

W okresie od 1983 do 1996 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii leczono 36 chorych na drugiego (pierwotnego) raka piersi, co stanowiło 4,1 proc. wszystkich chorych. Od rozpoczęcia leczenia drugiego (pierwotnego) raka piersi, 5 lat ogółem przeżyło 57,1 proc. chorych, z tego bezobjawowo 46,4 proc. Wyższy stopień zaawansowania klinicznego raka drugiej piersi wpłynął prawdopodobnie na wyniki leczenia, jednak niewielka liczebność grupy nie pozwoliła na ocenę statystyczną. Częste i regularne kontrole onkologiczne umożliwiają wykrycie drugiego nowotworu piersi we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego i zwiększają szansę na wyleczenie.

Słowa kluczowe: obustronny rak piersi, leczenie.

36 patients with bilateral (metasynchronous) breast cancer were treated in Great Poland Cancer Center from 1983 to 1996. It constituted 4,1% of all breast cancer patients treated in this period. 5-year survival rate was 57,1%, asymptomatic one – 46,4%. Lower clinical stage was probably a better prognostic factor, but small group of analysed cases didn't allow for statistical analysis. More frequent oncological examination after first primary breast cancer can allow for early detection of second breast cancer and improve results of treatment.

Key words: bilaterality of breast cancer, treatment.

Drugi nowotwór piersi u chorych leczonych w przeszłości z powodu raka piersi

Second breast cancer in patients treated for breast cancer

Janusz Skowronek, Dorota Jaroszyk, Elżbieta Nowakowska, Agnieszka O'Shea, Grażyna Mróz-Bąk, Maria Kubaszewska

I Oddział Radioterapii Ogólnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Rak piersi jest nowotworem stosunkowo często występującym niezależnie w obu piersiach. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet po przebyłym leczeniu z powodu drugiego raka piersi ocenia się na 0,5–0,8 proc. rocznie i jest ono kilkakrotnie wyższe niż w normalnej populacji [1, 2]. Jest ono również wyższe u kobiet z rodzinnym występowaniem raka piersi [3–5].

Dla klinicysty istotna jest znajomość zasad różnicowania pomiędzy drugim pierwotnym nowotworem piersi a przerzutami z guza przeciwległej piersi. Wpływa to na podjęcie decyzji o charakterze leczenia: radykalnym w pierwszej sytuacji i paliatywnym – w drugiej.

Kryteria histopatologiczne różnicowania przedstawione poniżej (tab. 1.) nie zawsze są jednoznaczne, stąd w przypadkach wątpliwych, gdy brak innych ognisk rozsiewu, zmianę w drugiej piersi należy traktować jako niezależny nowotwór.

Do czynników zwiększających ryzyko obustronnego raka piersi należą: młody wiek w momencie rozpoznania pierwszego nowotworu, występowanie raka piersi w rodzinie, wieloogniskowość zmian oraz współistnienie nowotworu inwazyjnego z rakiem *in situ* [1].

Rokowanie u chorych z drugim nowotworem pierwotnym piersi jest gorsze niż w wypadku nowotworu jednej piersi. Uważa się, że rokowanie zależy od stopnia zaawansowania obu guzów oraz od długości okresu pomiędzy zachorowaniem na oba nowotwory.

Celem pracy jest omówienie wyników leczenia chorych na drugiego (pierwotnego) raka piersi, leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od 1983 do 1996 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii leczono 36 chorych na drugiego (pierwotnego) raka piersi, co stanowiło 4,1 proc. (36/878)

Tabela 1. Zasady różnicowania pomiędzy pierwotnym (drugim) rakiem piersi a przerzutem do piersi po przeciwnej stronie

Pierwotny (drugi) rak piersi	Przerzut do piersi po przeciwnej stronie
1. pojawienie się średnio po 5 latach od leczenia guza po przeciwnej stronie	1. pojawienie się średnio po 2 latach od leczenia guza po przeciwnej stronie
2. brak przerzutów o innym umiejscowieniu (poza regionalnymi węzłami chłonnymi)	2. przerzuty w innym umiejscowieniu, niekiedy miejscowa wznowa
3. pojedyncze ognisko w mięszu gruczołowym	3. mnogie ogniska w mięszu gruczołowym i/lub tkance tłuszczowej
4. ogniska raka przedinwazyjnego, lobularyzacja	4. naciek w tkance łącznej niszczący struktury mięszu
5. częstość występowania – ok. 1 proc.	5. częstość występowania – ok. 5 proc.
6. obraz histologiczny może być inny niż w raku piersi po przeciwnej stronie	6. obraz histologiczny zwykle podobny lub identyczny z rakiem piersi po przeciwnej stronie

wszystkich chorych na raka piersi. 8 z 36 chorych obserwowano w okresie krótszym niż 5 lat po zakończeniu leczenia drugiego nowotworu.

Wiek w momencie zachorowania chorych na pierwszego raka piersi wynosił średnio 46,2 lata, na drugiego – 52,4 lata.

Największą grupę chorych na drugiego raka piersi stanowiły chore z guzem o zaawansowaniu klinicznym T2 (n = 17) i T3, T4 (n = 13) oraz N0 (n = 19). U jednej chorej rozpoznano stopień zaawansowania klinicznego (wg TNM) T2N1M1 ze względu na obecność przerzutów do węzłów chłonnych nadobojczykowych.

Histopatolog najczęściej rozpoznał raka litego (n = 14) i raka przewodowego naciekającego (n = 11).

Wszystkie chore na pierwszego raka piersi poddane zostały mastektomii, a następnie, w większości wypadków, leczeniu uzupełniającemu. Po rozpoznaniu drugiego raka piersi u 2 chorych, ze względu na zaawansowanie kliniczne, odstąpiono od zabiegu. Po zabiegu napromieniano chorych do dawki łącznej 5000 cGy dawką frakcyjną 200 cGy, leczeniem obejmowano okolicę blizny oraz układu chłonnego lokoregionalnego. W chemioterapii stosowano schemat CMF (zwykle do 6 cykli) lub FAC, w leczeniu hormonalnym stosowano tamoksyfen. W leczeniu raka drugiej piersi metody leczenia nie różniły się.

Wyniki 5-letnich przeżyć porównano z wiekiem w momencie zachorowania, stopniem zaawansowania klinicznego wg TNM, metodą leczenia oraz długością okresu pomiędzy rozpoznaniem obu nowotworów.

Materiał opracowano na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób oraz przeprowadzonej katamnezy.

Niewielka liczebność grupy nie pozwoliła na dokonanie oceny statystycznej.

WYNIKI

5 lat ogółem od rozpoczęcia leczenia drugiego (pierwotnego) raka piersi przeżyło 16/28 (57,1 proc.) chorych, z tego bezobjawowo 13 (46,4 proc.). W grupie 8 chorych o okresie obserwacji krótszym niż 5 lat nie stwierdzono nawrotu lub rozszerzenia choroby (tab. 2.).

W grupie chorych z guzem T2 5 lat przeżyło ogółem 10/17 chorych (58,8 proc.), T3 – 2/6 (33,3 proc.), a T4 – 2/7 (28,6 proc.).

W grupie chorych z N0 5 lat przeżyło ogółem 12/19 chorych (63,2 proc.), z N1 – 2/10 (20,0 proc.). Odsetek w grupie chorych bez zajęcia węzłów chłonnych może być większy, ponieważ 5 chorych z cechą N0 nie zakończyło 5-letniego okresu obserwacji (tab. 3.).

W tabeli 4. omówiono typy histopatologiczne guza oraz odsetki przeżyć 5-letnich (tab. 4.).

W tabeli 5. przedstawiono zależność pomiędzy zastosowanymi metodami leczenia drugiego raka piersi a odsetkiem przeżyć 5-letnich. W grupie chorych, u których stosowano radioterapię uzupełniającą po zabiegu, uzyskano 20,0 proc. 5-letnich prze-

Tabela 2. Wiek zachorowania na pierwszy (I) i drugi (II) nowotwór piersi a odsetek przeżyć 5-letnich od rozpoczęcia leczenia drugiego nowotworu

Grupa wiekowa	piers n =		< 5 lat	> 5 lat		Okres obserwacji krótszy niż 5 lat
	I	II		ogółem	bezobjawowo	
< 30	1					
31–40	11	4	2	2	2	
41–50	13	10	2	6	5	2
51–60	6	12	4	5	3	3
61–70	4	7	2	2	2	3
> 70	1	3	2	1	1	
Ogółem	36	36	12 (42,9 proc.)	16 (57,1 proc.)	13 (46,4 proc.)	8*

* dotyczy obserwacji po zakończeniu leczenia drugiego nowotworu sutka

Tabela 3. Stopień zaawansowania klinicznego wg TNM drugiego nowotworu piersi a odsetek przeżyć 5-letnich

Stopień wg TNM	n=	< 5 lat n =	> 5 lat		Okres obserwacji krótszy niż 5 lat
			ogółem	bezobjawowo	
T1N0	5	–	1	1	4
T1N1	1	–	1	1	–
T2N0	10	1	9	8	–
T2N1	6	2	1	1	3
T2N1M1	1	1	–	–	–
T3N0	4	1	2	2	1
T3N1	2	2	–	–	–
T4N2	7	5	2	–	–

Tabela 4. Odsetek przeżyć 5-letnich a rozpoznanie histopatologiczne drugiego nowotworu piersi

Rozpoznanie histopatologiczne	n=	< 5 lat n=	> 5 lat		Okres obserwacji krótszy niż 5 lat
			ogółem	bezobjawowo	
1. ca solidum	14	7	7	5	–
2. ca ductale infiltrans	11	3	3	3	5
3. ca lobulare invasivum	2	1	–	–	1
4. ca tubulare partim desmoplasticum	5	1	3	2	1
5. ca medullare	1	–	1	1	–
6. ca intraductale et partim intralobulare	1	–	1	1	–
7. ca microcellulare et macrofocale	1	–	–	–	1
8. ca gelatinosum	1	–	1	1	–

Tabela 5. Odsetek przeżyć 5-letnich chorych na drugi nowotwór piersi a zastosowane metody leczenia drugiego nowotworu

Metoda leczenia	n=	< 5 lat	> 5 lat		Okres obserwacji krótszy niż 5 lat
			ogółem	bezobjawowo	
1. mastektomia	6	1	3	3	2
2. mastektomia + chemioterapia	8	2	3	3	3
3. mastektomia + chemioterapia + radioterapia	5	4	1	1	–
4. mastektomia + hormonoterapia	11	2	6	6	3
5. chemioterapia + mastektomia + hormonoterapia	2	–	2	–	–
6. radioterapia + kastracja RT + hormonoterapia	1	–	1	–	–
7. chemioterapia + toilet-mastektomia	1	1	–	–	–
8. amputatio mammae simplex	1	1	–	–	–
9. hormonoterapia	1	1	–	–	–

żyć (1/5). W grupie chorych leczonych wyłącznie operacyjnie i hormonami uzyskano 52,9 proc. 5-letnich przeżyć (9/17), w grupie chorych leczonych operacyjnie oraz cytostatykami uzyskano 45,5 proc. (5/11) 5-letnich przeżyć (tab. 5.).

W grupie chorych żyjących bez objawów choroby ponad 5 lat pomiędzy rozpoznaniem nowotworu pierwszej i drugiej piersi uzyskano 43,5 proc. (10/23) przeżyć 5-letnich, w grupie chorych o okresie krótszym niż 5 lat 46,1 proc. (6/13) (tab. 6.).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W grupie 36 chorych z obustronnym metachronicznym rakiem piersi (z okresem po-

między rozpoznaniem obu nowotworów dłuższym niż 6 miesięcy) 5 lat ogółem przeżyło 57,1 proc. chorych, z tego bezobjawowo 46,4 proc. Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi m.in. przez Mose i wsp., którzy uzyskali w grupie 36 chorych z drugim (pierwotnym) rakiem piersi 56 proc. 5-letnich przeżyć [6].

Rokowanie w obustronnym raku piersi zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego obu guzów oraz długości okresu pomiędzy oboma nowotworami [1, 6, 7]. W naszym materiale zaobserwowaliśmy tendencję do lepszego rokowania chorych z guzem T2 (5 lat przeżyło ogółem 58,8 proc. chorych) niż T3 (33,3 proc.) i T4

(28,6 proc.). Podobną tendencję do gorszego rokowania zaobserwowaliśmy u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych. W grupie chorych bez zajętych węzłów chłonnych (N0) 5 lat przeżyło ogółem 63,2 proc. chorych, z obecnością przerzutów do węzłów (N1) – 20,0 proc.

Nie zaobserwowaliśmy natomiast różnic w odsetkach przeżyć 5-letnich w zależności od długości okresu pomiędzy rozpoznaniem obu nowotworów. W grupie chorych z okresem dłuższym niż 5 lat uzyskano 43,5 proc. przeżyć 5-letnich, w grupie chorych z okresem krótszym niż 5 lat – 46,1 proc.

Leczenie drugiego nowotworu piersi nie różni się istotnie od leczenia pierwszego. Rzadziej wykonuje się zabieg oszczędzający pierś m.in. ze względu na przeprowadzone poprzednio leczenie napromienianiem i gorsze rokowanie. Zasady leczenia lokoregionalnego (radioterapii) i systemowego są takie same jak w wypadku pierwszego nowotworu [1].

Boice i wsp. stwierdzili zwiększone ryzyko zachorowania na drugiego raka piersi u chorych w wieku poniżej 45 lat, leczonych uzupełniająco napromienianiem po mastektomii [8]. Niemniej tylko u ok. 3 proc. chorych z drugim pierwotnym rakiem piersi przyczynę powstania drugiego nowotworu można wiązać z przebytą radioterapią. Nasz niewielki materiał nie pozwolił na ocenę wpływu metod leczenia pierwszego nowotworu piersi na rokowanie.

W przeszłości zalecano niekiedy wykonanie profilaktycznej amputacji piersi u chorych z grupy ryzyka rozwinięcia się drugiego nowotworu. Obecnie zrezygnowano z tego zabiegu ze względu na upowszechnienie badań mammograficznych, umożliwiających wczesne wykrycie guza drugiej piersi [1]. Pozwala to również na rozpoznanie raka we wcześniejszym stopniu zaawansowania klinicznego, co potwierdza częściowo badana przez nas grupa chorych. Wykonywanie corocznej mammografii wydaje się natomiast nie mieć wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych z drugim nowotworem piersi. Oprócz odkrycia znaczenia badań mammograficznych istotną obserwacją jest odkrycie wpływu uzupełniającego leczenia tamoksyfenem. Nayfield i wsp. oraz Rutqvist i wsp. stwierdzili zmniejszenie ryzyka pojawienia się drugiego pierwotnego raka piersi w grupie chorych leczonych tamoksyfenem o 35 proc. [9, 10].

Decydujące znaczenie dla poprawy wyników leczenia chorych na obustronny raka piersi mają regularne i częste kontrole onkologiczne po zakończeniu leczenia pierwszego nowotworu połączone z coroczną mammografią oraz wyróżnienie grupy zwiększonego ryzyka genetycznego rozwoju raka piersi.

WNIOSKI

- Radykalne leczenie chorej na drugiego (pierwotnego) raka piersi pozwoliło na długoletnie (5-letnie) przeżycie 16 (57,1 proc.) chorych, w tym 13 (46,4 proc.) bezobjawowo.

Tabela 6. Długość okresu pomiędzy wystąpieniem pierwszego i drugiego nowotworu piersi a okres przeżycia od rozpoczęcia leczenia drugiego nowotworu

Okres pomiędzy oboma guzami (w miesiącach)	n=	< 5 lat	> 5 lat		Okres obserwacji krótszy niż 5 lat
			ogółem	bezobjawowo	
< 12	–	–	–	–	–
12–24	6	3	3	3	–
25–36	3	1	2	1	–
37–48	2	2	–	–	–
49–60	2	1	1	1	–
> 60	23	5	10	8	8
Ogółem	36	12	16	13	8

- Wyższy stopień zaawansowania klinicznego raka drugiego piersi prawdopodobnie wpłynął na wyniki leczenia, jednak niewielka liczebność grupy nie pozwoliła na ocenę statystyczną.
- Częste i regularne kontrole onkologiczne umożliwiają wykrycie drugiego nowotworu piersi we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego i zwiększają szansę na wyleczenie.

PIŚMIENICTWO

1. Jassem J. (red.): *Rak sutka*. Springer-PWN. Warszawa 1998. 78. 363.
2. Yeaman T. J., Lyman G. H., Smith S. K. i wsp.: *Bilaterality and recurrence rates for lobular breast cancer: considerations for treatment*. *Ann Surg Oncol* 1997. 4. 198-202.
3. Otman R., King M., Pike M. i wsp.: *Practical guide for estimating risk for familial breast cancer*. *Lancet* 1983. 2. 556-558.
4. Anderson D., Badzioch M.: *Bilaterality in familial breast cancer patients*. *Cancer* 1985. 56. 2092-2098.
5. Muhonen T., Eerola H., Vehmanen P. i wsp.: *Breast cancer risk estimation in families with history of breast cancer*. *Br J Cancer* 1997. 76. 1228-1231.
6. Mose S., Adamietz I. A., Thilmann C. i wsp.: *Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease: Review of 498 patients*. *Amer J Clin Oncol* 1997. 20. 541-545.
7. Peters G. N.: *Bilaterality and recurrence rates for lobular breast cancer: considerations for treatment*. *Ann Surg Oncol* 1997. 4. 198-202.
8. Boice J. D. Jr., Harvey E. B., Blettner M. i wsp.: *Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer*. *N Engl J Med* 1992. 326. 78-78b.
9. Nayfeld S. G., Karp J. E., Ford L. G. i wsp.: *Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer*. *JNCI* 1991. 83. 1450-1459.
10. Rutqvist L. E., Cedermark B., Glas U. i wsp.: *Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy*. *JNCI* 1991. 83. 1299-1306.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. *Janusz Skowronek*
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań

EFIS 2000

XIV Europejski Kongres

Immunologii

Poznań, 22-26 września 2000

XIV Europejski Kongres Immunologii

EFIS 2000

Poznań, 22-26 września 2000

Komitet Organizacyjny:

Andrzej Mackiewicz – przewodniczący
Maciej Kurpisz
Maciej Krzymański
Jerzy Nowak
Włodzimierz Samborski
Jan Żeromski
Krzysztof E. Wiktorowicz

EFIS 2000 – sekretariat:

Zakład Immunologii Nowotworów
Akademia Medyczna
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15

61-866 Poznań, Polska
tel. (+48 061) 854 06 65
fax (+48 061) 852 85 02

e-mail: efis2000@amu.edu.pl

Internet homepage: <http://ampat.amu.edu.pl/konferen/efis.htm>