends the overall survival. The aim of this study was to assess the follow-up visits conducted in the Greater Poland Cancer Centre for compliance with PTOK and ESMO guidelines.

Material and methods

This was a retrospective study. The database covered a group of 484 women treated for breast cancer in the Greater Poland Cancer Centre in 2013, who had follow-up visits for 5 years after completing treatment. An analysis was made of the number of the visits, the number and type of additional tests performed, and also the cost of the follow-ups. Patients also completed anonymous questionnaires about their knowledge of the follow-ups.

Results

The median number of the visits through 5 years was 14, which is compatible with the guidelines. Usually though the number of the visits was too high and only 43% of the women had an appropriate number of the visits. 53% of patients had annual mammography. The majority of the women received additional tests – 87% abdominal ultrasound, 83% chest X-ray, 68% laboratory tests. 58 patients had a relapse. Among patients with locoregional relapse 60% were diagnosed through imaging tests, 40% due to their symptoms. In the distant metastasis group 55% were symptomatic, while 31% were diagnosed through imaging tests. 83% of patients who completed questionnaires claimed that they knew the procedure for follow-up in breast cancer. At the same time, 73% didn't know that they should not have CA 15-3 tests done and 81% declared that they would like to have more tests done, both imaging and laboratory. 94% of respondents

would choose their oncological centre rather than the family doctor as a place to perform follow-up visits.

Conclusions

There is a need to educate both oncologists, family doctors and patients, about the rules of follow-up in breast cancer. Physicians need to follow the scientific society guidelines. However, these recommendations were made many years ago. It seems advisable to conduct new studies on possible modifications to these guidelines, due to tremendous advances in breast cancer treatment and the fact that breast cancer is now divided into a number of biological subtypes. Family doctors and oncological nurses should be trained and have more competences to perform follow-up visits, to reduce the logistical burden on oncological centers.

11.PIŚMIENNICTWO

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram i wsp. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019 Apr 15; 144 (8): 1941–1953
2. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii -Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty>
3. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Bilewicz B i wsp. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16
4. Yalaza M, Inan A, Bozer M. Male Breast Cancer. *J Breast Health*. 2016 Jan; 12(1): 1–8
5. Petracchi E, Decarli A, Schairer i wsp. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 6; 103(13): 1037–1048
6. Nelson HD, Fu R, Zakher B i wsp. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2019 Sep 3; 322(9): 868–886
7. Mau C, Untch M. Prophylactic surgery: for whom, when and how? *Breast Care (Basel)*. 2017 Dec; 12(6): 379–384
8. Bręborowicz E. Profilaktyka raka piersi. W: Markowska J, Mądry R. (red) *Zarys ginekologii onkologicznej*. Wydanie III, 2018; 564–565
9. <http://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow/> wg stanu na dzień 1 grudnia 2020r.
10. Amin MB, Edge S, Greene F i wsp. *AJCC Staging Manual*, Eighth Edition, 2017
11. Pan X, Chen R, Huang S i wsp. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of breast conservation therapy followed by radiotherapy in four breast cancer subtypes. *Oncotarget*. 2017 Aug 22; 8(34): 57414–57420
12. Van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH i wsp. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1158–1170
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938):164–172

14. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU i wsp. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15): 1796–1804
15. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP i wsp. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4224–4237
16. Spring L, Gupta A, Reynolds K i wsp. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1; 2(11): 1477–1486.
17. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–84
18. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V i wsp. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 640–647
19. Gianni L, Pieńkowski T, Im Y i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised, multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 25–32
20. Gianni L, Pieńkowski T, Im Y i wsp. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised, multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 791–800
21. Marra A, Viale G, Curigliano G i wsp. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Medicine* 2019; 17: 90
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44

23. Zhan Q, Fu J, Fu F i wsp. Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018 Jan 5; 9(2): 2739–2751
24. Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
25. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S i wsp. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (22): 2147-2159
26. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS i wsp. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380 (7): 617–628
27. Hadji P, Coleman RE, Wilson C i wsp. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol*. 2016 Mar; 27(3): 379–90
28. de Melo D, Buzaid A, Perez-Garcia J i wsp. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: current practice and knowledge. *Cancer* 2020; 12(9): 2480
29. Palli D, Russo A, Saieva C i wsp. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10 years update of randomized trials. *JAMA* 1999; 281: 1586
30. Lafranconi A, Pylkkanen L, Deandrea S i wsp. Intensive follow-up for women with breast cancer: review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. *Health Qual Life Outcomes* 2017 Oct 19; 15(1): 206
31. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S i wsp. Primary breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 Sep; 26 Suppl 5: v8–30.
32. Gradishar W, Anderson B, Abraham J i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 6.2020 – September 8, 2020
33. Moossdorff M, van Roozendaal LM, Strobbe LJ i wsp. Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106
34. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wydanie 3, 2019; 176

35. Lu WL, Jansen L, Post WJ i wsp. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114: 403–12
36. Barnadas A, Algara M, Cordoba O i wsp. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology, Spanish Society of General Medicine, Spanish Society for Family and Community Medicine, Spanish Society for General and Family Physicians, Spanish Society of Obstetrics and Gynecology, Spanish Society of Radiation Oncology, Spanish Society of Senology and Breast Pathology and Spanish Society of Cardiology. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20 (6): 687–694
37. Sisler J, Chaput G, Sussman J i wsp. Follow-up after treatment for breast cancer. *Can Fam Physician* 2016; 62: 805–811
38. Grunfeld E, Julian JA, Pond G i wsp. Evaluating survivorship care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4755–4762
39. Daly M.B., Pilarski R, Berry M i wsp. Genetic/Familial High-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 6.2020.
40. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol.* 2008 Dec; 15(12): 1590–5
41. Tamoksyfen, letrozol, anastrozol – ChPL – działania niepożądane
42. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: uses and limitations as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 1869–1874
43. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006; 52: 345–351
44. Harris L, Fritsche H, Mennel R i wsp. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287–5312
45. https://www.wco.pl/wp-content/uploads/2016/02/cennik_labor_od_01012015.pdf
46. Geller B.M, Kerlikowske K, Carney P. A. i wsp. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81: 107–115
47. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

48. Geurts S.M.E, de Vegt F, Siesling S i wsp. Pattern of follow-up care and early relapse detection in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 859–868
49. Witteveen A, Otten J.W.M., Vliegen I i wsp. Risk-based breast cancer follow-up stratified by age. *Cancer Med.* 2018; 7: 5291–5298
50. de Bock GH, Bonnema J, Zwaan RE i wsp. Patient's needs and preferences in routine follow-up after treatment for breast cancer. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1144–1150
51. Gulliford T, Opomu M, Wilson E i wsp. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings form the hotline study. *BMJ* 1997; 314: 174
52. Hayes DF. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2505–13
53. Hendee WR, Becker GJ, Borgstede JP i wsp. Addressing overutilization in medical imaging. *Radiology* 2010; 257: 240–245
54. Palli D, Russo A, Saieva C i wsp. Intensive vs cnical follow-up treatment of primary breast cancer:10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281: 1586
55. Rojas MP, Telaro E, Russo A i wsp. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD001768
56. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M i wsp. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 5. Art. No CD001768
57. McBride ML, Groome PA, Decker K i wsp. Adherence to quality breast cancer survivorship care in four Canadian provinces: a CanIMPACT retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2019; 19: 659
58. Enright K, Desai T, Sutradhar R i wsp. Factors associated with imaging in patients with early breast cancer after initial treatment. *Curr Oncol* 2018; 25(2): 126–132
59. Rocque G, Blayney DW, Jahanzeb M i wsp. Choosing wisely in oncology: are we ready for value-based care? *J Oncol Pract* 2017; 13: e935–43
60. Houssami N, Ciatto S, Martinelli F i wsp. Early detection of second breast cancer improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1505–1510

61. Lu WL, Jansen L, Post WJ i wsp. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Treat.* 2009; 114: 403–412
62. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL i wsp. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA* 2011; 305: 790–799
63. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R i wsp. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA.* 2015; 314: 1599–1614
64. National Institute for Care and Health Excellence. Review of clinical guideline (CG80): breast cancer (early & locally advanced) – diagnosis and treatment. Manchester, UK: National Institute for Care and Health Excellence, 2012
65. Wirtz HS, Boudreau DM, Gralow JR i wsp. Factors associated with long-term adherence to annual surveillance mammography among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143 (3): 541–550
66. Shao Y, Sun X, He Y i wsp. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PloS ONE.* 2015; 10(7), e0133830
67. Shering G, Sherry F, McDermott E i wsp. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma. *Cancer.* 1998; 83(12): 2521–2527
68. Rasmy A, Abozeed W, Elsamany S i wsp. Correlation of preoperative Ki67 and serum CA15.3 levels with outcome in early breast cancers a multi institutional study, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(7): 3595–3600
69. Elfagieh M, Abdalla F, Gliwan A i wsp. Serum tumour markers as a diagnostic and prognostic tool in Libyan breast cancer. *Tumour Biology.* 2012; 33(6): 2371–2377
70. Xuan Li, Dai D, Chen B i wsp. Clinicopathological and prognostic significance of cancer antigen CA 15-3 and carcinoembryonic antygen in breast cancer: a meta-analysis including 12993 patients. *Disease Markers*, 2018; Art. ID 9863092
71. Kokko R, Holli K, Hakama M. CA 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Can.* 2002 Jun; 38(9): 1189–93

72. van Hezewijk M, van der Akker M, van de Helde C i wsp. Costs of different follow-up strategies in early breast cancer: A review of the literature. *Breast* 2012; 21 (6): 693–700
73. Keating NL, Landrum MB, Guadagnoli E i wsp. Surveillance testing among survivors of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9): 1074–1081
74. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J i wsp. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4010–8
75. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007; 97: 1632–1641
76. Hosseini SM, Razmjoo S, Arvandi SH i wsp. CEA and CA 15-3 serum level in metastatic breast cancer and its correlation with distant metastasis. *Biomed Pharmacol J* 2015; 8: 721–727
77. Geng B, Liang M, Ye X i wsp. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3(1): 232–236
78. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H i wsp. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol* 2012; 23: 338–345
79. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G i wsp. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3083–90
80. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T i wsp. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-years experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012; 19(3): 218–37
81. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 105–112
82. Champion L, Brain E, Giraudet AL.i wsp. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising. Value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer* 2011; 117: 1621–162

83. Cristofanilli M, Budd G. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer. *Engl J Med*. 2004; 351: 781–791
84. van Dulum G, van der Stam G, Tibbe A i wsp. Circulating tumor cells before and during follow-up after breast surgery. *Int J Oncol* 2015; 46: 407–413
85. Trapp E, Janni W, Schindlbeck Ch i wsp. Presence of circulating tumor cells in high-risk early breast cancer during follow-up and prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Apr 1; 111 (4): 380–387
86. Tysarowski A. Oznaczanie krążącego nowotworowego DNA w diagnostyce i leczeniu raka płuca i innych nowotworów złośliwych. Cz II. *Mp.pl. Onkologia* 28.02.2020
87. Buono G, Gerratana L, Bulfoni M i wsp. Circulating tumor DNA analysis in breast cancer: is it ready for prime-time? *Can Treat Rev* 2019; 73: 73–83
88. Bjelic-Radisic V, Dorfer M, Tamusino K i wsp. Patients’ view of routine follow-up after breast cancer treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 810–815
89. Stemmler H-J, Lassig D, Stieber P i wsp. The reality in the surveillance of breast cancer survivors -results of a patient survey. *Breast Cancer (Auckl)* 2008; 1: 17–23
90. Grunfeld E, Levine M, Julian J i wsp. Randomized trial of long -term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006; 24: 848–855
91. Thind A, Liu Y, Maly R. Patient satisfaction with breast cancer follow-upcare provided by family physicians. *J Am Board Fam Med*. 2011 Nov; 24(6): 710–716
92. Lewis R, Neal R, Hendry M i wsp. Patients’ and healthcare professionals’ views of cancer follow-up: systematic review. *Br J Gen Pract* 2009 Jul; 59 (564): 248–259
93. Koinberg I., Fridlund B., Engholm G.B. i wsp. Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. *Eur J Oncol Nurs*. 2004; 8: 109–117
94. Beaver K., Tysver-Robinson D., Campbell M. i wsp. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. *BMJ*. 2009; 338: a3147
95. Kimman M.L., Bloebaum M.M., Dirksen C.D. i wsp. Patient satisfaction with nurse-led telephone follow-up after curative treatment for breast cancer. *BMC Cancer*. 2010; 10: 174

96. Radecka B, Streb J. Should oncologist be responsible for monitoring post – treatment follow-up in cancer patients? NOWOTWORY J Oncol 2016; 66: 490–493
97. Pollin S.A, Ascher S.M. The effect of tamoxifen on the genital tract. Cancer Imaging 2008; 8(1): 135–145
98. <https://pacjent.gov.pl/programy-profilaktyczne/profilaktyka-osteoporozy>
99. Eastell R, Adams JE, Coleman RE i wsp. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1051–1057
100. Servitja S, Martos T, Rodriguez Sanz M i wsp. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. Ther Adv Med Oncol 2015; 7(5): 291–296
101. Martinez P, Galve E, Arrazubi V i wsp. Impact of an osteoporosis specialized unit on bone health in breast cancer survivals treated with aromatase inhibitors. Reumatol Clin 2019; 15(4): 211–217
102. Lester JE, Ddwell D, Horsman JM i wsp. Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in United Kingdom. Br J Cancer 2006; 94 (1): 30–35
103. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M i wsp. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Review). Cochrane Database of systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No: CD001768.

12.AKTYWNOŚĆ NAUKOWA OSOBY UBIEGAJĄCEJ SIĘ O NADANIE STOPNIA DOKTORA

1. Metanosulfonian imatynibu u chorych z mięsakami podścieliska przewodu pokarmowego w materiale Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Melerowicz W., Załuska J., Załuski J., Wysocki P. – doniesienie zjazdowe – kongres PTOK 2009r.
2. Kardiotoksyczność trastuzumabu w leczeniu adiuwantowym chorych na rak piersi w materiale Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Załuska J, Melerowicz W, Załuski J, Mackiewicz J, Wysocki P – doniesienie zjazdowe – kongres PTOK 2009r.
3. Ocena skuteczności i toksyczności bewacyzumabu u chorego z rozpoznaniem śluzaka rzekomego otrzewnej. Załuska J, Wysocki P, Litwiniuk M – doniesienie zjazdowe – kongres PTOK 2013r.
4. Capecitabine monotherapy in patients with metastatic breast cancer – single site experience and literature review. Załuska J, Prochowska E, Karczewska-Dzionk A, Załuski J, Wysocki PJ. Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 8 (384–387)
5. Review paper. Novel systemic approaches to treatment of HCC. Załuska J., Melerowicz W., Prochowska E., Wysocki PJ. Współczesna Onkologia (2010) vol. 14; 1 (23–30)
6. Case report - Primary sarcoma of the heart – case report. Łasińska I., Załuska J., Wysocki PJ. Współczesna Onkologia (2010) vol. 14; 6 (385–388)
7. Leczenie młodej chorej z rakiem piersi – nowe możliwości, nowe wyzwania. Załuska-Kusz J., Kufel-Grabowska J. Oncoreview 2019; 9; 2 (34): 45-0
8. Follow-up after breast cancer in real life. Załuska-Kusz J., Litwiniuk M. Doniesienie zjazdowe – Esmo Breast Cancer Virtual Meeting 2020