

Beata Fik

**Analiza retrospektywna przebiegu raka piersi u chorych
z przerzutami do płuc lub opłucnej**

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, przerzuty do płuc, płyn w opłucnej

KEYWORDS: breast cancer, lung metastases, pleural effusion

Serdecznie dziękuję

Pani Profesor Marii Litwiniuk

za przekazaną wiedzę, wszelką pomoc,
życzliwość oraz poświęcony czas

Pracę dedykuję moim Dzieciom

Wykaz skrótów

1. Wstęp.....	8
1.1. Epidemiologia i czynniki ryzyka raka piersi.....	8
1.2. Diagnostyka raka piersi.....	8
1.3. Klasyfikacja TNM.....	9
1.4. Czynniki predykcyjne i prognostyczne raka piersi.....	10
1.5. Przerzutowy rak piersi. Leczenie systemowe rozsialego raka piersi.....	13
1.6. Rak piersi z przerzutami do płuc. Symptomatologia zmian przerzutowych w badaniach obrazowych.....	16
1.7. Leczenie chirurgiczne przerzutów do płuc.....	17
1.8. Sytuacje szczególne:	
1.8.1 Przerzutowy guz nowotworowy w świetle dróg oddechowych	19
1.8.2 Pojedynczy guzek w płucu u chorej z rakiem piersi.....	20
1.9. Nowotworowy wysięk w opłucnej.....	20
2. Cel pracy.....	23
3. Materiał i metody.....	24
3.1. Analiza statystyczna.....	28
4. Wyniki.....	29
5. Dyskusja.....	66
6. Wnioski.....	80
7. Piśmiennictwo.....	81
8. Streszczenie.....	88
9. Sumary.....	90
10. Spis tabel.....	92
11. Spis rycin.....	94

Wykaz skrótów

ABC – zaawansowany rak piersi – (ang. advanced breast cancer)

ABC4 – konferencja uzgodnieniowa w Lizbonie

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

BI-RADS – klasyfikacja radiologiczna zmian w piersi w obrazie mammografii (Breast Imaging Reporting and Data System)

BRCA-1 – ang. Breast Cancer1 – gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 17

BRCA-2 – ang. Breast Cancer2 – gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 13

BCT – leczenie oszczędzające pierś (ang. breast conserving treatment)

CI – przedział ufności

CPP – czas przeżycia z przerzutami w klatce piersiowej

CMF – schemat chemioterapii (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl)

DFS – czas wolny od nawrotu choroby (ang. disease free survival)

EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery – Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Klatki Piersiowej

ESMO – European Society for Medical Oncology – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej

ER – receptor dla estrogenu (ang. estrogen receptor)

ERS – European Respiratory Society – Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

FISH – metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescent in situ hybridization)

Gy – grej – jednostka dawki pochłoniętej

G – stopień złośliwości (ang. grade)

aGnRH – analogi gonadoliberyn

HER-2 – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2)

HR – współczynnik ryzyka

IF – immunofenotyp

IHC – metoda immunohistochemiczna (ang. immunohistochemical)

Ki67 – wskaźnik proliferacji

KT – tomografia komputerowa

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

MBC – metastatic breast cancer – rozsiały rak piersi (ang. metastatic breast cancer)

MMG – mammografia

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NOS – rak o niespecyficznym utkaniu (ang. not otherwise specified)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NRL – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów we krwi

OS – całkowite przeżycie (ang. overall survival)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

p – poziom istotności statystycznej

PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. Positron Emission Tomography)

PgR – receptor progesteronowy (ang. progesterone receptor)

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RFS – czas przeżycia wolnego od nawrotu (ang. relapse free survival)

SNB – biopsja węzła wartowniczego (ang. sentinel node biopsy)

T – wielkość guza w klasyfikacji TNM (ang. tumor)

TAM – tamoksyfen

TNBC – rak receptorowo potrójnie negatywny (ang. triple negative breast cancer)

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

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

WCO – Wielkopolskie Centrum Onkologii

VATS – torakoskopowa chirurgia wspomagana wideo (ang. Video-assisted thoracoscopic surgery)

1. Wstęp

1.1 Epidemiologia i czynniki ryzyka raka piersi

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce. Polska jest krajem o średniej zachorowalności na ten nowotwór. Obecnie rocznie stwierdza się około 18000 zachorowań (w 2017 roku zachorowało 18529 kobiet), a przewidywane prognozy to 20000 zachorowań rocznie. Co jest niepokojące, rośnie w Polsce liczba zgonów z powodu raka piersi i wynosi około 6500 na rok (w 2017 roku zmarło 6670 kobiet). Rak piersi w populacji kobiet w Polsce jest drugą po raku płuca przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych [1,2,3,4].

Przyczyna zachorowania na raka piersi jest nadal nieznana, ale znane są czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na ten nowotwór. Do uznanych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi należą: płeć (bardzo rzadko chorują mężczyźni), starszy wiek (najczęściej chorują kobiety w wieku 50–69 lat, a rak piersi u kobiet młodych do 35. roku życia stanowi tylko 2–5% wszystkich zdiagnozowanych przypadków tego nowotworu), czynniki genetyczne (mutacje w genach *BRCA1*, *BRCA2*), hormonalne (wczesny wiek wystąpienia pierwszej miesiączki oraz późny wiek wystąpienia ostatniej miesiączki, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej), prokreacyjne (bezdzielnosc, pierwszy poród w późnym wieku), środowiskowe (otyłość, częste spożywanie alkoholu, brak aktywności fizycznej) i inne [5,6,7,8]. Wcześnie rozpoznanemu i prawidłowo leczonemu rakowi piersi towarzyszy z reguły dobre rokowanie.

1.2 Diagnostyka raka piersi

Rozpoznanie raka piersi opiera się na: wywiadzie (najczęściej kobieta wyczuwa guz w piersi), badaniu przedmiotowym, w tym ginekologicznym, dodatkowych badaniach obrazowych (mammografia, USG, w szczególnych przypadkach rezonans magnetyczny) oraz badaniu histopatologicznym. Nadal podstawowym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu raka piersi jest mammografia. Badania przesiewowe (z ang. screening) polegające na badaniu mammograficznym kobiet są najlepszą metodą wczesnego wykrywania raka piersi [9]. Ultrasonografia jest uznawana przez ESMO za badanie uzupełniające mammografię, a przez PTOK – za dopełnienie mammografii [10]. USG jest wskazane szczególnie u młodych kobiet ze względu na dużą gęstość piersi. Badanie rezonansu magnetycznego nie jest standardem w diagnostyce. Wykonuje się je w szczególnych sytuacjach klinicznych np.: wysokie ryzyko

zachorowania na raka piersi (głównie u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*), wysokie ryzyko wieloogniskowości np. w raku zrazikowym piersi, po rekonstrukcji piersi oraz w przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych pachowych z nieznanego ogniska pierwotnego [10]. Niezbędnym elementem rozpoznania raka piersi jest badanie mikroskopowe. Zalecane jest pobranie materiału drogą biopsji gruboigłowej wykonanej pod kontrolą mammografii lub USG. W przeszłości podstawową metodą uzyskiwania materiału do badania była biopsja cienkoigłowa BAC (Biopsja Aspiracyjna Cienkoigłowa). Badanie to jest łatwe do wykonania. Ocenia się w nim jednak tylko poszczególne komórki (cytologia), a nie tkankę samego nowotworu. Obecnie tzw. złoty standard to biopsja gruboigłowa, ponieważ badanie uzyskanego tą drogą materiału pozwala na ocenę czynników prognostycznych i predykcyjnych dla raka piersi takich jak: stopień złośliwości nowotworu, typ histologiczny, różnicowanie między stadiem przedinwazyjnym (*in situ*) a inwazyjnym nowotworu oraz stanu receptorów steroidowych (ER i PgR), receptora HER2 oraz wskaźnika proliferacji Ki67. Badanie to decyduje o doborze leczenia właściwego dla danej pacjentki. BAC służy obecnie tylko do oceny obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych pachy lub obszaru nadobojczykowego oraz do stwierdzenia wznowy miejscowej raka [11].

1.3 Klasyfikacja TNM

Ustalenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej ma podstawowe znaczenie w określeniu rokowania, dobraniu odpowiedniego leczenia i wzajemnego komunikowania między lekarzami. Powszechnie stosowana klasyfikacja wg systemu TNM oparta jest na ocenie trzech cech nowotworu: guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i przerzutów do narządów odległych (M). Najczęściej używa się wersji z 2017 roku (edycja VIII) [12]. VIII edycja klasyfikacji AJCC wyróżnia dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego w raku piersi. Pierwszy, określany jako anatomiczny, zalecany jest, gdy nie ma możliwości oceny ER, PgR i HER2. W pozostałych przypadkach zaleca się stosowanie stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego ocenę stanu receptorów ER, PgR i HER2, stopnia złośliwości (G), a także profilu molekularnego. Jedynym wielogenowym testem predykcyjnym uwzględnionym w VIII edycji TNM jest Oncotype DX. Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania.

Tabela 1. 5-letnie przeżycie chorych na raka piersi w zależności od pierwotnego zaawansowania nowotworu [13]

Stopień zaawansowania nowotworu wg UICC	Przeżycie 5-letnie w %
I	90
II	70
III	40
IV	10

1.4 Czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi

Do czynników prognostycznych, czyli pozwalających określić rokowanie niezależne od leczenia, jakie zostało zastosowane w danym przypadku, zalicza się: wiek pacjentki i jej stan menopauzalny, typ histologiczny i stopień złośliwości nowotworu (G), wielkość guza pierwotnego (T), ilość zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachowych (N), naciekanie przez guz naczyń chłonnych i krwionośnych, naciekanie torebki węzłów chłonnych i tkanki tłuszczowej, ekspresję receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), nadekspresję receptora lub amplifikację genu *HER2* oraz wskaźnik proliferacji Ki67. Czynniki predykcyjne natomiast określają prawdopodobieństwo odpowiedzi na zastosowane leczenie i należą do nich receptory steroidowe (odpowiedź na hormonoterapię) i *HER2* (odpowiedź na leki anti-*HER2*, np. trastuzumab) [10].

Wiek chorych: U młodych kobiet, przed 35. rokiem życia wykrywa się z reguły nowotwór bardziej zaawansowany miejscowo, z większą liczbą zajętych węzłów chłonnych, cechujący się większą złośliwością histologiczną i niemający receptorów steroidowych. W związku z tymi cechami w 2005 roku w St. Gallen eksperci uznali wiek chorych za niezależny, niekorzystny czynnik prognostyczny i u wszystkich młodych chorych zalecono wtedy uzupełniające leczenie systemowe [14,15]. Według obecnych rekomendacji zasady postępowania u młodszych i starszych kobiet są zasadniczo takie same [6].

Wielkość guza. Cecha T w raku piersi jest istotnym czynnikiem prognostycznym [7,8,10,16]. Wielkość guza koreluje z prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [17]. W przypadku braku przerzutów to wielkość guza jest najistotniejszym czynnikiem określającym ryzyko nawrotu raka piersi [18]. Ryzyko nawrotu rośnie proporcjonalnie do wielkości guza i dla guzów o średnicy 3–6 cm wynosi 36–38%, a dla guzów o średnicy powyżej 6 cm – 47% [19].

Przerzuty do pachowych węzłów chłonnych po stronie guza potwierdzone w badaniu mikroskopowym (pN) to najistotniejszy czynnik rokowniczy raka piersi [17,20]. Dziesięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby przy braku przerzutów do pachowych węzłów chłonnych wynosi 70–80%, z przerzutami do nie więcej niż 3 węzłów chłonnych wynosi 50%, a gdy zajęte są co najmniej 4 węzły chłonne spada do 30% [21]. Badanie histopatologiczne dostarcza informacji na temat obecności przerzutów w węzłach chłonnych i o liczbie węzłów usuniętych podczas zabiegu. Zabieg limfadenektomii uznawany jest za radykalny i prawidłowo przeprowadzony, gdy usuniętych zostanie co najmniej 10 węzłów chłonnych [14]. Biopsja węzła wartowniczego jest standardową procedurą diagnostyczną u chorych na raka piersi, u których w badaniu klinicznym nie stwierdza się przerzutów do pachowych węzłów chłonnych (cecha cN0). Procedura ta pozwala na wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Do badania pobiera się od 1 do 5 węzłów chłonnych wartowniczych, znakowanych uprzednio np. radiofarmaceutyką i/lub błękitem metylenowym. W przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych wartowniczych (z wyjątkiem obecności w węzle pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) należy wykonać limfadenektomię pachową. Obecnie wskazaniem do radioterapii uzupełniającej zabieg limfadenektomii pachowej są przerzuty w czterech i więcej węzłach chłonnych oraz inne czynniki zwiększonego ryzyka nawrotu [22,23].

Stopień złośliwości histologicznej. Stopień złośliwości histologicznej, obok przerzutów do pachowych węzłów chłonnych i wielkości guza, należy do najistotniejszych czynników prognostycznych dla raka piersi [24]. Stwierdzany jest częściej w populacji młodych kobiet i odpowiedzialny za złe rokowanie w tej grupie pacjentek [14]. Raki G3 są bardziej chemiowrażliwe, gdyż cechują się dużą dynamiką proliferacji i lepiej odpowiadają na chemioterapię [14]. Stopień złośliwości histologicznej (G) określany jest na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona w

modyfikacji Elstona i Ellisa. Ocenia się 3 cechy: zdolność do tworzenia cewek, stopień atypii jądrowej i liczbę mitoz. Każda cecha jest odpowiednio punktowana, a suma punktów pozwala wyróżnić trzy stopnie złośliwości histologicznej raka piersi [14]. Stopień I (G1) – rak wysoko zróżnicowany, stopień II (G2) – średnio zróżnicowany, stopień III (G3) – nisko zróżnicowany. Czas przeżycia całkowitego (OS) koreluje ze stopniem złośliwości histologicznej. Im wyższy stopień, tym krótszy czas przeżycia. Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia wynosi odpowiednio: w G1 (45–85%), w G2 (28–70%), w G3 (13–45%) [25]. Rak G3 to rak o największej agresywności i większej skłonności do dawania przerzutów.

Receptor estrogenowy i progesteronowy – ekspresja receptorów ER i PgR ma znaczenie prognostyczne i predykcyjne i jest rutynowo oznaczana w trakcie diagnostyki histopatologicznej u każdej chorej [10,26]. Obecność ekspresji wiąże się z lepszym rokowaniem, a jej brak ze zwiększoną tendencją do tworzenia przerzutów [27]. Istnieje także ścisłe powiązanie pomiędzy ekspresją receptorów steroidowych, a odpowiedzią na zastosowane leczenie hormonalne. Im ekspresja jest większa, tym większe jest prawdopodobieństwo odpowiedzi na ten rodzaj leczenia. *American Society of Clinical Oncology* i *The College of American Pathologists* zalecają uznać ekspresję receptorów za dodatnią już przy wartości wynoszącej 1% [10,27].

Receptor HER2 jest czynnikiem o znaczeniu zarówno predykcyjnym jak i prognostycznym. Nadekspresję HER2 stwierdza się u około 20–30% chorych na raka piersi [28,29]. Chore z nadekspresją (zwielokrotnienie ilości białka receptorowego) lub amplifikacją genu (nadmiar kopii genu *HER2*) tego receptora gorzej rokują i częściej stwierdza się u nich przerzuty w węzłach chłonnych pachowych. Ponadto często występuje wysoki stopień złośliwości histologicznej w połączeniu z brakiem receptorów dla hormonów steroidowych. Nadekspresja receptora HER2 ściśle koreluje z odpowiedzią na leczenie przeciwciałem monoklonalnym trastuzumabem i innymi lekami z grupy anti-HER2 [29,30].

Inwazja naczyń krwionośnych i chłonnych stwierdzana w raporcie histopatologicznym jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [10,31]. Naciekanie naczyń chłonnych występuje u około 34% chorych, a naczyń krwionośnych u 4%.

Istotnym czynnikiem prognostycznym jest typ histologiczny guza. Najczęstszym typem jest rak przewodowy naciekający (70–75%), następnie rak zrazikowy

naciekający (5–10%). Do rzadkich postaci raka należą: rak cewkowy, rak śluzotwórczy, rak rdzeniasty i brodawkowaty, które cechują się lepszym rokowaniem [8,10].

Podtypy raka piersi. Dzięki rozwojowi biologii molekularnej i zastosowaniu technik mikromacierzy DNA wyodrębniono podtypy biologiczne raka piersi [10,14]. Po raz pierwszy klasyfikację biologiczną raka piersi opartą na surogatach podano na konferencji w St. Gallen w 2011 roku. W praktyce klinicznej molekularny podtyp raka piersi kwalifikuje się na podstawie oznaczanych immunohistochemicznie czynników prognostycznych i predykcyjnych takich jak: receptory steroidowe i HER2. Według zaleceń specjalistów z St. Gallen dodatkowo powinno się oznaczać wskaźnik proliferacyjny Ki67 w celu rozróżnienia podtypów luminalnych A od B. W 2013 r. określono punkt odcięcia dla podtypów A i B – do 14%. Obecnie od 2015 r. wartość tę określono na 20% wybarwionych komórek. Tak więc spośród guzów estrogenozależnych wyodrębniono podtyp luminalny A i B (B1 i B2), a wśród raków receptorowo ujemnych wykazano istnienie podtypów: Nieluminalnego (HER2 dodatniego) i potrójnie ujemnego. Poszczególne podtypy raka piersi charakteryzują się innymi cechami biologicznymi, inaczej odpowiadają na leczenie i inaczej rokują, mają inne ryzyko nawrotu choroby [31,32].

1.5. Przerzutowy, uogólniony rak piersi. Systemowe leczenie rozsianego raka piersi

Około 30–40% chorych po leczeniu radykalnym raka piersi będzie miało nawrót choroby pod postacią wznowy miejscowej lub przerzutów odległych [11,33,34]. Nawrót choroby po pierwotnym leczeniu radykalnym raka piersi stanowi niekorzystną zmianę w przebiegu choroby i zawsze pogarsza rokowanie [33]. Najczęściej przerzuty odległe występują w kościach, płucach, wątrobie i OUN. Uogólniony, przerzutowy rak piersi to choroba nieuleczalna, a średni czas przeżycia wynosi 2–5 lat i zależy od podtypu biologicznego nowotworu [34]. Cele leczenia przerzutowego raka piersi to: zahamowanie choroby, wydłużenie czasu przeżycia, utrzymanie dobrej jakości życia, zmniejszenie dolegliwości. Konieczny jest indywidualny dobór leczenia dla każdej chorej w celu osiągnięcia jak najlepszego efektu leczenia z jak najmniejszymi skutkami ubocznymi takiego postępowania terapeutycznego [7]. Wielodyscyplinarne leczenie powinien prowadzić zespół specjalistów w specjalnie utworzonych ośrodkach dla chorych na raka piersi, tzw. breast unit [10,35]. Wybranie odpowiedniej metody leczenia systemowego zależy od szeregu czynników: fenotypu nowotworu określonego

na podstawie stanu receptorów steroidowych (ER i PgR) oraz HER2 i Ki67, cech związanych z chorobą (wiek, stan menopauzalny, stopień sprawności WHO, choroby dodatkowe oraz preferencje chorej), czasu wolnego od choroby, efektu pierwotnego leczenia nowotworu i jego tolerancji, obecności objawów choroby rozsianej lub ich braku, zasięgu nowotworu (liczba, lokalizacja zmian przerzutowych), dostępnego leczenia wraz z uwzględnieniem profilu potencjalnych działań niepożądanych. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: zły stan ogólny, brak ekspresji receptorów steroidowych, przerzuty w wielu lokalizacjach (płuca, wątroba, OUN), krótki czas do nawrotu (poniżej 2 lat) [33,34,35]. Najlepsze rokowanie mają chore z podtypem luminalnym A (dodatnia ekspresja receptorów estrogenowych) i z pojedynczymi przerzutami (choroba oligometastatyczna), gdzie do rozważenia jest też leczenie miejscowe, ponadto z nawrotem w kościach i tkankach miękkich [34]. Po wprowadzeniu do leczenia leków anty-HER2 poprawiło się rokowanie w raku piersi z nadekspresją HER2. Nadal najgorzej rokują pacjentki z rakiem potrójnie ujemnym [35]. Diagnostyka rozsianego raka piersi obejmuje: wywiad (objawy nowotworu, choroby współistniejące), badanie przedmiotowe i określenie stanu sprawności, badania obrazowe: TK lub RTG klatki piersiowej, USG lub TK jamy brzusznej, scyntyografię kości, morfologię i badania biochemiczne krwi. Obrazowanie OUN wykonuje się tylko wtedy, gdy podejrzewa się przerzuty w jego obrębie. Wskazania do PET w raku piersi dotyczą między innymi sytuacji, w której podejrzewa się rozsiew choroby, a wykonane badania obrazowe tego nie potwierdzają. Inne wskazanie to kwalifikacja do leczenia operacyjnego w chorobie oligometastatycznej [36].

Tak jak wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi zapadają na konferencji uzgodnieniowej w St. Gallen, tak wytyczne dotyczące postępowania w rozsiały raku piersi ustalane są w oparciu o uzgodnienie konferencji w Lizbonie (obecnie zalecenia ABC4) [37]. O doborze odpowiedniego leczenia decyduje wiele czynników. Do czynników związanych z chorobą należą: wiek i stan menopauzalny, stan sprawności WHO, współistnienie innych chorób, stan czynnościowy i preferencje chorej. Czynniki związane z chorobą to: objawy choroby przerzutowej, wcześniejsze leczenie i uzyskana na nie odpowiedź, profil ekspresji receptorów estrogenowych i HER2, okres wolny od nawrotu, lokalizacja i liczba przerzutów [38]. Zgodnie z obecnymi wytycznymi podstawową cechą, jaką należy brać pod uwagę, kwalifikując chorobę do hormonoterapii, chemioterapii oraz leczenia celowanego, jest podtyp molekularny rozpoznanego

nowotworu piersi. NCCN i ESMO zalecają pobranie materiału tkankowego z ogniska przerzutowego, gdy jest ono łatwo dostępne w celu ponownej oceny ekspresji receptorów steroidowych i HER2 [10]. Podobne zalecenia daje ABC4 [37]. Część ekspertów, np. ESMO, uważa jednak, że można odstąpić od takiego postępowania, gdy czas pomiędzy leczeniem ogniska pierwotnego i nawrotem choroby jest krótki, poniżej 2 lat, jeżeli przeprowadzenie biopsji jest zbyt ryzykowne ze względu na lokalizację przerzutu lub gdy uzyskany wynik nie będzie miał wpływu na sposób leczenia pacjentki [10].

Hormonoterapia jest postępowaniem z wyboru u chorych ze stwierdzoną ekspresją receptorów steroidowych. Chemioterapia jest wskazana u kobiet z brakiem cechy hormonozależności oraz w sytuacji postępującej progresji choroby z masywnym zajęciem narządów miękkich i objawami wymagającymi szybkiego wdrożenia leczenia (kryza trzewna) [38]. W przypadku dodatniego stanu receptora HER2 wskazane jest stosowanie leków anty-HER2 w połączeniu z chemioterapią. O wyborze hormonoterapii decyduje stan menopauzalny pacjentki. Do niedawna hormonoterapia u kobiet przed menopauzą obejmowała w pierwszej kolejności stosowanie tamoksyfenu samodzielnie lub łącznie z metodami ablacji czynności hormonalnej (kastacja chirurgiczna, podanie aGnRH lub kastacja radiologiczna – rzadko). U chorych po menopauzie stosowano tamoksyfen, inhibitory aromatazy lub fulwestrant. [10, 38]. Ostatnio wprowadzono nową grupę leków – inhibitory CD 4/6 i zaleca się stosowanie tych leków w połączeniu z hormonoterapią w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi. Chemioterapia u chorych na rozsiały raka piersi jest wskazana w przypadku obecności przerzutów do narządów trzewnych, guzów wykazujących cechy hormonooporności lub w celu osiągnięcia szybkiej poprawy klinicznej w sytuacji zagrożenia życia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania chemioterapii i hormonoterapii. Do tej pory nie ustalono optymalnej kombinacji cytostatyków, dlatego leczenie rozsiały raka piersi cechuje pewna różnorodność i zależy od preferencji danego ośrodka i doświadczenia lekarzy onkologów oraz wytycznych, np. ABC4. Podsumowując: dobór leczenia zależy od podtypu biologicznego nowotworu. W przypadku raków hormonozależnych przede wszystkim stosuje się hormonoterapię, w raku potrójnie ujemnym – chemioterapię, a przy rakach HER2-dodatnich – chemioterapię w połączeniu z leczeniem celowanym. Uogólniony rak piersi nabiera obecnie cech choroby przewlekłej – do leczenia, niekiedy z wieloletnią odpowiedzią,

ale raczej nie do wyleczenia. Po pewnym czasie dochodzi do progresji i wtedy trzeba zmienić leczenie zgodnie z wytycznymi na leczenie według kolejnych, dostępnych linii.

1.6 Rak piersi z przerzutami do płuc. Symptomatologia zmian w płucach w badaniach obrazowych.

Płuca ze względu na swoje bogate unaczynienie stanowią jedną z częstszych lokalizacji przerzutów odległych. Przerzuty do płuc w przebiegu raka piersi pojawiają się w różnym okresie obserwacji po leczeniu. Mogą być jedynym miejscem nawrotu lub współistnieć w nawrocie w innych lokalizacjach (kości, wątroba i OUN). Z reguły w początkowej fazie nawrotu nie dają żadnych objawów klinicznych. W miarę progresji choroby może pojawić się ból w klatce piersiowej, duszność, krwiotłucie i inne objawy związane z powikłaniami, np. z zamknięciem oskrzela. Podstawową metodą w wykrywaniu przerzutów nadal pozostaje konwencjonalne badanie radiologiczne klatki piersiowej wykonane w dwóch projekcjach [39], a następnie uzyskany obraz wymaga weryfikacji w TK. TK ma większą czułość w wykrywaniu zmian zlokalizowanych w okolicach wnęk płucnych i w śródpiersiu. Rak piersi rozsiewa się drogą krwionośną i limfatyczną, a rozsiew krwiopochodny może występować niezależnie od przerzutów w układzie chłonnym, w związku z czym symptomatologia przerzutów w płucach w raku piersi jest różnorodna [39]. Wygląd zmian w badaniach obrazowych może być następujący: pojedynczy cień okrągły, kilka cieni okrągłych w jednym lub obu płucach, rozsiew bardzo drobnych i licznych guzków, zmiany naciekowe różnego kształtu o zatartych granicach, zmiany w rysunku płuc spowodowane zajęciem naczyń chłonnych tkanki płucnej – tzw. limfangioza płucna [38]. Rak piersi może dać również przerzuty zlokalizowane wewnątrzoskrzelowo, wówczas w badaniach obrazowych dominuje obraz niedodmy płata lub płuca w zależności od lokalizacji. W bronchofiberoskopii stwierdza się zmianę w świetle zajętego oskrzela. Przerzut pojedynczy w przebiegu raka płuca jest rzadki (0,4%) [40]. Pojawienie się pojedynczej zmiany w płucu (cień okrągły) u osób chorujących na raka piersi zawsze wymaga pełnej diagnostyki pulmonologicznej. Zmiany pojedyncze w lokalizacji wyłącznie płucnej występują u 3 do 10% chorych, natomiast izolowane zmiany przerzutowe dotyczące tylko płuc bez zmian przerzutowych w innych lokalizacjach występują u 20–25% chorych [7,38,41]. Uważa się, że prawdopodobieństwo, iż pojedyncza zmiana jest łagodna lub jest pierwotnym rakiem płuca wynosi 50% [42]. Obraz zmian w TK nie zawsze koreluje z obrazem klinicznym. Pojedynczy cień lub kilka cieni okrągłych nie

daje żadnych objawów klinicznych. W rozsiewie drobnoguzkowym można obserwować różnorodne objawy zależnie od zajętej przez nowotwór powierzchni płuc. Najczęściej objawy dotyczą narastającej duszności. Limfangioza płucna jest stanem zagrożenia życia [43]. U osoby żyjącej to rozpoznanie stawia się wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego i zmian opisywanych w badaniach obrazowych. Limfangioza daje objawy duszności spoczynkowej, a objawy kliniczne są niewspółmierne do obrazu płuc w TK, który w początkowej fazie może być słabo nasilony [42,43]. W większości przypadków obraz radiologiczny w połączeniu z rozpoznaniem zajęcia innego narządu pozwala rozpoznać przerzuty bez potrzeby weryfikacji histologicznej. W razie wątpliwości bywa konieczne wykonanie biopsji (przezskórnej lub przezoskrzelowej). Rozpoznanie różnicowe obejmuje wykluczenie pierwotnego nowotworu płuca i gruźlicy.

1.7 Leczenie chirurgiczne przerzutów do płuc. Wiadomości ogólne.

Usuwanie przerzutów z płuc w przypadku wielu nowotworów umiejscowionych poza klatką piersiową pozwala na wydłużenie życia oraz stwarza szansę na całkowite wyleczenie i jest powszechnie akceptowaną, niekiedy wręcz zalecaną metodą leczenia [44]. Resekcja zmian przerzutowych drogą tradycyjnej torakotomii jest bezpiecznym zabiegiem operacyjnym o niewielkim odsetku powikłań pooperacyjnych [44]. W przypadku raka piersi, którego leczenie jest przede wszystkim systemowe, rola takiego leczenia nie jest ustalona i nadal jest przedmiotem wielu dyskusji [38]. Chorych operuje się tylko z zamiarem radykalnego usunięcia przerzutów. Radykalność to podstawa powodzenia takiego leczenia. Kryteria kwalifikacji chorych do zabiegów resekcyjnych są dość szerokie i ulegają ciągłym modyfikacjom, aby umożliwić jak największej liczbie chorych skorzystanie z takiego sposobu leczenia [45,46,47]. Warunki, jakie muszą zostać spełnione to: radykalne usunięcie ogniska pierwotnego lub też całkowita jego remisja po radioterapii lub leczeniu systemowym, brak ognisk przerzutowych w innych narządach lub inne ognisko dające możliwość radykalnego usunięcia (choroba oligometastatyczna), techniczna możliwość usunięcia ognisk z płuc oceniona na podstawie TK klatki piersiowej, a także dobry stan ogólny, zadowalające parametry spirometryczne oraz brak innej skutecznej metody leczenia, np. leczenia systemowego [45,46,47]. Przerzuty do płuc są zwykle krwiopochodne, dlatego też zabiegi chirurgiczne mają na celu wykonanie resekcji przerzutów z maksymalnym zaoszczędzeniem zdrowego mięszu płucnego [38]. Wykonuje się resekcję klinową lub

usuwa zmiany laserowo. Margines 1 cm w przypadku resekcji klinowych uznawany jest za wystarczający [45,47]. Miąższ płucny wycina się za pomocą endostaplera. W przypadku zmian w jednym płucu pacjent jest operowany z dostępu przez torakotomię przednio-boczną. Podczas zabiegu operacyjnego pacjent jest zaintubowany za pomocą rurki rozdzielno-oskrzelowej, co zapewnia całkowity zapad płuca po stronie operowanej i zwiększa możliwości jego przebadania. Operator dokładnie oburęcznie bada palpacyjnie całe płuca i usuwa wszystkie guzki, które uda mu się wyczuć [38]. W przypadku przerzutów obustronnych dostęp operacyjny zależy od preferencji danego ośrodka. Sternotomia podłużna może stwarzać trudności przy usuwaniu przerzutów leżących głębiej w miąższu płuc, zwłaszcza w płacie dolnym lewego płuca, więc zdania na temat wykorzystania tego dostępu są podzielone. Taki sposób otwarcia klatki piersiowej wiąże się z przecięciem mostka, następnie z zespoleniem go metalowymi szwami. Jest zabiegiem bardziej obciążającym dla chorego. Nie jest też wolny od powikłań, np. zakażenia czy rozejścia szwu mostka. W przypadku obustronnych przerzutów lepiej wybrać obustronny dostęp z torakotomii przednio-bocznej, a zabieg wykonać dwukrotnie w odstępie 4 do 6 tygodni [38]. Z zastosowaniem wideotorakoskopii wykonuje się resekcję podejrzanych zmian w celach diagnostycznych (ustalenie rozpoznania) lub służy ona do oceny zaawansowania choroby. Nie jest standardem w usuwaniu przerzutów z płuc [48]. Podczas wideotorakoskopii nie można dokładnie ocenić miąższu płucnego. Oceny tej dokonuje się palpacyjnie, co umożliwia znalezienie drobnych zmian niewidocznych w tomografii komputerowej. Początkowo uważano, że liczba przerzutów ma znaczenie rokownicze. Obecnie uważa się, że czynnikiem ważniejszym niż ilość przerzutów jest możliwość radykalnego usunięcia wszystkich przerzutów. Zastosowanie lasera Nd-YAG o długości fali 1318 nm dało możliwość precyzyjnego cięcia miąższu, zapewniając jednocześnie dobrą hemostazę i aerostazę. Ta metoda umożliwia resekcję mnogich przerzutów położonych głęboko w miąższu płuca [49]. W obrazie rtg klatki piersiowej po zabiegu operacyjnym obserwuje się zagęszczenia w miąższu płucnym, które w późniejszym okresie ulegają resorpcji. Radiolog opisujący rtg kontrolne musi być poinformowany o tym, że pacjent miał zabieg laserowego usunięcia przerzutów z płuc, gdyż obraz niekiedy budzi wątpliwości.

1.8 Sytuacje szczególne

1.8.1 Przerzutowy guz nowotworowy w świetle dróg oddechowych

Przerzuty nowotworowe rzadko lokalizują się w drzewie oskrzelowym (ściany dużych oskrzeli i tchawicy). Przerzuty o takiej lokalizacji obserwuje się właśnie w raku piersi. W obrazie radiologicznym dominują objawy związane z niedrożnością dróg oddechowych i zaburzeniem powietrzności płuc. Najczęściej pojawia się miejscowa rozedma lub niedodma segmentu, płata, niekiedy całego płuca [50]. W zależności od lokalizacji w drzewie oskrzelowym przerzuty mogą spowodować niedrożność dróg oddechowych zagrażającą życiu chorego [50]. Resekcja, np. zajętej tchawicy, u wielu chorych jest niemożliwa do wykonania ze względu na stan chorego i rozległość zmiany. Postępowaniem z wyboru jest założenie rurki tracheostomijnej o długości zależnej od lokalizacji zmiany (górny i środkowy odcinek tchawicy) [50]. Dla chorego ten zabieg wiąże się jednak z utraceniem funkcji mowy i koniecznością pielęgnacji przetoki. Efekt zabiegu może być krótkotrwały, gdyż nierzadko nowotwór wrasta do otworu tracheostomijnego [50]. Gdy naciek nowotworowy obejmuje dolny odcinek tchawicy, rozwidlenie lub oskrzela, rurka jest nieskuteczna. Niekiedy dochodzi do prawie całkowitego zamknięcia światła tchawicy przez masy nowotworowe, co może zagrażać życiu chorego. Pomoc musi być wtedy natychmiastowa. Wykonuje się klasyczną bronchoskopię, tzw. sztywną, i za pomocą narzędzi (kleszcze) usuwa masy nowotworowe lub też końcówką bronchoskopu ścina się masy nowotworowe wrastające do światła, a następnie usuwa je na zewnątrz [50]. Z reguły szybko poprawia się w ten sposób drożność dróg oddechowych. Masy nowotworowe jednak szybko odrastają, a poprawa stanu pacjenta jest krótkotrwała. Najpoważniejszym powikłaniem jest krwawienie – najczęściej jednak dotyczy powierzchni nowotworu, a nie uszkodzenia dużych naczyń. Uciskanie końcem bronchoskopu krwawiącego miejsca jest zwykle skuteczne. W udrażnianiu dróg oddechowych ma zastosowanie także laseroterapia [50]. Wykorzystywany jest w tym celu nowoczesny laser Nd-YAG. Zabieg taki ma sens w przypadku zmian wewnątrzoskrzelowych czy wewnątrztchawicznych, a nie gdy niedrożność dróg oddechowych spowodowana jest uciskiem z zewnątrz. Z dużym powodzeniem u chorych, którzy nie mogą być operowani, stosuje się protezowanie dróg oddechowych za pomocą różnorodnych stentów (metalowe, silikonowe, samorozprężalne). Stent można założyć, gdy drzewo oskrzelowe jest zajęte na

ograniczonym odcinku, a przed miejscem zwężenia i za nim ściana drzewa oskrzelowego jest niezmieniona [50].

1.8.2 Pojedynczy guzek w płucu u chorej z rakiem piersi

Różnicowanie między pierwotnym rakiem płuca, a przerzutem raka sutka jest trudne. Stwierdzenie pojedynczego guzka w płucach u pacjentki leczonej z powodu raka piersi w około 50% przypadków wiąże się z obecnością nowego nowotworu najczęściej pierwotnego raka płuca, a nie przerzutów raka piersi [42]. Różnicowanie nie jest możliwe w oparciu o dane morfologiczne w badaniach obrazowych i wymaga weryfikacji mikroskopowej i wykonania badań immunohistochemicznych. W bardzo rzadko występującej sytuacji klinicznej, w której istnieje pojedynczy przerzut raka piersi do płuc dane literaturowe wskazują na możliwość korzyści klinicznych i poprawy przeżycia po usunięciu takiego ogniska [7]. Jednak planując leczenie chirurgiczne, należy w dostępnych badaniach obrazowych wykluczyć obecność przerzutów w innych lokalizacjach. Współcześnie taka diagnostyka powinna obejmować scyntyografię kośćca, TK całego ciała po podaniu środka kontrastowego (czyli TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) lub jeśli wyniki badań są niejednoznaczne można wykonać PET. Zgodnie ze wskazaniami NFZ badania PET można wykonać u chorych z rozpoznanym rakiem piersi, w celu wykluczenia odległych przerzutów, gdy wyniki innych badań są niejednoznaczne lub w przypadku przerzutów do pachowych węzłów chłonnych z ogniska o nieznanym położeniu i podejrzeniem ogniska pierwotnego w gruczole piersiowym lub w przypadku obecności pojedynczego guzka płuca o średnicy >1cm, w celu różnicowania pomiędzy jego łagodnym i złośliwym charakterem, przy braku rozpoznania innymi dostępnymi metodami [36].

1.9 Nowotworowy wysięk w jamie opłucnej

Nowotworowy wysięk w opłucnej nadal stanowi poważny problem kliniczny. W przebiegu raka piersi wysięk pojawia się u około 10–25%, a nawet 40% chorych na ten nowotwór [37,52]. Może być pierwszym i jedynym miejscem nawrotu choroby nowotworowej, częściej jednak towarzyszą mu przerzuty w innych lokalizacjach. Jego obecność wiąże się z uciążliwymi objawami dla chorego. Objawem dominującym jest duszność. Rokowanie u tych chorych jest z reguły niekorzystne, a efekty leczenia nadal niezadowalające [50]. Główną przyczyną wysięku jest bezpośrednie zajęcie opłucnej przez nowotwór. Rozpoznanie potwierdza cytologia pobranego płynu i/lub badanie

histologiczne nacieku nowotworowego opłucnej pobranego podczas biopsji opłucnej lub w czasie wideotorakoskopii. Współczesne leczenie wysięku nowotworowego polega na powtarzaniu punkcji obarczających jamy opłucnej, drenażu opłucnej z następową pleurodezą oraz zastosowaniu rzadko stosowanego w Polsce tunelizowanego cewnika opłucnowego [50,52,53,54]. U pacjentek z rakiem sutka wysięk występuje częściej po stronie leczonego raka. Uważa się, że ma on etiologię limfatyczną i jest spowodowany połączeniami limfatycznymi w ścianie klatki piersiowej, np. między węzłami przymostkowymi i węzłami śródpiersia [42]. Może być również krwiopochodny. Wysięk po stronie przeciwnej do leczonego uprzednio raka piersi lub obustronny jest z większym prawdopodobieństwem krwiopochodny niż wysięk stwierdzany po tej samej stronie [42]. Leczenie ma najczęściej charakter paliatywny [50]. Postępowanie zależy od sytuacji klinicznej [50,52,53,54]. Jeżeli stwierdza się małą ilość płynu, a chora nie odczuwa dolegliwości, zaleca się obserwację. Narastający wysięk wymaga diagnostycznego i jednocześnie leczniczego nakłucia opłucnej i jest z reguły pierwszym i najprostszym zabiegiem wykonywanym u tych chorych. Ilość ewakuowanego płynu nie powinna przekraczać 1500–2000 ml [50]. Jednak po upływie 1 tygodnia do 1 miesiąca nawrót nastąpi prawie u wszystkich pacjentów [53]. ERS/EACTS dzieli postępowanie na doraźne i definitywne [52,54]. Doraźnie usuwa się płyn z opłucnej, a definitywnie zapobiega jego powstawaniu i ponownemu gromadzeniu [52,54]. Powtarzanie nakłucia w paliatywnym leczeniu duszności rozważa się tylko wtedy, gdy czas przeżycia pacjentki jest bardzo krótki (2–4 tygodni) [52,53,54]. Częste nakłucia niosą ze sobą ryzyko infekcji oraz powodują powstawanie przegród łącznotkankowych i otorbianie się płynu, co uniemożliwia dalsze jego usuwanie [53]. Jeżeli ilość płynu narasta, wykonuje się drenaż jamy opłucnej przez V-przestrzeń międzyżebrową w linii środkowo-obojęzkowej. Jeżeli płyn ulega ewakuacji, a płuco się rozpręża, można przez dren podać środek obliterujący. Istotą pleurodezy, zarówno chemicznej jak i mechanicznej (podrażnienie opłucnej), jest wywołanie jej stanu zapalnego, co doprowadza do sklejenia blaszek trzewnej i ściennej, w efekcie czego jama opłucnej zarasta [50]. Nie ma już wolnej przestrzeni, w której gromadziłby się płyn. Istnieje wiele substancji, które wykorzystuje się do wywołania zapalenia opłucnej: talk, tetracyklina, doksycyklina, bleomycyna, sproszkowany kolagen [50], z czego najczęściej stosowany i najbardziej skuteczny jest talk [52]. Ustalono, że podanie talku w formie sproszkowanej za pomocą videoskopii jest znacznie skuteczniejsze, niż

podanie go w formie jałowej zawiesziny przez dren [55,56]. Zabieg pleurodezy można wykonać wideotorakoskopowo. Obecnie ten zabieg to standard w leczeniu wysięku opłucnowego. Pleurodezę sposobem tradycyjnym powinno się wykonywać tylko w ośrodkach, w których videoskopia jest niedostępna [56]. Wideotorakoskopia daje możliwość ewakuacji płynu, uwolnienia zrostów, pobrania wycinków do badania histopatologicznego, podania środka obliterującego oraz umożliwia ocenę rozprężenia płuca, bo tylko wtedy można liczyć na powodzenie zabiegu (zbliżenie obu blaszek opłucnej do siebie) [53]. W ostateczności wykonuje się zabieg torakotomii, niekiedy dekortykacji (usunięcia zmienionej opłucnej). Zabiegi bardziej inwazyjne są wykonywane niezmiernie rzadko. Wymagają znieczulenia ogólnego i są obarczone ryzykiem powikłań takich jak ropniak opłucnej, krwotok, niewydolność oddechowa, niewydolność serca [53]. Kolejną metodą pomocy chorym jest założenie tunelizowanego cewnika do jamy opłucnowej [52,54,56]. Cewnik taki jest zakładany w szczególnych przypadkach, gdy płuco po ewakuacji płynu nie może się rozprężyć – tzw. płuco opancerzone lub uwięźnięte. Przyczyną takiego stanu jest pogrubienie opłucnej płucnej i zmniejszenie podatności wskutek jej zajęcia przez nowotwór. Metoda ta jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Cewnik można założyć w trybie ambulatoryjnym, w znieczuleniu miejscowym. Ta metoda jest też od niedawna dostępna w Polsce.

2. Cel pracy

Analiza retrospektywna przebiegu raka piersi u chorych z przerzutami do płuc lub opłucnej, a w szczególności:

1. Analiza wybranych czynników mogących mieć wpływ na czas nawrotu w płucach lub opłucnej.
2. Poszukiwanie czynników odpowiedzialnych za lokalizację zmian przerzutowych w płucach lub opłucnej – analiza porównawcza obu grup.
3. Analiza czynników warunkujących postępowanie, przebieg kliniczny i przeżycie w grupie z wysiękiem w opłucnej.
4. Ocena wskazań i skuteczności metastazektomii płucnej w badanej grupie chorych.

3. Materiał i metoda

Celem pracy była retrospektywna analiza losów chorych na raka piersi z przerzutami do płuc lub opłucnej leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 2006 – 2012. Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – Uchwała nr 168/12 z dnia 02.02.2012 r. Głównym źródłem informacji o chorych była dokumentacja lekarska zarówno w wersji papierowej jak i elektronicznej pochodząca z Poradni Chemioterapii i Oddziału Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Kierownicy tych placówek wyrazili zgodę na wykorzystanie dokumentacji lekarskiej dla celów pracy. Do analizy zakwalifikowano tylko chore, które spełniały kryteria włączenia. Do wyszukania pacjentek posłużono się możliwościami systemu ESCULAP, w którym wyszukano pacjentki z rozpoznaniem raka piersi (C50.1–C50.9), u których w toku obserwacji wykonano TK klatki piersiowej. Przeanalizowano obrazy TK klatki piersiowej. Wynik badania posłużył do wstępnej kwalifikacji chorych do analizy. Chore podzielono dla celów pracy na dwie grupy. Pierwsza grupa to chore, u których jedynym nawrotem w obrębie klatki piersiowej były przerzuty do mięszu płucnego. Drugą grupę stanowiły chore, u których wyłącznym nawrotem w klatce piersiowej było zajęcie opłucnej, co z reguły manifestowało się obecnością płynu w opłucnej. Podziału dokonano według celów pracy, ponieważ w trakcie leczenia lub obserwacji dochodzi do uogólnienia procesu w klatce piersiowej. Przerzuty w płucach mogą gwałtownie progresować do opłucnej i odwrotnie, często też wraz z progresją dochodzi o zajęcia węzłów śródpiersia oraz węzł płucnych. Następnie prześledzono losy chorych od momentu pierwotnego rozpoznania do momentu nawrotu w płucach lub opłucnej. Zakwalifikowano tylko chore pierwotnie operowane, u których istniał dostęp do raportu histopatologicznego, bez innego nowotworu w wywiadzie.

Badaniem objęto 234 pacjentki leczone w latach 2006–2012, u których doszło do uogólnienia choroby i u których nawrót wystąpił w obrębie klatki piersiowej pod postacią przerzutów do mięszu płucnego (138) lub opłucnej (96). Pierwotnie wszystkie chore były leczone radykalnie z intencją wyleczenia oraz otrzymały po operacji leczenie uzupełniające: chemioterapię, hormonoterapię, leczenie celowane oraz radioterapię lub leczenie skojarzone. Pacjentki obserwowano co najmniej 5 lat. Z analizy wykluczono chore z pierwotnie zaawansowanym rakiem piersi (zdyskwalifikowane od zabiegu) i te,

u których pierwotnym niepowodzeniem był nawrót w drugiej piersi oraz zaawansowane zmiany w TK klatki piersiowej (zajęcie płuc, płyn w opłucnej i powiększone węzły chłonne w śródpiersiu). Przeanalizowano następujące dane: wiek pacjentki, stan sprawności, stan menopauzalny, rozpoznanie histologiczne, stopień złośliwości, zaawansowanie nowotworu (cecha T i cecha N), stan receptorów steroidowych i HER2, obraz zmian przerzutowych w TK, czas wolny od nawrotu (RFS), przeżycie z przerzutami (CPP) i przeżycie całkowite (OS). Pięć pacjentek żyło w momencie zakończenia obserwacji w 2019 r. Badaniem objęto grupę 234 chorych.

Charakterystyka pacjentek została przedstawiona w tabeli nr 2. U wszystkich pacjentek rak piersi potwierdzony był badaniem histopatologicznym. Wykrycie przerzutów do płuc lub opłucnej opierało się na zastosowaniu konwencjonalnego rtg klatki piersiowej z weryfikacją w tomografii komputerowej klatki piersiowej. Potwierdzenie cytologiczne i/lub histologiczne uzyskano u 95 pacjentek (40,6%). W pozostałych przypadkach (59,4% pacjentek) zmiany przerzutowe nie były potwierdzone mikroskopowo. U pacjentek ze zmianami w płucach rzadko dążono do weryfikacji histologicznej zmian przerzutowych. Z wyjątkiem 12 osób operowanych tylko sporadycznie wykonywano biopsję zmian przerzutowych w płucach pod TK (15 pacjentek). Także sporadycznie wykonano bronchoskopię z pobraniem wycinków (przerzuty wewnątrzskrzelowe i niedodma obrazie w TK – 3 pacjentki). Zmiany w płucach zweryfikowano badaniem cytologicznym lub histopatologicznym u 30 chorych. U pacjentek z obecnością płynu w jamie opłucnowej po leczniczej ewakuacji płynu był on przekazywany do badania i oceny cytologicznej. Pacjentki płyn miały usuwany wielokrotnie, dlatego u większości potwierdzono jego nowotworowy charakter (65 pacjentek).

Czas wolny od nawrotu (RFS) określono jako czas od wykonania zabiegu operacyjnego do momentu rozpoznania nawrotu do płuc lub opłucnej. Całkowity czas przeżycia (OS) to okres od pierwszej diagnozy do śmierci, a czas przeżycia z przerzutami w klatce piersiowej (CPP – pojęcie wprowadzono dla celów pracy) to okres od momentu rozpoznania przerzutów do śmierci pacjentki. Ze względu na niewielki odsetek oznaczeń Ki67 nie analizowano tego parametru. Na potrzeby pracy wyodrębniono następujące podtypy biologiczne i określono jak fenotypy: fenotyp 1 odpowiada podtypowi luminalnemu HER2 ujemnemu, fenotyp 2 – luminalnemu HER2

dotatniemu, fenotyp 3 – podtypowi nieluminalnemu HER2 dodatniemu, a fenotyp 4 – podtypowi potrójnie ujemnemu. U wszystkich chorych rozpoznanie raka piersi potwierdzono badaniem histopatologicznym materiału pooperacyjnego. Z raportu histopatologicznego uzyskano następujące parametry (cechy): typ histologiczny, wielkość guza, naciekanie tkanki tłuszczowej i torebki węzła chłonnego, obecność zatorów w naczyniach krwionośnych i chłonnych oraz stan pachowych węzłów chłonnych. Ze względu na to, że chore były operowane w różnych latach, u części z nich oznaczono receptory estrogenowe i HER2 na osobne zlecenia z pierwotnego bloczka parafinowego lub zmian przerzutowych, bo nie oznaczono ich pierwotnie. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi u wszystkich chorych określono stopień złośliwości histologicznej (G) określany na podstawie klasyfikacji Blooma i Richardsona w modyfikacji Elstona i Ellisa. Stopień I (G1) – rak wysoko zróżnicowany, stopień II (G2) – rak średnio zróżnicowany, stopień III (G3) – rak nisko zróżnicowany. Ekspresja receptora ER i PgR oceniana była w jądrach komórkowych metodą immunohistochemiczną w materiale utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. U większości chorych określono też ekspresję receptora lub amplifikację genu *HER2*. Stan *HER2* metodą IHC określa się wyłącznie w materiale tkankowym, który uzyskuje się z biopsji gruboigłowej lub z fragmentu wyciętego guza. Wszystkie chore były leczone operacyjnie. Radykalną zmodyfikowaną mastektomię wykonano u 210 pacjentek (89,7%), zabieg oszczędzający u 24 (10,3%), limfanektomię pachową wykonano u 226 (96,6%) pacjentek, a biopsję węzła wartowniczego u 8 chorych, co stanowiło zaledwie 3,4 % badanej grupy. Zmodyfikowana radykalna mastektomia wykonana była sposobem Maddena lub Pateya, sporadycznie Halsteda (15 pacjentek). Po zakończeniu leczenia chirurgicznego chore otrzymały dalsze leczenie uzupełniające: hormonoterapię, chemioterapię, leczenie celowane, radioterapię lub skojarzenie tych metod. Radioterapię otrzymywały chore po BCT i po mastektomii z zajętymi więcej niż 3 węzłami chłonnymi lub z innymi czynnikami ryzyka.

Analiza szczegółowa

1. Analiza wybranych czynników mogących mieć wpływ na czas do nawrotu

W celu zidentyfikowania czynników mogących mieć wpływ na czas do nawrotu (RFS) w badanych grupach przeprowadzono analizę jednoczynnikową. Oceniono następujące czynniki: wiek chorych, stan menopauzalny, stan sprawności, zaawansowanie nowotworu I-III według TNM, oddzielnie cechę T (wielkość guza) i cechę N (zajęcie węzłów), stopień złośliwości histologicznej G i typ histologiczny, naciekanie tkanki tłuszczowej, obecność zatorów w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych, stan receptorów steroidowych, stan receptora HER2, immunofenotyp oraz stosowane schematy chemioterapii uzupełniających.

2. Czas całkowitego przeżycia w badanych grupach (OS)

W celu zidentyfikowania czynników mogących mieć wpływ na czas całkowitego przeżycia w badanych grupach przeprowadzono analizę jednoczynnikową. Oceniono następujące czynniki: immunofenotyp, zaawansowanie pierwotne nowotworu według TNM, cecha T, cecha N, obecność receptorów estrogenowych lub ich brak, stan HER2, stopień złośliwości G, rozpoznanie cytologiczne lub histologiczne.

3. Analiza porównawcza grupy z przerzutami do płuc i przerzutami do opłucnej.

Poszukiwanie czynników zwiększonego ryzyka nawrotu do płuc lub opłucnej.

4. Poszukiwanie czynników wpływających na postępowanie, przebieg kliniczny i przeżycie w grupie z płynem w opłucnej.

5. Ocena wskazań i skuteczności metastazektomii płucnej w badanej grupie chorych z przerzutami do płuc.

3.1 Metody analizy statystycznej

Zmienne jakościowe (kategorialne) opisano za pomocą liczebności (n) i częstości (%). Zmienne mierzalne opisano za pomocą podstawowych parametrów: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (odch. std.), mediana oraz wartość minimalna i maksymalna (min. i maks.).

Ze względu na brak normalności rozkładu zmiennych mierzalnych (czas wolny od choroby, czas przeżycia z przerzutami, czas przeżycia całkowitego) użyto testów nieparametrycznych:

- test U Manna-Whitneya – do sprawdzenia istotności różnicy w dwóch grupach,
- test Kruskala-Wallisa – do sprawdzenia istotności różnicy w co najmniej trzech grupach; do dokładnego sprawdzenia, pomiędzy którymi parami grup występują istotne różnice zastosowano test porównań wielokrotnych Kruskala-Wallisa,
- test istotności współczynnika korelacji rang Spearmana – do zbadania korelacji między dwiema zmiennymi mierzalnymi.

Zależności między zmiennymi kategorialnymi zbadano testem chi-kwadrat Pearsona, a w przypadku gdy liczebności oczekiwane w tabeli kontyngencji o rozmiarze większym niż 2x2 były mniejsze od 5 użyto testu chi-kwadrat NW (największej wiarygodności).

Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 10 PL.

Oznaczenia użyte w analizie:

n – liczebność,

% – częstość w procentach (odsetek),

χ^2 – wynik statystyki testowej chi-kwadrat,

df – liczba stopni swobody,

p – poziom prawdopodobieństwa,

Z – wynik testu U Manna-Whitneya,

H – wynik testu Kruskala-Wallisa,

Rs – współczynnik korelacji rang Spearmana,

t(n-2) – wartość statystyki t przy n-2 stopniach swobody,

4. Wyniki

Spośród 234 pacjentek włączonych do analizy u 138 pacjentek z pierwszym nawrotem w obrębie klatki piersiowej obecne były przerzuty do płuc, a u 96 stwierdzono zajęcie opłucnej, co objawiało się płynem w opłucnej. Wszystkie pacjentki w momencie rozpoznania nowotworu były w stanie sprawności 0 lub 1 według WHO. Analizowana grupa to chore młode, mediana wieku wynosiła 50 lat. Najmłodsza miała 23 lata, najstarsza 82 lata. Najwięcej chorych (161) było w przedziale wiekowym 40–60 lat, co stanowiło 68% badanej grupy. U 88% rozpoznano raka o typie *carcinoma ductale* (obecnie bez specjalnego typu). Rozpoznanie wstępne uzyskano z biopsji cienkoigłowej u 62% pacjentek, co stanowiło większość. Biopsję gruboigłową, która jest obecnie standardem, miało wykonane tylko 18,4% chorych. Charakterystykę grupy przedstawiono w tabelach 2a i 2b.

Tabela 2a. Charakterystyka badanej grupy, n = 234

Czynniki	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.
Wiek zachorowania na raka piersi [lata]	234	50,1	10,6	50,0	23	82
Wiek, w którym wystąpiły przerzuty [lata]	234	55,1	10,9	55,0	26	82
Czas do nawrotu choroby [m-c]	234	55,1	52,0	39,0	1	408
Przeżycie z przerzutami [m-c]	229	22,4	25,5	14,0	1	165
Przeżycie całkowite [m-c]	229	77,3	63,4	61,0	8	466

n – liczba chorych

Tabela 2b. Charakterystyka badanej grupy, n = 234

Cecha	Liczba chorych (odsetek %)
Wiek (lata)	
<40	37 (15,8)
40–60	161 (68,8)
>60	36 (15,4)
Status menopauzalny	
przed menopauzą	106 (45,3)
po menopauzie	128 (54,7)
Stopień zróżnicowania histologicznego	
G1	8 (3,4)
G2	108 (46,2)
G3	101 (43,2)
Gx	17 (7,3)
Wielkość guza	
T1	81 (34,6)
T2	114 (48,7)
T3	13 (5,6)
T4	19 (8,1)
Tx	7 (3,0)
Zajęcie węzłów chłonnych regionalnych	
N0	70 (29,9)
N1	69 (29,5)
N2	63 (26,9)
N3	31 (13,2)
Nx	1 (0,4)
Stopień zaawansowania klinicznego	
I	25 (10,7)
IIA	71 (30,3)
IIB	38 (16,2)
IIIA	56 (23,9)
IIIB	13 (5,6)
IIIC	29 (12,4)
nie udało się określić	2 (0,9)
Stan receptora HER2	
HER2-	152 (65,8)
HER2+	76 (31,6)
nie oznaczono	6 (2,6)
Ekspresja receptorów steroidowych	
ER+ PgR+	112 (47,9)
ER- PgR-	108 (45,3)
ER+ PgR-	13 (6,4)
ER- PgR+	1 (0,4)

Cecha	Liczba chorych (odsetek%)
Zabieg operacyjny	
Mastektomia	210 (89,7)
Częściowa resekcja piersi	24 (10,3)
Operacja na węzłach chłonnych	
Limfadenektomia	226 (96,6)
Biopsja węzła	8 (3,4)
Naciek torebki węzła i tkanki okołowężłowej	
obecne	53 (22,6)
nie stwierdzono	181(77,4)
Naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i krwionośnych	
obecne	57 (24,4)
nie stwierdzono	177 (75,6)

U 34,6% stwierdzono wielkość guza T1. Najwięcej chorych – 114 (48,7%) – miało guz T2. Stopień złośliwości histologicznej był porównywalny dla G2 i G3 i wynosił odpowiednio 46,2% i 43,2%. Obecność receptorów steroidowych stwierdzono u 126 chorych (54,7%), a nadekspresję lub amplifikację *HER2* u 31,6% analizowanej grupy. Większość chorych miała zajęte 4 i więcej węzłów chłonnych (N2+N3), co stanowiło 40,1% chorych. Analizując raporty histopatologiczne, inwazję naczyń stwierdzono u 57 pacjentek (24,4%), a naciek torebki węzła i/lub tkanki okołowężłowej u 53 chorych (22,6%). Stwierdzono, że zaawansowanie nowotworu w stopniu II (46,5% (IIA+IIB) i III (41,9 %) (IIIA+IIIB+IIIC) było porównywalne. Leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym obejmowało radioterapię, chemioterapię i hormonoterapię oraz skojarzenie tych metod. Radioterapię otrzymało 58,9%. Ze względu na zaawansowanie nowotworu chemioterapię przed zabiegiem operacyjnym otrzymało 86 pacjentek (36,8 %). Według obowiązujących wtedy zaleceń pacjentki otrzymywały 3 lub 4 kursy przed zabiegiem operacyjnym i chemioterapię kontynuowały po jego wykonaniu. Chemioterapię jako leczenie uzupełniające zastosowano u 208 pacjentek, co stanowiło 88,8%. Hormonoterapię w leczeniu uzupełniającym otrzymało 125 pacjentek, co stanowiło 53,4 % chorych (tabela 3).

Tabela 3. Zastosowane leczenie uzupełniające, n = 234

Zastosowane leczenie	n – liczba chorych	%
nie zastosowano żadnego	12	5,1
chemioterapia	29	12,4
chemioterapia i radioterapia	68	29,1
chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia	67	28,6
homonoterapia	11	4,7
radioterapia, hormonoterapia	3	1,3
chemioterapia, hormonoterapia	44	18,8

W grupie analizowanych chorych dominowały fenotypy gorzej rokujące.

Tabela 4. Rozkład immunofenotypów w badanej grupie, n = 234

Immunofenotyp	n – liczba chorych	%
luminalny HER2 (-)	87	37,2
luminalny HER2 (+)	33	14,1
nieluminalny HER2 (+)	43	18,4
potrójnie ujemny	65	27,8
nie udało się ustalić	6	2,6

Mediana całkowitego przeżycia dla całej grupy liczona od daty cytologicznego lub histopatologicznego rozpoznania nowotworu do zgonu wynosiła 61,0 miesięcy (zakres od 8 do 466 miesięcy). W chwili opracowania (rok 2019) żyło 5 chorych. Mediana czasu wystąpienia wznowy, od rozpoznania raka do stwierdzenia przerzutów w płucach lub opłucnej, wynosiła 39 miesięcy (zakres od 1 do 408 miesięcy). U 46,5 % chorych

wznowa wystąpiła w ciągu 3 pierwszych lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że u 10,3% pacjentek nawrót nastąpił po 10 latach (tabela 5).

Tabela 5. Przedział czasu do wystąpienia przerzutów w całej grupie, n = 234

Czas do wystąpienia przerzutów w całej grupie w latach	n – liczba chorych	%
Do roku	31	13,2
Od 1 do 3 lat	78	33,3
Od 3 do 5 lat	53	22,6
Od 5 do 10 lat	48	20,5
Powyżej 10 lat	24	10,3

1. Czas do nawrotu.

W badanej grupie nie wykazano wpływu wieku i stanu menopauzalnego oraz stanu sprawności kobiet na czas do nawrotu choroby. Na czas do nawrotu nie miał też wpływu zastosowany schemat chemioterapii uzupełniającej. Zaawansowanie pierwotne nowotworu jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na czas do nawrotu choroby. Wraz ze wzrostem zaawansowania skraca się czas do nawrotu. W stopniu I mediana wyniosła 63 miesiące w stopniu III tylko 29,5 miesięcy (tabela 6).

Tabela 6. Zaawansowanie pierwotne nowotworu, a czas do nawrotu, n = 232

Zaawansowanie nowotworu wg TNM	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
I	25	80,2	51,4	63,0	11	180	25,71	<0,0001
II	109	63,0	57,7	48,0	1	408		
III	98	38,9	37,3	29,5	3	204		

Wraz ze wzrostem guza skraca się czas do nawrotu choroby w całej grupie. Istotna różnica wystąpiła między T1 a T3, T1 a T4 oraz T2 a T3 i T2 a T4. Im guz mniejszy, tym czas do nawrotu choroby dłuższy.

Mediana przeżycia dla T1 to 49 miesięcy, dla T4 – 20 miesięcy (tabela 7).

Tabela 7. Wielkość guza, a czas do nawrotu, n = 227

Wielkość guza	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
T1	81	70,7	64,3	49,0	4	408	30,23	<0,0001
T2	114	55,4	44,7	43,5	6	231		
T3	13	21,2	13,0	18,0	1	51		
T4	19	23,2	20,0	15,0	3	84		

Wraz z liczbą zajętych węzłów chłonnych skracał się czas do nawrotu choroby (tabela 8).

Tabela 8. Cecha N, a czas do nawrotu, n = 233

Zajęcie węzłów chłonnych	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
N0	70	69,8	64,8	48,5	1	408	16,33	0,0010
N1	69	57,4	45,4	44,0	8	231		
N2	63	46,0	44,0	32,0	4	204		
N3	31	36,6	39,2	25,0	3	201		

Wykazano istotną różnicę w długości czasu wolnego od nawrotu między kobietami z guzami o różnym stopniu złośliwości G. Mediana dla G1 wyniosła 84,5 miesiąca, dla G3 – 36 miesięcy. Czas wolny od nawrotu był dłuższy u kobiet z cechą G1 versus G2 i G1 versus G3. Czas wolny od choroby był najdłuższy w G1 (tabela 9). Ze względu na przedoperacyjną chemioterapię cechy G nie ustalono u 17 chorych.

Tabela 9. Cecha G, a czas do nawrotu, n = 217

Stopień złośliwości G	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
G1	8	82,3	36,4	84,5	30	148	7,02	0,0298
G2	108	51,6	45,3	38,0	3	216		
G3	101	47,8	40,5	36,0	1	180		

Czas wolny od nawrotu był dłuższy u kobiet, u których stwierdzono ekspresję receptorów steroidowych. Mediana 28,5 versus 57,0 miesięcy (tabela 10).

Tabela 10. Stan receptorów steroidowych, a czas do nawrotu, n = 234

Obecność receptorów steroidowych	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
ER(-) PgR(-)	108	34,4	30,6	28,5	1	176	-6,50	<0,0001
ER(+) i/lub PgR(+)	126	72,3	59,3	57,0	3	408		

Wykazano, że czas wolny od nawrotu zależy od obecności nadekspresji HER2 lub jej braku bądź amplifikacji genu *HER2*. Mediana czasu wolnego od choroby była dłuższa u kobiet bez ekspresji i amplifikacji HER2 i wynosiła 44,0 miesiące versus 32,0 miesięcy (tabela 11).

Tabela 11. Stan receptora HER2, a czas do nawrotu, n = 228

Stan HER2	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test U Manna- Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
brak nadekspresji HER2	154	57,4	47,6	44,0	1	231	2,18	0,0295
nadekspresja HER2	74	47,2	57,7	32,0	4	408		

Naciek torebki węzła i/lub tkanki okołowężłowej wystąpił tylko u 22,5% chorych. Obecność tej cechy skracała czas do nawrotu dwukrotnie. Mediana 21,0 versus 44 miesiące (tabela 12).

Tabela 12 .Naciek torebki węzła i tkanki okołowężłowej, a czas do nawrotu n = 234

Naciek torebki węzła	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test U Manna- Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
nieobecny	181	60,4	53,5	44,0	1	408	4,16	<0,0001
obecny	53	37,2	42,2	21,0	3	198		

Czas wolny od nawrotu zależał od stwierdzonej inwazji naczyń i był znamienne krótszy u pacjentek, u których w raporcie stwierdzono tę cechę. Mediana 21 miesięcy versus 45 miesięcy (tabela 13).

Tabela 13. Inwazja naczyń, a czas do nawrotu, n = 234

Inwazja naczyń	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
nieobecna	177	60,4	53,9	45,0	1	408	3,76	0,0002
obecna	57	38,8	41,7	21,0	3	198		

Czas do nawrotu zależał do immunofenotypu nowotworu i był najdłuższy w podtypie luminalnym HER2 ujemnym. Wyniki przedstawiono w tabeli 14 .

Tabela 14. Immunofenotyp, a czas wolny od nawrotu, n = 228

Immunofenotyp	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
luminalny HER2 ujemny (F1)	87	72,5	50,5	61,0	3	231	42,85	<0,0001
luminalny HER2 dodatni (F2)	33	69,6	78,5	46,0	8	408		
nieluminalny HER2 dodatni (F3)	43	28,3	16,8	29,0	4	81		
potrójnie ujemny (F4)	65	38,7	36,5	28,0	1	176		

Powyższe wyniki poddano analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej (tabela 15).

Tabela 15. Wyniki analizy regresji logistycznej jednoczynnikowej dla zmiennej – czas do nawrotu choroby.

Zmienne		Ocena	Błąd std.	Iloraz szans	-95% PU	+95% PU	t	p
Przerzuty do płuc lub opłucnej		0,527	0,268	1,693	0,998	2,873	1,96	0,0508
Stan sprawności		0,209	0,270	1,233	0,724	2,097	0,78	0,4390
Wiek zachorowania		-0,020	0,013	0,980	0,956	1,004	-1,63	0,1049
Stan menopauzalny		-0,238	0,263	0,788	0,469	1,323	-0,91	0,3657
Zaawansowanie nowotworu wg TNM		-0,852	0,217	0,426	0,278	0,654	-3,93	0,0001
Stopień złośliwości G		-0,149	0,241	0,861	0,536	1,385	-0,62	0,5366
Wielkość guza		-0,651	0,177	0,521	0,368	0,739	-3,68	0,0003
Obecność receptorów steroidowych		1,646	0,286	5,187	2,951	9,117	5,75	0,0000
Nadekspresja HER2		-0,596	0,288	0,551	0,313	0,972	-2,07	0,0397
Naciek torebki węzła		-1,163	0,340	0,313	0,160	0,611	-3,42	0,0007
Zajęcie węzłów chłonnych	N1	-0,202	0,344	0,817	0,415	1,608	-0,59	0,5574
	N2	-0,693	0,353	0,500	0,250	1,002	-1,97	0,0505
	N3	-1,299	0,465	0,273	0,109	0,682	-2,80	0,0056
Inwazja naczyń		-1,094	0,327	0,335	0,176	0,637	-3,35	0,0009
Immuno-fenotyp	luminalny HER2-	1,653	0,351	5,223	2,615	10,434	4,71	0,0000
	luminalny HER2+	1,242	0,446	3,462	1,437	8,339	2,78	0,0058
	nieluminalny HER2+	-0,257	0,441	0,773	0,324	1,844	-0,58	0,5607

Na czerwono zaznaczono istotny statystycznie, $p < 0,05$

Ocena – ocena parametru

Błąd std. – błąd standardowy oceny parametru

Iloraz szans; -%95PU; +%95PU – jednostkowy iloraz szans (OR) wraz z 95% przedziałem ufności

t – wartość testu t-Studenta testującego istotność parametru

p – poziom prawdopodobieństwa

W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej, gdzie każda zmienna niezależna była analizowana osobno, istotne statystycznie ($p < 0,05$) okazały się czynniki:

- zaawansowanie nowotworu wg TNM – zwiększenie zaawansowania nowotworu o jeden poziom zmniejsza 2,34 krotnie ($= 1/0,426$) szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby,
- wielkość guza – zwiększenie wielkości guza o jeden poziom zmniejsza 1,92 krotnie ($= 1/0,521$) szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby,
- obecność receptorów steroidowych – występowanie receptorów steroidowych zwiększa 5,19 krotnie szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby,
- obecność HER2 – występowanie HER2 zmniejsza 1,81 krotnie ($= 1/0,551$) szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby,
- naciek torebki węzła – występowanie nacieku torebki węzła zmniejsza 3,20 krotnie ($= 1/0,313$) szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby,
- zajęcie węzłów chłonnych dla N3 – szansa wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby u kobiet z N3 jest 3,67 krotnie ($= 1/0,273$) mniejsza w porównaniu do kobiet z N0,
- inwazja naczyń – szansa wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby u kobiet z inwazją naczyń jest 2,99 krotnie ($= 1/0,335$) mniejsza w porównaniu do kobiet bez inwazji naczyń,
- immunofenotyp luminalny HER2 ujemny (F1) – szansa wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby u kobiet z typem luminalnym HER2 ujemny (F1) jest 5,22 krotnie większa w porównaniu do kobiet z typem potrójnie ujemnym (F4),
- immunofenotyp luminalny HER2 dodatni (F2) – szansa wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby u kobiet z typem luminalnym HER2 dodatnim (F2) jest 3,46 krotnie większa w porównaniu do kobiet z typem potrójnie ujemnym (F4).

Dokonano także analizy wieloczynnikowej. Wyniki przedstawia tabela 16.

Tabela 16. Wyniki analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej dla zmiennej – czas do nawrotu choroby. Na czerwono zaznaczono wynik istotny statystycznie, $p < 0,05$

Model: regresja logistyczna (logit) N zer: 109 jedynek: 110								
Zmniejszenie zależności: czas do nawrotu choroby 0 – krótki, 1 – długi								
Chi ² (16) = 80,08; $p < 0,0001$								
Zmienne	Ocena	Błąd std.	Iloraz szans	-95% PU	+95% PU	t	p	
Stała B0	3,831	1,452	46,110	2,631	808,1	2,64	0,0090	
Zaawansowanie nowotworu wg TNM	-0,279	0,501	0,757	0,282	2,031	-0,56	0,5782	
Wielkość guza	-0,609	0,237	0,544	0,341	0,868	-2,57	0,0109	
Obecność receptorów steroidowych	0,875	1,545	2,398	0,114	50,409	0,57	0,5719	
Nadekspresja HER2	-8,371	63,258	0,000	0,000		-0,13	0,8949	
Naciek torebki węzła	-1,097	0,486	0,334	0,128	0,871	-2,25	0,0252	
Zajęcie węzłów chłonnych	N1	-0,064	0,463	0,938	0,377	2,337	-0,14	0,8908
	N2	0,239	0,752	1,271	0,289	5,595	0,32	0,7504
	N3	0,120	0,887	1,128	0,196	6,479	0,14	0,8922
Inwazja naczyń	0,004	0,437	1,004	0,424	2,377	0,01	0,9927	
Immuno-fenotyp	luminalny HER2-	0,854	1,535	2,349	0,114	48,473	0,56	0,5787
	luminalny HER2+	8,892	63,280	7270,7	0,000		0,14	0,8884
	nieluminalny HER2+	7,971	63,247	2894,5	0,000		0,13	0,8998

- zajęcie węzłów chłonnych (względem N0): N1, N2, N3,
- inwazja naczyń: 0 – nie stwierdzono, 1 – stwierdzono,
- immunofenotyp (względem potrójnie ujemnego (F4)): luminalny HER2 ujemny (F1), luminalny HER2 dodatni (F2), nieluminalny HER2 dodatni (F3).

Model regresji logistycznej okazał się istotny ($p < 0,0001$). Istotnymi statystycznie czynnikami okazały się:

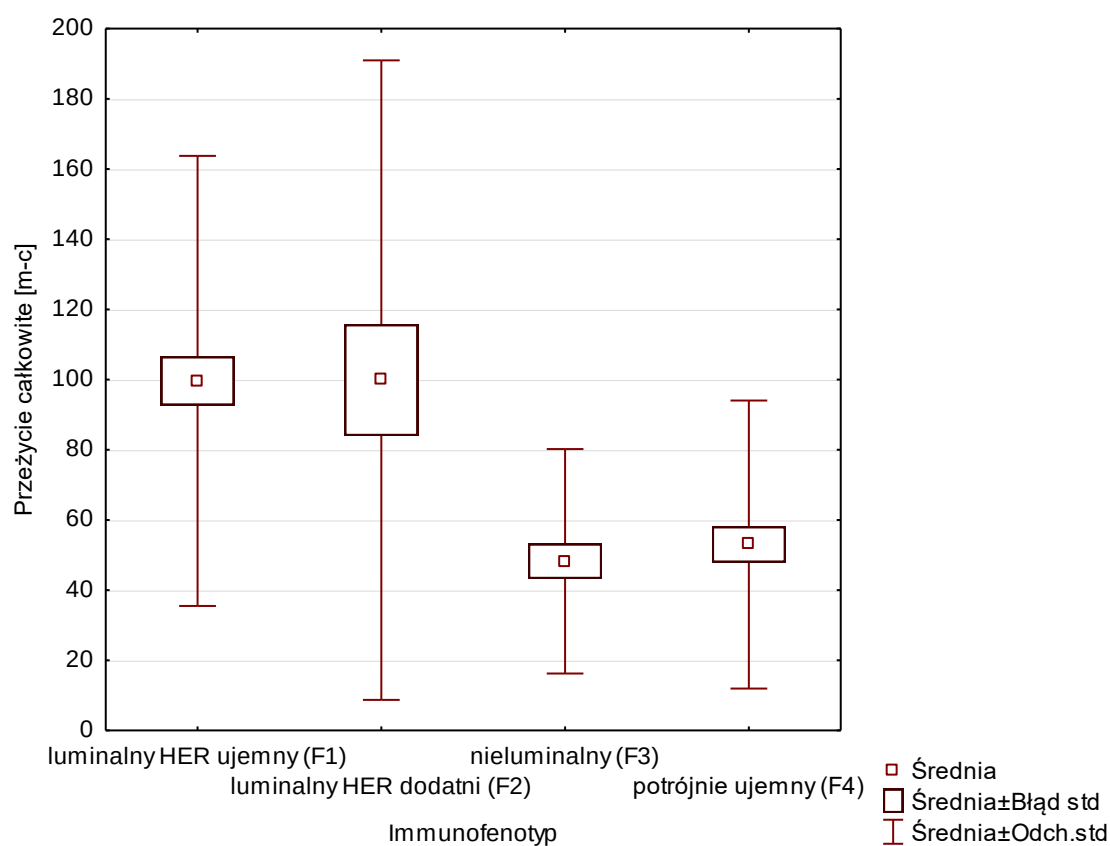
- wielkość guza – zwiększenie wielkości guza o jeden poziom zmniejsza 1,84 krotnie ($= 1/0,544$) szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby (przy pozostałych zmiennych pozostających na stałym poziomie).
- naciek torebki węzła – występowanie nacieku torebki węzła zmniejsza 2,99 krotnie ($= 1/0,334$) szansę wystąpienia długiego czasu do nawrotu choroby (przy pozostałych zmiennych pozostających na stałym poziomie).

2. Czas całkowitego przeżycia (OS)

OS był najdłuższy u kobiet z podtypem luminalnym HER2 ujemnym i wynosił 88 miesięcy (tabela 17).

Tabela 17. Immunofenotyp, a czas całkowitego przeżycia, $n = 223$

Immunofenotyp	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
luminalny HER2 ujemny (F1)	85	99,6	64,1	88,0	11	313	41,57	<0,0001
luminalny HER2 dodatni (F2)	33	99,8	91,1	67,0	18	466		
nieluminalny HER2 dodatni (F3)	41	48,2	32,0	39,0	9	141		
potrójnie ujemny (F4)	64	53,0	41,0	41,0	8	191		

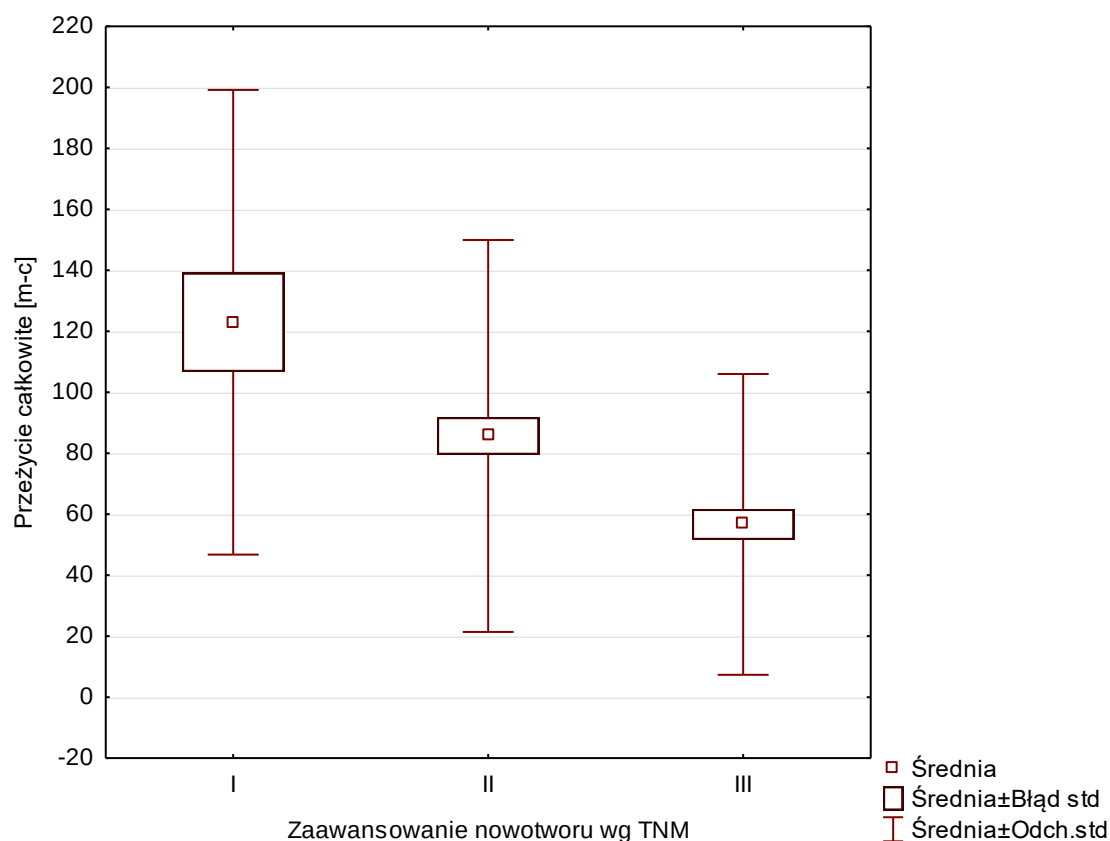


Ryc. 1 Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet o różnym immunofenotypie.

Im wyższy stan zaawansowania pierwotnego nowotworu, tym OS jest krótszy (tabela 18).

Tabela 18. Czas całkowitego przeżycia, a pierwotne zaawansowanie nowotworu, n = 227

Zaawansowanie nowotworu wg TNM	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
I	22	123,0	76,2	112,5	26	313	31,83	<0,0001
II	109	85,7	64,3	71,0	9	466		
III	96	56,7	49,3	42,0	8	299		



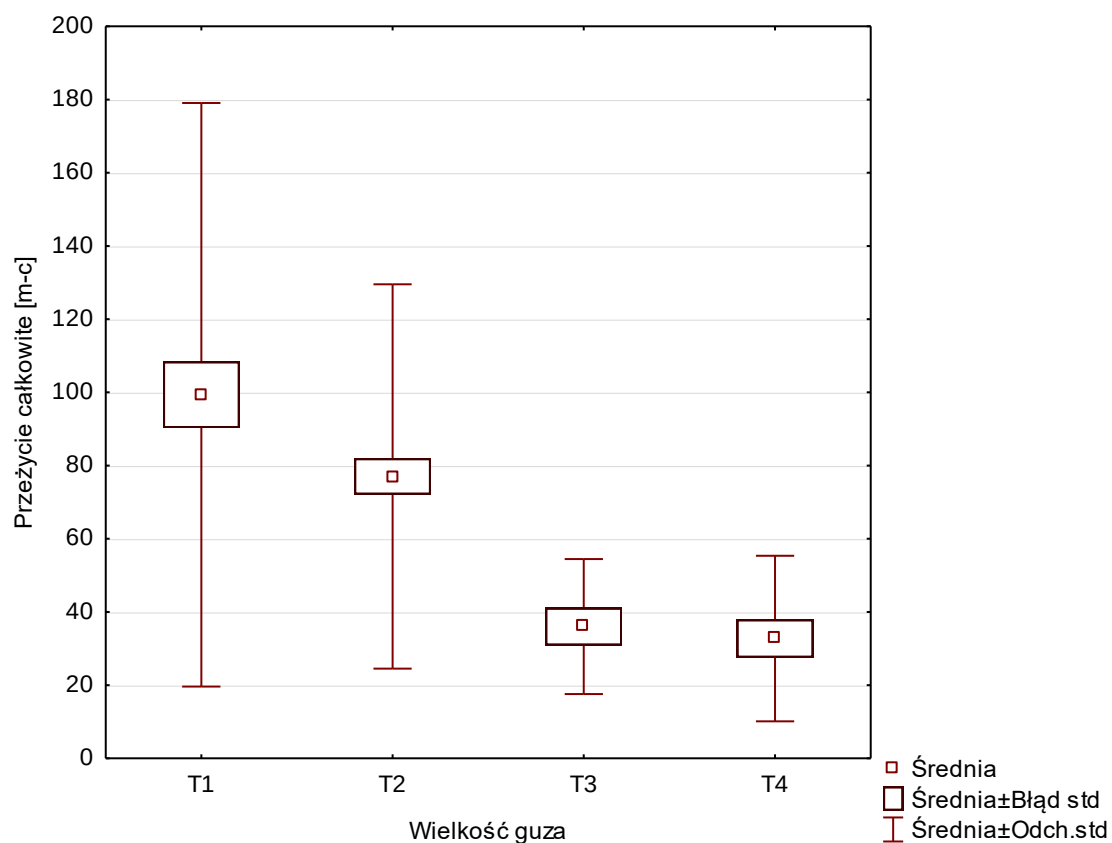
Ryc. 2. Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet o różnym zaawansowaniu nowotworu wg TNM.

Wraz ze wzrostem guza w badanej grupie zmniejszał się czas całkowitego przeżycia.

Wyniki przedstawia tabela 19.

Tabela 19. Czas całkowitego przeżycia, a wielkość guza, n = 222

Wielkość guza	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test Kruskala-Wallis	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
T1	77	99,3	79,7	77,0	8	466	33,09	<0,0001
T2	113	77,0	52,5	66,0	9	290		
T3	13	36,0	18,4	35,0	11	82		
T4	19	32,7	22,6	23,0	11	87		

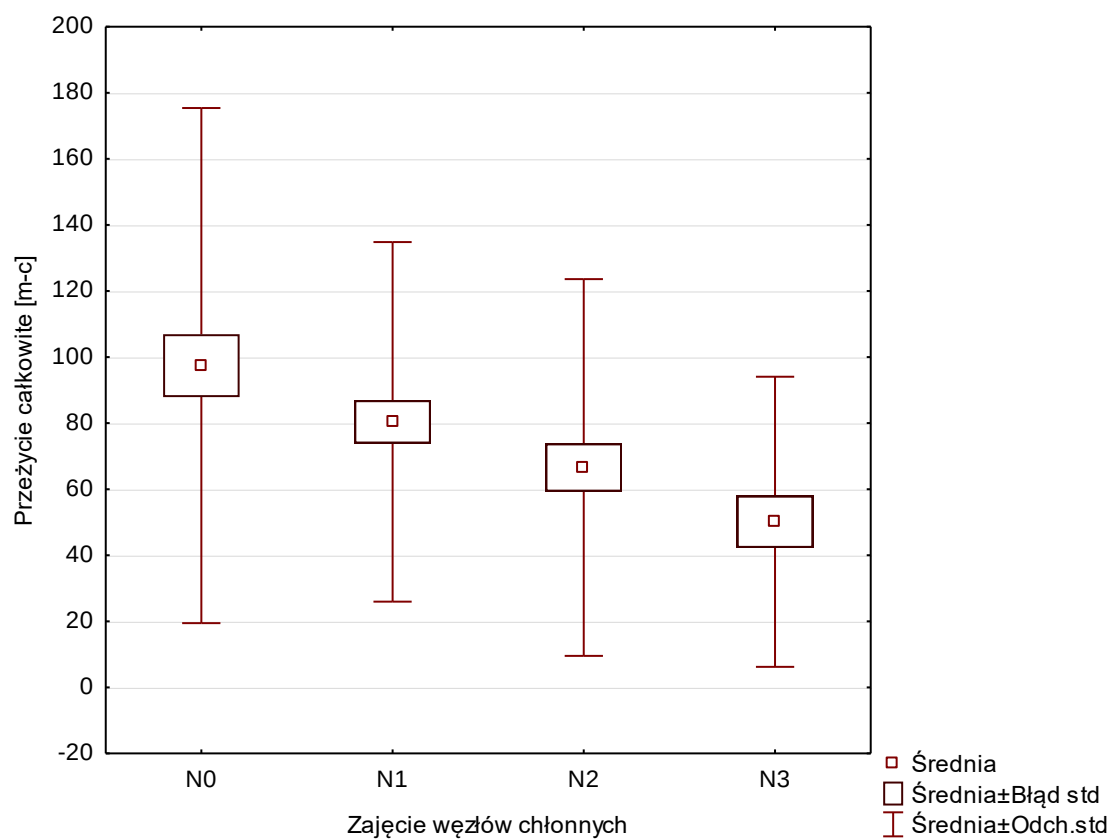


Ryc. 3 Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet o różnej wielkości guza.

Wraz z liczbą zajętych węzłów chłonnych zmniejsza się czas całkowitego przeżycia (tabela 20).

Tabela 20. Zajęcie węzłów chłonnych, a czas całkowitego przeżycia, n = 228

Zajęcie węzłów chłonnych	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
N0	67	97,4	78,0	77,0	9	466	20,26	0,0002
N1	69	80,4	54,4	69,0	11	290		
N2	61	66,6	57,0	45,0	11	299		
N3	31	50,1	43,9	37,0	8	214		

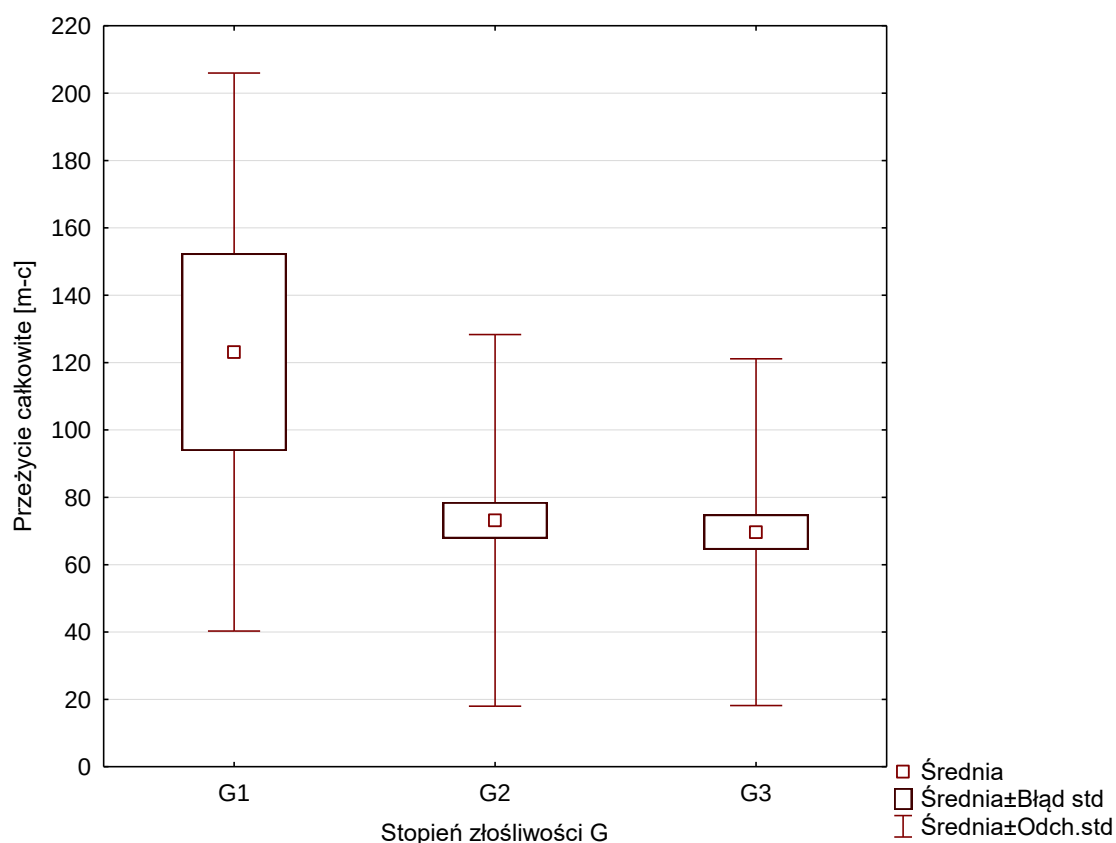


Ryc. 4. Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet o różnym zajęciu węzłów chłonnych.

Stopień złośliwości koreluje z czasem całkowitego przeżycia i był najdłuższy u kobiet z cechą G1(Tabela 21).

Tabela 21. Cecha G, a czas całkowitego przeżycia (miesiące), n = 213

Stopień złośliwości G	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
G1	8	123,1	82,8	102,5	47	313	5,79	0,0553
G2	106	73,2	55,2	57,0	8	299		
G3	99	69,7	51,5	55,0	9	290		

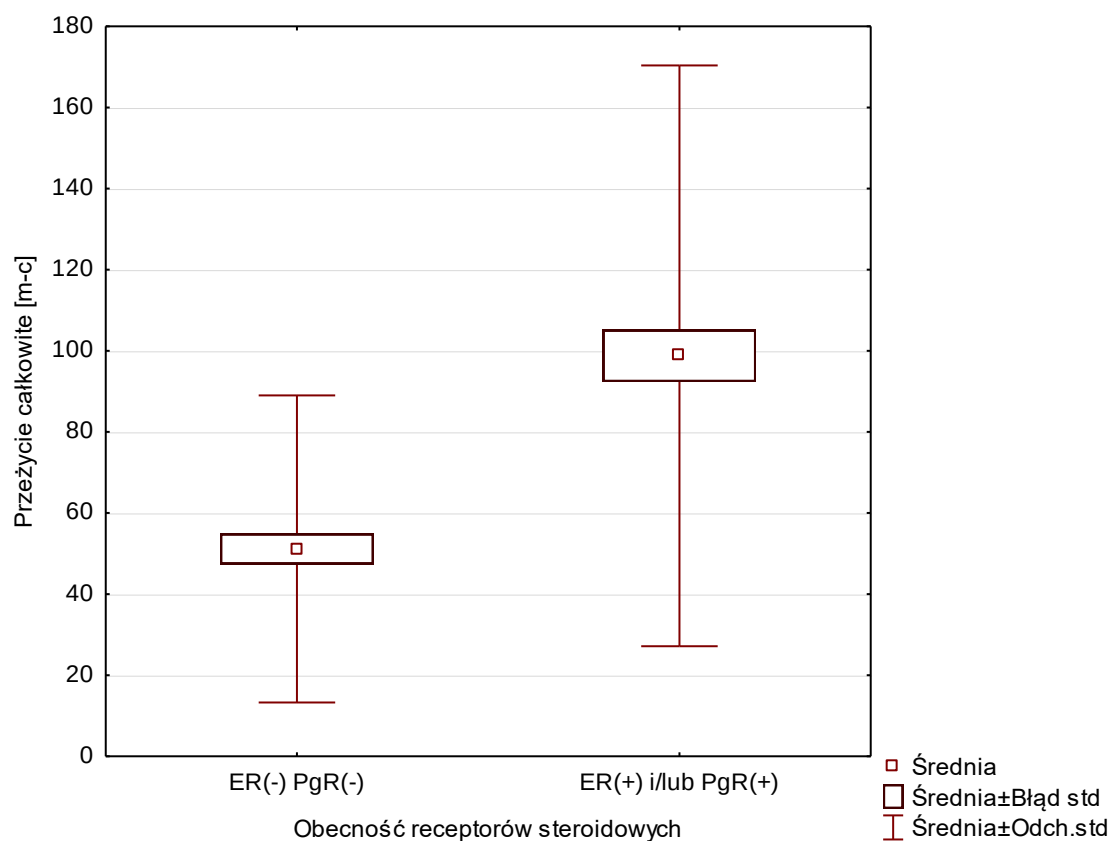


Ryc. 5. Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet z guzami o różnym stopniu złośliwości G.

Przeżycie całkowite OS było znacząco dłuższe u chorych, u których stwierdzono ekspresję receptorów steroidowych. Wyniki przedstawia poniższa tabela 22.

Tabela 22. Obecność receptorów steroidowych, a czas całkowitego przeżycia, n = 229

Obecność receptorów steroidowych	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
ER(-) PgR(-)	103	51,1	37,9	40,0	8	191	-6,34	<0,0001
ER(+) i/lub PgR(+)	126	98,8	71,6	86,0	11	466		



Ryc.6. Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet bez i z receptorami steroidowymi.

W badanej grupie nie stwierdzono znamiennej różnicy między czasem przeżycia całkowitego u kobiet, u których stwierdzono nadekspresję receptora HER2. Nieznacznie dłużej jednak przeżywały kobiety bez nadekspresji HER2 (tabela 23).

Tabela 23. Czas przeżycia całkowitego, a obecność nadekspresji receptora HER2, n = 223

Stan receptora HER2	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
bez nadekspresji	151	78,7	59,6	66,0	8	313	1,20	0,2289
nadekspresja	72	72,8	70,7	50,5	9	466		

Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla określonych grup chorych (tabela 24).

Tabela 24. Prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia w postaci odsetka dla różnych grup chorych, n = 234

Grupa	n	Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat (60 m-cy) z obecnymi przerzutami do płuc lub opłucnej	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla 5 lat (60 m-cy)
ogółem	234	11,5%	51,3%
przerzuty do płuc	138	14,5%	50,7%
przerzuty do opłucnej	96	6,0%	52,1%
po torakotomii	12	58,3%	83,3%
luminalny HER2 ujemny	87	16,0%	73,6%
luminalny HER2 dodatni	33	21,2%	63,6%
nieluminalny HER2 dodatni	43	9,3%	30,2%
potrójnie ujemny	65	4,6%	27,7%

n – liczba chorych

3. Analiza porównawcza obu grup w celu identyfikacji czynników mogących mieć wpływ na lokalizację przerzutu w płucach lub opłucnej.

Nie wykazano różnic w obu grupach w zakresie pierwotnego zaawansowania nowotworu według TNM, wielkości guza, liczby zajętych węzłów chłonnych, obecności receptorów steroidowych lub ich braku i receptora HER2, inwazji naczyń, nacieku torebki i tkanki okołowężłowej oraz cechy G.

Wykazano istotne różnice w badanych grupach, które dotyczyły immunofenotypu oraz obecności innych przerzutów w określonych lokalizacjach. Wyniki przedstawia tabela 25.

Tabela 25. Liczebność i częstość kobiet z przerzutami do płuc lub opłucnej, a immunofenotyp, n = 228

Immunofenotyp	Przerzuty do płuc lub opłucnej				Test chi-kwadrat Pearsona		
	płuca n=135		opłucna n=93				
	n	%	N	%	χ^2	df	p
luminalny HER2 ujemny (F1)	44	32,6	43	46,2	8,20	3	0,0420
luminalny HER2 dodatni (F2)	20	14,8	13	14,0			
nieluminalny HER2 dodatni (F3)	33	24,4	10	10,8			
potrójnie ujemny (F4)	38	28,1	27	29,0			

n – liczba chorych

Między immunofenotypem, a przerzutami do płuc lub opłucnej występuje istotna statystycznie zależność ($p = 0,0420$).

Wśród pacjentek z fenotypem luminalnym HER2 ujemnym większy był odsetek kobiet z przerzutami do opłucnej.

Wśród pacjentek z fenotypem luminalnym HER2 dodatnim odsetki kobiet z przerzutami do płuc i do opłucnej były na podobnym poziomie.

Wśród pacjentek z fenotypem nieluminalnym HER2 dodatnim większy był odsetek kobiet z przerzutami do płuc.

Wśród kobiet z fenotypem potrójnie ujemnym odsetki kobiet z przerzutami do płuc i do opłucnej były na podobnym poziomie.

Tabela 26. Liczebność i częstość kobiet z przerzutami do płuc lub opłucnej, a przerzuty w innych narządach, n = 234

Przerzuty w innych narządach	Przerzuty do płuc lub opłucnej				Test chi-kwadrat Pearsona		
	płuca n=138		opłucna n=96				
	N	%	N	%	χ²	df	p
nie było	48	34,8	32	33,3	13,18	4	0,0105
kości	17	12,3	28	29,2			
wątroba	22	15,9	13	13,5			
OUN	19	13,8	5	5,2			
inne lokalizację	32	23,2	18	18,8			

n – liczba chorych

Między przerzutami w innych narządach, a przerzutami do płuc lub opłucnej występuje istotna statystycznie zależność ($p = 0,0105$).

Wśród pacjentek, które nie miały przerzutów w innych narządach odsetki kobiet z przerzutami do płuc i opłucnej był na podobnym poziomie.

Wśród pacjentek z przerzutami do kości większy był odsetek kobiet z przerzutami do opłucnej.

Wśród pacjentek z przerzutami do wątroby odsetki kobiet z przerzutami do płuc i opłucnej były na podobnym poziomie.

Wśród pacjentek z przerzutami do OUN większy był odsetek kobiet z przerzutami do płuc.

Wśród pacjentek z większą lokalizacją przerzutów większy był odsetek kobiet z przerzutami do płuc.

Tabela 27. Czas do nawrotu choroby w obu grupach, n = 234

Przerzuty do płuc lub opłucnej	n – liczba chorych	Czas do nawrotu choroby [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
płuca	138	46,5	41,8	35,0	1	231	-2,76	0,0058
opłucna	96	67,5	62,0	48,5	3	408		

Test U Manna-Whitneya wykazał istotną różnicę w długości czasu do nawrotu choroby między kobietami z przerzutami do płuc, a kobietami z przerzutami do opłucnej ($p = 0,0058$).

Czas do nawrotu choroby był dłuższy u kobiet z przerzutami do opłucnej (tabela 27).

Tabela 28. Czas przeżycia z przerzutami (CCP) w obu grupach, n = 229

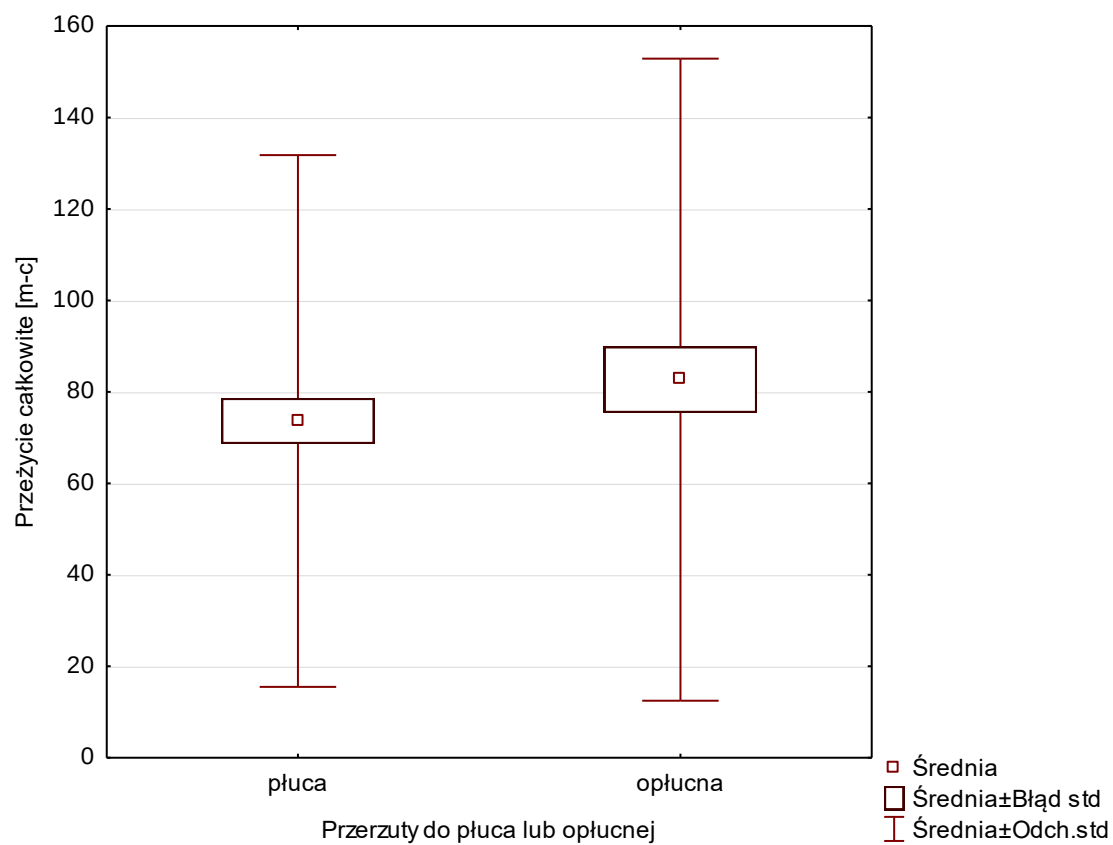
Przerzuty do płuc lub opłucnej	n – liczba chorych	Przeżycie z przerzutami [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
płuca	135	26,5	28,8	15,0	1	165	2,54	0,0112
opłucna	94	16,5	18,4	10,5	1	101		

Test U Manna-Whitneya wykazał istotną różnicę w długości czasu przeżycia z przerzutami między kobietami z przerzutami do płuc a kobietami z przerzutami do opłucnej ($p = 0,0112$).

Czas przeżycia z przerzutami (CCP) był dłuższy u kobiet z przerzutami do płuc (tabela 29).

Tabela 29. Czas przeżycia całkowitego porównanie obu grup (n = 229)

Przerzuty do płuc lub opłucnej	n – liczba chorych	Przeżycie całkowite [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
płuca	135	73,6	58,1	55,0	8	313	-0,75	0,4525
opłucna	94	82,7	70,2	62,0	9	466		

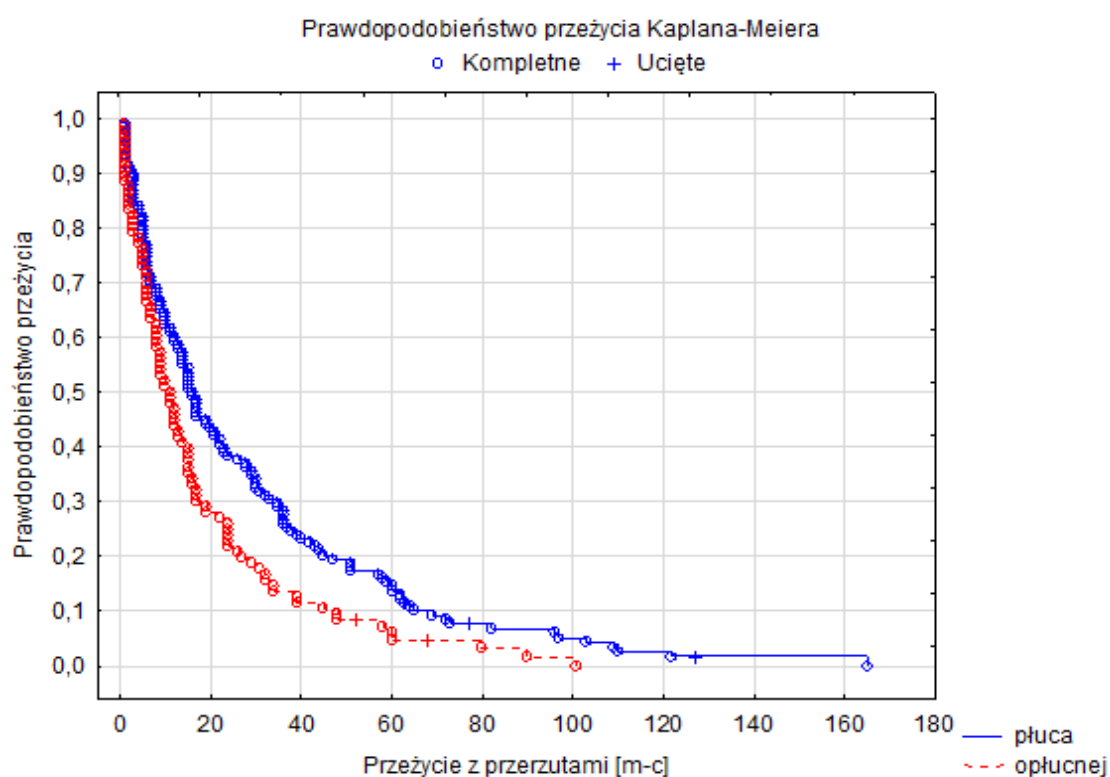


Ryc. 7. Wykres czasu przeżycia całkowitego u kobiet z przerzutami do płuc lub opłucnej.

Czas przeżycia całkowitego u kobiet z przerzutami do płuc i opłucnej

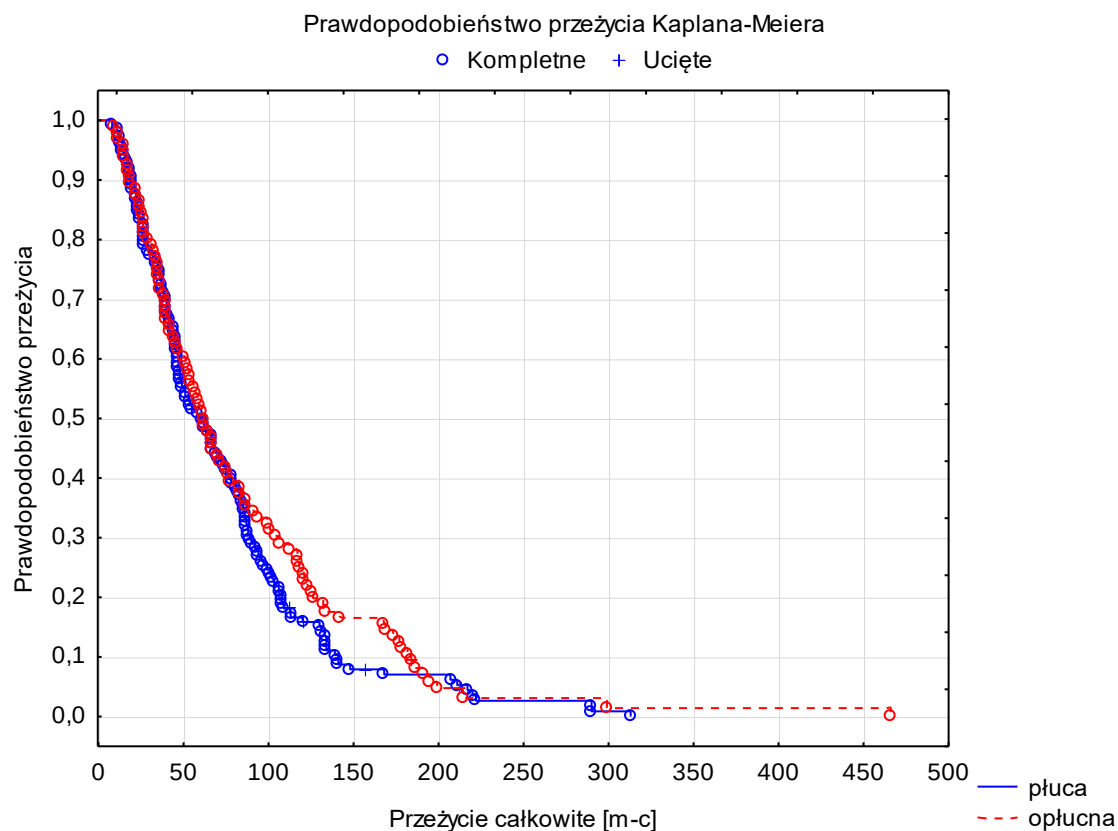
Krzywe przeżycia całkowitego między kobietami z przerzutami do płuc a kobietami z przerzutami do opłucnej nie wykazały istotnej statystycznie różnicy – test Wilcoxona według Gehana: $WW = -659$; $p = 0,5180$.

Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia w obu grupach metodą Kaplana-Meiera.



Ryc. 8. Wykresy funkcji przeżycia z przerzutami badanych chorych z przerzutami do płuc i opłucnej.

Funkcja przeżycia z przerzutami u pacjentek z przerzutami do opłucnej wykazuje szybszy spadek. Tym samym prawdopodobieństwo przeżycia z przerzutami jest większe u kobiet z przerzutami do płuc.



Ryc.9. Wykresy funkcji przeżycia całkowitego u badanych chorych z przerzutami do płuc i opłucnej.

Funkcja przeżycia całkowitego u pacjentek z przerzutami do płuc i u pacjentek z przerzutami do opłucnej są podobne – przenikają się wzajemnie.

Wyniki i podsumowanie

Analiza czynników kliniczno-patologicznych i ich wpływ na czas do nawrotu choroby w całej grupie, n= 234.

Nie wykazano wpływu na czas do nawrotu choroby w zakresie badanych cech jak: wiek, stan menopauzalny oraz stan sprawności. Wynika to z faktu, że badana grupa to chore stosunkowo młode, mediana wieku w całej grupie wynosiła 50 lat. Były w stanie sprawności 0 i 1. Cechy te wynikają z doboru chorych do badania.

Wraz ze wzrostem klinicznego zaawansowania nowotworu skracał się czas do nawrotu choroby i wynosił dla stopnia I (mediana) 63 miesiące, dla stopnia III tylko 29,5 miesiąca.

Przeanalizowano osobno cechę T i N i otrzymano następujące wyniki:

Wraz ze wzrostem guza zmniejszała się mediana czasu do nawrotu. Dla T1 wynosiła 49 miesięcy, dla T4 tylko 15 miesięcy. Ryzyko nawrotu rosło więc proporcjonalnie do wielkości guza.

Mediana czasu do nawrotu skracała się wraz z liczbą zajętych węzłów chłonnych. Jeżeli nie stwierdzono przerzutów, cecha N0, to mediana czasu do nawrotu wynosiła 48,5 miesiąca i zmniejszała się wraz z liczbą zajętych węzłów chłonnych i dla N3 wynosiła już tylko 25 miesięcy.

Wykazano, że stopień złośliwości G1 był związany z medianą czasu do nawrotu 84,5 miesiąca w porównaniu do G3, gdzie mediana ta wynosiła 36 miesięcy.

Obecność receptorów steroidowych wiązała się z dłuższym okresem do nawrotu choroby. Mediana wynosiła 57 miesięcy versus 28,5 miesiąca dla grupy, w której nie stwierdzono obecności tych receptorów.

Obecność amplifikacji genu *HER2* lub nadekspresji receptora *HER2* wiązała się z krótszym czasem do nawrotu choroby, który wynosił 32 miesiące, a w grupie, w której cechy tej nie stwierdzono czas ten wynosił 44 miesiące. Naciek torebki węzła stwierdzono tylko u 53 chorych. Obecność tej cechy wiązała się ze znacznym skróceniem czasu do nawrotu choroby (21 miesięcy) w porównaniu do grupy, która tej cechy nie miała, gdzie czas do nawrotu wynosił 44 miesiące, czyli był dwukrotnie dłuższy.

Podobna sytuacja dotyczyła cechy inwazji naczyń. Cecha ta wystąpiła tylko u 57 chorych, ale jej obecność przeszło dwukrotnie skracała czas do nawrotu. Mediana nawrotu to 21 miesięcy. Jej brak wiązał się z dwukrotnie dłuższym czasem do nawrotu, który wynosił 45 miesięcy.

Różnica w czasie do nawrotu dotyczyła też kobiet o różnym immunofenotypie. Czas do nawrotu był najdłuższy u kobiet z immunofenotypem luminalnym HER2 ujemnym (F1) i stopniowo zmniejszał się w kolejności: luminalny HER2 ujemny (F1) – 61 miesięcy, luminalny HER2 dodatni (F2) 46 miesięcy, Nieluminalny HER2 dodatni (F3) – 29 miesięcy i potrójnie ujemny (F4) – 28 miesięcy.

Czas wolny od nawrotu w badanej grupie nie zależał od schematu chemioterapii stosowanej w leczeniu uzupełniającym, co mogło wynikać zapewne z różnych okresów, w których leczone były chore. Nieco dłuższy czas do nawrotu miały tylko te chore, które nie wymagały chemioterapii uzupełniającej z racji braku wskazań do jej zastosowania, ale nie była to różnica znamienna statystycznie. Dla CMF mediana do nawrotu wynosiła 47,5 miesiąca, dla schematów zawierających antracykliny 33,5 miesiąca dla schematów zawierających taksany – 48,0 miesięcy, inne schematy – 55 miesięcy.

Przedstawione wyżej czynniki to klasyczne czynniki ryzyka nawrotu raka piersi. Nie wskazują jednak na ryzyko nawrotu raka piersi w danej lokalizacji narządowej. Chcąc zidentyfikować czynniki zwiększające ryzyko nawrotu w lokalizacji do płuc lub opłucnej, porównano obie grupy.

Cechy takie jak wiek, stan sprawności, stan menopauzalny, zaawansowanie nowotworu I-III, wielkość guza pierwotnego, liczba zajętych węzłów chłonnych, naciek torebki węzła, zajęcie nowotworowe naczyń, stopień złośliwości G i typ histologiczny nowotworu były podobne w obu grupach i nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Różnice, które wystąpiły w obu grupach dotyczyły immunofenotypu i obecności przerzutów w innych lokalizacjach.

Wśród pacjentek z immunofenotypem luminalnym HER2 ujemnym (F1) więcej było pacjentek z przerzutami do opłucnej. Wśród pacjentek z immunofenotypem Nieluminalnym HER2 dodatnim (F3) więcej było pacjentek z przerzutami do płuc.

Wśród pacjentek z immunofenotypem luminalnym HER2 dodatnim i potrójnie ujemnym odsetek kobiet z przerzutami do płuc i opłucnej był podobny.

Ponadto stwierdzono różnice w grupach dotyczące współistniejących przerzutów w innych lokalizacjach. Pacjentkom z przerzutami do opłucnej częściej towarzyszyły przerzuty w kościach, a pacjentkom z przerzutami w płucach częściej towarzyszyły przerzuty do mózgu. W grupie z przerzutami do płuc stwierdzano też większy odsetek pacjentek z przerzutami w wielu lokalizacjach. Odsetek kobiet bez przerzutów w innych lokalizacjach i z przerzutami do wątroby był podobny w obu grupach.

4. Analiza grupy chorych z płynem w opłucnej

Liczba analizowanych chorych wynosiła 96. Płyn w jamie opłucnej był pierwszym objawem jej zajęcia i wystąpił u 95,8% chorych (n= 92). Tylko u 4 chorych stwierdzono zmiany w TK klatki piersiowej w postaci nacieków w opłucnej zanim pojawił się płyn. U 32 kobiet (33,3%) zajęta była tylko opłucna i nie stwierdzono przerzutów w innych narządach. Pozostałe chore miały stwierdzone przerzuty w innych lokalizacjach (66,7%). Przerzutom w opłucnej najczęściej towarzyszyły przerzuty w kościach (n = 28, 29,2%). Najwięcej kobiet (n = 42) miało II stopień zaawansowania nowotworu, co stanowiło 44,7%. Guz wielkości T2 stwierdzono u 51,1%, ale większość kobiet miała zajęte więcej niż 3 węzły chłonne (N2+N3 = 43,1% chorych). Cechy G2 i G3 były porównywalne: 52,3% versus 45,3 %. Inwazja naczyń wystąpiła u 22,9% kobiet, a nacieki torebki węzła i tkanki okołowężłowej stwierdzono u 19,8% badanej grupy. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie wyniosła 62 miesiące. Czas do nawrotu choroby to 48,5 miesiąca. Przeżycie z przerzutami w opłucnej (od stwierdzenia płynu w opłucnej do zgonu) to tylko 10,5 miesiąca. Mediana przeżycia była znacznie krótsza niż w grupie z przerzutami do płuc. 15 kobiet nie przeżyło jednego miesiąca, kolejne 7 nie przeżyło 3 miesięcy, oraz dalsze 14 osób nie przeżyło 6 miesięcy, co stanowiło 37,5 % badanej grupy. U większości chorych płyn był zlokalizowany po stronie operowanego pierwotnie guza n = 74. W grupie 96 chorych z zajęciem opłucnej stwierdzono następujące fenotypy: typ luminalny HER2 ujemny stwierdzono u 43 chorych (46,2%), luminalny HER2 dodatni u 13 chorych (14%), nieluminalny HER2 dodatni u 10 chorych (10,8%), potrójnie ujemny u 27 chorych (29%). U większości chorych (n = 81) zastosowano chemioterapię, u 15 leczenie było wyłącznie objawowe. U żadnej pacjentki w tej grupie chorych nie zastosowano hormonoterapii. W momencie

stwierdzenia płynu w opłucnej w obrazie konwencjonalnego RTG w zależności od sytuacji klinicznej chore miały wykonaną dodatkową diagnostykę układu oddechowego. Większość z analizowanych kobiet miała w trakcie leczenia wykonane USG klatki piersiowej i TK klatki piersiowej. Chore z niewielką ilością płynu były obserwowane i nie wdrażano leczenia systemowego lub, gdy były leczone z powodu przerzutów w innych lokalizacjach, nie zmieniano go. Postępowanie obejmowało: leczenie systemowe, leczenie systemowe wraz z leczeniem miejscowym lub tylko leczenie miejscowe wraz z leczeniem objawowym. Jeżeli chore były kwalifikowane do leczenia systemowego, zawsze poprzedzało je nakłucie opłucnej. Nie udało się stwierdzić, z jaką częstością były wykonywane nakłucia opłucnej, gdyż chore często były odsyłane do szpitali powiatowych celem wykonania punkcji. Powtarzane nakłucia opłucnej były podstawową metodą leczenia miejscowego większości chorych. Tylko u 26 chorych wykonano pleurodezę, w tym u 6 metodą wideoskopową, u pozostałych metodą tradycyjną. U 21 chorych postępowaniem z wyboru było założenie cienkiego cewnika do jamy opłucnej jako alternatywa dla punkcji opłucnej (przezskłatkowe zestawy drenażowe). Tylko u 32 chorych stwierdzono izolowany wysięk w jamie opłucnej (tabela 30).

Tabela 30 . Przerzuty w innych lokalizacjach w badanej grupie, n = 96

Przerzuty w innych narządach	n – liczba chorych (%)
nie było	32 (33,3%)
kości	28 (29,1%)
wątroba	13 (13,2%)
OUN	5 (5,2%)
więcej lokalizacji	18 (18,7%)

Chorym z przerzutami w opłucnej najczęściej towarzyszyły przerzuty w kościach. Nie stwierdzono, aby zaawansowanie nowotworu (przerzuty w wielu lokalizacjach) miało wpływ na przeżycie w porównaniu z pacjentkami z izolowanym wysiękiem w opłucnej (tabela 31).

Tabela 31. Przeżycie kobiet z przerzutami w grupie tylko z płynem w opłucnej, i w grupie, w której stwierdzono również przerzuty w innych narządach, n = 94

Przerzuty w innych narządach (obecne lub nieobecne)	n	Przeżycie z przerzutami [m-c]					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Z	p
nie	30	15,2	19,0	8,5	1	90	-0,76	0,4476
tak	64	17,8	19,7	11,0	1	101		

n – liczba chorych

W badanej grupie o postępowaniu decydowały następujące czynniki:

- stan ogólny,
- ilość i objawowość płynu w jamie opłucnej,
- stan miejscowy – możliwość rozprężenia płuca po ewakuacji płynu,
- dostępność sprzętu medycznego (pleurodeza klasyczna lub wideoskopowa).

Nie wykazano, żeby zaawansowanie nowotworu (przerzuty w wielu lokalizacjach) wpłynęło na przeżycie w badanej grupie, a analiza statystyczna tych parametrów wykazała, że chore te żyły nieznacznie dłużej niż te z izolowanym wysiękiem w opłucnej.

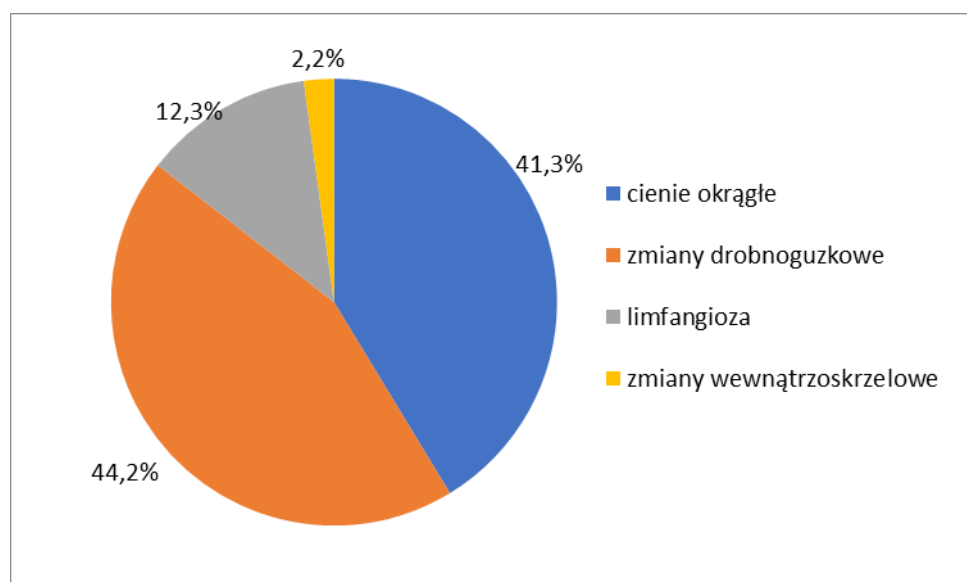
5. Ocena wskazań i skuteczności metastazektomii płucnej w badanej grupie chorych

Do analizy włączono 136 chorych, u których w toku obserwacji po leczeniu pojawiły się przerzuty w miększu płuc. Mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła 55 miesięcy. Mediana czasu do nawrotu choroby to 35 miesięcy, a po stwierdzeniu przerzutów mediana czasu przeżycia wyniosła w tej grupie 15 miesięcy. Najwięcej chorych miało zaawansowanie pierwotne nowotworu w stopniu II (48,6%), a wielkość guza T2 (49,6%). 39,4% chorych miało zajętych więcej niż 3 węzły chłonne (N2+N3). Cecha G2 i G3 występowała z podobną częstością (48,1% versus 47,3 %). Naciek torebki węzła stwierdzono u 34 chorych, a inwazję naczyń u 35 pacjentek. Po stwierdzeniu zmian w płucach w przeglądowym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej pogłębiano diagnostykę. Obecność podejrzanych zmian weryfikowano w TK klatki piersiowej. Każda chora miała wykonaną zalecaną diagnostykę w rozsiały raku

piersi w celu identyfikacji przerzutów w innych lokalizacjach. Symptomatologię zmian w badaniach obrazowych przedstawia poniższa tabela 32.

Tabela 32. Zmiany w badaniach obrazowych w grupie z przerzutami do płuc, n = 138

Zmiany w badaniach obrazowych	Przerzuty do płuc	
	n – liczba chorych	%
cienie okrągłe	57	41,3
rozsiew drobnoguzkowy	61	44,2
limfangioza	17	12,3
zmiany wewnątrzoskrzelowe	3	2,2



Rys.10. Zmiany w badaniach obrazowych w badanej grupie.

U 61 kobiet wystąpił rozsiew drobnoguzkowy, co stanowiło prawie 44,2% analizowanych przypadków.

Rozkład fenotypowy w badanej grupie przedstawia tabela poniżej (tabela 33).

Tabela 33. Rozkład immunofenotypu w badanej grupie, n = 135

Immunofenotyp	n – liczba chorych	%
luminalny HER2 ujemny	44	32,6
luminalny HER2 dodatni	20	14,8
nieluminalny HER2 dodatni	33	24,4
potrójnie ujemny	38	28,1

W grupie badanych kobiet 52,5 % stanowiły immunofenotypy gorzej rokujące. U 48 badanych kobiet, co stanowiło 34,8%, nie stwierdzono innych zmian przerzutowych poza płucami. Wśród chorych z przerzutami do płuc częściej wystąpiły przerzuty do mózgu niż u chorych z przerzutami do opłucnej. Ponadto u tych chorych stwierdzano przerzuty w więcej niż dwóch lokalizacjach.

W poniższej tabeli przedstawiono obraz zmian w płucach w TK pacjentek w całej grupie i współistnienie przerzutów w innych lokalizacjach (tabela 34). Należy też podkreślić, że nie wszystkie zmiany izolowane w płucach kwalifikują się do operacji. Liczne cienie okrągłe, rozsiew drobnoguzkowy są poza zasięgiem działania chirurga.

Tabela 34. Zmiany w badaniach obrazowych, a przerzuty w innych lokalizacjach,
n = 138

Przerzuty w innych narządach	Zmiany w badaniach obrazowych							
	cienie okrągłe n=57		rozsiew drobnoguzkowy n=61		limfangioza n=17		zmiany wewnątrz- oskrzelowe n=3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
nie było	23	40,4	22	36,1	3	17,6	0	0,0
kości	5	8,8	8	13,1	3	17,6	1	33,3
wątroba	6	10,5	12	19,7	3	17,6	1	33,3
OUN	11	19,3	7	11,5	1	5,9	0	0,0
więcej lokalizacji	12	21,1	12	19,7	7	41,2	1	33,3

Spośród 134 osób tylko u 23 stwierdzono cienie okrągłe i brak przerzutów w innych lokalizacjach, czyli spełniały podstawowe kryteria kwalifikacji do metastazektomii. Pacjentki miały też wyleczone ognisko pierwotne nowotworu. Do zabiegu zakwalifikowano ostatecznie 12 chorych. Stanowiło to 8,6% analizowanych chorych. Charakterystykę grupy przedstawia tabela poniżej. Należy podkreślić, że wszystkie chore otrzymały okołooperacyjne leczenie systemowe – chemioterapię opartą na antracyklinach lub taksanach lub navelbinie.

Tabela 35. Charakterystyka grupy n = 12, chore operowane z powodu przerzutów do płuc

Wiek w momencie rozpoznania choroby i rozpoznania przerzutów	Immunofenotyp	Obraz zmian w badaniach obrazowych	DFS – czas do nawrotu miesiące	Czas przeżycia z przerzutami miesiące	OS – czas całkowitego przeżycia miesiące
31/35	nieluminalny HER dodatni	cienie okrągłe	48	60	108
32/36	luminalny HER2 ujemny	cienie okrągłe	43	35	78
30/35	luminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	57	73	130
55/58	nieluminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	36	22	58
34/40	luminalny HER2 ujemny	cienie okrągłe	65	69	134
51/55	nieluminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	43	42	85
58/62	luminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	45	36	81
60/61	potrójnie ujemny	cienie okrągłe	5	97	102 żyje
39/43	potrójnie ujemny	cienie okrągłe	45	96	141
47/50	nieluminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	30	127	157 żyje
51/52	nieluminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	11	43	54
52/55	nieluminalny HER2 dodatni	cienie okrągłe	32	77	109

Sposób kwalifikacji do zabiegu operacyjnego 12 operowanych pacjentek

Po stwierdzeniu podejrzanych zmian w RTG klatki piersiowej poddano ocenie sytuację kliniczną pacjentek. Sprawdzone dokumentację, wypis z oddziału chirurgicznego, w tym raport z badania histopatologicznego pierwotnego nowotworu. Następnie oceniono stan ogólny pacjentki (wymagany stopień wydolności 0-1 według WHO lub Zuborda lub innej odpowiadającej skali). Oceniono miejsce ogniska pierwotnego (badanie przedmiotowe blizny, piersi po BCT i węzłów chłonnych, mammografia, USG). Przeprowadzono diagnostykę zalecaną w rozsianym raku piersi w celu wykluczenia przerzutów w innych lokalizacjach. Wykonano również badania PET. Chore skierowano na konsultację torakochirurgiczną. Pacjentki operowane były w Wielkopolskim Centrum Onkologii lub w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. U żadnej chorej nie stwierdzono pojedynczej zmiany. Z dokumentacji wynika, że zmian było kilka – od 2 do 7. Dwie chore pierwotnie miały zmiany obustronne, pozostałe jednostronne. U wszystkich chorych w badaniu histopatologicznym potwierdzono przerzuty raka piersi. Tylko u pięciu oznaczono ekspresję receptorów steroidowych, u żadnej nie oznaczono stanu HER2.

Przeżycie w badanej grupie przedstawiają tabele poniżej (tabela 36 i 37).

Tabela 36. Czas przeżycia całkowitego u kobiet po torakotomii z resekcją przerzutów (n = 10) – bez 2 kobiet, które nadal żyły w chwili ukończenia obserwacji.

liczba chorych n	Przeżycie całkowite [m-c]				
	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.
10	101,0	34,0	96,5	54	141

Tabela 37. Czas przeżycia od chwili wystąpienia przerzutów u kobiet po torakotomii z resekcją przerzutów (n = 10) – bez 2 kobiet, które nadal żyły w chwili ukończenia obserwacji.

liczba chorych n	Przeżycie z przerzutami [m-c]				
	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.
10	58,5	28,2	51,5	22	109

W porównaniu, z całą grupą z przerzutami do płuc chore po torakotomii przeżywały dłużej.

Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego dla grupy z przerzutami do płuc wynosił 50,7%, dla kobiet poddanych metastazektomii płucnej wyniósł 83,3%.

5. Dyskusja

Praca jest analizą retrospektywną. Dotyczy chorych na raka piersi, u których wystąpiły przerzuty do płuc lub opłucnej. Takiego podziału dokonano dla celów pracy, gdyż często dochodzi do progresji zmian zlokalizowanych w płucach do opłucnej i odwrotnie. Przerzuty były izolowane lub współistniały z przerzutami w innych lokalizacjach (kości, wątroba, mózg). Izolowane przerzuty do płuc i opłucnej w raku piersi dotyczą 10–25% chorych [38]. W chorobie rozsianej u osób zmarłych poddanych sekcji stwierdza się, że zmiany w klatce piersiowej dotyczące płuc, opłucnej i węzłów chłonnych występują u około 70% chorych. Ograniczeniem analiz retrospektywnych jest możliwość analizy tylko dostępnych danych. Analizą objęto chore, które pierwotnie były leczone radykalnie, u których istniał dostęp do pełnych danych raportu histopatologicznego. Przeanalizowano klasyczne czynniki ryzyka nawrotu raka piersi, chcąc wykazać cechy, które mogą być odpowiedzialne za lokalizację przerzutów w płucach i opłucnej. Przeanalizowano następujące cechy chorej: wiek, stan sprawności WHO oraz stan menopauzalny, ale nie udało się wykazać, by te cechy chorych wpływały na ryzyko nawrotu choroby. Populacja poddanych analizie kobiet to chore młode z medianą wieku w momencie rozpoznania nowotworu 50 lat. Były w stanie sprawności 0 lub 1 według WHO i około połowa była w wieku przedmenopauzalnym. Potwierdzono, że klasyczne cechy nowotworu jak zaawansowanie pierwotne według TNM, cecha pN i cecha pT, stopień złośliwości G i typ histologiczny, obecność inwazji nowotworowej naczyń, nacieku torebki węzła i tkanki okołowęzłowej, obecność receptorów steroidowych i nadekspresja HER2 określają ryzyko nawrotu raka piersi, ale bez wskazania na konkretną lokalizację przerzutów. Porównano grupy z przerzutami w płucach i opłucnej i stwierdzono, że u chorych z przerzutami do płuc częściej występował podtyp nieluminalny HER2 dodatni i częściej współistniały przerzuty do mózgu lub w wielu lokalizacjach w porównaniu z grupą z płynem w opłucnej. W grupie z płynem w opłucnej najczęściej występował podtyp luminalny HER2 ujemny i przerzuty do kości. W celu zaliczenia raka piersi do jednego z podtypów biologicznych należy określić typ histologiczny raka, stan ER i PgR, HER2 i index proliferacyjny Ki67. Ocenę ER i PgR, HER2 i Ki67 należy przeprowadzić we wszystkich przypadkach raka naciekającego piersi. Chore na podstawie tych cech kwalifikuje się do określonego podtypu biologicznego. Wang Y. i wsp. stwierdzili, że podtypy raka piersi cechuje inna biologia, rokowanie i wskaźnik nawrotu.

Przeanalizowali dane 2118 pacjentek z rakiem piersi pierwotnie leczonych radykalnie i wykazali, że najmniejszy wskaźnik nawrotu występował w podtypie luminalnym A – 12,7% – podczas gdy inne podtypy: luminalny B, nieluminalny HER2 dodatni i podstawne miały kolejno następujące wskaźniki nawrotu: 15,7%, 19,1% i 20,9 %. Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy podtypami w odniesieniu do wieku, wielkości guza, stanu węzłów chłonnych i zaawansowanie klinicznego [58]. Savci-Heijnen CD i wsp. doszli do podobnych wniosków, ale dodatkowo próbowali określić związek poszczególnych podtypów z określoną lokalizacją przerzutów. Podtypy raka piersi definiowane są głównie przez cechy ER, PgR i HER2 oraz Ki67 i są związane z określonym wzorcem przerzutów, mają inny czas do nawrotu, dają późne lub wczesne przerzuty i różnią się czasem całkowitego przeżycia. W badanej w pracy grupie chorych prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego malało w zależności od określonego podtypu i wynosiło dla raka luminalnego HER2 ujemnego – 73,6%, dla raka luminalnego HER2 dodatniego – 63,6%. Dla raków nieluminalnego HER2 dodatniego i potrójnie ujemnego odpowiednio 30,2% i 27,7%. Należy podkreślić, że wprowadzenie do terapii leków anti-HER2 zniwelowało niekorzystny wpływ rokowniczy dodatniego stanu HER2 [34,37]. Guzy z obecnymi receptorami steroidowymi mają tendencje do rozwoju przerzutów w kościach, rokując najlepiej, mając najdłuższe całkowite przeżycie w porównaniu z guzami bez obecności tych receptorów. Badaczom nie udało się jednak wykazać, że czynnik HER2 miał związek z przerzutami do mózgu mimo, że obecnie jest to uznany czynnik ryzyka nawrotu raka piersi w tej lokalizacji [59]. Natomiast Romain P. i wsp. nie wykazali w ogóle związku podtypu raka piersi z miejscem przerzutowania. Nie znaleźli dowodów na organotropizm w poszczególnych typach raka piersi [60]. Większość badaczy uważa jednak, że guzy z receptorami estrogenowymi najczęściej dają przerzuty do kości i cechują się tzw. późnymi nawrotami. Rak potrójnie ujemny daje wczesne przerzuty do mózgu i często współlistnieje z przerzutami do płuc. Rak nieluminalny HER2 dodatni jest odpowiedzialny za późne przerzuty do mózgu nawet podczas leczenia lekami anti-HER2 [61]. Z kolei Qi Wu i wsp. stwierdzili, że we wszystkich podtypach równo często występują przerzuty do kości, podtypy ER-/HER dodatnie dają przerzuty do mózgu i do wątroby, podczas gdy w podtypie potrójnie ujemnym występowały częściej przerzuty do płuc [63]. W innym badaniu zaobserwowano, że guzy z czynnikiem HER2 mają tendencje do przerzutów do mózgu, wątroby i płuc, a potrójnie ujemne do płuc

i mózgu [64]. Bos P. i wsp. stwierdzili, że przerzuty do płuc są punktem wyjścia przerzutów do mózgu [65]. W badanej w pracy grupie z przerzutami do płuc dominował podtyp nieluminalny HER2 dodatni i przerzuty do mózgu oraz w wielu lokalizacjach w porównaniu z grupą z płynem w opłucnej. Doniesienia dotyczące immunofenotypu u pacjentek z płynem w opłucnej w przebiegu raka piersi są bardzo skąpe. Badacze najczęściej analizują przerzuty w płucach i opłucnej łącznie lub w opłucnej i otrzewnej łącznie. U tych chorych dominował fenotyp zawierający cechę HER2+ [63]. W niniejszej pracy stwierdzono, że w grupie z płynem w opłucnej najczęściej występował podtyp luminalny HER2 ujemny i przerzuty w kościach. Wydaje się więc, że podtypy raka piersi pozwalają określić prawdopodobieństwo lokalizacji choroby przerzutowej i są podstawą do ustalenia indywidualnego leczenia dla pacjentek z rakiem piersi.

Stwierdzenie obecności płynu w jamie opłucnowej w przebiegu choroby nowotworowej świadczy o zaawansowanym stadium choroby oraz niekorzystnym rokowaniu. Średni czas przeżycia w zależności od typu histologicznego nowotworu oraz stopnia zaawansowania wynosi 3–12 miesięcy [66]. W raku piersi czas ten podawany przez badaczy wynosi 13,2 miesiąca [66]. Pojawienie się wysięku jest istotnym problemem dla chorych i lekarzy, a efekt leczenia jest nadal niezadowalający [50,52,54]. U dużej liczby chorych powoduje on pojawienie się lub nasilenie istniejącej już duszności, bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz znacznie pogarsza jakość dotychczasowego życia [67]. Gromadzenie się płynu towarzyszy rakowi piersi według piśmiennictwa w 15–25% ogółu przypadków wysięków nowotworowych [67]. Leczenie nowotworowego wysięku w jamie opłucnej zależy między innymi od obecności objawów, stanu ogólnego, zaawansowania choroby, celu leczenia (paliatywne albo radykalne) i rokowania [67]. W raku piersi zgodnie z zaleceniami (w tym ABC4) należy zastosować leczenie systemowe. Najczęściej sposób leczenia pacjentki jest następujący. W objawowym wysięku nakłuwa się jamę opłucnej, czyli wykonuje punkcję diagnostyczno-leczniczą i wdraża leczenie zgodnie z zasadami. Z reguły płyn bada się głównie pod kątem potwierdzenia jego charakteru nowotworowego. Badanie biochemiczne płynu w badanej grupie było wykonywane tylko sporadycznie. Nakłucie powinno być wykonane przed wdrożeniem leczenia systemowego, ponieważ leki cytotoksyczne mogą gromadzić się w płynie, nasilając niepożądane działanie leczenia [52,54]. Gdy płyn nie narasta lub narasta bardzo wolno, leczenie systemowe jest

kontynuowane. Gdy płyn narasta mimo leczenia przyczynowego i jego obecność staje się objawowa, chora jest kierowana na konsultację torakochirurgiczną celem kwalifikacji do pleurodezy. W badanej grupie pacjentki rzadko były kierowane na taką konsultację. U większości chorych postępowanie jest jednak paliatywne, a jego celem jest przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości oraz poprawa jakości życia [50]. Jeżeli ilość płynu w jamie opłucnej jest niewielka, a chora nie ma objawów, można przyjąć postawę wyczekującą, pozostawiając pacjentkę w obserwacji [51,54,57]. Jeżeli jednak wysięk powoduje objawy kliniczne, wykonuje się punkcję jamy opłucnowej, jak przedstawiono powyżej. Wielokrotne wykonywanie punkcji nie jest zalecane, a przez niektórych specjalistów uważane jest za błąd, gdyż wiąże się z licznymi powikłaniami jak wytworzenie wielokomorowych zbiorników, co uniemożliwia dalszą ewakuację płynu oraz zwiększa ryzyko zakażenia jamy opłucnej, co niekiedy skutkuje wytworzeniem ropniaka opłucnej [67]. Dlatego też nakłucia można powtarzać tylko u osób w stanie znacznego zaawansowania choroby, w ciężkim stanie ogólnym, u których przewidywany czas przeżycia jest relatywnie krótki [50,53,67]. Nowotworowy wysięk w jamie opłucnej u pacjentek z rakiem piersi częściej występuje po stronie leczonego raka. W badanej grupie wystąpił po tej samej stronie u 77% chorych. Uważa się, że ma on etiologię limfatyczną i jest spowodowany połączeniami limfatycznymi w ścianie klatki piersiowej np. między węzłami przymostkowymi i węzłami śródpiersia [42]. Nowotworowy wysięk do opłucnej może być również krwiopochodny. Wysięk po stronie przeciwnej do leczonego uprzednio raka piersi lub występujący obustronnie jest z większym prawdopodobieństwem krwiopochodny niż wysięk stwierdzany po tej samej stronie [42]. Należy pamiętać, że płyn może być płynem paranowotworowym i nie zawierać komórek nowotworowych, a jego obecność może być pośrednim następstwem procesu nowotworowego. Przyczyną występowania płynów paranowotworowych jest np. zajęcie naczyń limfatycznych, obturacja nowotworowa oskrzeli i wynikająca z tego niedodma, zespół żyły głównej górnej, zatorowość płucna, spadek poziomu albumin [68]. Może też być on niepożądanym skutkiem po przebytej radioterapii czy chemioterapii. U osób kwalifikujących się do pleurodezy można ją wykonać w sposób klasyczny przez dren założony do klatki piersiowej lub wideotorakoskopowo. Zabieg pleurodezy metodą wideotorakoskopową to obecnie złoty standard leczenia wysięków nowotworowych [53]. W badanej grupie dotyczył bardzo niewielkiego odsetka kobiet. U 26 chorych (27%) wykonano

pleurodezę, w tym u 6 (6,2%) metodą wideotorakoskopową. Wideotorakoskopia umożliwia ewakuację płynu, uwolnienie zrostów, pobranie wycinków do badania histopatologicznego, podanie środka obliterującego. Gdy niemożliwe jest rozprężenie płuca z powodu zajęcia opłucnej płucnej, dochodzi do sytuacji powstania płuca opancerzonego (płuco uwięźnięte). Nacieczone nowotworowo płuco jest mało podatne i nie rozpręży się całkowicie, wskutek czego wykonanie skutecznej pleurodezy jest niemożliwe. Obecnie zaleca się założenie w tym przypadku cewnika tunelizowanego do jamy opłucnej. Metoda ta jest dostępna w niektórych ośrodkach w Polsce [52,54]. Benerie AK i wsp. przeanalizował 40 chorych z wysiękiem opłucnowym w przebiegu raka piersi. Mediana przeżycia od stwierdzenia wysięku to 11 miesięcy, chociaż zakres był szeroki. Jest to wynik podobny do przedstawionego w pracy (10,5 miesiąca). Potwierdzili też nowotworowy charakter wysięku u 45%, ale dodatnia cytologia nie korelowała z przeżyciem. Podobnie było w przedstawionej w tej pracy grupie. U 40,6% pacjentek uzyskano potwierdzenie nowotworowego charakteru choroby przerzutowej, ale nie wpłynęło to na czas przeżycia całkowitego. U 70% chorych wysięk był po stronie leczonej piersi co, według tych badaczy przemawia za chorobą lokoregionalną [69]. Podobne wyniki uzyskano w niniejszej pracy (u 77% pacjentek wysięk wystąpił po stronie leczonej piersi). Singer i współpracownicy przebadali 96 chorych z wysiękiem w jamie opłucnej. Wysięk stwierdzono głównie po stronie guza. Mediana DFS od rozpoznania raka piersi do stwierdzenia wysięku wynosiła 32 miesiące (zakres 0–84). U 55% pacjentek wysięk był pierwszym objawem niepowodzenia leczenia. Po stwierdzeniu wysięku następował rozsiew do innych narządów. Schematy postępowania nie były jednolite (chemioterapia, hormonoterapia, leczenie miejscowe). Mediana przeżycia od początku wysięku to 7 miesięcy. Z odpowiedzią na leczenie systemowe pacjentki przeżywały 15 miesięcy z progresją tylko 5 miesięcy. W badanej w pracy grupie uzyskano medianę przeżycia 10,5 miesiąca. Cechy prognostyczne stwierdzone przez badaczy to jednostronny wysięk po stronie guza, wysięk jak pierwsze miejsce nawrotu, obiektywna odpowiedź na leczenie systemowe [70]. Poe Rh. i wsp. przeanalizowali dane 45 pacjentek z wysiękiem opłucnowym w przebiegu raka piersi i stwierdzili, że mediana czasu przeżycia u chorych, u których opłucna była jedynym miejscem nawrotu, wynosiła 48 miesięcy. U połowy pacjentek w tej grupie stwierdzono wczesne zaawansowanie nowotworu pierwotnego według TNM. W grupie chorych, u których stwierdzono przerzuty także w innych lokalizacjach, mediana przeżycia

wyniosła 12 miesięcy. Bardziej zaawansowany nowotwór stwierdzono u 80% pacjentek. Autorzy zalecają więc, aby izolowany wysięk opłucnowy traktować jak chorobę lokoregionalną, a nie ogólnoustrojową [71]. W analizowanej w tej pracy grupie nie stwierdzono tej zależności. Kobiety z przerzutami w innych lokalizacjach przeżywały nieznacznie dłużej. Mediana przeżycia u kobiet z izolowanym wysiękiem wynosiła 8,5 miesiąca w porównaniu do kobiet z przerzutami w innych lokalizacjach – 11 miesięcy. Rokowanie u chorych z nowotworowym wysiękiem w opłucnej zależy od wielu czynników, a jedynym zwalidowanym narzędziem do oceny rokowania u tych chorych jest skala LENT, którą przedstawia tabela 38 [54]

Tabela 38. Skala LENT

kryterium		punktacja
L – aktywność dehydrogenazy mleczajowej (LDH) w płynie opłucnowym	<1500	0
	>5100	1
E – ECOG – stan sprawności chorego w skali Eastern Cooperative Oncology Group	0	0
	1	1
	2	2
	3-4	3
N – NLR – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów we krwi	<9	0
	>9	1
T – typ nowotworu	międzybłoniak opłucnej	0
	nowotwory układu krwiotwórczego	
	rak piersi	1
	nowotwory narządów rodnych	
	rak nerkowokomórkowy	
	rak płuca	2
	inne nowotwory	

Wynik pozwala na zakwalifikowanie chorego do jednej z trzech grup: małego (0 lub 1 pkt), umiarkowanego (2–4 pkt), i dużego ryzyka (5–7 pkt), w których średni czas przeżycia wynosi odpowiednio 319, 130 i 44 dni [54].

Usunięcie przerzutów w płucach w przypadku wielu nowotworów pozwala na przedłużenie życia lub stwarza szansę na całkowite wyleczenie i jest akceptowalną, a nawet zalecaną formą leczenia [44,45,46,]. W przypadku metastazektomii płucnej w przebiegu raka piersi nie jest to już takie oczywiste, a wręcz kontrowersyjne, a przedstawiane dowody niejasne. Historia metastazektomii płucnej w nowotworach różnego pochodzenia ma już ponad 100 lat, a pierwsze kryteria kwalifikujące chorych do tego typu zabiegu zostały podane w 1947 roku przez Aleksandra i Haighta, a w 1965 roku zmodyfikował je Thomford [72]. Kryteria te obejmowały możliwe do przyjęcia ryzyko operacyjne, radykalne wyleczenie ogniska pierwotnego, wykluczenie przerzutów w innych lokalizacjach i ograniczone przerzuty do jednego płuca [73]. Kryteria podane przez Thomforda zostały zmodyfikowane w 2006 roku i obecnie obowiązują podczas wstępnej kwalifikacji i umożliwiają podjęcie decyzji o kierowaniu chorych do tego rodzaju zabiegów. Kryteria przedstawiają się następująco: guz pierwotny jest kontrolowany, czyli radykalnie wyleczony, ryzyko operacyjne jest akceptowalne, nie ma innych przerzutów poza płucami z zastrzeżeniem, że jeżeli są, to muszą być wyleczone chirurgicznie lub inną metodą, np. radioterapią (choroba oligometastatyczna), wszystkie przerzuty muszą zostać usunięte – radykalność zabiegu R0 [73]. Rola metastazektomii płucnej w przypadku raka piersi jest niejasna i budzi kontrowersje. Wynika to z kilku faktów. Tylko u bardzo małej liczby pacjentów pojawiają się przerzuty pojedyncze (0,4%) [40] lub izolowane bez innych objawów choroby ogólnoustrojowej (8–10%) [49]. W badanej w pracy grupie nie stwierdzono przerzutów pojedynczych, a izolowane dotyczyły 48 chorych (34,7%). w tym zmiany typu cień okrągły stwierdzono u 23 chorych (16%). Ostatecznie operowano 12 chorych, co stanowiło 8,6% całej badanej grupy. 12 pacjentek było kwalifikowanych do metastazektomii płucnej według ogólnie przyjętych kryteriów kwalifikacji do takiego zabiegu. Analizując całą grupę, należy zaznaczyć, że pacjentki z rakiem piersi bardzo rzadko spełniają te kryteria. Zmiany w płucach rzadko są jedyną lokalizacją przerzutów, z reguły towarzyszą im przerzuty w innych lokalizacjach. Nawet gdy stwierdzono izolowane przerzuty do płuc u wielu chorych, po analizie obrazu TK klatki piersiowej były poza możliwościami usunięcia chirurgicznego (rozsiew drobnoguzkowy, liczne

obustronne cienie okrągłe). Należy zaznaczyć, że wszystkie chore poddane zabiegowi metastazektomii płucnej były leczone systemowo w okresie okołoperacyjnym. Przeżycie całkowite i przeżycie po stwierdzeniu przerzutów w tej grupie było znacznie dłuższe w porównaniu z przeżyciem w całej grupie z przerzutami do płuc. Mediana przeżycia całkowitego w grupie z przerzutami do płuc wyniosła 55 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia po torakotomii z resekcją przerzutów wyniosła 96,5 miesięcy. Rozsiany rak piersi leczony jest systemowo – chemioterapią, hormonoterapią i leczeniem anti-HER2 w zależności od podtypu nowotworu. Wielu badaczy uważa, że już w momencie rozpoznania pierwotnego raka piersi jest chorobą rozsianą. Przerzuty, które pojawiają się po leczeniu radykalnym, rozwijają się z klinicznie niemych ognisk choroby – mikroprzerzutów, dlatego tak wiele chorych otrzymuje uzupełniające leczenie systemowe [10]. Niektóre chore z przerzutami w płucach w ogóle nie są kierowane na konsultacje torakochirurgiczne, bo nie bierze się pod uwagę takiego sposobu leczenia. Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów różniących się obrazem morfologicznym, przebiegiem klinicznym i rokowaniem [74,75,77]. Rozróżnia się co najmniej 5 podstawowych podtypów raka piersi (w badanej grupie na podstawie dostępnych danych ustalono 4 immunofenotypy). W praktyce klinicznej, jak już wielokrotnie podkreślano, stosuje się badania immunohistochemiczne trzech białek: receptora estrogenowego, receptora progesteronowego i receptora HER2. Te cechy są oznaczane rutynowo podczas badania histopatologicznego u każdej chorej na naciekającego raka piersi. Wyróżnia się, więc raki luminalne A, luminalne B/HER2 ujemne, luminalne B/HER2 dodatnie i nieluminalne wyłącznie z ekspresją receptora HER2. Osobno wyodrębniony typ to rak potrójnie ujemny. Każdy ma inną biologię, inny przebieg kliniczny, inny czas do nawrotu i czas całkowitego przeżycia. Najlepsze rokowanie jest w przypadku raków luminalnych. Charakteryzują się niższym stopniem złośliwości, niższą dynamiką proliferacji, obecnością receptorów dla estrogenu i/lub progesteronu oraz wrażliwością na hormonoterapię. Rak nieluminalny HER2 dodatni ma gorsze rokowanie, daje szybsze nawroty, ma krótszy czas całkowitego przeżycia w porównaniu do raków luminalnych, najczęściej ze wszystkich podtypów daje przerzuty do węzłów chłonnych i poddaje się leczeniu lekami anti-HER2 [76]. W raku potrójnie ujemnym nie stwierdza się ekspresji zarówno receptorów steroidowych jak i receptora HER2. Częstość jego występowania określa się na 12% do 19% ogółu nowotworów piersi [78,79]. Potrójnie ujemny rak piersi częściej występuje u młodych

kobiet, cechuje go agresywny przebieg, szybki wzrost guza, wczesny nawrót po leczeniu w ciągu 1 do 3 lat, szybkie pojawianie się przerzutów odległych i większe ryzyko wczesnego zgonu. Znacznie częściej występują przerzuty do płuc i ośrodkowego układu nerwowego [78,79,80]. Obecnie to podtypy raka piersi pozwalają na wdrożenie indywidualnego i coraz efektywniejszego leczenia chorych niż podział histologiczny stosowany do tej pory. Większość badaczy preferuje jako złoty standard w metastazektomii płucnej dostęp operacyjny przez klasyczną torakotomię. W badanej grupie wszystkie chore były operowane z tego dostępu operacyjnego. Metoda wideotorakoskopii nie jest polecana ze względu na ograniczoną możliwość badania palpacyjnego płuc i usunięcia wszystkich przerzutów [38,81]. Należy podkreślić, że przedstawiane wyniki leczenia chirurgicznego izolowanych przerzutów do płuc znacznie się różnią. Wskaźnik 5-letniego przeżycia po metastazektomii płucnej w raku piersi podawany przez badaczy wynosi 32–80% [40, 41, 86–100], a wskaźnik 10-letniego przeżycia to 8–60% [88, 93, 94, 98]. W badanej w pracy grupie wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego chorych operowanych wynosi aż 83,3 %. W grupie tej znalazły się również chore z rakami o niekorzystnym fenotypie. Te istotne różnice wynikają z doboru chorych, operowano tylko 12 chorych, a do takiego leczenia kwalifikowało się 23. Dostępne w piśmiennictwie analizy są z reguły retrospektywne, dotyczą małej liczby chorych leczonych zwykle w jednym ośrodku, przedstawiani chorzy byli leczeni w czasie, gdy stosowane obecnie leczenie systemowe nie było dostępne. W żadnym innym nowotworze nie ma tylu linii leczenia co w raku piersi. W ciągu ostatnich lat leczenie raka piersi zostało dostosowane do podtypów biologicznych tego nowotworu. Wprowadzone leczenie o znacznej skuteczności wykorzystuje zarówno chemioterapię, hormonoterapię jak i leczenie celowane anty-HER2. Nadal jednak najmniej można zaoferować kobietom, u których nie stwierdza się receptorów steroidowych i HER2, czyli w raku potrójnie ujemnym. Nie podlega dyskusji fakt, że operację można wykonać z dwóch ważnych powodów. W przypadku wykrycia pojedynczej zmiany w mięszu płucnym, ponieważ ryzyko pierwotnego drugiego nowotworu w raku piersi jest zwiększone lub dla uzyskania tkanki przerzutowej w celu określenia ekspresji receptorów steroidowych i HER2 i dzięki temu wykorzystania wszystkich możliwych i dostępnych form leczenia, szczególnie gdy zmiany pojawiają się po długim okresie wolnym od choroby. Pojedyncza zmiana w mięszu płuca zawsze wymaga pełnej diagnostyki

pulmonologicznej, bo ryzyko, że jest pierwotnym rakiem płuca wynosi około 50% [42]. Rena O. i wsp. stwierdzili w grupie 79 chorych z rakiem piersi operowanych z powodu zmiany pojedynczej w płucach, że w 48% zmiana była pierwotnym rakiem płuca, 34% stanowiły przerzuty z raka piersi, a 18% stanowiły zmiany łagodne [82]. Podobne wyniki otrzymał Casey J. i wsp.: zmiany pojedyncze w 52% okazały się pierwotnym rakiem płuca, 5% zmianami łagodnymi, a 43% zmian to zmiany przerzutowe z raka piersi [83]. W związku z progresją choroby oraz przebytych pierwotnie leczeniem dochodzi często do zmian w ekspresji receptorów steroidowych i HER2 w przerzutach w stosunku do zmiany pierwotnej. Thompson i wsp. stwierdził, że z powodu zmiany statusu receptorów w zmianach przerzutowych istniała konieczność zmiany leczenia u jednego na sześciu pacjentów [84]. Wyniki, jakie uzyskał, przedstawia tabela 39.

Tabela 39. Zmiana statusu receptora w nawrocie lokoregionalnym i odległym według Thompsona [84]

Punkt uchwytu	Nawrót lokoregionalny (n%)	Nawrót odległy (n%)
receptor estrogenowy	9/88 (10,2%)	5/49 (10,2%)
receptor progesteronowy	22/88 (25,0%)	12/49 (24,5%)
HER2	2/88 (2,3%)	2/49 (4,1%)

Badacze zgodnie twierdzą, że najczęściej zmiana ekspresji dotyczy receptora dla progesteronu i estrogenu. Najrzadziej ulega zmianie status HER2 [85]. W badanej historycznej grupie chorych te dane nie były dostępne do analizy. Tylko u 5 pacjentek określono w przerzucie stan receptorów steroidowych. U żadnej nie określono stanu receptora HER2. Rozpoznanie histopatologiczne ograniczało się do stwierdzenia, że przerzuty pochodzą z raka piersi. Aktualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, u wszystkich chorych z powodu choroby przerzutowej zaleca się powtórne określenie ekspresji receptorów hormonalnych i stanu receptora HER2, o ile jest dostępny materiał tkankowy z tych lokalizacji.

Czynniki rokownicze po resekcji przerzutów do płuca wspólne dla wszystkich nowotworów przedstawiono poniżej.

Korzystne czynniki rokownicze u chorych po resekcji przerzutów do płuc [46]:

1. mała liczba resekowanych przerzutów,
2. długi czas od leczenia pierwotnego do ujawnienia się wznowy,
3. mała wielkość resekowanych ognisk,
4. mała szybkość powiększania się przerzutów (czas podwojenia wymiarów),
5. brak zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia,
6. zajęcie tylko jednego płata,
7. marginesy chirurgiczne bez nacieku nowotworu (resekcja R0),
8. rodzaj nowotworu.

Czynniki rokownicze, jakie podawane są w piśmiennictwie, też podlegają dyskusji. Należą do nich: czas wolny od choroby powyżej 36 miesięcy, obecność receptorów steroidowych, pojedynczy przerzut bądź nie więcej niż 2–5, resekcja R0, lokalizacja jednostronna. Inni z kolei podważają znaczenie resekcji R0, znaczenie zmian jednostronnych, gdyż chorych operują co najmniej dwukrotnie, ilości zmian, gdyż dla niektórych nie jest ważna ilość przerzutów, ale możliwości ich całkowitego usunięcia [40, 41, 86–100].

Garcia-Yuste także jest zdania, że rak piersi to choroba ogólnoustrojowa i mimo, że resekcja przerzutów z płuc w innych nowotworach jest uznaną metodą leczenia, jej znaczenie w raku piersi budzi kontrowersje, a dowody na takie postępowanie są niejasne [41]. Jako czynniki prognostyczne podaje przerzuty pojedyncze lub nieliczne oraz długi czas wolny od choroby [41]. Z kolei Mc Cormack za czynniki prognostyczne uznaje: dobry stan ogólny pozwalający na resekcję, pojedynczy przerzut lub nie więcej niż 4 i możliwość całkowitej ich resekcji [86]. Kycler i Łaski podali następujące czynniki prognostyczne: DFI>36 miesięcy, obecność receptorów estrogenowych, możliwość resekcji całkowitej, przerzuty jednostronne, powtórny zabieg. Nie wykazali różnicy w czasie przeżycia między pojedynczym przerzutem, a kilkoma przerzutami [40]. Natomiast inni autorzy podkreślają, że liczba zmian ma znaczenie i chorzy z pojedynczą zmianą rokują lepiej niż z kilkoma [87]. Welter i wsp. podkreślił

znaczenie ponownej oceny ekspresji receptorów w zmianach przerzutowych, gdyż można przedłużyć życie pacjentkom poprzez zastosowanie odpowiedniego dostępnego leczenia [88]. Także Ruitkamp i wsp. uważają, że metastazektomia płucna w przebiegu raka piersi umożliwia diagnostykę różnicową (przerzut, pierwotny rak płuca, zmiana łagodna, gruźlica) i dlatego powinna być wykonywana właśnie z tego powodu [89]. Bardzo dyskusyjny jest wskaźnik 5-letniego przeżycia podawany przez badaczy. Storen porównał grupy chorych leczonych wyłącznie nieinwazyjnie i chirurgicznie, podając wskaźnik 5-letniego przeżycia 11% versus 36% [90]. Dla porównania Mc Donald podała wskaźnik 5-letniego przeżycia u poddanych metastazektomii płucnej w raku piersi – 37,8%, Kelm – 35%, Simpson – 62%, Fiedel – 38%, Chen – 51%, Kyler – 54,5%, Rena – do 38 %, Walter – 36%, Murabito do 80%, Planhard – 45%, Lanza – 49,5% [40, 41, 86–101]. Wynika to z doboru chorych i stosowania leczenia systemowego. W badanej grupie wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł aż 83,3% (n = 10) W kwalifikowaniu chorych do metastazektomii w raku piersi należy kierować się następującymi zasadami przedstawionymi poniżej:

1. wcześniejsze usunięcie ogniska pierwotnego nowotworu albo możliwość jego radykalnego leczenia,
2. techniczna możliwość usunięcia wszystkich przerzutów w płucach,
3. brak rozsiewu choroby do innych narządów,
4. zakres planowanej resekcji mięszu niezagrożający istotnym upośledzeniem wydolności oddechowej,
5. dobry stan ogólny i brak współistniejących chorób zwiększających ryzyko związane z zabiegiem,
6. brak innych skutecznych metod leczenia (np. leczenia systemowego).

Nie kwalifikuje się pacjentów z objawami rozsiewu w klatce piersiowej i innych narządach. Najważniejszy przy wstępnej kwalifikacji jest obraz radiologiczny. Należy też podkreślić, że nie wszystkie zmiany izolowane w płucach kwalifikują się do operacji. Liczne cienie okrągłe, rozsiew drobnoguzkowy są poza zasięgiem działania chirurga.

Fan J. i Chen D. [102] dokonali metaanalizy 16 badań oceniających 5-letnie całkowite przeżycie i czynniki prognostyczne dotyczące 1937 pacjentów operowanych z powodu przerzutów do płuc w przebiegu raka piersi. Stwierdzili, że wskaźnik 5-letnich przeżyć

po tego rodzaju operacji dla całej analizowanej grupy to 46%. Jako korzystne czynniki rokownicze podali: DFI >3 lat, całkowita resekcja przerzutów (R0), obecność receptorów steroidowych. Tabela poniżej przedstawia badania poddane analizie.

Tabela 40. Badania poddane metaanalizie, modyfikacja własna

Autor	Kraj, okres w latach	Rodzaj badania R, P	n – liczba chorych	Wskaźnik 5-letniego przeżycia %
Chen i in. 2009 [95]	Japonia 1991–2007	R	41	51
Ludwig i in 2003 [103]	Niemcy 1989–1998	R	25	53
Yoshimoto i in. 2008 [104]	Japonia 1960–1998	R	90	54
Lanza i in. 1992 [100]	USA 1998– 990	R	37	49
Yhim i in.2010 [92]	Korea 1997–2007	R	15	82
Meimarakis i in. 2013 [105]	Niemcy 1982–2007	P	81	59
Welter i in. 2008 [88]	Niemcy 1998–2007	R	47	36
Staren i in. 1992 [90]	USA 1972–1990	R	33	36
McDonald 1994 [91]	USA 1982–1992	R	59	37
Simpson i in. 1997 [106]	Austria 1984–1996	R	17	62
Friedel i in. 2002 [93]	Badanie międzynarodowe 1960–1994	R	467	35
Tanaka i in. 2005 [107]	Japonia 1992–2001	R	39	30

Autor	Kraj, okres w latach	Rodzaj badania	n – liczba chorych	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
Kycler i in. 2012 [40]	Polska 1994–2002	R	33	54
Rena i in. 2007 [41]	Włochy 1990–2003	R	25	38
Friedel i in. 1994 [108]	USA 1979–1992	R	89	27
Planchard 2004 [98]	Francja 1972–1998	R	125	45

R– retrospektywne, P – prospektywne

Podsumowując, każda pojedyncza zmiana w płucu pojawiająca się u chorych na raka piersi wymaga pełnej diagnostyki pulmonologicznej, gdyż w około 50 % nie jest przerzutem, a pierwotnym rakiem płuca. Jeżeli zmiany w płucach są izolowane i pojawiły się po długim okresie wolnym od choroby (>36) miesięcy), zabieg można wykonać w celu ponownej oceny ekspresji receptorów steroidowych i HER2, gdyż immunofenotyp przerzutu może być inny niż zmiana pierwotna. Takie postępowanie umożliwi wykorzystanie wszystkich potencjalnych sposobów leczenia. Jeżeli decydujemy się na leczenie operacyjne zmian przerzutowych raka piersi, po ponownej ocenie ekspresji receptorów steroidowych i HER2 należy zastosować leczenie systemowe zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

6. Wnioski

1. Klasyczne czynniki ryzyka nawrotu raka piersi pozwalają przewidzieć prawdopodobieństwo nawrotu, ale nie wskazują na jego lokalizację. Na lokalizację może wskazywać immunofenotyp raka.
2. Chore z płynem w opłucnej, które rokują dłuższe przeżycie, powinny być kierowane do ośrodków torakochirurgicznych celem kwalifikacji do pleurodezy.
3. Metastazektomię płucną należy rozważyć u wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do tej formy leczenia. Immunofenotyp raka nie powinien mieć decydującego znaczenia przy podejmowaniu decyzji o postępowaniu chirurgicznym.
4. Bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia miejscowego terapia systemowa powinna być podstawową metodą leczenia rozsialego raka piersi.

7. Piśmiennictwo

1. Uchwała nr 208 Rady Ministrów z dnia 3 listopada 2015 r., Monitor Polski, poz. 1165. w sprawie ustanowienia programu wieloletniego na lata 2016–2024 pod nazwą „Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych”.
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K., Olesek P., Cuba A.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Warszawa 2019.
3. Wojciechowska U., Didkowska J.: Zachorowania i zgony na nowotwory w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty> (dostęp 25.05.2018).
4. Didkowska J.: Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi: Via Medica, Gdańsk 2019; 1: 1-20.
5. Jansens J., Vandello M. Rak piersi; bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. J Oncol 2009; 59(3): 159–176.
6. Radecka B., Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekol Pol 2016; 87(9): 659–663.
7. Steven J., Isakoff D., Paula D., Ryan A. Rozsiany rak piersi. W: Chabner B.A., Lunch T.J., Longo D.L. (red). Harrison: Onkologia, wyd. pol. Pyrek D. Czelej, Lublin 2009; 60: 380–386.
8. Hortobagyi G.H. Treatment of breast cancer. NEJM 1998; 339: 974-984.
9. Bevers T.B., Helvie M., Bonaccio E., Calhoun K.E. i wsp. Breast cancer screening and diagnosis, Version 3., 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16(11): 1362–1389.
10. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Bilewicz B. Rak piersi. Onkol Clin Prakt 2018; 14
11. Nagadowska M., Niwińska A., Wesołowska E., Jagiełło-Gruszczyńska A. Diagnostyka i leczenie uogólnionego, rozsianego raka piersi. Gin po Dyplomie 2016. www.podyplomie.pl/ginekologia/21458,diagnostyka-i-leczenie-uogolnionego-raka-piersi. (dostęp 27.10.2019).
12. Amin M.B., Edge S.B. AJCC cancer staging manual 8th ed. Springer New York 2017.
13. Pieńkowski T.: Rak piersi. W: Krzakowski M. (red). Onkologia kliniczna. Borgis Warszawa 2014: 87–140.
14. Hayes D.F. Prognostic and predictive factors revisited. Breast 2005; 14(6): 493–499.
15. Foxcroft L.M., Evans E.B., Porter A.J. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast 2004; 13(4): 297-306.
16. Arriagada R., Le M.G., Dunat A i wsp. Twenty five years of follow up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. Cancer 2006; 106: 743–50.
17. Cartel C.R., Allen C., Henson D.E. Relation of tumor size, nodal status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181–187.

18. Chia S.K., Speers C.H., Bryce C.J. i wsp. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1630–1637.
19. Adair F., Berg J., Joubert L. i wsp. Long-term follow up of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 1979; 33: 1145–1150.
20. Michaelson J.S., Silverstein M., Sgroi D. i wsp. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98: 2133–2143.
21. Ries L.A., Henson D.E., Harsan A. Survival from breast cancer according to tumor size and nodal status. *J Surg Oncol Clin North Am* 1994; 3: 35–53.
22. Goldhirsch A., Winter E.P., Coates A.S. i wsp. Personalizing the treatment with breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.
23. Niwińska A., Gałęcki J. Current indications and methods of postoperative radiation therapy – repetition before the exam. *Oncol. Clin Pract* 2016; 12(1): 18–24.
24. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F. i wsp. Breast cancer prognostic classification in molecular era; the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010; 12(4): 207.
25. Harris G.C., Pinder S.E., Elston C.W. The role of the pathologist in assessing prognostic factors for breast cancer. W: Walker R.A. (red.). *Prognostic and predictive factors in breast cancer*. Martin Dunitz, Londyn 2003.
26. Olszewski WP. Molekularne czynniki rokownicze. W: Jasssem J., Krzakowski M. (red) *Rak piersi*. Via Medica, Gdańsk 2019: 85–102.
27. Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(7): 48–72.
28. Wolff A.C., Hammond M.F., Schwartz I.N. i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118–145.
29. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. i wsp. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244 :707–712.
30. Tokajuk P., Czartoryska – Arłukowicz B., Wojtukiewicz M.Z. Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na raka piersi. *Onkol Prakt Klin* 2011; 7,4: 159–176.
31. Olszewski W., Prochorec-Sobieszczyk T.M. Podstawy patologii nowotworów. W: Krzakowski M. (red). *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2014.
32. Kaczmarek-Borowska B.: Czynniki prognostyczne i predykcyjne dla raka piersi. *Prz Med. Uniw Rzesz Inst Leków*. Wydawnictwo UR 2009. 4 :350–355.

33. Łacko A., Leczenie w stadium uogólnienie i nawrotu. W: Jassem J., Krzakowski M.(red). Rak piersi. Via Medica, Gdańsk 2019; 15: 209–234.
34. Kobayashi K., Ito Y., Matsura M. i wsp. Impact of immunohistological subtypes on the long term prognosis of patients with metastatic breast cancer. Surg Today 2016; 46(7): 821–826.
35. Pogoda K. Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi. Podsumowanie konsensusu z Lizbony. Advanced Breast Cancer (ABC4). Cz. 2. www.mp.pl/203834 . Cordoso F., Senkus E., Costa A. i wsp .4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). Ann Oncol 2018; 29(8): 1634–1657.
36. Kryteria kwalifikacyjne NFZ . Załącznik 4 do Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ z dnia 18 października 2011r. //www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882013dsoz,5849.html (dostępność 18.12.2013).
37. Cardoso F., Senkus E., Costa A. Papadopoulos E. i wsp. 4th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4) Ann Oncol 2018; 29(8): 1634–1657.
38. Głogowski M., Krzakowski M.: Leczenie skojarzone. W: Krzakowski M., Grodzki T. (red). Przerzuty nowotworowe w płucach. Promopro, Warszawa 2015; 6: 58–61.
39. Grodzki T., Grześkowska U., Kasprzyk M.: Diagnostyka obrazowa. W: Krzakowski M., Grodzki T.(red). Przerzuty nowotworowe w płucach. Primopro, Warszawa 2015; 3: 17–29.
40. Kycler W., Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. Breast J 2012; 18(1): 52–57.
41. Garcia-Yuste M., Cassivi S., Paleru C. Pulmonary metastasectomy in breast cancer. J Thorac Oncol 2010; 5: 170–171.
42. Tartar M., Kipper M. Przerzuty do klatki piersiowej, zmiany je naśladujące i następstwa leczenia. W: Diagnostyka obrazowa raka sutka. Tartar M., Camstok CE.(red). Wesołowska E. Elsever Urban & Partner, Wrocław 2010; 10: 489–536.
43. Leppert W., Łuczak J. Objawy ze strony układu oddechowego w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Nowa Med. 2000; 97: 2–13.
44. www.mp.pl/artykuly/32696,chirurgia-klatki-piersiowej-postepy-2006. Kołodziej Jerzy (dostępność 30.07.2007).
45. Pietraszek A. Leczenie chirurgiczne przerzutów do płuc. W Rutkowski P., Nowecki Z.(red). Mięsa miękkich u dorosłych. Medical Tribune Polska, 2009; 16: 133–142.
46. www.podyplomowe.pl/wiedza/wielka-interna/1028-przerzuty-nowotworowe-do-ploc Potemski P. (dostępność 19.10.2019).
47. Kamińska A., Rzechonek A., Kołodziej J. Wskazania do radykalnego leczenia przerzutów nowotworowych do płuc w praktyce lekarza rodzinnego. Fam Med & Prim Care 2011; 13,4: 787–793.

48. Rena O., Papalia E., Oliaro A. i wsp. Pulmonary metastases from epithelial tumors: late results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 217–222.
49. Rolle A., Pereszlenyi A., Koch R. i wsp. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple – laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1236–1242.
50. Kowalewski J. Postępy w torakochirurgii paliatywnej – wybrane zagadnienia. *Med Paliat w Prak* 2007;1,1: 24–29.
51. Pentz S., Watt K.N., Hergott C.A. i wsp. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 229–241.
52. Krenke R.: Komentarz. W: Tyrak K., Mejza F. Postępowanie u chorych z nowotworowym płynem w jamie opłucnej. Wskazówki ze stanowiska European Respiratory Society i European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2018. *Med. Prakt* 2019; 6: 23–25.
53. Śladek K., Jankowski M., Sułdrzyński K. Wyсіk nowotworowy w jamie opłucnej. W: Interna Szczeklika. Mały podręcznik. (red). Gajewski P. *Med Prakt*, Kraków 2018/2019; 3: 528.
54. Tyrak K., Mejza F. Postępowanie u chorych z nowotworowym płynem w jamie opłucnej. Wskazówki ze stanowiska European Respiratory Society i European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2018. *Med Prakt* 2019; 6: 21–25.
55. Stefani A., Natali P., Morandi U. Talc pudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(6): 827–832.
56. Luh S.P., Chen C.Y., Tzao C.Y. Malignant pleural effusion treatment outcomes: pleurodesis via video-assisted thoracic surgery(VATS) versus tube thoracostomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 332–336.
57. Seijo L., Campo A., Alcaide A.B., Lacunza M.M., Armendariz A.C., Zulvetta J.J. Outpatient management of malignant pleural effusion using a tunneled pleural catheter. Preliminary experience. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 660–662.
58. Wang Y., Yin Q., Yu Q., Zyhg J., Wang S. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 13(2): 489–98.
59. Savci-Heinik C.D., Halfwerk H., Hooijer G. Horkings H. Retrospective analysis metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(3): 547–57.
60. Romain P., Modan R., Towfik O. i wsp. Organotropism and prognostic marker discordance in distant metastases of breast carcinoma; fact or fictio? A clinicopathologic analysis. *Hum Pathol* 2012; 43(3): 398–404.
61. Derus M., Radecka B. Późna wznowa raka piersi – opis przypadku. *Onkol Prak Klin* 2015; 11,3: 149–153.

62. Duchnowska R. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego u trakcie terapii anty – HER2 u chorych na raka piersi. *Onkolo Prak Klin* 2010; 6,5: 272–277.
63. Wu Q., Li J., Zhu S., Wu J., Chen Ch. i wsp. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: SEER based study. *Oncotarget* 2017; 8(17): 27990–27996.
64. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Chon M. i wsp. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3217–3277.
65. Bos P.D., Zhang X.H., Nodal C. i wsp. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 2009; 459: 1005–1009.
66. Zasowska A., Nowak M. Płyn w opłucnej. W: Ciałkowska- Rysz A., Dzierżanowski T. (red). *Teremedia, Med Pal* 2019; 203–307.
67. Drozdowska A., Jassem E. Postępowanie w nawracających wysiękach opłucnowych w przebiegu chorób nowotworowych. *Pol Med Pal* 2004; 2,4: 227–233.
68. Przybyłowski T. Najnowsze osiągnięcia diagnostyki i leczenia w przypadku płynu nowotworowego w jamie opłucnej. Vol.19/Nr 1/Styczeń 2010: 48-67. Tłumaczenie z Heffer EJ., Klein SJ. Recent advances in the diagnosis and management malignant pleural effusions *Mayo Clin Proc* 2008; 83(2): 235–250.
69. Banerjee A.K., Willetts I., Robertson J.F., Blamey R.W. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(1): 33–36.
70. Singer T.S., Sulkes A., Biran S. Pleural effusion in breast cancer: Influence upon clinical course and survival. *Chemiotherapy* 1986; 5(1): 66–69.
71. Poe R.H., Qazi R., Israel RH., Wicks CM., Rubins J.M. Survival of patient with pleural involvement by breast carcinoma. *AM J Clin Onk* 1983; 6(5): 253–257.
72. Aleksander J. Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 85(2): 129–146.
73. Thomford N.R., Wodner L.B., Clagett O.T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 357–363.
74. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K., i wsp. (red). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. Tom1. Via Medica, Gdańsk* 2013.
75. Niemiec J., Ryś J. Podtyp podstawny raka piersi – jednostka o specyficznej charakterystyce immunofenotypowej? *Polish J Pathol Supplement*. 2009; 3: 36–44.
76. Howland NK., Driver TD., Sedrak M.P. i wsp. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classification of breast cancer. *J Surg Res* 2013; 185(2): 697–703.
77. Gałęcki J., Olszyna -Serementa M., Majstrak A. i wsp. Ocena skuteczności leczenia i czynników prognostycznych ze szczególnym uwzględnieniem receptorów steroidowych i HER2 u chorych na wczesnego raka piersi. *Nowotwory J Oncol* 2015; 6,6: 458–463.

78. Cadoo K.A., Fornier M.N., Morris P.G. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q.J. Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 57(4): 312–321.
79. Ryś J., Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (triple-negative breast cancer) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów. *Pol J Pathol* 2014; (4): 553–561.
80. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. i wsp. Triple-negative breast cancer. Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429–4434.
81. Eckardt J., Licht P. Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy on observer blinded study. *Ann Thorac Surg* 2014; 2: 466–469.
82. Rena O., Papalia E., Ruffini E., Filosso P.L. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *Eur J Surg. Oncol* 2007; 33(5): 546–550.
83. Casey J.J., Stempel B.G., Scanlon E.F. The solitary pulmonary nodule in the patient with breast cancer. *Surgery* 1984; 96(4): 801–805.
84. Thompson M.A., Jordan L.B., Quinlan P., Anderson E. i wsp. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res* 2010; 12(6): R92.
85. Hoefnagel L.,D., van de Vijer M.,J., van Slooten H. i wsp. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res* 2010;12(5):R75.
86. McCormack P.M., Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 139–45.
87. Younes R.N., Gross J., Taira A., Martons A.A. Surgical resection of lung metastases: Results from 529 patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(6): 535–541.
88. Welter S., Jacobs J., Krbek T., Totsch M., Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1228 –1234.
89. Riuterkamp J., Ernst M.F. The role of surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(3): 6–22.
90. Staren E.D., Salerno C., Rongione A., Witt TR., Faber L.P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch. Surg*. 1992; 127: 1282–1284.
91. McDonald M.L., Deschamps C., Ilstrup D.M., Allen M.S., Trastek V.F. i wsp. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1599–602.
92. Yhim H.Y., Han S.W., Oh D.Y., Han W., Im S.A. i wsp. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer* 2010; 116: 2890–901.
93. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg RJ., Goldstraw P., Johnston M. i wsp. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of

- 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 335–44.
94. Singletary S.E., Walsh G., Vauthey J.N. i wsp. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8(3): 241–251.
 95. Chen F., Fujinaga T., Sato K. i wsp. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 393–397.
 96. Murabito M., Salat A., Mueller MR. Complete resection of isolated lung metastases from breast carcinoma results in a strong increase in survival. *Minerva Chir* 2000; 55(3): 121–127.
 97. Cahan W.G., Castro El B., Huvos A.G. Primary breast and lung carcinoma in the same patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 546–555.
 98. Planhard D., Soria J CH., Michiels S. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(1): 28–35.
 99. Staren E.D., Salerno C., Rongione A., Witt T.R., Faber L.P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1282–1284.
 100. Lanza L.A., Natarajan G., Roth J.A., Putnam J.B Jr Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 244–8.
 101. Hoetzenecker K., Lang G., Ankersmit H.J., Klepe W: Pulmonary metastasectomy. *Eur Surg* 2011; 43/5: 262–269.
 102. Fan J., Chen D., Du H., Shen Ch., Che S. Prognostic factors for resection isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Thorac Dis* 2015; 7(8): 1 441–1451.
 103. Ludwig C., Stoelben E., Hasse J. Disease –free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. *Eur J Surg.Oncol* 2003; 29: 532–532.
 104. Yoshimoto M., Tada K., Nishimura S. i wsp. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;10: 485–491.
 105. Meimarakis G., Ruttinger D., Stemmler J. i wsp. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1170–1180.
 106. Simpson R., Kennedy C., Carmalt H. i wsp. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Aust NZJ Surg* 1997; 67: 717–119.
 107. Tanaka F., Li M., Hanaoka N. i wsp. Sugrery for pulmonary nodules in breast cancer patiens. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1711–1714.
 108. Friedel G., LinderA., Toomes H. The significance of prognostic factors for the resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42: 71–75.

8. Streszczenie

Wstęp: Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i drugą po raku płuca nowotworową przyczyną zgonu u kobiet w Polsce. U części chorych dochodzi do wystąpienia przerzutów w płucach lub opłucnej. W toku obserwacji proces nowotworowy w obrębie klatki piersiowej ulega uogólnieniu.

Cel: Analiza retrospektywna przebiegu raka u chorych z przerzutami do płuc lub opłucnej. Poszukiwanie czynników odpowiedzialnych za przerzutowanie do płuc lub opłucnej. Analiza leczenia miejscowego u chorych i czynników warunkujących takie postępowanie. Próba określenia roli metastazektomii płucnej w raku piersi.

Materiał i metody: Badaniem objęto 234 chore, w tym 138 z przerzutami do płuc i 96 z płynem w opłucnej. Przeanalizowano wybrane czynniki kliniczno-histologiczne i ich wpływ na czas do nawrotu w płucach lub opłucnej. Dokonano analizy porównawczej obu grup. Określono czynniki warunkujące przebieg kliniczny i postępowanie w grupie z płynem w opłucnej oraz oceniono poddano grupę z przerzutami w płucach pod kątem wskazań do metastazektomii płucnej.

Wyniki: Mediana wieku w całej grupie wynosiła 50 lat (23–82). Mediana czasu całkowitego przeżycia 61 miesięcy (8–466), a czasu do nawrotu choroby – 39 miesięcy (1–408). Klasyczne czynniki ryzyka nawrotu raka piersi pozwoliły w badanej grupie określić ryzyko nawrotu choroby, ale nie wskazywały na lokalizację przerzutów. Na lokalizację przerzutów wskazywał immunofenotyp. W grupie z przerzutami do płuc częściej stwierdzono występowanie podtypu nieluminalnego HER2 dodatniego w porównaniu do grupy ze zmianami w opłucnej, gdzie stwierdzono częstsze występowanie podtypu luminalnego HER2 ujemnego. Przerzutom w płucach towarzyszyły przerzuty w OUN, a przerzutom w opłucnej najczęściej przerzuty w kościach. O przeżyciu, przebiegu klinicznym i postępowaniu w grupie z płynem w opłucnej decydował: stan ogólny, ilość płynu w jamie opłucnej oraz możliwości operacyjne danego ośrodka. Tylko 12 chorych spełniało kryteria kwalifikujące do metastazektomii i zostało poddanych takiemu leczeniu.

Wnioski: Klasyczne czynniki ryzyka nawrotu raka piersi są nadal aktualne i pozwalają przewidzieć prawdopodobieństwo nawrotu, ale bez wskazania na jego lokalizację. Na lokalizację może wskazywać immunofenotyp. Pacjentki, które rokują dłuższe przeżycie powinny być kierowane do ośrodków torakochirurgicznych celem rozważenia

wykonania pleurodezy. Tylko ściśle dobrani chorzy odnoszą korzyści z metastazektomii płucnej w przebiegu raka piersi. Zawsze należy rozważyć leczenie systemowe po analizie badania ekspresji receptorów estrogenowych i HER2 w zmianie przerzutowej.

8. Summary

Introduction: Breast cancer is the most common malignant tumour and the second most common cause of death in women in Poland after lung cancer. Some patients develop metastases in the lungs or pleura. In the course of observations, the neoplastic process within the chest becomes generalised.

Objective: Retrospective analysis of the breast cancer process in patients with lung or pleural metastases. Search for factors responsible for metastasis to the lung or pleura. Analysis of local treatment in patients and the factors that determine such procedure. Attempt aimed at defining the role of pulmonary metastasectomy in breast cancer.

Materials and methods: The study covered 234 patients, including 138 with lung metastases and 96 with pleural fluid. Selected clinical and histological factors and their influence on time to recurrence in the lung or pleura were analysed. A comparative analysis of both groups was carried out. Factors determining the clinical process and the procedure in the group with pleural fluid were determined and the group with lung metastases was evaluated for indications for pulmonary metastasectomy.

Results: The age median in the whole group was 50 years (23-82). The median overall survival time was 61 months (8-466) and the time to recurrence – 39 months (1-408). Classical risk factors of breast cancer recurrence were able to determine the risk of recurrence in the study group but did not indicate the location of metastases. The location of the metastases was indicated by the immunophenotype. The non-luminal HER2 positive subtype was more common in the group with lung metastases compared to the group with pleural lesions, where the occurrence of the luminal HER negative subtype was more common. Lung metastases were accompanied by CNS metastases and pleural metastases were most commonly accompanied by bone metastases. The survival, the clinical process and the procedure in the group with pleural fluid was determined by the general condition, the quantity of pleural fluid and the surgical capacity of the particular centre. Only 12 patients fulfilled the eligibility criteria for metastasectomy and underwent such treatment .

Conclusions: The classic risk factors for breast cancer recurrence are still valid and allow to predict the likelihood of remission, however, without any indication of its

location. The location may be indicated by the immunophenotype. Patients with prolonged survival should be referred to thoracic surgery centres in order to consider the performance of pleurodesis. Only strictly selected patients benefit from pulmonary metastasectomy in the process of breast cancer. Systemic treatment should always be considered after the analysis of estrogen receptor and HER2 expression studies in the metastatic lesion.

10. Spis tabel

1. 5 letnie przeżycie chorych na raka piersi w zależności od pierwotnego zaawansowania nowotworu	10
2. 2a i 2b Charakterystyka badanej grupy, n=234.....	29 – 31
3. Zastosowane leczenie uzupełniające, n=234.....	32
4. Rozkład immunofenotypów w badanej grupie, n=234.....	32
5. Przedział czasu do wystąpienie przerzutów w całej grupie, n=234	33
6. Zaawansowanie pierwotne nowotworu , a czas do nawrotu, n=234.....	33
7. Wielkość guza, a czas do nawrotu, n=234.....	34
8. Cecha N, a czas do nawrotu, n=234.....	34
9. Cecha G, a czas do nawrotu, n=217.....	35
10. Receptory steroidowe, a czas do nawrotu, n=234.....	35
11. Receptor HER2, a czas do nawrotu n=228.....	36
12.Nacieki torebki węzła i/lub tkanki okołowężłowej, a czas do nawrotu, n=234.....	36
13.Inwazja naczyń, a czas do nawrotu, n=234.....	37
14. Immunofenotyp , a czas do nawrotu, n=228.....	37
15.Wyniki analizy regresji logistycznej jednoczynnikowej dla zmiennej –czas do nawrotu.....	38
16.Wyniki analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej dla zmiennej –czas do nawrotu.....	40
17. Immunofenotyp, a czas całkowitego przeżycia, n=223.....	41
18. Czas całkowitego przeżycia, a pierwotne zaawansowanie nowotworu, n=227.....	42
19. Czas całkowitego przeżycia, a wielkość guza, n=222.....	42
20. Zajęcie węzłów chłonnych, a czas całkowitego przeżycia, n=228.....	44
21.Cecha G, a czas całkowitego przeżycia, n=213.....	45
22. Obecność receptorów steroidowych, a czas całkowitego przeżycia, n =229	46

23. Czas całkowitego przeżycia, a obecność receptora HER2, n=223	47
24. Prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia w postaci odsetka w zależności od różnych parametrów, n=234.....	48
25. Liczebność i częstość kobiet z przerzutami do płuc lub opłucnej, a immunofenotyp, n=228.....	49
26. Liczebność i częstość kobiet z przerzutami do płuc lub opłucnej, a przerzuty w innych narządach, n=234.....	50
27. Czas do nawrotu choroby w obu grupach, n=234.....	51
28. Czas przeżycia z przerzutami w obu grupach, n=234.....	51
29. Czas całkowitego przeżycia porównanie obu grup, n= 234.....	52
30.Przerzuty w innych lokalizacjach w badanej grupie z przerzutami do opłucnej, n=96.....	58
31. Przeżycie z przerzutami kobiet z pływem w opłucnej, a przerzuty w innych lokalizacjach, n=94.....	59
32. Zmiany w badaniach obrazowych w grupie z przerzutami do płuc, n=138.....	60
33. Rozkład immunofenotypów w badanej grupie, n=135.....	61
34. Zmiany w badaniach obrazowych, a przerzuty w innych lokalizacjach, n=138.....	62
35. Charakterystyka grupy n=12 . Chore operowane z powodu przerzutów do płuc....	63
36. Czas przeżycia całkowitego u kobiet po torakotomii z resekcją przerzutów, n=10.....	64
37. Czas przeżycia z przerzutami u kobiet po torakotomii z resekcją przerzutów , n=10.....	65
38. Skala LENT	71
39. Zmiana statusu receptora w nawrocie lokoregionalnym i odległym według Thompsona.....	75
40. Badania poddane metaanalizie. Modyfikacja własna.....	78 – 79

10. Spis rycin

1. Wykres czasu całkowitego przeżycia dla kobiet o różnym immunofenotypie.....	42
2. Wykres czasu całkowitego przeżycia u kobiet o różnym zaawansowaniu nowotworu.....	43
3. Wykres czasu całkowitego przeżycia u kobiet o różnej wielkości guza.....	44
4. Wykres czasu całkowitego przeżycia u kobiet o różnym zajęciu węzłów chłonnych.....	45
5. Wykres czasu całkowitego przeżycia u kobiet o różnym stopniu złośliwości G.....	46
6. Wykres czasu całkowitego przeżycia u kobiet o różnym u kobiet bez i z receptorami steroidowymi.....	47
7. Wykres czasu całkowitego przeżycia u kobiet z przerzutami do płuc lub opłucnej...	52
8. Wykresy funkcji przeżycia całkowitego u badanych chorych z przerzutami do płuc i opłucnej.....	53
9. Wykres funkcji przeżycia z przerzutami u badanych chorych z przerzutami do płuc i opłucnej	54
10. Zmiany w badaniach obrazowych w badanej grupie n=134.....	60

Klasyfikacja TNM wykorzystana w pracy .

Stopień zaawansowania raka piersi określony na podstawie klasyfikacji TNM	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T0,T1 N1mi M0
Stopień IIA	T0,T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stopień IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stopień IIIA	T0,T1,T2 N2 M0
	T3 N1,N2 M0
Stopień IIIB	T4 N0,N1,N2 M0
Stopień IIIC	każdy T N3 M0
Stopień IV	każdy T każdy N M1