

Rak piersi w IV stopniu zaawansowania jest zazwyczaj chorobą nieuleczalną. Do niedawna sądzono, że operacyjne leczenie ogniska pierwotnego nie przedłuża życia chorych w IV stopniu zaawansowania. Niniejszy artykuł jest oparty na przeglądzie publikacji dotyczących tego zagadnienia, które ukazały się pomiędzy styczniem 2000 r. a majem 2010 r. i zawierały dane na temat możliwego wpływu miejscowej operacji raka piersi w IV stopniu zaawansowania na wyniki leczenia. Niedawno opublikowane badania wskazują na znaczne korzyści w zakresie czasu przeżycia wynikające z miejscowego leczenia operacyjnego chorych na raka piersi w stadium rozsiewu. W większości publikacji przedstawiano związek pomiędzy doszczętną operacją ogniska pierwotnego (szerokie wycięcie miejscowe lub mastektomia) a poprawą przeżywalności (mediana czasu przeżycia operowanych chorych była w wielu badaniach niemal dwukrotnie większa). Część badań nie wykazała jednoznacznej korzyści z leczenia operacyjnego lub korzyść tę przypisywała innym czynnikom (głównie przedoperacyjnej chemioterapii). Obecnie trwają kontrolowane badania z randomizacją mające wyjaśnić rolę miejscowego leczenia operacyjnego u chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty odległe, operacja, czas przeżycia.

Czy operacja piersi będzie przydatnym sposobem leczenia chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania?

Will breast surgery be a useful option for treatment of stage IV breast cancer?

Wojciech M. Wysocki¹, Tomasz Burzyński², Andrzej L. Komorowski³, Jerzy Mituś¹

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddział w Krakowie

²Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie

³Servicio de Cirugia General, Hospital Virgen del Camino w Sanlúcar de Barrameda, Hiszpania

Wstęp

W krajach rozwiniętych w chwili ustalenia rozpoznania u 3–6% chorych na raka piersi stwierdza się przerzuty odległe [1–3]. Oznacza to, że co roku u 10 000–15 000 kobiet z Unii Europejskiej i u 8000–12 000 kobiet ze Stanów Zjednoczonych oraz u ok. 160 000 kobiet z krajów rozwijających się w chwili rozpoznania rak piersi jest w IV stopniu zaawansowania. Chore w takim stopniu zaawansowania poddaje się leczeniu systemowemu, które zasadniczo nie prowadzi do wyleczenia. Leczenie operacyjne podejmuje się zazwyczaj wyłącznie w celu kontroli objawów u chorych z obfitym krwawieniem z guza, szybko postępującą infekcją w obrębie owrzodzenia skóry, nieprzyjemnym zapachem związanym z owrzodzeniem i martwicą („mastektomia toaletowa”).

W ostatnich latach systematycznie pojawiają się dane naukowe wskazujące na dłuższy czas przeżycia po usunięciu pierwotnego guza piersi w przypadku (pomimo) obecności odległych przerzutów [1, 3–14]. Dowiedziono skuteczności tej strategii w wydłużeniu przeżycia zarówno u młodszych, jak i starszych chorych na raka nerki w stadium rozsiewu [15, 16]. Jednakże nowe podejście do leczenia chorych na raka piersi z przerzutami odległymi wymaga rzucenia wyzwania obecnej strategii postępowania z pacjentkami z rakiem piersi w fazie rozsiewu. Czy nadszedł czas, aby zmienić tradycyjną opinię na temat cechy M1 („stygmata M1”) [17]? Można oczekiwać, że profilowanie ekspresji genów komórek guza (genetyczny odcisk palca) oraz inne, nowe biologiczne markery prognostyczne i predykcyjne pozwolą na wybór bardziej zindywidualizowanego i skuteczniejszego leczenia niż tradycyjne markery [17, 18]. Wydaje się, że jednak już dziś istnieje grupa chorych w IV stopniu zaawansowania, które mogłyby odnieść korzyść z leczenia operacyjnego.

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest ocena aktualnych danych przemawiających za tym, że operacja dotycząca piersi w przypadku przerzutów odległych wiąże się z dłuższym czasem przeżycia.

Materiał i metody

Przeszukano bazę PubMed pod kątem artykułów opublikowanych w języku angielskim od stycznia 2000 r. do maja 2010 r., używając jako słów kluczowych: „rak piersi” (*breast cancer*), „zabieg operacyjny” (*surgery*), „przerzutowy” (*metastatic*), „stopień IV” (*stage IV*). Do przeglądu włączono artykuły oryginalne dotyczące roli operacyjnego leczenia chorych na raka piersi w razie obecności przerzutów odległych. Dodatkowe artykuły pozyskano poprzez

Metastatic breast cancer is usually an incurable disease and surgery of the primary site was not believed to prolong life in patients presenting with stage IV breast cancer. This article is based on a review of relevant publications published from January 2000 to May 2010 with data on the possible impact of breast surgery in stage IV breast cancer on treatment results. Recent studies show a significant survival benefit from breast surgery in metastatic breast cancer patients. In the majority of the papers radical surgery (wide local excision or mastectomy) was shown to be correlated with improved survival (median survival time in patients operated on was nearly double in many studies). A minority of studies did not show any benefit from surgery or attributed the benefit to other factors (mainly preoperative chemotherapy). Randomized controlled studies to clarify the potential role of local breast surgery in this setting are currently underway.

Key words: breast cancer, metastases, surgery, survival time.

analizę literatury z wcześniej odszukanych publikacji naukowych. Przeszukano również doniesienia na ten temat przedstawione podczas najważniejszych konferencji w latach 2007–2009. Poziom dowodów oceniono zgodnie ze skalą *American Society of Clinical Oncology* (ASCO):

- poziom I – dowody z metaanalizy licznych, dobrze zaprojektowanych badań z grupą kontrolną; badania z randomizacją odznaczające się małymi odsetkami błędów fałszywie dodatnich i ujemnych (duża moc);
- poziom II – dowody z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego; badania z randomizacją odznaczające się dużymi odsetkami błędów fałszywie dodatnich i/lub ujemnych (mała moc);
- poziom III – dowody z dobrze zaprojektowanych, quasi-eksperymentalnych badań, takich jak badania bez randomizacji, z pojedynczą grupą kontrolną, typu *pre-post*, kohortowe, czasowe lub badania kliniczno-kontrolne;
- poziom IV – dowody z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak porównawcze i korelacyjne badania opisowe oraz opisy serii przypadków;
- poziom V – dowody z opisów przypadków i przykładów klinicznych.

Wyniki

Zidentyfikowano dwanaście badań; wszystkie z wyjątkiem jednego były badaniami retrospektywnymi (poziom dowodów III i IV zgodnie z przytoczoną wyżej klasyfikacją ASCO). Jedno prospektywne, kontrolowane badanie z randomizacją zostało zakwalifikowane do poziomu II.

Czy są przesłanki do zmiany obecnego rutynowego postępowania?

Istnieją teoretyczne przesłanki do przeanalizowania aktualnych standardów leczenia chorych na rozsiały raka sutka. Przesłanki te trafnie podsumował Wood [19]:

1. Znaczenie i waga kliniczna przerzutów nowotworowych zmieniały się w ciągu ostatnich lat – 25 lat temu ich obecność oznaczała, że łączna masa nowotworu w organizmie była duża, ogniska przerzutowe zazwyczaj powodowały objawy i/lub były bez wątpienia widoczne na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej lub w innym, technicznie nieskomplikowanym i niezbyt czułym obrazowaniu. W obecnych czasach termin przerzutowy rak piersi często odnosi się do kobiet w dobrym stanie ogólnym, bez objawów, z niewielkimi ogniskami widocznymi w tomografii komputerowej (CT) lub pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT) całego ciała.
2. Radykalna mastektomia (amputacja piersi wraz z zawartością dołu pachowego) nie jest już standardowym sposobem miejscowego leczenia raka piersi. Zastosowanie leczenia oszczędzającego oraz skutecznego leczenia neoadiuwantowego zmniejsza zakres operacji oraz powikłania pooperacyjne.
3. Skuteczność leczenia systemowego znacznie wzrosła. W przeszłości terapia systemowa rzadko była w stanie doprowadzić do długotrwałej remisji w przypadku nowotworów niewrażliwych hormonalnie. Obecnie długoletnie przeżycie jest celem możliwym do osiągnięcia w przypadku wielu typów nowotworów, być może nawet w potrójnie negatywnym raku, o ile uzyska się całkowitą remisję.
4. Wydaje się, że potencjał przerzutowania jest związany z charakterystyką biologiczną komórek guza pierwotnego, włączając w to swoiste mikrośrodowisko guza pierwotnego [20]. Dlatego też – teoretycznie – wycięcie ogniska pierwotnego zmniejsza liczbę komórek o potencjalnej zdolności do tworzenia przerzutów i może się przyczynić do zwiększenia stopnia kontroli nowotworu.

Jakie dane przemawiają za miejscowym wycięciem ogniska pierwotnego raka piersi pomimo obecności przerzutów odległych?

W 2002 r. Khan i wsp. [1] opublikowali ważne badanie dotyczące tego zagadnienia (tab. 1.). Autorzy przeanalizowali zestaw danych z *US National*

Tabela 1. Przeżywalność chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania (dane z NCDB za okres od 1990 do 1993 r.; Khan i wsp. [1])
Table 1. Survival in stage IV breast cancer patients (based on NCDB 1990-1993; Khan et al. [1])

	Bez wycięcia ogniska pierwotnego	Niedoszczętnie wycięte ognisko pierwotne	Doszczętnie wycięte ognisko pierwotne
odsetek przeżyć 3-letnich (%)	17	26	35*
mediana czasu przeżycia (miesiące)	12	19	24

* różnica znamiennej w porównaniu z grupą, w której ognisko wycięto niedoszczętnie, i grupą bez wycięcia ogniska pierwotnego

Cancer Data Base (NCDB) z lat 1990–1993. W tym okresie do NCDB zgłoszonych zostało ogółem 16 023 chorych na raka piersi w stadium rozsiewu, 6861 spośród nich nie poddano operacji usunięcia guza pierwotnego, 3513 przeszło częściową mastektomię (tj. tumorektomię), a 5649 – mastektomię totalną lub radykalną (tzn. z usunięciem węzłów chłonnych dołu pachowego). Odsetek kobiet przeżyjących 3 lata dla całej badanej populacji wynosił 25%, jednak stwierdzono istotne różnice pod względem jego wartości pomiędzy trzema grupami (tab. 2.). Khan i wsp. przeprowadzili analizę metodą Coxa dostępnych danych i wykazali, że następujące zmienne są w niezależny sposób związane z wynikami: wycięcie guza pierwotnego, zastosowanie terapii systemowej (w tym hormonoterapii), liczba narządów zawierających przerzuty odległe (1 vs 2 vs 3), typ rozsiewu (ogniska wtórne w narządach trzewnych vs w kościach). Nie przedstawiono konkretnych danych na temat hormonowrażliwości guzów. Kobiety leczone operacyjnie, u których zabieg był doszczętny (brak nacieku raka w marginesach operacyjnych), porównywano z tymi, których nie operowano wcale. Stwierdzono, że rokowanie w tej pierwszej grupie jest lepsze, a współczynnik ryzyka względnego (*hazard ratio* – HR) dla zgonu wynosił 0,61 (95% CI: 0,58–0,65) [1].

W 2003 r. Carmichael i wsp. [4] opublikowali wyniki badania (tab. 2.), w którym grupę 20 chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania poddano miejscowemu wycięciu guza pierwotnego (u 11 chorych operacja miała charakter oszczędzający, a u 9 wykonano mastektomię). Autorzy nie poszukiwali potencjalnych czynników zakłócających uzyskane wyniki. Średni czas przeżycia po operacji wynosił 23 miesiące – podobnie jak w obserwacjach Khana [1] (tab. 2.). Autorzy wyciągnęli wniosek, że: „Miejscowe wycięcie guza pierwotnego odgrywa rolę w kontroli choroby i jej objawów miejscowych u wybranych chorych charakteryzujących się stabilną chorobą w stadium rozsiewu” [4]. Główną wadą badania Carmichaela i wsp. [4] jest brak grupy kontrolnej.

W 2005 r. Babiera i wsp. [5] z M.D. Anderson Cancer Center donieśli o 224 chorych na raka piersi w stadium rozsiewu (tab. 2.). U 82 chorych (37%) wycięto ognisko pierwotne (u 39 chorych mastektomia częściowa, u 43 pacjentów mastektomia całkowita), a pozostałych 142 (63%) leczono w sposób zachowawczy. Całkowita przeżywalność nie poprawiła się w sposób istotny statystycznie po operacji, jednakże zauważono tendencję do poprawy całkowitej przeżywalności chorych, którzy zostali zoperowani. Co więcej, Babiera i wsp. wykazali, że operacja guza pierwotnego w sposób niezależny wiązała się z poprawą w zakresie czasu przeżycia bez progresji przerzutów (*metastatic progression free survival*; $p = 0,0007$; różnica była znamiennej także wtedy,

gdy z analizy wyłączono chorych bez aktualnych cech rozsiewu, tj. z całkowitą remisją po zastosowanym leczeniu, w czasie przeprowadzania zabiegu) [5].

W 2006 r. Rapiti i wsp. [6] przedstawili wyniki operacyjnego leczenia 300 kobiet, u których rozpoznano raka piersi w IV stopniu zaawansowania (dane pochodzą z lat 1977–1996 z *Geneva Cancer Registry*) (tab. 2.). Odsetek chorych na raka piersi przeżyjących 5 lat wynosił 27% wśród kobiet, które przebyły doszczętną operację (tj. guz wycięto z marginesem tkanek zdrowych), 16% w przypadkach, w których operacja wycięcia guza pierwotnego była niedoszczętna, oraz 12% u kobiet o nieznanym stanie marginesu usuniętych tkanek lub niepoddanych interwencji chirurgicznej ($p = 0,0002$). Korzystny efekt doszczętniej operacji piersi był szczególnie widoczny u chorych, u których ogniska wtórne były ograniczone jedynie do kośćca [6]. W 2007 r. Gnerlich i wsp. [7] opublikowali wyniki retrospektywnego badania opartego na danych *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) z lat 1988–2003 (w sumie 9734 kobiety chore na raka piersi w IV stopniu zaawansowania w chwili rozpoznania) (tab. 2.). W przypadku kobiet poddanych operacji guza piersi mediana czasu przeżycia była znamiennej większa w porównaniu z kobietami, które nie przebyły operacji [zależność tę potwierdzono zarówno pośród kobiet, które przeżyły do końca trwania badania (36 vs 21 miesięcy; $p < 0,001$), jak i kobiet zmarłych w czasie obserwacji (18 vs 7 miesięcy; $p < 0,001$)]. Po przeanalizowaniu potencjalnych czynników zakłócających (wiek, rasa, stan cywilny, wielkość guza i stopień jego zaawansowania, stan receptorów estrogenowych i progesteronowych, rok ustalenia rozpoznania, przebyta radioterapia) autorzy wykazali, że osoby operowane odznaczały się mniejszym prawdopodobieństwem zgonu podczas trwania badania w porównaniu z osobami nieoperowanymi [zmodyfikowany hazard względny (*adjusted hazard ratio* – aHR) 0,63; 95% CI: 0,60–0,66] [7]. Rok później Gnerlich i wsp. [8] poddali analizie 10 411 chorych [dane z *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) za lata 1988–2003]. Interesująca jest poczyniona przez autorów obserwacja, że jedynie 5,2% chorych odmówiło poddania się operacji, natomiast 32,5% zaakceptowało taką propozycję (62,3% nie zaproponowano takiej możliwości) [8].

Fields i wsp. [9] w 2007 r. przedstawili dane na temat 409 chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania poddanych operacji ($n = 187$) lub leczonych zachowawczo ($n = 222$) pomiędzy 1995 a 2005 r. (tab. 2.). Autorzy wykazali, że pacjenci poddani operacji mieli znamiennej dłuższy średni czas przeżycia w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano leczenia operacyjnego (26,8 vs 12,6 miesięcy, $p < 0,0001$) [9].

W 2008 r. Blanchard i wsp. [10] poddali analizie 395 chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania, którzy przeżyli przynajmniej 90 dni od ustalenia rozpoznania (tab. 2.). Mediana czasu przeżycia operowanych chorych [$n = 242$; radykalna/zmodyfikowana ($n = 156$), prosta ($n = 35$) oraz częściowa mastektomia ($n = 53$)] wynosiła 27,1 miesiąca w porównaniu z 16,8 miesiąca u chorych niepoddanych operacji ($p < 0,0001$). Autorzy wykazali, że operacja znacząco poprawia przeżywalność chorych z przerzutami odległymi niezależnie od pozytywnego lub negatywnego wyniku badania stanu receptorów estrogenowych. Blanchard i wsp. poczynili istotną konkluzję, że pomimo korzystniejszej charakterystyki przypadków raka u osób leczonych chirurgicznie (tj. dodatniego wyniku badania stanu receptorów estrogenowych i progesteronowych, mniejszej liczby przerzutów itp.), po uwzględnieniu tego faktu w analizie wieloczynnikowej nadal leczenie operacyjne istotnie wiązało się z poprawą przeżywalności [10].

W 2008 r. Hazard i wsp. [11] ocenili wpływ stanu naciekania ściany klatki piersiowej i stopnia kontroli miejscowej na przeżywalność całkowitą w grupie 111 kobiet, u których rozpoznano raka piersi w IV stopniu zaawansowania lub u których rozsiew wystąpił po operacji. Analiza wykazała, że stopień kontroli miejscowej był lepszy w grupie poddanej operacji wycięcia guza pierwotnego ($p = 0,001$), a czas do pierwszej progresji także był wydłużony w grupie leczonej operacyjnie ($p = 0,015$). Miejscowa kontrola ściany klatki piersiowej była jednak związana z lepszym ogólnym przeżyciem niezależnie od tego, czy wycięto guz pierwotny ($p < 0,0002$) [11].

Rao i wsp. [12] w 2008 r. zaprezentowali dane dotyczące 75 chorych leczonych w jednej placówce z powodu uprzednio niepoddanego leczeniu raka piersi z przerzutami odległymi (tab. 2.). Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań stwierdzono, że kobiety, które poddano mastektomii (całkowitej lub częściowej) z marginesami operacyjnymi bez nacieku nowotworu, żyły dłużej. Jednakże najdłuższy czas przeżycia bez progresji przerzutów zaobserwowano u kobiet, które operowano nie wcześniej niż 3 miesiące od momentu rozpoznania. Autorzy zwrócili uwagę, że pacjenci, którzy przebyli chemioterapię jako leczenie pierwszego rzutu, charakteryzowali się większym prawdopodobieństwem zakończenia leczenia w ciągu 3,0–8,9 miesiąca po wstępnym rozpoznaniu i prezentowali znaczną odpowiedź kliniczną; z tego powodu uważano ich za odpowiednich kandydatów do interwencji chirurgicznej potencjalnie prowadzącej do wyleczenia [12]. Ta hipoteza podaje w wątpliwość skuteczność pierwotnej resekcji guza pierwotnego w IV stopniu zaawansowania choroby. Z drugiej strony dobra odpowiedź na przedoperacyjną chemioterapię mogłaby być przyczyną błędnej selekcji, na co zwrócili uwagę Cady i wsp. [21].

Wniosek Rao i wsp. [12] został wkrótce wsparty przez wyniki pierwszego badania z randomizacją przeprowadzonego przez Badwe i wsp. [13], dotyczącego operacyjnego leczenia ogniska pierwotnego raka piersi w IV stopniu zaawansowania (tab. 2.). Autorzy ci włączyli do analizy 104 kobiety z nie więcej niż dwoma przerzutami raka piersi (w chwili rozpoznania). Wszystkie chore otrzymały leczenie systemowe, a następnie w sposób losowy przydzielono

je do grupy, w której guz pierwotny wycinano i stosowano radioterapię albo jedynie obserwowano. Czas przeżycia bez progresji był dwukrotnie dłuższy w pierwszej grupie: 14,1 vs 7,2 miesiąca [13]. Badanie to jest ciągle w toku i autorzy przewidują, że obejmie 350 pacjentek (dane przedstawione w tym akapicie są częściowo oparte na zapisie wideo prezentacji z konferencji).

W 2009 r. Shien i wsp. [14] przedstawili dane dotyczące 344 chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania, leczonych w Japonii latach 1962–2007 (47% chorych leczono operacyjnie – zarówno amputacja całej piersi, jak i wycięcie guza, a 53% – zachowawczo). Autorzy wykazali znaczące wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych operowanych w porównaniu z nieoperowanymi (27 vs 22 miesiące; $p = 0,049$), a także chorych do 50. roku życia włącznie w porównaniu ze starszymi (28 vs 22 miesiące; $p = 0,023$) oraz z przerzutami w kościach lub tkankach miękkich w porównaniu z przerzutami w narządach mięsistych (29 vs 21 miesiące; $p = 0,013$) [14].

W 2009 r. Ruiterkamp i wsp. opublikowali przegląd obejmujący 15 760 chorych, u których w latach 1994–2004 rozpoznano raka piersi [3]. U 728 kobiet wyjściowo obecne były przerzuty odległe; 288 spośród nich zoperowano, 440 nie poddano leczeniu chirurgicznemu. Mediana czasu przeżycia w pierwszej grupie wynosiła 31 miesięcy, w drugiej – 14 miesięcy ($p < 0,0001$). Odsetek kobiet przeżywających 5 lat po operacji wynosił 24,5%, a jego wartość u kobiet nieoperowanych wynosiła 13,1% (tab. 2.) [3]. Grupa z Maastricht rozpoczęła niedawno wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją *SURgey in Breast cancer patients with primary METastatic disease* (SUBLIME) i planuje objąć nim 400 kobiet [22].

Jakie dane przemawiają przeciwko miejscowemu wycięciu ogniska pierwotnego rozsianego raka piersi?

Interesujące wyniki przedstawili Bafford i wsp. (tab. 2.) [23]. Pomiędzy 1998 a 2005 r. do analizy włączono 147 kobiet chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania, których wcześniej nie poddano operacji z tego powodu. W tej grupie 41% kobiet przeszło następnie zabieg chirurgiczny polegający na wycięciu guza pierwotnego, a 59% – nie. Mediana czasu przeżycia nie była znacząco dłuższa w grupie kobiet zoperowanych (3,5 vs 2,4 roku, $p = 0,093$). Autorzy zaobserwowali, że różnica pod względem przeżywalności była widoczna (jednak nieistotna statystycznie) u tych chorych, u których przerzuty odległe rozpoznano dopiero po zabiegu chirurgicznym (4,1 vs 2,5 roku, $p = 0,18$), a nie była znacząca u chorych, u których obecność przerzutów odległych stwierdzono przed operacją (2,4 vs 2,36 roku). Na tej podstawie Bafford i wsp. nie zalecają miejscowego wycięcia guza piersi u kobiet z rozpoznanymi przerzutami odległymi otrzymujących standardową terapię paliatywną [23].

Cady i wsp. [21] przeprowadzili analizę z doбором grupy kontrolnej, obejmując badaniem 622 chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania, poddanych operacji lub nie. Autorzy wykazali, że wśród chorych otrzymujących na początku chemioterapię odsetek kobiet przeżywających 2 lata wynosił 90% (alternatywne postępowanie polegało na stosowaniu chemioterapii równocześnie z operacją lub

Tabela 2. Badania dotyczące wycięcia ogniska pierwotnego u chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania
Table 2. Studies on surgery for primary tumor in stage IV breast cancer patients

Badanie	Liczba chorych (okres analizy)	Odsetek operowanych (mastektomia/wycięcie miejscowe guza)	Lokalizacja przerzutów odległych	Odsetek chorych poddanych chemioterapii	Dane na temat przeżycia	Zmodyfikowany współczynnik ryzyka w grupie operowanej	Uwagi
Khan i wsp. (2002)	16 023 (1990–1993); badanie retrospektywne	57% (5649/3513)	3944 – narządy trzewne, 6216 – tkanki miękkie/kości, 5863 – b.d.	49%	12 (bez operacji) vs 19 (niedoszczętna operacja) vs 24 miesiące (doszczętna operacja)	0,61 (95% CI: 0,58–0,65)	doszczętne wycięcie w porównaniu z zaniechaniem operacji wiązało się w sposób niezależny z lepszym rokowaniem
Carmichael i wsp. (2003)	20 (1993–1999); badanie retrospektywne	100% (9/11)	3 – węzły chłonne nadobojczykowe, 6 – narządy trzewne, 6 – kośćciec, 5 – wiele lokalizacji	100%	23 miesiące od operacji		brak grupy kontrolnej (nieoperowanych)
Babiera i wsp. (2005)	224 (1997–2002); badanie retrospektywne	37% (43/39)	74 – narządy trzewne, 96 – kośćciec/inne lokalizacje, 54 – wiele lokalizacji	61%	b.d.		miejscowe leczenie operacyjne powiązane ze znaczącą poprawą czasu przeżycia bez progresji przerzutów
Rapiti i wsp. (2006)	300 (1977–1996); badanie retrospektywne	42% (87/40)	152 – wiele lokalizacji, 148 – jedno ognisko (94 – kośćciec)	65%	odsetek osób przeżywających 5 lat (z uwzględnieniem przyczyny zgonu: rak piersi): 27% (doszczętna resekcja) vs 16% (niedoszczętna resekcja) vs 12% (nieznana doszczętność zabiegu lub bez leczenia operacyjnego)	0,6 (95% CI: 0,4–1,0)	korzystny wpływ operacji na czas przeżycia był szczególnie widoczny w grupie chorych z przerzutami tylko do kości (HR 0,2, 95% CI: 0,1–0,4)
Gnerlich i wsp. (2007)	9734 (1988–2003); badanie retrospektywne	47% (2485/1844)	b.d.	b.d.	mediana czasu przeżycia w grupie operowanych kobiet, które przeżyły do końca trwania badania, była większa	0,63 (95% CI: 0,60–0,66)	

Tabela 2. cd.
Table 2. cont.

Badanie	Liczba chorych (okres analizy)	Odsetek operowanych (mastektomia/wycięcie miejscowe guza)	Lokalizacja przerzutów odległych	Odsetek chorych poddanych chemioterapii	Dane na temat przeżycia	Zmodyfikowany współczynnik ryzyka w grupie operowanej	Uwagi
Fields i wsp. (2007)	409 (1996–2005); badanie retrospektywne	46% [103/61 (+12 – inna procedura)]	102 – tylko kośćiec	b.d.	w porównaniu z nieoperowanymi 36 vs 21 miesięcy, $p < 0,001$ oraz w grupie kobiet zmarłych w trakcie okresu obserwacji (18 vs 7 miesięcy, $p < 0,001$)	0,53 (95% CI: 0,42–0,67)	
Blanchard i wsp. (2008)	807 (analizowano 395 chorych, którzy przeżyli > 90 dni); badanie retrospektywne	61% (191/53)	125 – wiele lokalizacji; 270 – pojedyncze ognisko	65%	mediana czasu przeżycia w grupie operowanych wyniosła 27 vs 17 miesięcy w grupie nieoperowanych ($p < 0,0001$)	0,71 (95% CI: 0,56–0,91)	w analizie wieloczynnikowej operacja była niezależnie związana z poprawą czasu przeżycia
Rao i wsp. (2008)	75 (1997–2002); badanie retrospektywne	100% (36/39)	36 – narządy tarczowe, 27 – kośćiec, 13 – wiele lokalizacji	72%	mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta, ale była przewidywana na 54 miesiące		leczenie operacyjne ogniska pierwotnego jest związane z poprawą czasu przeżycia bez progresji przerzutów, gdy jest wykonywane > 3 miesiące od rozpoznania
Badwe i wsp. (2008)	93 (dane wstępne – dostępne jedynie streszczenie)	47% (b.d.)	b.d.	100% (przedoperacyjna)	krótki okres obserwacji (6 miesięcy)	0,45 (95% CI: 0,22–0,95) (dla czasu przeżycia)	częściowa analiza toczącego się badania z randomizacją

Tabela 2. cd.
Table 2. cont.

Badanie	Liczba chorych (okres analizy)	Odsetek operowanych (mastektomia/wycięcie miejscowe guza)	Lokalizacja przerzutów odległych	Odsetek chorych poddanych chemioterapii	Dane na temat przeżycia	Zmodyfikowany współczynnik ryzyka w grupie operowanej	Uwagi
Ruiterkamp i wsp. (2009)	728 (1993–2004); badanie retrospektywne	40% (189/85)	224 – wiele lokalizacji, 462 – pojedyncze ognisko, 42 – nieznane	b.d.	mediana czasu przeżycia w grupie operowanych w porównaniu z nieoperowanymi (31 vs 14 miesięcy); odsetek osób przeżyjących 5 lat w grupie operowanych w porównaniu z nieoperowanymi (25 vs 13%; $p < 0,0001$)	bez progresji) 0,62 (95% CI: 0,51–0,76)	
Bafford i wsp. (2009)	147 (1998–2005); badanie retrospektywne	41% (40/21)	117 – wiele lokalizacji, 29 – pojedyncze ognisko, 1 – nieznane	84%	mediana czasu przeżycia operowanych vs operowani przed rozpoznaniem przerzutów vs operowani po rozpoznaniu przerzutów vs nieoperowani (42 vs 49 vs 29 vs 28 miesięcy)	0,47 (95% CI – b.d.)	korzystny wpływ leczenia operacyjnego był zmienny tylko wtedy, gdy przerzuty odległe rozpoznano po operacji
Shien i wsp. (2009)	344 (1962–2007); badanie retrospektywne	47% (b.d.)	169 – kości/tkanki miękkie, 175 – narządy trzewne	88%	mediana czasu przeżycia operowanych w porównaniu z nieoperowanymi (27 vs 22 miesięcy)		

po operacji). Tak znaczny odsetek nieoperowanych osób przeżywających może wskazywać na istotny błąd selekcji do operacji w omawianej sytuacji klinicznej (tj. w pierwszej kolejności do operacji kwalifikuje się chorych, u których odpowiedź na chemioterapię była dobra, co może fałszywie zawyżać korzystny efekt operacji). Cady i wsp. wprost zasugerowali, że bardzo dobra odpowiedź na przedoperacyjną chemioterapię może odpowiadać za większość korzyści wyrażonych dłuższymi czasami przeżycia (korzyści przypisywanych w wielu badaniach operacji) [21].

Wyniki większości badań zachęcają onkologów zajmujących się leczeniem chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania do włączenia do współczesnego planu leczenia także postępowania polegającego na wycięciu ogniska pierwotnego. Z drugiej strony pomimo wszystkich prób skorygowania wyników ze względu na czynniki zakłócające trudno wykluczyć, że chore w IV stopniu zaawansowania włączone do większości z tych badań zostały zoperowane, ponieważ lekarz prowadzący kierował na konsultację chirurgiczną wybrane pacjentki – te, które na podstawie różnych czynników uważał za odznaczające się długim spodziewanym czasem przeżycia i sądził, że odniosą one większą korzyść z kontroli miejscowej choroby. Jedynie badania z randomizacją i grupą kontrolną mogą wskazać, które chore na raka piersi w IV stopniu zaawansowania odniosą największą korzyść z doszczętnego wycięcia ogniska pierwotnego. Protokoły takich badań powinny uwzględniać możliwy błąd doboru związany z włączaniem chorych dobrze odpowiadających na chemioterapię, a także brać pod uwagę różne biologiczne podtypy raka piersi. Jeśli uda się zidentyfikować chore w IV stopniu zaawansowania z bardziej agresywnymi guzami, być może będzie to grupa odnosząca największą korzyść z miejscowego wycięcia ogniska pierwotnego wskutek eliminacji biologicznie agresywnych komórek i następczego spowolnienia procesu ustawicznego rozsiewania się komórek raka.

Na podstawie aktualnych danych wydaje się, że największą korzyść można osiągnąć u chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (zwłaszcza w kościach), poddanych operacji mającej na celu uzyskanie kontroli miejscowej (tj. miejscowo doszczętniej) i poddanych terapii systemowej. Wpływ odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię na podjęcie decyzji o operacji u chorych z przerzutami odległymi oraz rola samej operacji powinny być przedmiotem szeroko zakrojonych badań. Wyniki toczących się badań z randomizacją wkrótce dostarczą więcej informacji na ten temat.

Podziękowanie

Autorzy dziękują prof. Johnowi Windsorowi z Uniwersytetu w Auckland, Nowa Zelandia, za krytyczną analizę tekstu.

The authors would like to thank prof. John Windsor from University of Auckland, New Zealand for critical analysis of the paper.

Piśmiennictwo

1. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-6.

2. Morrogh M, Park A, Norton L, King TA. Changing indications for surgery in patients with stage IV breast cancer: a current perspective. *Cancer* 2008; 112: 1445-54.
3. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1146-51.
4. Carmichael AR, Anderson ED, Chetty U, Dixon JM. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 17-9.
5. Babiera GV, Rao R, Feng L i wsp. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-82.
6. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretti G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, Chappuis PO, Bouchardy C. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-9.
7. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2187-94.
8. Gnerlich J, Dueker JM, Jeffe DB, Deshpande AD, Thompson S, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with primary tumor resection in women with Stage IV breast cancer: analysis of 1988-2003 SEER data. *Breast J* 2008; 14: 538-42.
9. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, i wsp. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-51.
10. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008; 247: 732-8.
11. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2008; 113: 2011-9.
12. Rao R, Feng L, Kuerer HM i wsp. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1696-702.
13. Badwe RA, Hawaldar RW, Khare A, Nadkarni M, Jalali R, Parmar V. Role of local-regional treatment in metastatic breast cancer at presentation: A randomized trial (abstract no. 250). San Francisco, CA: In ASCO Breast Cancer Symposium; 2008.
14. Shien T, Kinoshita T, Shimzu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, Akashi-Tanaka S. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 21: 827-32.
15. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreaud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 765-73.
16. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 64-72.
17. Epstein RJ. TNM: therapeutically not mandatory. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1111-6.
18. Oakman C, Bessi S, Zafarana E, Galardi F, Biganzoli L, Di Leo A. Recent advances in systemic therapy: new diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11: 205.
19. Wood WC. Breast surgery in advanced breast cancer: local control in the presence of metastases. *Breast* 2007; 16 (Suppl 2): S63-66.
20. Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Res* 2008; 10 (Suppl 1): S2.
21. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3384-95.
22. Ruiterkamp J, Voogd JA, Smilde T, Bosscha K, Ernst MF. The prognostic significance of tumor surgery in patients with primary metastatic breast cancer (abstract no. 18). Society of Surgical Oncology 62nd Annual Cancer Symposium, Phoenix, AZ, 2009.

23. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, Winer EP, Golshan M. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 7-12.

Adres do korespondencji

dr med. **Wojciech M. Wysocki**
Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 422 49 28
e-mail: z5wysock@cyf-kr.edu.pl