

ANIL KUMAR AGRAWAL¹, ZYGMUNT GRZEBIENIAK¹, PIOTR ŻUKROWSKI¹, JERZY RUDNICKI¹,
EWA NIENARTOWICZ², MICHAŁ JELEŃ³, JOANNA SŁONINA², KRZYSZTOF ZWOLIŃSKI¹

Bilateral Breast Cancer – Actual Clinical Dilemmas

Obustronny rak gruczołu piersiowego – współczesne dylematy kliniczne

¹ II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej AM we Wrocławiu

² Katedra Radiologii AM we Wrocławiu

³ Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu

Streszczenie

W artykule przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące epidemiologii, diagnostyki, profilaktyki i leczenia obustronnego raka gruczołu piersiowego. Szczególną uwagę zwrócono na problemy związane z obustronnym rakiem gruczołu piersiowego, które wymagają opracowania jednolitych definicji oraz schematów postępowania. Brak takich uzgodnień utrudnia porównanie rezultatów badań prowadzonych w różnych ośrodkach i ocenę wyników różnych metod leczenia (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 2, 329–338*).

Słowa kluczowe: obustronny rak gruczołu piersiowego.

Abstract

In this article the authors describe epidemiology, diagnosis, prophylaxis and treatment of the bilateral breast cancer. They focus on some problems of the bilateral breast cancer, that are not clearly defined and that need schemas of the medical proceeding. Without these definitions one cannot compare the results of experiments of many institutions and one cannot evaluate the effects of different management methods (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 2, 329–338*).

Key words: bilateral breast cancer.

Sutek jest narządem parzystym, dlatego nowotwór może niezależnie rozwijać się w obu piersiach. Pierwszy przypadek obustronnego raka gruczołu piersiowego (o.r.g.p.) opisał w 1800 r. William Nisbett. Ponad 100 lat później obustronnym występowaniem nowotworów gruczołu piersiowego zajął się Kilgore, który przedstawił czynniki ryzyka o.r.g.p. W ciągu ostatnich dwóch dekad o.r.g.p. był przedmiotem zainteresowania wielu autorów, którzy przedstawiali w swych pracach różne zagadnienia związane z tą jednostką chorobową. Mimo wyjaśnienia wielu pytań dotyczących o.r.g.p., wciąż brakuje jednak określenia podstawowych definicji, co jest źródłem licznych problemów metodologicznych podczas analizowania wyników badań.

Niewyjaśnioną kwestią jest klasyfikacja o.r.g.p. Ze względu na czas, jaki minął od rozpoznania raka w jednej piersi do pojawienia się nowotworu

złośliwego w drugiej piersi, dzieli się przypadki obustronnego raka gruczołu piersiowego na postaci symultaniczne, synchroniczne i metachroniczne (asynchroniczne) [1]. Symultanicznym o.r.g.p. określa się zmiany wykryte jednocześnie. Przypadki o.r.g.p. uważa się za synchroniczne, jeśli drugi guz jest zdiagnozowany nie później niż 6 miesięcy po rozpoznaniu pierwszego. O.r.g.p. metachroniczny natomiast charakteryzuje wpływ czasu przekraczający 6 miesięcy między rozpoznaniem obu nowotworów.

Inna klasyfikacja o.r.g.p., zaproponowana przez Hislopa et al. [2], uwzględnia raki synchroniczne i metachroniczne, przy czym cesura czasowa wynosi 12 miesięcy. Brak jednolitej definicji nowotworów synchronicznych i metachronicznych (podawane przez różnych autorów granice czasowe między rozpoznaniem obu guzów wynoszą 1, 3, 6, 12, 24 miesiące, a nawet 5 lat) utrudnia

ocenę i porównanie wyników badań prowadzonych nad o.r.g.p. przez różne ośrodki.

Jako guz „pierwszy” lub „dominujący” określa się nowotwór wykryty wcześniej lub bardziej zaawansowany klinicznie, jeśli obie zmiany zostaną wykryte jednocześnie, a jako guz „drugi” – wykryty później lub mniej zaawansowany.

Epidemiologia

Obustronny rak gruczołu piersiowego (o.r.g.p.) występuje, według danych różnych autorów, u 2,4–20% populacji kobiet chorych na raka gruczołu piersiowego [1, 3, 4]. Tak znaczne rozbieżności wynikają ze stosowania różnych metod diagnostycznych oraz z przeprowadzania obserwacji na odmiennie dobranej grupie kobiet i w różnym przedziale czasowym. Niektórzy autorzy do o.r.g.p. zaliczali także przypadki, w których rak w drugiej piersi miał charakter przerzutowy, co, według obecnie obowiązujących wytycznych, nie jest prawidłowe.

Odsetek guzów obustronnych wśród wszystkich nowych zachorowań zwiększa się w ostatnich latach. Przyczyną tych tendencji epidemiologicznych wśród chorych jest przede wszystkim przedłużenie czasu przeżycia kobiet po leczeniu jednostronnego raka gruczołu piersiowego. Wydłużenie okresu, w ciągu którego może rozwinąć się nowotwór po stronie przeciwnej, zwiększa tym samym niebezpieczeństwo ponownego zachorowania – zwiększa się całkowite ryzyko zachorowania na o.r.g.p. Innym powodem wzrostu wykrywalności o.r.g.p. jest postęp technik diagnostyki obrazowej gruczołów piersiowych. Większość raków obustronnych jest wykrywana podczas mammografii wykonywanej profilaktycznie lub po palpacyjnym rozpoznaniu guza w jednej piersi; w rzadkich przypadkach zmiany zarówno w prawej, jak i lewej piersi są wyczuwalne podczas badania fizykalnego.

Częstość występowania raków synchronicznych ocenia się na 1–3% wśród wszystkich chorych na raka gruczołu piersiowego i zwiększa się w miarę doskonalenia metod badań przesiewowych kosztem raków metachronicznych (częstość występowania 2,6–11,8%) [3, 4]. 90% guzów w drugiej piersi rozwija się w ciągu 6 lat od zachorowania na pierwszym raku gruczołu piersiowego [5]. Średni czas, po jakim rozpoznaje się raka w drugiej piersi, wynosi 19–117 miesięcy [1, 4]. Okres ten skrócił się po wprowadzeniu bardziej czułych metod diagnostycznych w ostatnim czasie. Guz rozwija się najczęściej w górnym zewnętrznym kwadrancie piersi (u 60% chorych na o.r.g.p.), a w 40% przypadków obserwuje się sy-

metryczność umiejscowienia obustronnego raka. Te dane statystyczne skłaniają niektórych badaczy do wykonywania ślepej biopsji drugiej piersi u kobiet chorych na jednostronnego raka gruczołu piersiowego (j.r.g.p.) [6]. Materiał jest pobierany z miejsc, w których statystycznie najczęściej rozwijają się zmiany po stronie przeciwnej.

Pod względem histologicznym najczęściej wykrywa się inwazyjne raki przewodowe piersi (80% wszystkich raków) oraz nowotwory w stopniu G2.

Ryzyko powstania drugiego nowotworu piersi jest większe u kobiet, które zachorowały po raz pierwszy na raka piersi przed menopauzą. Chore, u których pierwszego guza rozpoznano przed 40. r.ż. są 3-krotnie bardziej narażone na o.r.g.p. niż te, które zachorowały po 40. r.ż. Szczyt zachorowań na pierwszym raku gruczołu piersiowego u kobiet z o.r.g.p. przypada na piątą i szóstą dekadę życia (46–58 r.ż.) [1]. Częstość powstawania drugiego pierwotnego guza piersi wynosi: 5,0, 4,1 i 3,0 na 1000 kobiet w wieku odpowiednio: poniżej 45 r.ż., 45–55 r.ż. oraz po 55. r.ż. [2].

Etiopatogeneza

Duże ryzyko powstania dwóch pierwotnych nowotworów złośliwych w obu gruczołach piersiowych u niektórych kobiet próbuje się wyjaśnić hipotezą o wieloogniskowym powstawaniu raka pod wpływem czynników hormonalnych, działających na receptory estrogenowe i progesteronowe w sutkach [7]. Większa zawartość receptorów steroidowych, ich większa wrażliwość na działanie agonistów lub też zwiększone stężenie hormonów prowadzi do nadmiernej odpowiedzi proliferacyjnej komórek i w następstwie tego do nowotworzenia. Teorię hormonalną potwierdza większa niż w j.r.g.p. zawartość receptorów steroidowych na guzach obustronnych oraz wielośrodkowość zmian [8]. U pacjentek mających duże stężenie receptorów estrogenowych w komórkach nowotworowych występuje większe ryzyko zachorowania na o.r.g.p., co wydaje się, że jest logicznym następstwem wzmożonej odpowiedzi tkankowej na działanie hormonów w tej grupie chorych. Rzadko obserwuje się brak receptorów estrogenowych na komórkach raka drugiego gruczołu piersiowego, jeśli na pierwszym nowotworze receptory te były obecne. Wielośrodkowość raka w jednej piersi, która prawdopodobnie jest skutkiem zwiększonej wrażliwości tkanek na hormony steroidowe, zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na o.r.g.p. Dlatego też sytuacje, w których oddziaływanie hormonów na gruczoły piersiowe przedłuża się, sprzyjają powstawaniu nowotworów tego na-

rządu, a zwłaszcza zmian obustronnych. Grupa kobiet o zwiększonym ryzyku zachorowania na j.r.g.p. to: kobiety, które miały wczesną pierwszą i późną ostatnią miesiączkę, nieródki, stare pierwiastki; pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne przed menopauzą są natomiast bardziej narażone na wystąpienie o.r.g.p.

Prawdopodobieństwo zachorowania na o.r.g.p. u kobiet po wcześniej przebyłym leczeniu nowotworu złośliwego drugiej piersi szacuje się na 0,5–0,8% rocznie i jest znacznie większe niż w ogólnej populacji [9]. U kobiet z dużym ryzykiem obciążenie to jest dwukrotnie większe. Niebezpieczeństwo wystąpienia choroby zwiększa się także u pacjentek cierpiących wcześniej na niezłośliwe choroby piersi [2].

Duże znaczenie w patogenezie o.r.g.p. odgrywają czynniki genetyczne. Chore na obustronny raka gruczołu piersiowego mają zdecydowanie częściej dodatni wywiad rodzinny odnośnie do występowania raka gruczołu piersiowego niż chore na jednostronny nowotwór [10]. Tylko Lesser et al. wykazali, że u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym ryzyko zachorowania na o.r.g.p. jest mniejsze niż na j.r.g.p. [11]. Informacje uzyskane na podstawie wywiadu rodzinnego odgrywają bardzo istotną rolę jako czynniki prognostyczne. Pacjentki z obciążeniem genetycznym zapadają w młodszym wieku na nowotwory piersi i jajnika, a częściej ponadto chorują na nowotwory obustronne. Ryzyko wystąpienia o.r.g.p. jest wprost proporcjonalne do liczby krewnych pierwszego stopnia, które chorowały na raka gruczołu piersiowego i jest naturalnie większe, jeśli dotyczy kobiet zdiagnozowanych w młodym wieku. Jeśli chorowała siostra pacjentki, to ryzyko jest prawie 3 razy większe. Występowanie raka endometrium oraz jajnika u chorej bądź w rodzinie pacjentki również zwiększa niebezpieczeństwo zachorowania na pierwotnego raka obu gruczołów piersiowych [12, 13].

Karcinogeneza jest wynikiem zmian w obrębie ludzkiego materiału genetycznego. Część mutacji ma charakter dziedziczny, czego wykładnikiem jest obciążony wywiad rodzinny, podczas gdy inne występują *de novo* u chorej. Kinoshita donosi, że u 50% kobiet z o.r.g.p. wykrywa się mutację genu *p53* [14]. Najlepiej poznaną rolę w patogenezie nowotworów gruczołu piersiowego i jajników odgrywa mutacja genu *BRCA*. U kobiet obciążonych tą mutacją po przebyciu j.r.g.p. ryzyko ponownego zachorowania zwiększa się do 48% dla kobiet w wieku 50 lat i 64% dla kobiet w wieku 70 lat [15]. Inne badania nie potwierdzają jednak tak dużego ryzyka zachorowania na o.r.g.p. u nosicielek mutacji *BRCA* [16]. Te rozbieżności potwierdzają spostrzeżenia kliniczne, świadczące o tym, że obustronne występowanie raka gruczołu

piersiowego nie zawsze jest związane wyłącznie z predyspozycją genetyczną, lecz istotną rolę może odgrywać także działanie innych czynników wewnętrznnych i zewnętrznnych.

Liczne prace udowodniły, że biologia raka gruczołu piersiowego zależy od jego budowy mikroskopowej. Obserwuje się silny związek między typem histologicznym guza a narażeniem na wystąpienie o.r.g.p. Oceniając ryzyko powstania raka w drugiej piersi, podkreśla się, że największe niebezpieczeństwo wiąże się z postaciami morfologicznymi o charakterze wieloogniskowym i obustronnym [11]. Takim nowotworem jest rak zrazikowy *in situ*, który w 70% przypadków jest wieloogniskowy, a w 99% – obustronny [3, 4]. Histologia zrazikowa jest rozważana jako czynnik ryzyka wystąpienia o.r.g.p. Część badaczy znajduje taką korelację z LCIS (*lobular carcinoma in situ*) lub inwazyjnym rakiem zrazikowym [11], podczas gdy inne badania nie wykazują takiej zależności [17].

Wśród czynników przyczyniających się do rozwoju raka gruczołu piersiowego rozważa się również wpływ czynników zewnętrznnych. O ile radioterapia stosowana jako leczenie uzupełniające po leczeniu jednostronnego raka gruczołu piersiowego nie wpływa na częstość rozwoju raka drugiego sutka, o tyle napromieniowanie klatki piersiowej z powodu innych nowotworów złośliwych znajdujących się w tej części ciała (zwłaszcza w przebiegu choroby Hodgkina) zwiększa narażenie kobiet na o.r.g.p. [18]. Wpływ alkoholu na karcinogenezę nowotworów piersi jest dyskusyjny i nie został udowodniony w sposób nie budzący sprzeciwu. Nie wykazano natomiast związku między o.r.g.p. i paleniem tytoniu. Wydaje się, że otyłość nie wpływa na zapadalność na o.r.g.p. pacjentek przed menopauzą, zwiększa jednak ryzyko wystąpienia choroby u kobiet po menopauzie [19].

Diagnostyka

Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu piersiowego, obejmujące badanie palpacyjne, USG piersi i mammografię, poprawiły wykrywalność jednostronnego raka gruczołu piersiowego (j.r.g.p.) i obustronnego raka gruczołu piersiowego (o.r.g.p.), zwłaszcza synchronicznego [20]. W związku z tym zwiększa się liczba rozpoznawanych nowych przypadków choroby. Zwiększa się jednocześnie odsetek chorych, u których nowotwór zostaje wykryty we wczesnym stadium, co umożliwia zaproponowanie pacjentce leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy. Wczesne rozpoznanie i leczenie operacyjne zmiany w piersi poprawia nie tylko efekt kosmetyczny zabiegu chirurgicznego, lecz, co ważniejsze, zmniejsza śmiertelność chorych

i zwiększa odsetek pięcioletnich przeżyć. Dlatego każdy guzek wykryty podczas samokontroli piersi lub w czasie badania palpacyjnego przez lekarza wymaga „czujności onkologicznej”: systematycznej obserwacji i regularnej kontroli pacjentki, a w przypadku braku cofania się zmiany – poszerzenia diagnostyki o badania obrazowe.

Rozpoznanie raka gruczołu piersiowego opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym i badaniach dodatkowych. Wykrycie w piersi zmiany, w stosunku do której istnieje podejrzenie nowotworu złośliwego, należy zawsze potwierdzić histopatologicznie.

W badaniu podmiotowym należy zwrócić uwagę na:

- czas utrzymywania się zmiany w gruczole piersiowym,
- początkowe objawy i dolegliwości (wyciek z brodawki, asymetria brodawek, guz, zgrubienie, stwardnienie, zależności zmian w gruczole piersiowym od cyklu miesięcznego, zmiany skórne, zmiany w obrębie pachy lub kończyny po stronie guza),
- przebyte wcześniej choroby gruczołów piersiowych,
- wiek pacjentki podczas pierwszej i ostatniej miesiączki,
- liczbę i daty porodów, karmienie piersią po porodzie,
- przebyte lub trwające leczenie hormonalne (antykontracepcja, hormonalna terapia zastępcza),
- choroby współistniejące i przyjmowane leki,
- przebyte choroby i operacje,
- wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych,
- dolegliwości pochodzące z innych narządów, przede wszystkim układu kostnego, oddechowego, nerwowego i wątroby.

Badanie przedmiotowe, zgodnie z zaleceniami Instytutu Onkologii w Warszawie, obejmuje:

- ocenę stanu ogólnego,
- pomiar wagi i wzrostu,
- badanie obu gruczołów piersiowych i miejscowych węzłów chłonnych:
 - a) ocenę symetrii gruczołów piersiowych, wyglądu skóry i brodawek sutkowych,
 - b) badanie palpacyjne obu gruczołów piersiowych w pozycji stojącej i leżącej,
 - c) ustalenie umiejscowienia guza, jego stosunku do ściany klatki piersiowej i skóry, podanie wymiarów guza w centymetrach,
 - d) obustronną ocenę węzłów chłonnych pachowych, nadobojczykowych, ocenę ich spistości, stosunku do skóry i otaczających tkanek, ruchomości, kliniczną ocenę obecności przerzutów w węzłach chłonnych,
- ogólne badanie przedmiotowe ze szczegól-

nym uwzględnieniem stanu układu oddechowego, kostnego, o.u.n. i wątroby,

- badanie ginekologiczne.

Badania dodatkowe, niezbędne do prawidłowego rozpoznania raka gruczołu piersiowego i do ustalenia dalszego postępowania, to przede wszystkim:

- mammografia obu piersi,
- USG obu piersi,
- RTG klatki piersiowej A-P i boczne,
- morfologia z płytkami krwi i OB,
- grupa krwi,
- układ krzepnięcia,
- EKG,
- badania biochemiczne (glukoza, mocznik, kreatynina, bilirubina, FA, GOT, GPT, wapń, fosfor, sód i potas),

– u chorych w trzecim stopniu zaawansowania nowotworu – scyntygrafia kości i USG jamy brzusznej,

– inne dodatkowe badania zależnie od wskazań klinicznych [21, 22].

U każdej chorej z rozpoznaniem palpacyjnie guzkiem piersi należy przeprowadzić badania obrazowe, a zwłaszcza mammografię obu piersi. Takie postępowanie zwiększyło 5-krotnie wykrywalność raka gruczołu piersiowego współwystępującego ze zmianą niebadalną palpacyjnie w drugiej piersi. W badaniach przeprowadzonych przez Roubidoux et al. [23] autorzy ocenili, że dzięki mammografii rozpoznano 88% niewykrytych wcześniej palpacyjnie raków drugiej piersi w populacji chorych na o.r.g.p. Oczekuje się, że rutynowe kontrolne badania mammograficzne u kobiet, które chorowały na jednostronnego raka piersi, poprawi wyniki leczenia pacjentek z o.r.g.p. Są one polecane szczególnie u kobiet z dużymi piersiami i dużą zawartością tkanki tłuszczowej.

W latach 80. XX w. wartość badania ultrasonograficznego jako metody przesiewowej była negowana. Wykazano wówczas, że nawet do 47% guzków wykrytych podczas palpacji lub mammografii nie było uwidocznionych w USG piersi; a wiele zmian rozpoznawanych sonograficznie miało charakter łagodny lub było tylko artefaktami. Dopiero postęp techniczny, który się dokonał w latach 90. XX w., a zwłaszcza wprowadzenie głowic o wyższej częstotliwości oraz lepszych metod analizy komputerowej obrazów, zwiększył czułość tej metody obrazowej w wykrywaniu raka gruczołu piersiowego. Niewątpliwą zaletą USG w stosunku do mammografii jest brak szkodliwego wpływu diagnostyki sonograficznej na badane tkanki i narządy. Obecnie wielu autorów podkreśla przewagę USG piersi w rozpoznawaniu raka gruczołu piersiowego u kobiet z gęstym utkaniem gruczołów piersiowych [24].

Wśród nowych metod diagnostycznych coraz większą popularność zyskuje rezonans magnetyczny piersi, który umożliwia precyzyjne rozpoznawanie i umiejscowienie różnych typów guzków piersi przy jednocześnie małej szkodliwości samej techniki MR dla organizmu [25].

Ostateczne rozpoznanie morfologiczne usuniętej zmiany często poprzedza wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) pod kontrolą USG. Postępowanie takie umożliwia odstąpienie od badania śródoperacyjnego w przypadku stwierdzenia złośliwych komórek nowotworowych w materiale z BAC, a tym samym wcześniejsze określenie zakresu amputacji piersi i skrócenie czasu operacji. Pozwala także na zapoznanie pacjentki z różnymi wariantami terapii i uzyskanie jej świadomej zgody na określony schemat leczenia. Niestwierdzenie natomiast komórek nowotworowych złośliwych nie upoważnia do zakwalifikowania zmiany jako jednoznacznie łagodnej. Smith uważa za zasadne wykonywanie ślepej biopsji drugiej piersi po leczeniu j.r.g.p. Biopsję należy wykonywać w miejscu „lustrzanego odbicia” nowotworu po stronie przeciwnej. Doprowadziło to do wykrycia o.r.g.p. u 12,5% pacjentek z wykrytym guzem po jednej stronie [26].

Należy pamiętać, że USG piersi i mammografia mają jedynie wartość pomocniczą w procesie diagnostycznym, a ostateczne rozpoznanie, tak jak w każdym przypadku nowotworu, może być postawione dopiero na podstawie badania histopatologicznego komórek z BAC lub usuniętego materiału tkankowego. Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi przez Stavrasa, wykrycie w piersi zmiany o cechach łagodnej zmiany wymaga powtórnej kontroli obrazowej po 6 miesiącach od pierwszego badania. Dopiero dłuższe utrzymywanie się zmiany jest wskazaniem do wykonania biopsji z oceną histopatologiczną pobranego materiału komórkowego [27].

Prawidłowe rozpoznanie zmian w gruczołach piersiowych, a następnie określenie ich pierwotnego lub przerzutowego charakteru ma kluczowe znaczenie w zaplanowaniu dalszego leczenia chorej.

Diagnostyka różnicowa

Najistotniejsze dla klinicysty jest odróżnienie o.r.g.p. od zmiany przerzutowej do gruczołu piersiowego z pierwotnego nowotworu gruczołu piersiowego po stronie przeciwnej. Oba raki w przypadku o.r.g.p. zwykle charakteryzują się podobną budową histologiczną (najczęściej jest to rak przewodowy), badania immunocytochemiczne ujawniają często jednak pewne różnice. Aby określić, czy rak piersi po jednej stronie ma charakter przerzutu,

czy są to dwa niezależne nowotwory pierwotne, jest konieczne określenie ich histopatologii oraz oznaczenie receptorów hormonalnych. W przypadku o.r.g.p. oba guzy różnią się budową mikroskopową lub/i zawartością receptorów progesteronowych i estrogenowych na komórkach nowotworowych. Dlatego materiał tkankowy z każdej piersi powinien być badany osobno. Charakterystyka histologiczna guzów obustronnych również nie została ostatecznie ustalona i jest kwestią sporną. Na pytanie o zawartość receptorów estrogenowych i progesteronowych, ekspresję HER-2 i Ki-67 odpowiedź bywa różna: część badaczy uważa, że jest ona podobna na obu guzach [28], inni zaś uznają, że jest wręcz przeciwnie [29]. Wyjaśnienie wątpliwości dotyczących biologii guzów w o.r.g.p. ułatwi metoda porównywania klonów komórkowych, co pozwoli zoptymalizować planowanie leczenia pacjentek z tymi nowotworami.

Różnicowanie o.r.g.p. i zmian przerzutowych w j.r.g.p. do drugiej piersi przedstawili Chaundary et al. [30]. Jako podstawowe kryteria określili: obecność raka *in situ*, różne typy histologiczne raka w obu piersiach, znaczne różnice w stopniu zróżnicowania histologicznego, brak cech nawrotu miejscowego, miejscowych lub odległych przerzutów.

Niezabitowski [31] natomiast uważa za charakterystyczne dla pierwotnego o.r.g.p. pojawianie się guza średnio po 5 latach od leczenia guza po stronie przeciwnej, brak przerzutów odległych, pojedynczą zmianę w gruczole piersiowym, występowanie raka *in situ*, inny typ histologiczny guza po stronie lewej i prawej. Według tego autora, przerzuty do drugiego gruczołu piersiowego z raka po stronie przeciwnej występują zwykle wcześniej (do 2 lat) od chwili zdiagnozowania j.r.g.p. Potwierdzeniem przerzutowego charakteru zmiany w piersi może być występowanie innych przerzutów odległych lub miejscowy nawrót, mnogość zmian w gruczole piersiowym, naciek na tkankę łączną niszczący mięszak gruczołu oraz podobny lub taki sam obraz nowotworów po obu stronach.

Określenie charakteru guza w drugiej piersi (pierwotny czy przerzutowy) ma istotne implikacje kliniczne. Jeśli mamy do czynienia z o.r.g.p., jest możliwe leczenie z założenia radykalne, przy przerzutach natomiast postępowanie terapeutyczne jest leczeniem paliatywnym.

Leczenie

Leczenie obustronnego raka gruczołu piersiowego nie odbiega od schematów leczenia stosowanych w przypadku j.r.g.p. [32]. W nowotworach symultanicznych i synchronicznych można przeprowadzić amputację piersi sposobem Pateya

jednocześnie. Jest to zgodne z zaleceniami wielu autorów nakazujących bardziej agresywne schematy leczenia o.r.g.p. niż raka jednostronnego [8]. Leczenie oszczędzające nie jest wskazane ze względu na konieczność zastosowania uzupełniającej radioterapii, której powierzchnia w tym przypadku byłaby bardzo duża [33]. W synchronicznym raku gruczołu piersiowego, który ma bardzo niekorzystne rokowanie, leczenie chirurgiczne powinno polegać na obustronnej amputacji piersi oraz zastosowaniu chemioterapii u każdej pacjentki [34].

Coraz częściej pojawiają się jednak doniesienia o dobrych wynikach leczenia oszczędzającego piersi. Intra, Rotmensz i Viale [35] wykonali obustronnie zabiegi oszczędzające pierś (BCT) u 57% chorych, mastektomię po jednej stronie i BCT po stronie przeciwnej u 22%, a obustronną mastektomię u 21% kobiet (tylko u pacjentek z zaawansowaną chorobą lub mało zróżnicowanym guzem). Wyniki zastosowanego przez nich leczenia nie odbiegały od wyników innych ośrodków. Także Yamouchi et al. [36] udowodnili, że terapia oszczędzająca pierś w leczeniu o.r.g.p. nie pogarsza przeżywalności w stosunku do grupy kobiet, które poddano obustronnej mastektomii. Wyniki tych badań dowodzą, że także w przypadku o.r.g.p. można stosować obustronnie leczenie oszczędzające pierś i nie powoduje to pogorszenia rokowania, nie zwiększa częstości miejscowych nawrotów, poprawia natomiast efekt kosmetyczny leczenia chirurgicznego.

Ze względu na gorsze rokowanie u chorych na raka synchronicznego w porównaniu z pacjentkami chorymi na raka metachronicznego część autorów proponuje zmianę postępowania w tym typie o.r.g.p.: rozpoczęcie leczenia od neoadjuwantowej chemioterapii, niezależnie od stopnia zaawansowania guza, ponieważ występowanie mikroprzerzutów jest szczególnie częste, a nawrót choroby ma przeważnie charakter uogólniony [34].

Opracowanie wspólnej strategii leczenia chirurgicznego pacjentek chorych na o.r.g.p. wymaga bardzo starannego porównania grup kobiet, które były oceniane przez różnych autorów. Wykluczenie czynników dodatkowych, które mogły mieć wpływ na czas przeżycia chorych po zabiegu mastektomii lub oszczędzającym pierś, pozwoli na jednoznaczne ustalenie obowiązujących standardów. W opinii własnej autorów, na podstawie istniejącego stanu wiedzy właściwe wydaje się wykonanie obustronnej mastektomii, a następnie zabiegu rekonstrukcyjnego obu piersi. Istotna przy podejmowaniu decyzji, co do zakresu operacji, jest także wola pacjentki, którą jednak należy uprzedzić o możliwych następstwach leczenia oszczędzającego pierś.

Profilaktyka o.r.g.p. u kobiet z grupy dużego ryzyka

Kolejną kwestią sporną jest profilaktyka o.r.g.p. u kobiet z grupy dużego ryzyka. Wielu autorów zaleca usuwanie tkanki gruczołowej obu piersi u kobiet, w rodzinie których, jak wynika z wywiadu rodzinnego, występował rak piersi, jajnika lub endometrium u krewnych pierwszego stopnia oraz mutacja genu *BRCA-1/2* [37]. Ocenia się, że ryzyko rozwoju nowotworu u nosicierek tej mutacji wzrasta z 2 do 53% [37]. Profilaktyczna mastektomia zmniejsza ryzyko o.r.g.p. o 90% w grupie pacjentek, których kilka krewnych pierwszego stopnia chorowało na j.r.g.p. lub o.r.g.p., zwłaszcza w młodym wieku [36]. Zmniejsza się ponadto obciążenie psychiczne pacjentki związane ze świadomością dużego niebezpieczeństwa ponownego zachorowania. Wykonanie obustronnej mastektomii poprawia efekt kosmetyczny, jeśli jednocześnie wykonuje się zabieg rekonstrukcji obu piersi [38].

Podjęcie decyzji o zakresie operacji może ułatwić wykonanie badań genetycznych dotyczących obecności mutacji genu *BRCA-1* lub *BRCA-2*. Ponieważ płat skórny z brzucha można wykorzystać do rekonstrukcji piersi tylko jeden raz, należy więc zacząć z leczeniem chirurgicznym kobiet chorych na j.r.g.p. i z dodatnim wywiadem rodzinnym do czasu uzyskania wyniku badań genetycznych. W przypadku podjęcia decyzji o jednoczesnej profilaktycznej mastektomii drugiej piersi u pacjentek z mutacją *BRCA* wyniki kosmetyczne zabiegu rekonstrukcyjnego są lepsze. Jeśli oczekiwanie jest niekorzystne dla pacjentki ze względu na stopień zaawansowania nowotworu, należy wykonać zabieg odtwarzający pierś dwuczasiowo: najpierw z użyciem implantu lub ekspandera skórnoego, a po podjęciu ostatecznej decyzji – właściwy zabieg rekonstrukcyjny obu piersi (tzw. *delayed-immediate reconstruction*) [39]. Stolier et al. [40] proponują u pacjentek z grupy dużego ryzyka, kwalifikowanych do leczenia oszczędzającego, wykonanie badań genetycznych, a następnie lumpektomii. Jeśli wynik testu genetycznego jest ujemny, należy poddać chorą uzupełniającej radioterapii. Po otrzymaniu zaś wyniku potwierdzającego obecność mutacji *BRCA* należy wspólnie z pacjentką podjąć decyzję co do sposobu dalszego postępowania, które może polegać na okresowej kontroli, profilaktycznym podawaniu tamoksyfenu lub profilaktycznej obustronnej mastektomii z ewentualną rekonstrukcją obu gruczołów piersiowych. U pacjentek z grupy dużego ryzyka, zakwalifikowanych do zabiegu radykalnego najbardziej racjonalnym postępowaniem jest wykonanie zabiegu rekonstrukcyjnego dwuetapo-

wo: jeśli wynik jest ujemny tylko jednostronnie; jeśli natomiast będzie pozytywny, poza wykonaniem ostatecznej operacji rekonstrukcyjnej po jednej stronie, dalsze postępowanie może polegać na monitorowaniu chorej, profilaktyce z zastosowaniem tamoksyfenu lub poszerzeniu zabiegu o mastektomię po drugiej stronie i rekonstrukcję obu gruczołów piersiowych. Ostatni etap rekonstrukcji gruczołów piersiowych należy przeprowadzić po poddaniu pacjentki uzupełniającej radioterapii (jeżeli są do niej wskazania), gdyż takie postępowanie poprawia efekt kosmetyczny zabiegu rekonstrukcyjnego.

Profilaktyczne usuwanie obu piersi u pacjentek z grupy dużego ryzyka, niechorującej na nowotwór lub mającej guz tylko jednego gruczołu piersiowego, ma swoich przeciwników. Są znane przypadki rozwoju raka w obrębie klatki piersiowej po profilaktycznej mastektomii, który ma dużo gorsze rokowanie. Zamiast zabiegu operacyjnego proponuje się regularne kontrolowanie kobiet, aby było możliwe odpowiednio wczesne wykrycie i leczenie raka w drugiej piersi. Obecnie istnieje również możliwość ograniczenia wystąpienia drugiego nowotworu dzięki zapobiegawczemu podawaniu tamoksyfenu; leczenie to zmniejsza zapadalność na o.r.g.p. o 40%, zarówno w grupie kobiet przed, jak i po menopauzie oraz ER(+), ale również ER(-) [41]. U kobiet stosujących tamoksyfen również zdarzają się zagrażające życiu powikłania, takie jak: rak trzonu macicy oraz zatorowo-zakrzepowe zapalenie żył. Pierwsze spostrzeżenia wynikające z badania ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) sugerują większą skuteczność inhibitorów aromatazy w zapobieganiu o.r.g.p.: zmniejszenie zapadalności na pierwotnego raka drugiego gruczołu piersiowego u kobiet leczonych z powodu j.r.g.p. wynosi 58% w porównaniu z grupą kobiet leczonych tamoksyfenem [42]. Obecne uzgodnienia, przedstawione na konferencji ASCO, dopuszczają profilaktyczne stosowanie inhibitorów aromatazy tylko u pacjentek z nietolerancją tamoksyfenu [43].

W grupie pacjentek dużego ryzyka chemoprewencja czy profilaktyczna obustronna mastektomia zmniejszają ryzyko zachorowania o 50% [37]. Wdrożenie profilaktyki pozwala na uniknięcie fizycznych, emocjonalnych i finansowych strat związanych z ponownym zachorowaniem.

Rokowanie

Trudności w porównaniu wyników badań nad o.r.g.p., uzyskane w różnych ośrodkach, wynikają z braku jednolitej definicji podziału na o.r.g.p. synchronicznego i metachronicznego. Dodatkowym problemem jest określenie chwili, od której

liczy się czas przeżycia pacjentek chorych na o.r.g.p. Część autorów określa ten czas od rozpoznania pierwszego nowotworu, podczas gdy inni dopiero po rozpoznaniu drugiego guza. Utrudnia to w znacznej mierze rzetelne opracowanie wniosków dotyczących rokowania w o.r.g.p.

Pogorszenie rokowania u chorych na o.r.g.p. w porównaniu z pacjentkami chorymi na j.r.g.p. budzi więc obecnie kontrowersje. W niektórych badaniach donosi się o dwa razy gorszym przeżyciu 5-letnim pacjentów z o.r.g.p. w porównaniu z chorymi na j.r.g.p. w podobnym stopniu zaawansowania choroby [5]. Istnieją prace, które podkreślają, że w przypadku guzów o tych samych cechach (stopień zaawansowania TNM (T – wielkość guza pierwotnego, N – obecność przerzutów do węzłów chłonnych, M – obecność przerzutów odległych), zawartość receptorów steroidowych oraz wiek pacjentki) u chorych na j.r.g.p. i o.r.g.p. rokowanie, co do przeżycia pacjentek w drugiej grupie jest gorsze, choć nie aż dwukrotnie [5]. Większość autorów dowodzi, że czas przeżycia chorych na o.r.g.p. i j.r.g.p. jest porównywalny. Tylko nieliczne badania przekazują informacje o dłuższym przeżyciu pacjentów z synchronicznym i metachronicznym o.r.g.p. niż z j.r.g.p. [44]. Według Robinson et al. [45] przeżywalność w o.r.g.p. jest uwarunkowana biologią pierwszego guza, drugi guz natomiast nie pogarsza rokowania. Rozwój raka w obu piersiach ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia mikroprzerzutów, a więc większe niebezpieczeństwo miejscowego nawrotu i uogólnienie się choroby, pogarsza jednak wyniki leczenia w porównaniu ze zmianami umiejscowionymi jednostronnie.

Rokowanie zależy także od upływu czasu między rozpoznaniem guzów: jest lepsze, im dłuższy jest upływ między wykryciem obu nowotworów. Jeżeli w odniesieniu do przerwy krótszej niż 2 lata 10-letnie przeżycie wynosi 35%, to upływ czasu przekraczający 24 miesiące zwiększa odsetek 10-letnich przeżyć do 70% [5].

Częstość nawrotów w ciągu 10 lat po zabiegu u pacjentek chorych na o.r.g.p. w pierwszym stopniu zaawansowania nowotworu wynosiła 29% i była prawie dwukrotnie większa niż w przypadku j.r.g.p. w tym samym stopniu zaawansowania [46]. Odległe przerzuty pojawiają się częściej w synchronicznym raku gruczołu piersiowego niż w typie metachronicznym i 1,25 razy częściej niż w jednostronnym raku gruczołu piersiowego. Nawrót miejscowy w pozostałej tkance gruczołu piersiowego lub ścianie klatki piersiowej dotyczy również przeżycie kobiet po synchronicznym o.r.g.p. [10].

Podsumowanie

W związku ze stałym wzrostem zachorowalności na raka piersi wśród kobiet, przy jednoczesnym doskonaleniu technik diagnostycznych można się spodziewać w najbliższym czasie częstszego rozpoznawania o.r.g.p., zwłaszcza postaci synchronicznych. Lepsze poznanie natomiast biologii guzów obustronnych umożliwi stworzenie optymalnych schematów postępowania z tą grupą pacjentek. Istotne wydaje się również wprowadzenie regularnej klinicznej i obrazowej kontroli pooperacyjnej chorych, co ułatwi wykrycie wczesnych i bezobjawowych postaci raka drugiej piersi, a tym samym przyczyni się do poprawy wyników leczenia o.r.g.p.

Niestety, mimo ponad dwóch wieków badań nad o.r.g.p., wciąż nie ustalono wspólnego zdania w wielu kluczowych kwestiach, dotyczących definicji nowotworów syn- i metachronicznych, określania czasu przeżycia pacjentek (od wystąpienia pierwszego czy drugiego nowotworu), wyboru metody terapeutycznej (obustronna mastektomia czy leczenie oszczędzające), znaczenia rokowniczego rozpoznania drugiego guza. Dlatego tak trudno jest dzisiaj mówić „jednym językiem” o o.r.g.p. Wszelkie informacje podawane na ten temat w piśmiennictwie należy zawsze analizować po uwzględnieniu materiału i metod, za pomocą których osiągnięto przedstawiane wyniki. Tylko w ten sposób można uchronić się przed wyciągnięciem błędnych wniosków.

Piśmiennictwo

- [1] **Engin K:** Prognostic factors in bilateral breast cancer. *Neoplasma* 1994, 41, 353–357.
- [2] **Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli JJ, Worth AJ, Ellison LG:** Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer* 1984, 49, 79–85.
- [3] **Donovan AJ:** Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990, 70, 1141–1149.
- [4] **Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Geogas H:** Bilateral breast cancer. *Am Surg* 1993, 59, 1414–1421.
- [5] **Carmichael AR, Bendall S, Lockberbie L, Prescott R, Bates T:** The long-term outcomes of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Sur Oncol* 2002, 28, 388–391.
- [6] **Anastasiadis PG, Liberis VA, Koutlaki NG, Skaphida PG, Avgidou KE, Galazios GC:** Incidence and detection of contralateral breast cancer. *Breast J* 2000, 6 (3), 178–182.
- [7] **Coradini D, Oriana S, Mariani L, Miceli R, Bresciani G, Marubini E, Di Fronzo G:** Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour? *Eur J Cancer* 1998, 34(6), 825–830.
- [8] **Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA:** Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery* 2000, 128, 702–707.
- [9] **Coradini D, Oriana S, Mariani L, Miceli R, Bresciani G, Marubini E, DiFronzo G:** Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumor? *Eur J Cancer* 1998, 34, 825–830.
- [10] **Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM:** Bilateral Breast Cancer. *Cancer* 2000, 88, 2739–2750.
- [11] **Lesser ML, Rose PP, Kinne DW:** Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982, 91, 234–240.
- [12] **Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwarz GF, Mansfield CM:** Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000, 88, 2739–2750.
- [13] **Steinmann D, Bremer M, Rades D, Skawran B, Siebrands C, Karstens JH, Dork T:** Mutations of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in patients with bilateral breast cancer. *Br J Cancer* 2001, 85, 850–858.
- [14] **Kinoshita T, Ueda M, Enomoto K, Ikeda T, Kikuchi K, Ischii S, Kitajima M:** Comparison of p53 gene abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer. *Cancer* 1995, 76, 2504–2509.
- [15] **Green MH:** Genetic of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997, 72, 54–65.
- [16] **Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL:** *BRCA1* mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 1997, 336, 1409–1415.
- [17] **Bassarova AV, Torlakovic E, Sedloev T, Hristova SL, Trifonov DV, Nesland JM:** Simultaneous bilateral breast carcinoma: Histopathological characteristics and CD44/catenin-cadherin profile. *Histol Histopathol* 2005, 20(3), 791–799.
- [18] **Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT:** Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000, 18(4), 765–772.
- [19] **Haile RW, Witte JS, Ursin G, Bertolli J, Douglas Thompson W, Paganini-Hill A:** A case control study of reproductive variables, alcohol and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 37, 49–58.
- [20] **Khairy GA, Guraya SY, Ahmed ME, Ahmed MA:** Bilateral breast cancer. Incidence, diagnosis and histological patterns. *Saudi Med J* 2005, 26(4), 612–615.
- [21] **Polednak AP:** Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003, 133, 383–389.

- [22] **Pieńkowski T**: Rak sutka. W: Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów zalecane przez Centrum Onkologii w Warszawie. Red.: Kułakowski A, Towpik E, Wydawnictwo Polskiej Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa 1997, wyd. 1, 107–120.
- [23] **Roubidoux MA, Helvie MA, Lai NE, Paramagul C**: Bilateral breast cancer: early detection with mammography. *Radiology* 1995, 196, 427–431.
- [24] **Stuart S. Kaplan**: Clinical Utility of Bilateral Whole-Breast US in the Evaluation of Women with Dense Breast Tissue. *Radiology* 2001, 221, 641–649.
- [25] **Berg WA, Gutierrez L, Nessler MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB**: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004, 233, 830–849.
- [26] **Smith B, Bertagnolli MM, Klein B, Batter S, Chang M, Douville LM, Eberlein TJ**: Evaluation of the contralateral breast. The role of biopsy at the time of treatment of primary breast cancer. *Ann Surg* 1992, 216, 17–21.
- [27] **Stavros AT, Thickett D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA**: Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995, 196, 123–134.
- [28] **Stark A, Hulka BS, Joens S, Novotny D, Thor AD, Wold LE, Schell MJ, Melton LJ 3rd, Liu ET, Conway K**: HER-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18, 267–274.
- [29] **Safal M, Lower EE, Hasselgren PO, Hungness ES, Gazder P, Aron B, Shaughnessy EA, Yassin R**: Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/neu overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2002, 72, 195–201.
- [30] **Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO**: Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984, 71, 711–714.
- [31] **Niezabitowski A**: Patologia. W: Rak sutka: podręcznik dla studentów i lekarzy. Red.: Jassem J, Springer PWN, Warszawa 1998, wyd. 1, 78–79.
- [32] **Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA**: Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery* 2000, 128, 702–707.
- [33] **Deo SV, Shridhar D, Purkayastha J, Bhutani M, Shukla NK, Raina V**: Therapeutic controversies in bilateral breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003, 15(5), 297–298.
- [34] **Jassem J**: Obustronny rak sutka. W: Rak sutka: podręcznik dla studentów i lekarzy. Red.: Jassem J, Springer PWN, Warszawa 1998, wyd. 1, 363–364.
- [35] **Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG**: Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer* 2004, 101, 905–912.
- [36] **Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y, Kokubo M, Inamoto T, Mise K, Kodama H, Hiraoka M**: Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: results and consideration of radiation technique. *Breast Cancer* 2005, 12(2), 135–139.
- [37] **Marchetti P, Di Rocco CZ, Ricevuto E, Bisegna R, Cianci G, Calista F, Sidoni T, Porzio G, Ficorella C**: Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann Oncol* 2004, Suppl. 1, I27–I34.
- [38] **Rogozinska-Szczepka J, Utracka-Hutka B, Grzybowska E, Maka B, Nowicka E, Smok-Ragankiewicz A, Zientek H, Steffen J, Wojciechowska-Lacka A**: *BRCA1* and *BRCA2* mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol* 2004, 15, 1373–1376.
- [39] **Rogers NE, Allen RJ**: Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Plast Reconstr Surg* 2002, 109, 1919–1924.
- [40] **Stolier AJ, Fuhrman GM, Mauterer, Bolton JS, Superneau DW**: Initial experience with surgical treatment planning in the newly diagnosed breast cancer patients at high risk for *BRCA-1* or *BRCA-2* mutation. *Breast* 2004, 6, 475–480.
- [41] **Trialists' Group**: Tamoxifen for early breast cancer: overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998, 351, 1451–1467.
- [42] **ATAC Trialists' Group**: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial After Completion of 5 Years' Adjuvant Treatment for Breast Cancer. *Obstet Gynecol Surv* 2005, 60(5), 307–309.
- [43] **Ingle JN**: Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention settings. *Clin Cancer Res* 2005, 11(2 Pt 2), 900s–905s.
- [44] **Nomura Y, Tsutsui S, Murakami S, Takenaka Y**: Prognostic impact of second cancer on the survival of early breast cancer patients. *Int J Oncol* 1999, 14, 1103–1109.
- [45] **Robinson E, Rennert G, Rennert HS, Neugut AI**: Survival of first and second primary breast cancer. *Cancer* 1993, 71, 172–176.
- [46] **Mose S, Adamietz IA, Thilman C, Saran F, Bernhard M, Pahnke R, Bottcher HD**: Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease. Review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 1997, 20(6), 541–545.

Adres do korespondencji:

Piotr Żukrowski
II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 66
50-369 Wrocław
tel.: +48 071 784 21 62
e-mail: zubex@gazeta.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.06.2005 r.
Po recenzji: 29.06.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 19.07.2005 r.

Received: 2.06.2005
Revised: 29.06.2005
Accepted: 19.07.2005