

Mieszkowski Jan, Pastwik Magdalena, Stejbach Karolina, Przybyłowicz Magdalena, Pijankowska Edyta. Kompleksowe postępowanie lecznicze nowotworów gruczołu sutkowego = Comprehensive therapeutic treatments methods of mammary gland carcinoma. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(7):314-342. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.20068](https://doi.org/10.5281/zenodo.20068)  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%287%29%3A314-342>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/585127>  
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.20068>  
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014  
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.  
Zgodnie z informacją MNIŚW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 15.06.2015. Revised 05.07.2015. Accepted: 12.07.2015.

# KOMPLEKSOWE POSTĘPOWANIE LECZENICZE NOWOTWORÓW GRUCZOŁU SUTKOWEGO

Comprehensive therapeutic treatments methods of mammary gland  
carcinoma

Mieszkowski Jan<sup>1</sup>, Pastwik Magdalena<sup>2</sup>, Stejbach Karolina<sup>2</sup>, Przybyłowicz Magdalena<sup>2</sup>,  
Pijankowska Edyta<sup>2</sup>

1. Uniwersytet Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz, Polska

2. Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

## Autor do korespondencji:

mgr farm. Jan Mieszkowski

e-mail [mieszkowskijan@gmail.com](mailto:mieszkowskijan@gmail.com)

**Słowa kluczowe:** gruczoł sutkowy, kancerogeneza, mammografia, chemioterapia, mastektomia.

**Key words:** mammary gland, carcinogenesis, mammography, chemotherapy, mastectomy.

## **Streszczenie:**

Nowotwory piersi są obecnie najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet na świecie, z liczbą nowo zdiagnozowanych zachorowań w 2012 roku na poziomie 1 670 000 pacjentek. Wśród zgonów z powodu chorób nowotworowych, nowotwór piersi jest pierwszą, w krajach mniej rozwiniętych i drugą (po nowotworach płuc) w krajach rozwiniętych przyczyną zgonów kobiet. W Polsce obserwuje się ciągły wzrost zachorowań na nowotwory piersi. Najczęściej nowotwory piersi wykrywane są u kobiet w wieku 50 - 69 lat, jednak ostatnio obserwowany jest wyraźny wzrost zachorowań u kobiet młodszych.

W ostatnim dwudziestoleciu nowe strategie profilaktyczne pozwalają na wykrywanie rozwoju choroby we wczesnym jej stadium, zwiększając znacząco szansę pacjentek na dłuższe życie lub wyzdrowienie. Niezmiennie jednak leczenie nowotworów piersi pozostaje procesem długotrwałym i niedającym gwarancji na zahamowanie rozwoju zmian chorobowych i wyzdrowienie. Skuteczność terapeutyczna stosowanych metod leczenia jest bardzo zróżnicowana i wymaga każdorazowo indywidualizacji oraz zastosowania odrębnych strategii leczenia (chirurgia, farmakoterapia, fizjoterapia, psychoterapia), które pozwolą na poprawę ogólnego stanu zdrowia chorego, spowolnienie progresji choroby lub poprawę komfortu życia.

Niniejszy artykuł jest próbą usystematyzowania dostępnych metod diagnostyki i terapii nowotworów piersi ze szczególnym skupieniem się na kompleksowym podejściu do problemu klinicznego, jakim są nowotwory piersi. Ma to na celu lepsze zrozumienie roli wczesnej diagnostyki w przeciwdziałaniu rozwojowi nowotworów piersi oraz konieczności prowadzenia kompleksowych działań leczniczych (współdziałania metod leczenia z zakresu farmacji, fizjoterapii, psychologii) w terapii tego schorzenia.

## **Summary**

Breast cancers are now the most commonly diagnosed cancer amongst worldwide women, with the number of newly diagnosed cases 1 670 000 patients (in 2012). Among deaths due to cancer, breast cancer is the first cause of women death in less developed countries and the second (after lung cancer) in developed countries. In Poland continuous increase of breast cancer incidences is being observed. Breast cancers are mostly diagnosed in 50 - 69 years women, but recently the number of breast cancer rates in younger women is increasing.

In the last two decades, new prevention strategies allow the detection of the disease development in its early stages, significantly increasing the chance of patients longer life or full recovery. However, the treatment of breast cancer remains a long-term process which not gives a guarantee for the inhibition and recovery. The therapeutic efficacy of therapy methods is very diverse and always requires customization, and uses separate treatment strategies (surgery, pharmacotherapy, physiotherapy, psychotherapy), which will improve patient general health, slowing down the disease progression or improving the quality of life.

This article is an attempt to systematize the available diagnosis and treatment methods of breast cancer with a particular focus on a comprehensive approach to this clinical problem. The aim is to better understand the role of early diagnosis in prevention of breast cancer development and the need of a comprehensive approach (interaction of treatments methods in the field of pharmacy, physiotherapy, psychology) in the treatment of this disease.

## Wstęp

Nowotwory piersi, jest to grupa najczęściej diagnozowanych nowotworów, występujących u pacjentek w coraz to młodszym wieku. Według danych epidemiologicznych w 2012 roku stwierdzono ponad 1 670 000 nowych zachorowań oraz 522 000 zgonów wywołanych progresją choroby nowotworowej. Powoduje to, że w krajach rozwijających się nowotwór piersi zajmuje pierwsze miejsce, natomiast w krajach rozwiniętych drugie (po nowotworach płuc) wśród przyczyn zgonów kobiet z powodu chorób nowotworowych [1,2,3]. W Polsce w 2010 roku odnotowano prawie 16 000 nowych zachorowań i ponad 5 000 zgonów z powodu nowotworów piersi. Pokrywa się to z obserwowanym na całym świecie wyraźnym wzrostem zapadalności na ten typ nowotworów. Trend ten utrzymuje się nieprzerwanie od lat 90. Może być to wywołane zarówno zmianami w stylu życia kobiet, ale również, co równie istotne i często pomijane, wzrostem wykrywalności chorób nowotworowych (poprawa świadomości pacjentek).

Najczęściej nowotwory piersi wykrywane są u kobiet w wieku 50 - 69 lat. Rozwój profilaktyki i badań diagnostycznych pozwala na wykrywanie zachorowań we wczesnym stadium rozwoju choroby, zwiększając szanse na dłuższe życie lub wyzdrowienie [1,3]. Nadal niestety w wielu przypadkach diagnoza stawiana jest zbyt późno, gdy progresja zmian nowotworowych jest na tyle duża, że dostępne metody leczenia nie gwarantują pełnej remisji choroby i poprawy stanu zdrowia pacjentki, a ograniczają się do leczenia paliatywnego.

W większości przypadków bezpośrednie przyczyny rozwoju nowotworów piersi nie są dokładnie poznane. Istnieje jednak szereg czynników ryzyka związanych z wystąpieniem choroby. Do najważniejszych z nich należą:

- płeć – kobiety chorują znacznie częściej;
- wiek – największą liczbę zachorowań obserwuje się u kobiet w wieku ok. 50 - 70 r.ż.; wzrost liczby zachorowań następuje powyżej 35 r.ż.;
- nowotwór piersi w wywiadzie u pacjentki lub u najbliższych krewnych;
- czynniki genetyczne – głównie mutacje w obrębie genów BRCA1 i BRCA2;
- czynniki hormonalne – wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, bezdzietność, pierwszy poród po 30 r.ż. oraz długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
- styl życia i dieta – rozwojowi choroby sprzyjać może otyłość, nieodpowiednia dieta - z dużą zawartością tłuszczów zwierzęcych, alkohol, mała aktywność fizyczna czy stres;
- nieznacny wpływ może mieć narażenie na promieniowanie jonizujące lub rentgenowskie oraz występowanie łagodnych zmian chorobowych piersi

[4,5,6].

Za występowanie genetycznie uwarunkowanego nowotworu piersi (dotyczy to ok. 5-10% zachorowań na nowotwór piersi) odpowiedzialne są głównie mutacje w obrębie genów BRCA1 i BRCA2. U nosicielek mutacji genu BRCA1 ryzyko zachorowania na raka piersi jest ok. 60% większe, niż u kobiet, u których mutacji tej nie stwierdzono. W przypadku mutacji genu BRCA2 ryzyko to wynosi ok. 45%. W obu przypadkach wzrasta także ryzyko rozwoju raka jajnika [4,7].

Istnieje wiele kryteriów podziału nowotworów piersi. Podstawowym z nich jest podział na nowotwory łagodne i złośliwe. Nowotwory łagodne charakteryzuje zazwyczaj powolny wzrost, często odgraniczenie od zdrowej tkanki torebką, co ułatwia jego usunięcie, duże zróżnicowanie komórek oraz nie naciekanie węzłów chłonnych i brak przerzutów. Z kolei nowotwory złośliwe rozrastają się w szybkim tempie, ulegają angiogenezie (unaczynieniu), co przyspiesza ich wzrost, ułatwia naciekanie na sąsiednie narządy oraz przerzuty do narządów odległych. Wyróżnić można również nowotwory miejscowo złośliwe, które mogą naciekać tylko tkanki okoliczne oraz po usunięciu powodować wznowy choroby [9,10].

Nowotwory piersi dzielimy zasadniczo na dwa typy histologiczne – raki przedinwazyjne (*in situ*), a wśród nich raki przewodowe i zrazikowe, oraz raki inwazyjne (naciekające). Wśród nowotworów inwazyjnych wyróżniamy rak zrazikowy, rdzeniasty, śluzowy, cewkowy, NST - rak naciekający bez specjalnego typu (przewodowy). Najczęściej występującymi rodzajami są raki przewodowe i zrazikowe. Pozostałe typy nowotworów są diagnozowane znacznie rzadziej [5].

Podział nowotworów ze względu na stopień zaawansowania opiera się na klasyfikacji klinicznej:

- stopień „0” - nowotwory przedinwazyjne, wykryte w bardzo wczesnym stadium rozwoju;
- stopień I i II – stadium inwazyjne, bez przerzutów lub dające przerzuty do najbliższych węzłów chłonnych;
- stopień III – miejscowo zaawansowany, czyli dający przerzuty do okolicznych tkanek, ale bez przerzutów odległych;
- stopień IV – uogólniony rak piersi z przerzutami odległymi np. do kości, wątroby oraz stadium wznowy choroby [1].

Rokowania w nowotworach piersi opierają się na analizie szeregu czynników prognostycznych, do których należą m.in. wielkość i typ histologiczny guza, stan węzłów chłonnych pachowych, obecność przerzutów, stopień złośliwości nowotworu

i zaawansowania angiogenezy, stopień ekspresji receptorów hormonalnych HER2 czy ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR.

Najlepsze rokowania i szanse na całkowite wyleczenie i długie przeżycie występują przy stadium „0”. Obecność przerzutów, duży rozmiar guza czy zajęcie węzłów chłonnych pogarsza rokowania pacjentek [8].

Rozważając złożoność problemu nowotworów piersi należałoby na początku wspomnieć co jest podstawą do wysunięcia właściwej diagnozy. Wśród dostępnych metod diagnostycznych wyróżniamy tzw. diagnostykę podstawową oraz pogłębioną.

Diagnostyka podstawowa obejmuje badania przesiewowe (skrining). Jest to najlepsza metoda wczesnego wykrywania raka piersi, gdyż obejmuje zmiany o charakterze subklinicznym (przed wystąpieniem objawów). Wczesne wykrycie zmian pozwala na szybsze wdrożenie leczenia, a co za tym idzie daje lepsze rokowania. Badania przesiewowe obejmują: samobadanie, badania lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), mammografię [11].

**Tabela 1.** Schemat badań kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka

<b>Wiek kobiety</b>	<b>Samobadanie</b>	<b>Badanie lekarskie</b>	<b>Mammografia</b>
20-39 lat	Co miesiąc	Co 36 miesięcy	Nie
40-49 lat	Co miesiąc	Co 12 miesięcy	Nie*
50-69 lat	Co miesiąc	Co 12 miesięcy	Co 24 miesiące
Od 70 lat	Co miesiąc	Co 12 miesięcy	Nie**

\* W grupie kobiet pomiędzy 40. i 49. r.ż. należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych wykonywanych co 12–18 miesięcy uzależnić od przedyskutowania z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka.

\*\* W grupie kobiet powyżej 70. r.ż. decyzję o wykonaniu mammografii powinno się podejmować w zależności od indywidualnej sytuacji.

Każda kobieta, począwszy od 20 r.ż. powinna regularnie, raz w miesiącu badać piersi. U kobiet miesiączkujących najlepszym momentem wykonywania badania jest 2-3 dzień po miesiączce. Kobiety, które już nie miesiączkują powinny badać piersi zawsze w ten sam dzień miesiąca. Samobadanie piersi obejmuje oglądanie oraz badanie palpacyjne.

- etap oglądania obejmuje obserwację skóry piersi (zmiana koloru, ucieplenia, owrzodzenia, pofałdowania itp.), brodawek (wciągnięcie brodawki, wyciek, łuszczenie się czy pęknięcie), zmian symetrii piersi czy obecności widocznych guzków;
- etap badania palpacyjnego obejmuje delikatne uciskanie piersi ruchami okrężnymi w celu wykrycia ewentualnych zgrubień czy bolesności. Wykonuje się je w pozycji siedzącej oraz leżącej, uwzględniając również badanie węzłów chłonnych.
- Badanie lekarskie powinno być regularnie przeprowadzane np. podczas kontrolnych wizyt u lekarza ginekologa. Obejmuje ono badanie podmiotowe i przedmiotowe.
- badanie podmiotowe obejmuje dokładny wywiad lekarski i dotyczy m.in. obserwacji zmian w obrębie piersi lub ich bolesności, przebytych chorób piersi, ciąży, porodów, miesiączki, stosowanych leków, wywiadu rodzinnego;
- badanie przedmiotowe obejmuje m.in. badanie palpacyjne piersi oraz okolicznych węzłów chłonnych, ocenę innych narządów, pomiar masy ciała i wzrostu, ocenę stanu ogólnej wydolności wg WHO.

Mammografia jest badaniem obrazowym. Polega na prześwietleniu piersi promieniami rentgenowskimi. Wykonuje się ją w dwóch projekcjach: górno-dolnej oraz skośnej. Jest to podstawowa metoda diagnostyczna, zarówno przesiewowa, jak i pozwalająca zobrazować wykryte np. palpacyjnie zmiany. Czułość metody jest wysoka, sięga nawet 90%. Pozwala wykryć niewielkie guzki (nawet rzędu 5mm), zanim będą one wyczuwane palpacyjnie. Metoda ta nie jest odpowiednia do badania kobiet poniżej 40 r.ż., ze względu na dużą gęstość piersi kobiet w młodszym wieku [12,13].

Diagnostyka pogłębiona obejmuje badania po wykryciu istniejących zmian. W jej skład wchodzi: mammografia, ultrasonografia, rezonans magnetyczny (MR), badania mikroskopowe, badania dodatkowe [12,14,15,16,17].

Ultrasonografia jest badaniem obrazowym. Polega na przyłożeniu do piersi, posmarowanej specjalnym żelem, głowicy emitującej ultradźwięki. Najczęściej jest stosowana, jako uzupełnienie badania mammograficznego, podczas różnicowania zmian torbielowatych i litych oraz ich charakteru i rozległości. Jest też badaniem pozwalającym zobrazować zmiany w piersi u kobiet młodych, u których mammografia ma ograniczone zastosowanie. Jest stosowana również podczas wykonywania biopsji cienko i grubo igłowych.

Badaniem uzupełniającym w przypadku niejednoznacznych wyników mammografii i/lub badania ultrasonograficznego jest badanie rezonansu magnetycznego. Charakteryzuje się

dużą czułością i ma zastosowanie głównie w przypadku kobiet z potwierdzonym przerzutem do węzłów chłonnych. Ponadto metoda ta zalecana jest, jako metoda przesiewowa u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (np. posiadające mutacje BRCA1, BRCA2) [18,19].

W przypadku pozytywnych wyników z przesiewowych badań diagnostycznych każdorazowo pacjentka powinna być skierowana na badania mikroskopowe potwierdzające obecność komórek rakowych. Wynik tych badań jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia leczenia, a uzyskane wyniki opierają się na analizie materiału pobranego podczas biopsji cienko lub grubo igłowej. Aspiracyjna biopsja cienkoigłowa to nakłucie piersi cienką igłą pod kontrolą USG. Do pobrania materiału wykorzystuje się niewielkie podciśnienie uzyskane w strzykawce. Biopsja grubo igłowa przeprowadzana jest w znieczuleniu miejscowym. Do tkanki wprowadzana jest grubsza igła, pozwalająca na pobranie większej próbki tkanki i pozostawia niewielką bliznę. W przypadku niemożności pobrania materiału metodą biopsji, lub jej niejednoznacznego wyniku, konieczne jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego wycięcia guza i badania histopatologicznego [20].

W przypadku diagnostyki nowotworów piersi, jako uzupełnienie badań obrazowych i mikroskopowych stosuje się również:

- RTG klatki piersiowej;
- morfologię krwi obwodowej z rozmazem;
- badania biochemiczne;
- badanie ginekologiczne;
- badanie surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, Ca 27.29, CEA i inne) [20].

## **Kompleksowe metody leczenia nowotworów piersi**

Leczenie chorych na raka piersi ma charakter wielodyscyplinarny i obejmuje zarówno postępowanie miejscowe (leczenie operacyjne, napromienianie), jak i systemowe (chemio- i hormonoterapia). Są one stosowane zarówno, jako odrębne metody, jak i w różnych kombinacjach. W planowaniu leczenia ważne są różne czynniki: wiek chorego, stan hormonalny, ogólny stan zdrowia, rodzaj i rozmiary guza, lokalizacja i dynamika wzrostu guza, jego charakterystyka mikroskopowa i obecność lub nieobecność przerzutów odległych, choroby przebyte i współistniejące. W przypadku kolejnego nawrotu: długość czasu wolnego od choroby i dynamika wzrostu nowotworu oraz rodzaj uprzedniego leczenia raka piersi.

Leczenie systemowe to takie leczenie, któremu jest poddawany cały organizm chorego. Celem tego leczenia jest całkowite wyeliminowanie komórek nowotworowych z organizmu chorego, w tym również tak zwanych mikroprzerzutów.

## **Chemioterapia nowotworów piersi**

Chemioterapia jest najczęściej stosowaną metodą systemową, polegającą na podawaniu substancji cytostatycznych. Cytostatyki są najdłużej znaną grupą leków przeciwnowotworowych o różnym pochodzeniu i mechanizmach działania. Leki te, w dawkach terapeutycznych, blokują w różny sposób cykl komórkowy i uruchamiają genetycznie zaprogramowane mechanizmy śmierci komórkowej, czyli indukują apoptozę. Podstawą współczesnej chemioterapii jest kojarzenie kilku cytostatyków należących do różnych klas. Pojedynczy lek cytostatyczny może mieć za małą skuteczność, a rak może stać się szybko odporny na daną substancję. Podanie kilku leków zmniejsza ryzyko rozwoju oporności na leczenie i prowadzi do wzmocnionego działania cytostatycznego. Chemioterapia jest podawana w cyklach. Pojedyncza chemioterapia zabija tylko niewielki odsetek komórek nowotworowych, dlatego też potrzebne jest powtarzanie leczenia, aby zabić je wszystkie. Schemat chemioterapii powtarzany jest najczęściej jak to możliwe, aby zmniejszyć wzrost nowotworu, zapobiec powstawaniu oporności komórek nowotworowych i uzyskać jak najlepsze rezultaty. Chemioterapia uzupełniająca zalecana jest zwykle po leczeniu operacyjnym. Jeżeli istnieje potrzeba zastosowania leczenia hormonalnego lub radioterapii są one stosowane po chemioterapii.

Do leków stosowanych w chemioterapii raka piersi zaliczamy.:

- leki alkilujące (np. cyklofosfamid);
- antracykliny (np. doksorubicyna i epirubicyna);



- antymetabolity (np. metotreksat, trimetreksat, raltitreksed i inne) [21-25].

Pierwszą grupą chemioterapeutyków stosowanych w nowotworach piersi są leki alkilujące. Wspólną cechą tej klasy związków chemicznych jest zdolność przyłączania, często przez wymianę atomu wodoru, wysoce reaktywnych rodników alkilowych leków do licznych grup funkcyjnych o ujemnym ładunku, tzw. grup nukleofilowych, w cząsteczkach biologicznie czynnych substancji (DNA, RNA, enzymy i hormony o strukturze białkowej). Zjawisko to określane jest mianem alkilacji. Następstwem alkilacji jest wielostronne zakłócenie podstawowych procesów życiowych komórki. Głównym mechanizmem cytotoksycznego działania związków alkilujących i bezpośrednią przyczyną śmierci komórki jest uszkodzenie biologicznej aktywności DNA.

Związki alkilujące są lekami swoistymi dla cyklu, a nie dla fazy, działają więc na wszystkie fazy cyklu komórkowego. Ze względu na brak wybiórczości cytostatycznego działania na komórki szybko dzielące się, poza niszczeniem szybko proliferujących komórek nowotworowych, mogą ulegać również uszkodzeniu tkanki prawidłowe o żywej odnowie komórkowej, takie jak: tkanki układu krwiotwórczego szpiku, układu chłonnego, tkanki nabłonkowej, zwłaszcza nabłonek przewodu pokarmowego i komórki rozrodcze. Leki alkilujące są stosowane w formie monoterapii jak i terapii wielolekowej.

Działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania tej grupy leków są:

- pancytopenia i skaza krwotoczna, spowodowana małopłytkowością, mogą być następstwem uszkodzenia układu krwiotwórczego;
- zniszczenie układu chłonnego powodujące osłabienie sił odpornościowych organizmu;
- nadżerki, owrzodzenia przewodu pokarmowego, wypadanie włosów będące wynikiem uszkodzenia tkanek nabłonkowych;
- uszkodzenie komórek rozrodczych wywołuje zaburzenia spermatogenezy lub zaburzenia miesiączkowania.

W leczeniu raka piersi znalazł zastosowanie np.: cyklofosfamid [21].

Kolejną grupą chemioterapeutyków powszechnie stosowanych w leczeniu nowotworów piersi są antracykliny. Jest to grupa antybiotyków wytwarzanych przez różne szczepy *Streptomyces* lub otrzymywanych drogą syntezy chemicznej. Mają one budowę antracyklinową zbliżoną do tetracyklin. Mechanizm przeciwnowotworowego działania antracyklin jest wieloraki. Polega on na wiązaniu się z podwójną spiralą DNA, rozrywaniu i stabilizacji fragmentacji podwójnej spirali DNA poprzez zahamowanie aktywności

topoizomerazy II, a w następstwie zahamowaniu syntezy DNA i RNA. Tworzenie wolnych rodników przez tą klasę leków jest odpowiedzialne zarówno za przeciwnowotworowe działania antracyklin, jak i za ich działania kardiotoksyczne. Antracykliny ponadto reagują bezpośrednio z błoną komórkową, uszkadzając jej funkcję.

W leczeniu raka piersi znalazły zastosowanie takie antracykliny jak: dokсорubicyna i epirubicyna [21,22,23].

Ostatnią grupą chemioterapeutyków stosowanych w nowotworach piersi są strukturalne analogi naturalnych metabolitów lub koenzymów występujących w komórkowych układach biologicznych – antymetabolity. Wskutek zbliżonej do metabolitów budowy chemicznej hamują one konkurencyjnie reakcje enzymatyczne lub zostają wbudowane zamiast metabolitu w miejsce jednostki budulcowej, niezbędnej do prawidłowych procesów życiowych komórki. Leczenie nowotworów za pomocą antymetabolitów jest oparte na różnicy kinetyki rozrostu między tkanką nowotworową a prawidłową. Szybko rosnąca tkanka nowotworowa pochłania w jednostce czasu większą ilość antymetabolitu niż tkanka prawidłowa i dlatego zostaje w większym stopniu uszkodzona.

Do działań niepożądanych antymetabolitów należą: supresja szpiku (leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość), uszkodzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), wypadanie włosów oraz zapalenie błon śluzowych.

W leczeniu raka piersi zastosowanie znalazły: metotreksat, trimetreksat, raltitreksed, fluorouracyl, kapecitabina, gemcitabina [22,24,25].

## **Hormonoterapia nowotworów piersi**

Leczenie hormonalne jest metodą z wyboru rozważaną u wszystkich chorych na raka piersi w uogólnionej postaci. Wraz z wprowadzeniem chemioterapii, rola hormonalnego leczenia raka piersi została na wiele lat znacznie ograniczona. Ponieważ jednak wysokie oczekiwania wiązane z chemioterapią nie zostały zrealizowane, w ostatnich latach obserwuje się ponowne zainteresowanie leczeniem hormonalnym. Metoda ta, w odróżnieniu od chemioterapii, jest mniej toksyczna i daje mniej efektów niepożądanych (ubocznych) oraz umożliwia osiągnięcie długotrwałych remisji.

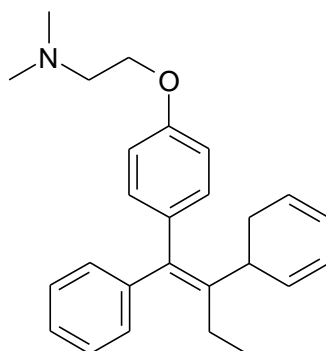
Hormonoterapia raka wpływa hamująco na wzrost nowotworów hormonozależnych. Polega przede wszystkim na zablokowaniu oddziaływania estrogenów na komórki guza. Największym przełomem jaki dokonał się w hormonoterapii raka piersi było wykrycie

w komórkach tego nowotworu obecności swoistych białek: receptorów estradiolu i receptorów progesteronu oraz wykazanie związku pomiędzy ich obecnością a odpowiedzią na leczenie hormonalne. Stworzyło to podstawy racjonalnego doboru chorych do hormonoterapii. Zauważono, że częstość występowania receptorów wzrasta z wiekiem chorych: występują one u ok. 70 proc. chorych w wieku pomenopauzalnym i u ok. 30 proc. w wieku przedmenopauzalnym. Niezależnie od tego stan receptorów może ulegać zmianie w trakcie trwania choroby. Powinno się przeprowadzać ocenę obecności receptorów steroidowych, ponieważ guzy zawierające receptor estrogenowy wykazują 40-70 proc. odpowiedzi na terapię hormonalną, a guzy ich nie zawierające tylko 10 proc. Obecność receptorów stanowi także czynnik rokowniczy, nowotwory o wysokim stężeniu receptorów steroidowych charakteryzują się lepszym rokowaniem. Podawanie hormonów w odpowiednim momencie pobudza, uniemożliwia lub osłabia podział komórek nowotworowych.

W terapii hormonalnej nowotworów piersi stosujemy:

- Antyestrogeny (np. Tamoksyfen, Toremifen);
- Inhibitory aromatazy (np. letrozol, anastrozol, eksemestan);
- Progestageny (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).

Największym przełomem, obok możliwości określania obecności receptorów steroidowych, jaki dokonał się w hormonoterapii raka piersi było zsyntetyzowanie preparatu antyestrogenowego – tamoksifenu (ryc. 1). W tkance piersiowej tamoksyfen rywalizuje z estrogenami endogennymi o receptory estrogeny, przez co hamuje transkrypcję genów odpowiedzialnych za estrogen. Hormonoterapia raka za pomocą tamoksifenu stosowana jest u chorych na raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych zarówno przed menopauzą, jak i po niej, w leczeniu zaawansowanego raka oraz w leczeniu uzupełniającym. Lek ten uważany jest obecnie za "złoty standard" leczenia raka piersi z dodatkowymi receptorami. Najczęściej zalecana jest dawka 20 mg dziennie.



**Rycina 1.** Tamoksifen – budowa chemiczna

Do częstych działań niepożądanych po stosowaniu tamoksyfenu zalicza się zaburzenia naczynioruchowe (uderzenia gorąca), zanik nabłonka pochwy, utratę włosów, nudności i wymioty. Objawy te mogą wystąpić u 25% pacjentek, jednak nie są na tyle poważne, aby było konieczne przerwanie terapii. U starszych kobiet po menopauzie, przyjmujących 20 mg leku na dobę przez 2 lata lub dłużej zwiększa się częstość występowania raka endometrium. Preparat ten zwiększa ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych. W rzadkich przypadkach może powodować powstawanie złożeń w siatkówce, spadek ostrości widzenia i zaćmę.

Tamoksifen poza zdolnością do zapobiegania nawrotom lub rozwojowi pierwotnego raka piersi, ma również inne korzystne efekty związane z częściowym działaniem estrogennym. Do efektów tych należą: spowalnianie rozwoju osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, obniżanie poziomu cholesterolu, LDL i lipoprotein w surowicy, co może zmniejszać ryzyko zawału mięśnia sercowego.

Toremifen, będący trifenyloetylenową pochodną tamoksyfenu o podobnym profilu farmakologicznym, jest stosowany w leczeniu raka piersi posiadającego receptory estrogenowe lub w przypadkach, gdy obecność receptora nie jest określona [27,28].

Kolejną bardzo istotną terapeutycznie grupą leków stosowanych w hormonoterapii nowotworów są inhibitory aromatazy. Leki z tej grupy hamują aktywność aromatazy, enzymu przekształcającego androgeny w estrogeny. Konwersja ta, będąca głównym źródłem estrogenów u kobiet po menopauzie, dokonuje się w tkance tłuszczowej, nadnerczach, wątrobie, mięśniach i komórkach samego guza. Istnieją trzy leki hamujące wytwarzanie estrogenów, które blokują enzym aromatazę:

- letrozol - podawany w dawce 2,5 mg doustnie raz na dobę, najczęstsze objawy niepożądane - uderzenia gorąca i przerzedzenie włosów;
- anastrozol - podawany w dawce 1 mg doustnie raz na dobę, dobrze tolerowany, rzadko wywołuje krwawienia z dróg rodnych, upławy, uderzenia gorąca, raka endometrium,

epizody niedokrwienne w naczyniach mózgowych, epizody zakrzepowo-zatorowe i zakrzepicę żył głębokich;

- eksemestan - podawany w dawce 25 mg raz na dobę, najsilniejszy, podawany doustnie, nieodwracalnie inaktywuje enzym, ogólnie dobrze tolerowany.

Inhibitory aromatazy są skuteczne tylko u kobiet po menopauzie. Wskazaniem do ich stosowania jest choroba zaawansowana, a także, u niektórych chorych, leczenie uzupełniające [22,23,27].

Przy braku skuteczności wcześniejszych metod terapii u chorych stosuje się progestageny. Są to leki stosowane w leczeniu kolejnego rzutu, po wyczerpaniu odpowiedzi na leczenie tamoksyfenem i/lub inhibitorami aromatazy. Najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy są:

- octan medroksyprogesteronu;
- octan megestrolu.

Hormonoterapia może być stosowana jako leczenie samodzielne, jednak u większości chorych są wskazania do zastosowania kilku metod leczenia uzupełniającego (chemioterapii, terapii celowanej, radioterapii). Kojarzenie kilku metod leczenia uzupełniającego jest szeroko stosowane, jednak nie wszystkie metody można stosować w tym samym czasie. Dotyczy to głównie chemioterapii i hormonoterapii. Najczęściej leczenie zaczyna się od chemioterapii, a po jej zakończeniu rozpoczynamy hormonoterapię i radioterapię oraz ewentualnie terapię celowaną (w zależności od wskazań) [22,23,29,30].

## **Radioterapia nowotworów piersi**

W radioterapii wykorzystuje się promieniowanie jonizujące – tworzące wolne rodniki w tkance, przez którą przechodzi. Skuteczność terapii opiera się na szkodliwym wpływie promieniowania na komórki i jądra komórkowe. Do walki z komórkami rakowymi obecnie rzadko wykorzystuje się promienie RTG, radu czy kobaltu, częściej zaś promieniowanie generowane przez tzw. przyspieszacze liniowe. Całkowitą dawkę promieniowania niszczącą komórki nowotworowe podaje się w wielu seansach (to tzw. dawki frakcjonowane), żeby jak najbardziej ochronić te zdrowe. Powstające toksyny radiacyjne mają za zadanie zniszczyć białka, z których składa się komórka. Niszczono są zarówno zdrowie jak i chore, ale zdrowe przed kolejną sesją terapeutyczną są w stanie się zregenerować. Cykliczne powtarzanie zabiegu całkowicie likwiduje komórki nowotworowe.

Za pomocą promieniowania niszczone są komórki nowotworowe. Następuje też

blokada ich dalszego wzrastania oraz dzielenia się. Naświetla się całą pierś oraz węzły chłonne, by dotrzeć do wszystkich zainfekowanych komórek, ale w jak najmniejszym stopniu niszczyć te zdrowe.

Radioterapię w zależności od umiejscowienia źródła promieniowania dzieli się na:

- teleradioterapia - źródło promieniowania jest umieszczone na zewnątrz ciała człowieka, w pewnej odległości od niego. Jest ona najczęściej używana do zwalczania raka;
- brachyterapia; źródło promieniowania jonizującego znajduje się wewnątrz ciała człowieka, w bezpośrednim sąsiedztwie guza [31,32].

Skuteczność obu metod jest praktycznie taka sama. Metody te różnią się także: dawką podawanego promieniowania, czasem terapii. Podczas teleterapii pacjentka musi przejść kilkanaście sesji naświetlań niewielką dawką promieniowania. Terapia trwa ok. 5 tygodni. Plusem może być to, że chora nie musi cały czas przebywać w szpitalu (oczywiście jeśli nie ma do tego innych wskazań), może przychodzić na sesje naświetlań z domu.

Brachyterapia wymaga zazwyczaj tylko 5-7 dniowej kuracji, ale za to pacjentka musi cały czas pozostawać w szpitalu. Ponieważ promieniowanie w tej metodzie jest skierowane bardziej precyzyjnie na komórki guza i istnieje mniejsze ryzyko napromieniowania tkanek otaczających niż podczas teleterapii, możliwe jest zastosowanie większych dawek promieniowania.

Radioterapia miejscowa jest bezpieczniejsza dla pacjentki, zmniejsza ryzyko zniszczenia sąsiednich narządów takich jak serce i płuca, a także minimalizuje ryzyko powikłań skórnych po naświetlaniach.

Efektywność radioterapii zwiększa odpowiednia dieta. Zbilansowane posiłki zapewniają energię do walki z chorobą. Radioterapia nie jest metodą pozbawioną działań niepożądanych. Wyróżnia się powikłania:

- wczesne (ostre) - pojawiające się w trakcie radioterapii i do trzech miesięcy po jej zakończeniu. Tego typu powikłania są odwracalne i trwają zwykle stosunkowo krótko. Najczęstsze objawy to zaczerwienienie skóry, złuszczenie naskórka, zaburzenia połykania, ból gardła przy przełykaniu, rzadziej chrypka, kaszel i duszność;

- późne (przewlekłe) - które pojawiają się w okresie kilku do kilkunastu miesięcy po radioterapii. Do najczęściej występujących objawów zaliczamy zwłóknienie tkanki podskórnej i przebarwienia skóry w obszarze napromienianym [31].

## Terapia chirurgiczna nowotworów piersi

Podstawowym sposobem leczenia raka piersi od wieków były zabiegi chirurgiczne polegające na wypalaniu chorobowo zmienionych tkanek lub na wycinaniu guza z otoczeniem ostrym narzędziem [33]. Dziś głównym zadaniem chirurga operującego chorych na raka piersi jest przeprowadzenie operacji doszczętnej tj. usunięcie całego guza wraz z odpowiednim zapasem zdrowej tkanki, lecz z zaoszczędzeniem miększu gruczołu i skóry w stopniu, w którym jest to możliwe i bezpieczne z punktu widzenia ryzyka wystąpienia nawrotu nowotworu [34] oraz wszelkich struktur, które pozwolą na szybsze i skuteczniejsze usprawnienie kończyny górnej i obręczy barkowej, a także zapobieganie obrzękom limfatycznym [33]. Lekarz musi także zapewnić odpowiedni efekt kosmetyczny leczenia [34], blizna powinna być jak najmniejsza, w miarę możliwości mieć przebieg poziomy lub lekko skośny, aby bez problemu można ją zakryć bielizną [35]. Powinien także pamiętać o spełnieniu warunków ułatwiających w późniejszym czasie chirurgiczne odtworzenie utraconej piersi [33,34,35]. Do leczenia chirurgicznego kwalifikowane są chore w I i II stopniu zaawansowania klinicznego [36].

Do podstawowych operacji współcześnie wykonywanych z powodu raka piersi należą:

- wycięcie guza/zmiany (wide local excision, segmental excision, quadrantectomy);
- mastektomia (mastectomy);
- wycięcie wartowniczego węzła chłonnego (sentinel node biopsy);
- wycięcie układu chłonnego dołu pachowego (axillary lymphadenectomy) [34].

Leczenie oszczędzające pierś (BCT – Breast Conserving Treatment) polega na wycięciu guza z odpowiednim marginesem tkanek niezmiennych chorobowo wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi pachy. Może być przeprowadzone w przypadku guza nie większego niż 3 cm w wymiarze mammograficznym, gdy wielkość piersi pozwala na bezpieczne wycięcie zmiany wraz z 1-2 cm zapasem tkanek zdrowych a spodziewany efekt kosmetyczny będzie zadowalający [4]. Im większa pierś tym większa możliwość wykonania tego typu zabiegu. Istotnymi kryteriami przy wyborze tego leczenia są także lokalizacja zmiany, jej rozległość, stan regionalnych węzłów chłonnych, wiek chorej oraz preferencje

odnośnie sposobu leczenia [34]. Przeciwwskazaniem do leczenia oszczędzającego są: rak wielośrodkowy, wznowa raka po uprzednim leczeniu oszczędzającym, uprzednio przebyte napromienianie piersi, ciąża i choroby układowe (kolagenozy) [36]. Można także przeprowadzić częściową mastektomię (partial mastectomy), która polega na usunięciu fragmentu gruczołu wraz z pokrywającym go fragmentem skóry, z pozostawieniem brodawki sutkowej [34]. Wszystkim pacjentkom zakwalifikowanym do operacji oszczędzającej pierś należy zaproponować wybór między takim leczeniem a mastektomią [34].

Mastektomia, czyli amputacja piersi, to operacja usunięcia całej piersi najczęściej z brodawką sutkową i otoczką. Wykonuje się ją w przypadku braku możliwości oszczędzenia gruczołu piersiowego. Wyróżnia się kilka rodzajów mastektomii. Jedną z odmian jest mastektomia radykalna (sposobem Halsteda), podczas której usuwa się cały gruczoł piersiowy wraz z dużą częścią pokrywającej go skóry, brodawką i otoczką oraz mięśniem piersiowym i węzłami chłonnymi dołu pachowego [37]. Obecnie stosowana jest tylko w rzadkich przypadkach naciekania nowotworu na mięsień piersiowy [34, 35]. Najczęściej stosowana u kobiet niekwalifikujących się do leczenia oszczędzającego jest zmodyfikowana radykalna mastektomia [34, 35, 36]. Polega ona na wycięciu całego gruczołu piersiowego wraz z większością pokrywającej go skóry, brodawką sutkową oraz układem chłonnym pachy [34]. Wyróżnia się kilka modyfikacji tego zabiegu jak amputacja metodą Maddena, Patey'a czy Auchincloss'a [36]. Odmianą radykalnej zmodyfikowanej mastektomii jest tzw. mastektomia podskórna (subcutaneous mastectomy). W trakcie tego typu zabiegu usuwa się cały gruczoł piersiowy wraz z brodawką sutkową, lecz bez pokrywającej go skóry. Podczas takiej operacji niezwykle istotne jest dokładne oddzielenie tkanki gruczołowej od tkanki podskórnej i skóry, aby zminimalizować ryzyko nawrotu choroby [34]. U niektórych pacjentek istnieje możliwość przeprowadzenia mastektomii z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka-brodawka (NSM-Nipple-Sparing-Mastectomy). W czasie tego typu mastektomii konieczne jest wykonanie śródoperacyjnego badania marginesu od strony brodawki w celu wykluczenia procesu nowotworowego. W przypadku, gdy pozytywny margines jest istotnie mniejszy można zachować jedynie otoczkę [38].

Jedną z technik operacji usunięcia gruczołu piersiowego jest amputacja prosta. Jest to taki sam rodzaj mastektomii jak zmodyfikowana mastektomia radykalna, jednak bez wycinania węzłów chłonnych pachy [34]. Stosuje się ją, jako zabieg paliatywny u chorych, u których w wyniku leczenia indukcyjnego nie uzyskano regresji [39], oraz u pacjentek niekwalifikujących się do operacji radykalnej z powodu krwawienia z guza [35, 39].



Wykonuje się ją także u kobiet, u których stosunek wielkości zmian do wielkości piersi nie pozwala na uzyskanie zadowalającego efektu kosmetycznego.

Wycięcie wartowniczego węzła chłonnego jest elementem operacji oszczędzającej piersi [34]. Można go przeprowadzić zarówno jednocześnie z wycięciem guza jak i w późniejszym czasie [34, 35]. Przed zabiegiem wstrzykuje się w pobliże brodawki w okolicy odpowiedniego kwadrantu piersi radioizotop oraz błękitny barwnik. Po otwarciu dołu pachowego chirurg poszukuje wybarwionych na niebiesko i/lub wykazującego radioaktywność węzłów chłonnych i pojedynczo je usuwa [34, 35]. W przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w wartowniczym węzle chłonnym usuwa się całą zawartość dołu pachowego [34].

Wycięcie układu chłonnego dołu pachowego polega na usunięciu z dołu pachowego zawartości tłuszczowo-węzłowej z pozostawieniem nerwu piersiowego przyśrodkowego i pęczka piersiowo-grzbietowego, co zmniejsza ryzyko wystąpienia trwałych zmian w ruchomości kończyny górnej i obręczy barkowej [33]. Po operacji występuje brak czucia w skórze w okolicy pachowej i wewnętrznej części ramienia, co jest spowodowane przecięciem nerwów skórnych. Wycięcie całego układu chłonnego dołu pachowego wykonuje się w przypadku potwierdzenia obecności komórek nowotworowych w pachowych węzłach chłonnych [34]. Wykonuje się je jako element mastektomii radykalnej lub jako odrębną operację [35].

Istnieje możliwość przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii, czyli usunięcia gruczołów piersiowych zanim rozpocznie się w nich proces nowotworzenia. Operację tego typu przeprowadza się u kobiet będących w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu piersi, a szczególnie nosicielek mutacji genów BRCA 1 i BRCA2. Jednak zabieg ten nie daje 100% pewności, że kobieta w przyszłości nie zachoruje. Dlatego u tych pacjentek, jako lepszą alternatywę zaleca się szczególny nadzór kliniczny i częste badanie piersi [40].

## **Fizjoterapia i postępowanie przeciw obrzękowe w terapii nowotworów piersi**

W trakcie leczenia raka piersi mogą pojawić się zaburzenia czynności wielu układów i narządów ciała [41], m.in. zmiany postawy (obniżenie lub podniesienie barku, skrzywienie kręgosłupa, odstająca łopatka), ograniczenie ruchomości w stawach obręczy barkowej, obrzęk limfatyczny, zmniejszenie siły mięśniowej po stronie operowanej [42,43] i inne. Dlatego niezwykle ważnym elementem w procesie leczenia chorych na raka piersi jest jak najszybciej wprowadzona rehabilitacja. Zabiegi powinny być dostosowane indywidualnie dla każdej pacjentki tak, aby łagodziły a najlepiej likwidowały skutki leczenia [42] i choroby, zwiększały skuteczność leczenia i zapobiegały powstawaniu innych zaburzeń [44].

Cały proces powinien odbywać się na każdym etapie leczenia onkologicznego [41]. Jeszcze przed operacją pacjentki powinny być nauczone odpowiednich ćwiczeń usprawniających, właściwego układania kończyny od strony operowanej oraz zasad profilaktyki przeciwobrzękowej [43]. Po operacji zabiegi fizjoterapeutyczne można rozpocząć już w pierwszej dobie w pozycji leżącej na łóżku pacjentki, a w drugiej-trzeciej dobie wprowadza się ćwiczenia grupowe z użyciem lasek ułatwiających ruch [42]. W okresie okołoperacyjnym usprawnianie odbywa się pod kontrolą ciśnienia tętniczego krwi, saturacji oraz tętna [41] i ma ono na celu zapobieganie powikłaniom leczenia takim jak zaburzenia czynności układu oddechowego czy zakrzepicy żyłnej [44]. Fizjoterapia klatki piersiowej poprawiająca stan układu oddechowego obejmuje ćwiczenia oddechowe [41,42,44], oklepywanie klatki piersiowej, ćwiczenia skutecznego kaszlu, inhalacje, pozycje ułożeniowe i w zależności od stanu pacjentki pozycje drenażowe [44]. Profilaktyka przeciwzakrzepowa polega na wykonywaniu ćwiczeń kończyn dolnych [41,44], stosowaniu pończoch elastycznych, przerywanej kompresji pneumatycznej oraz jak najszybszym uruchamianiu chorych [44]. Jak najszybciej należy także wprowadzić metody zapobiegające innym powikłaniom po leczeniu nowotworu piersi [44], do których należą ćwiczenia kończyn górnych, ćwiczenia izometryczne tułowia [41], ruch palców i nadgarstka po stronie operowanej. Ważne jest także odpowiednie ułożenie kończyny strony operowanej na specjalnym klinie pod kątem  $45^{\circ}$  do podłoża [42]. Stosować można wszystkie rodzaje ćwiczeń dostosowując je do stanu i możliwości pacjentki kierując się zasadą częstego powtarzania mniej intensywnych serii. Najczęściej zaleca się 10-15 minutowe serie powtarzane 4-5 razy dziennie [44].

Także w czasie leczenia pacjentek innymi metodami niż chirurgiczne należy kontynuować lub wdrażać zabiegi fizjoterapeutyczne. W zależności od stosowanej metody wprowadza to szereg ograniczeń, lecz odpowiednio dobrane do możliwości i stanu chorej zabiegi przynoszą wymierne korzyści w całym procesie leczenia i zmniejszają jego skutki uboczne.

W trakcie radioterapii chora powinna wykonywać trening fizyczny o umiarkowanym stopniu intensywności [41], w szczególności zaleca się ćwiczenia czynne i łagodne rozciąganie [44]. Należy unikać zabiegów ciepłych, w trakcie masażu omijać obszar napromieniany, nie stosować intensywnych ćwiczeń rozciągających oraz zabiegów terapii manualnej [44]. Rehabilitacja u pacjentek poddanych radioterapii powinna zapobiegać osłabieniu fizycznemu, zmniejszać zmęczenie i poprawiać jakość życia [1]. Podobnie u pacjentek poddanych chemioterapii nie należy rezygnować z prowadzenia rehabilitacji. Bardzo często zdarza się, że 1-3 dni po podaniu cytostatyków stan chorej wymaga przerwy w wykonywaniu ćwiczeń, jednak poza tymi okresami można u niej zastosować ćwiczenia fizyczne o charakterze aerobowym i oporowym, terapię manualną i przeciwobrzękową a po wygojeniu ran pooperacyjnych – terapię blizn. Podobne zabiegi można stosować u pacjentek w trakcie hormonoterapii [41].

Po zakończeniu leczenia onkologicznego zaleca się kontynuację ćwiczeń. Ma to na celu niedopuszczenie do powstania wad postawy [41], zapobieganie obrzęku chłonnego [44]

i przywrócenie oraz utrzymanie sprawności fizycznej pozwalającej na całkowity powrót do normalnego życia. Bardzo ważna przy tym jest systematyczność i odpowiedni, indywidualny dobór ćwiczeń angażujących duże grupy mięśni [44].

Coraz więcej kobiet po mastektomii decyduje się na zabieg odtworzenia piersi [41]. Bardzo istotne jest odpowiednie przygotowanie tych pacjentek do zabiegu przez stosowanie ćwiczeń ruchowych i wybranych technik masażu leczniczego, a u niektórych fizykoterapię zmiękczającą bliznę, co zapewnia odpowiednią ruchomość barku oraz elastyczność i ruchomość blizny [44]. Po zabiegu rekonstrukcji rehabilitacja powinna być dobrana indywidualnie w zależności od rodzaju przeprowadzonej rekonstrukcji. Należy przy tym pamiętać o uwzględnieniu ogólnych zasad rehabilitacji w leczeniu nowotworu piersi, szczególnie dotyczących zapobiegania i redukcji obrzęku chłonnego [44].

U wszystkich pacjentek, u których dokonano usunięcia węzłów chłonnych pachowych

może dojść do wtórnego obrzęku chłonnego kończyny górnej [42]. Jest on najpoważniejszym następstwem leczenia nowotworu piersi i dotyczy 30-40% chorych [44]. W wyniku uszkodzenia układu chłonnego dochodzi do zaburzeń krążenia chłonki i gromadzenia się jej w przestrzeni śródmiąższowej w kończynie górnej od strony operowanej [46]. W konsekwencji prowadzi to do znacznego zwiększenia rozmiarów kończyny, co skutkuje upośledzeniem jej ruchomości, zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami odporności w jej obrębie zwiększającymi skłonność do zapaleń, zwiększoną podatnością na zakażenia i utrudnionym gojeniem ran [44,46]. Do obrzęku limfatycznego może dojść nawet kilka miesięcy lub lat po operacji amputacji gruczołu piersiowego [45]. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia wzrasta u kobiet poddanych radioterapii, osób otyłych, starszych i zaburzeniami krążenia [4]. Ze względu na brak możliwości leczenia przyczynowego podstawowym sposobem zminimalizowania ryzyka wystąpienia tego schorzenia jest profilaktyka przeciwobrzękowa [46].

Aby uniknąć obrzęku należy:

- dbać o skórę (stosować odpowiednie kremy nawilżające);
- aktywnie używać ręki po operowanej stronie do codziennych czynności [45];
- podczas odpoczynku okładać kończynę na specjalnym klinie;
- unikać długotrwałego biernego wysiłku, np. prasowania;
- unikać szarpnięć, np. smyczą psa lub w środkach lokomocji;
- nie nosić ciężkich przedmiotów;
- nie przegrzewać (np. nie stosować maści rozgrzewających, nie korzystać z sauny), unikać urazów, ukąszeń owadów, opalania;
- nie uciskać (np. zegarkiem, aparatem do mierzenia ciśnienia, nie spać na operowanym boku);
- utrzymywać prawidłową masę ciała;
- być aktywnym fizycznie (wskazane pływanie, nordic walking);
- wykonywać automasaż wspomagający przepływ limfy [42].

Automasaż kończyny górnej po operowanej stronie należy wykonywać codziennie stosując określone techniki masażu w określonej kolejności. Całość powinna trwać ok. 10 min. Zabieg nie powinien być bolesny ani powodować zaczerwienienia skóry.

W przypadku wystąpienia wtórnego obrzęku chłonnego nie ma skutecznych metod farmakologicznych leczenia [44,46], natomiast leczenie chirurgiczne w postaci lipoaspiracji

lub zabiegów drenujących [46] jest bardzo trudne i prowadzone w wysoce specjalistycznych ośrodkach [44]. U takich chorych stosuje się kompleksową terapię obrzęków, której podstawowymi narzędziami są odpowiednio dobrane ćwiczenia fizyczne i wybrane formy masażu i drenażu chłonnego [42] takie jak: rytmiczny masaż pneumatyczny, symulacja komputerowa systemem complex, masaż aparatem aquavibron, drenaż chłonny manualny [42, 44]. Dodatkowo u takich pacjentów powinno się wdrożyć kompresoterapię, czyli wywieranie na kończynę ucisku zmniejszającego się dośrodkowo przez stosowanie elastycznych rękawów z odpowiednio dobraną kompresją [42] i bandażowanie [44]. Metody te to najbardziej skuteczny sposób leczenia obrzęku limfatycznego [44].

Również chorzy na zaawansowanego raka piersi w terminalnym okresie choroby powinni być objęci rehabilitacją. W ich przypadku należy się starać, przez stosowane ćwiczenia i zabiegów, złagodzić objawy choroby takie jak ból, duszność czy obrzęki chłonne i wpłynąć na poprawę jakości ich życia [44].

### **Psychoterapia pacjentek po mastektomii całkowitej**

Rehabilitacja kobiet chorujących na nowotwór piersi nie powinna kończyć się na dbaniu o sprawność fizyczną pacjentek. W całym procesie leczenia bardzo dużą rolę odgrywa kondycja psychiczna chorych, ich samopoczucie oraz nastawienie do choroby i procesu leczenia. Już sama diagnoza jest dla nich dużym obciążeniem psychicznym, a kiedy okazuje się, że niezbędna jest mastektomia całkowita znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia negatywnych konsekwencji psychicznych leczenia [47]. Kobiety po całkowitym usunięciu gruczołu piersiowego odczuwają lęk, poczucie winy [48], poczucie utraty kontroli nad własnym ciałem, spadek samooceny [47], a także obawę utraty kobiecości [49]. Większość z nich nie radzi sobie z emocjami towarzyszącymi amputacji piersi, dlatego niezbędna jest pomoc ze strony psychologów, pracowników socjalnych i terapeutów zajęciowych [50]. Niezwykle ważne jest także wsparcie ze strony rodziny i przyjaciół, których należy zaangażować w opiekę nad pacjentką już od pierwszych dni po operacji. Duży pozytywny wpływ na kondycję psychiczną chorych ma także wsparcie personelu medycznego, szczególnie pielęgniarek, i przekazywanie przez nich pacjentce informacji na temat stanu jej zdrowia i przebiegu procesu leczenia [51]. Wszystko to skutkuje zmniejszeniem lęku oraz wzmocnieniem nadziei na powrót do zdrowia i motywacji do leczenia [47].

Istotną funkcję w procesie rehabilitacji psychicznej kobiet po mastektomii mają liczne kluby „Amazonki” zrzeszone w Federacji Polskich Klubów Kobiet po Mastektomii [52].

Pacjentki mogą tam znaleźć nie tylko wsparcie psychiczne kobiet, które same przeżyły amputację piersi, ale także wiele istotnych informacji takich jak lista szpitali onkologicznych i lekarzy specjalistów, porady ekspertów, praktyczne wskazówki jak radzić sobie z różnymi dolegliwościami i inne. Kluby te organizują grupy wsparcia, szkolenia dla chorych i ich opiekunów, kampanie społeczne mające na celu m.in. propagowanie wśród kobiet pozytywnych zachowań zmniejszających ryzyko zachorowania na nowotwór piersi i badań oraz pokazywanie, że rak odpowiednio wcześnie wykryty jest w pełni uleczalny. Członkinie tych klubów biorą udział także w innych przedsięwzięciach niezwiązanych bezpośrednio z chorobą, co pozwala im czasem, choć na chwilę zapomnieć o nowotworze.

### **Operacje odtwórcze piersi, plastyka piersi, protezy piersi**

Pomimo ciągłego rozwoju metod leczenia nowotworów piersi wciąż największe szanse na wyleczenie dają metody chirurgiczne, a najczęściej wykonywanym zabiegiem u chorych jest amputacja gruczołu piersiowego metodą Pateya [53]. Wiąże się to z dużym obciążeniem psychicznym dla chorej i pociąga za sobą fakt, że coraz więcej pacjentek po mastektomii decyduje się na zabieg odtwórczy piersi. Są to przeważnie kobiety młodsze, z wyższym wykształceniem, aktywne zawodowo, mające partnera seksualnego [54, 55]. Zabieg ma na celu przywrócenie budowy typowej dla kobiecej klatki piersiowej, a jego najważniejszym celem jest odtworzenie objętości piersi [53]. Istnieje możliwość wykonania rekonstrukcji natychmiastowej, czyli bezpośrednio w trakcie zabiegu usunięcia gruczołu piersiowego lub odroczonej, jako osobny zabieg kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Uważa się, iż rekonstrukcja natychmiastowa, pomimo znacznego zmniejszenia stresu związanego z utratą piersi, powinna być zarezerwowana dla ściśle określonej grupy pacjentek we wczesnym etapie rozwoju choroby, u których przeprowadzono bardzo wnikliwą diagnostykę przedoperacyjną [55]. Nie zaleca się stosowania jej u kobiet, które po operacji mają być poddane leczeniu uzupełniającemu (radioterapii, chemioterapii), ponieważ może ono wpłynąć niekorzystnie na ostateczny efekt kosmetyczny i wydłużyć cały proces leczenia [56]. U większości pacjentek wskazane jest wykonanie operacji odtwórczej w kilka miesięcy po zakończeniu leczenia i wykluczeniu czynnego procesu nowotworzenia.

Wybór techniki zabiegu odtwórczego zależy od stanu onkologicznego pacjentki oraz wielkości i kształtu zdrowej piersi. Rekonstrukcja implantami polega na wszczepieniu w miejsce amputowanej piersi sztucznych protez, można zastosować implanty silikonowe lub wypełnione roztworem soli fizjologicznej [54]. Częstą techniką stosowaną po mastektomii jest rozprężanie tkanek [55, 56], polega ono na wszczepieniu pod mięsień piersiowy większy

tzw. ekspandera – specjalnego pojemnika silikonowego, który w następnym etapie stopniowo napelnia się roztworem soli fizjologicznej powodując rozciąganie tkanek. Po uzyskaniu odpowiedniej objętości ekspander wymienia się na odpowiedni implant [54,55,56]. Można także zastosować tzw. ekspander Beckera będący połączeniem protezy silikonowej i pojemnika uzupełnianego fizjologicznym roztworem soli, nie wymaga on wymiany po zakończeniu rozprężania [54,55]. Rekonstrukcja implantami daje dobre efekty i nie pozostawia dodatkowych blizn jednak pierś nie jest w pełni naturalna a w późniejszym czasie implant może ulec uszkodzeniu, deformacji i może wymagać wymiany [54].

Rekonstrukcja z wykorzystaniem tkanek własnych polega na wykorzystaniu do odbudowy piersi obszernych płatów tkankowych pobranych z innych części ciała pacjentki. Są to tzw. „wyspy” zbudowane najczęściej z mięśni, tkanki podskórnej i skóry [54,55,56]. Najczęściej wykorzystywane są płaty zawierające mięsień najszerzy grzbietu, mięsień prosty brzucha lub mięsień pośladkowy. Bardzo ważne po tego typu rekonstrukcji jest stosowanie odpowiednio dobranych ćwiczeń zabezpieczających przeniesione mięśnie przed atrofią. Często pod przeszczepiane tkanki, w celu uzupełnienia niedoborów objętości, wszczepia się dodatkowo implant silikonowy [54,55]. Zastosowanie tej metody daje bardzo dobre efekty kosmetyczne, a pierś jest naturalna w dotyku. Także odległe efekty estetyczne są coraz korzystniejsze, blizny stają się coraz mniej widoczne, kształt i rozmiar piersi jest bardziej naturalny niż w przypadku zastosowania samych protez, a rekonstruowana chora pierś ulega przemianom zbliżonym do zdrowej [56]. Metoda ta jest jednak bardziej pracochłonna i stwarza ryzyko powstania martwicy, krwaka i innych powikłań oraz pozostawia dodatkowe blizny w miejscach, z których został pobrany materiał tkankowy [55,56].

Nową możliwością w zabiegach rekonstrukcji piersi jest użycie AlloDerm, będących bezkomórkową, kriopreparowaną macierzą skórno-tkankową, niewywołującą reakcji antygenowej. Ten sposób odbudowy piersi daje bardzo dobre efekty przy zmniejszonych działaniach niepożądanych [54].

Dodatkowo podczas osobnego zabiegu można także odtworzyć kompleks otoczka-brodawka. W tym celu wykorzystuje się płaty, przeszczepy lub tatuaż. Jeżeli jest taka potrzeba należy także wykonać plastykę pomniejszającą lub zmieniającą kształt zdrowej piersi [55,56].

W przypadku zakwalifikowania pacjentki do operacji oszczędzającej pierś bardzo dobre rezultaty otrzymuje się stosując techniki onkoplastyczne. Wycięcie guza

z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek często skutkuje znacznym zniekształceniem sutka, a ograniczenie zasięgu resekcji zwiększa ryzyko wznowy miejscowej nowotworu. Jednak połączenie technik chirurgii onkologicznej z technikami chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej pozwala na uzyskanie dobrych efektów kosmetycznych przy optymalnych marginesach wycięcia. Zabiegi takie polegają na wycięciu tkanek gruczołu piersiowego od tkanki podskórnej do powięzi a następnie na przesunięciu uszypułowanych płatów z pozostałych części mięszu. Zastosowanie technik onkoplastycznych daje możliwość wykonania resekcji mięszu o wadze powyżej 200 g, nawet do 50% objętości gruczołu, z bardzo dobrym efektem estetycznym [56].

Liczba kobiet decydujących się na rekonstrukcję piersi ciągle rośnie [54]. Postęp technik zabiegów odtwórczych oraz ich wpływ na poprawę jakości życia chorych [53] spowodował, że zabiegi te stają się stałym elementem kompleksowego leczenia raka piersi.

Dobłą alternatywą dla kobiet po chirurgicznym leczeniu nowotworu piersi, które jeszcze nie mogą lub nie chcą poddać się operacji odtwórczej są protezy zewnętrzne. Bezpośrednio po mastektomii należy zastosować lekką protezę pooperacyjną mającą za zadanie zamaskowanie ubytku. Po wygojeniu ran pacjentka powinna zaopatrzyć się w odpowiednią protezę piersi. Protezę należy dobierać indywidualnie dla każdej kobiety dopasowując do zdrowej piersi pod względem ciężaru, wielkości, kształtu, konsystencji czy barwy [57,58]. Obecnie producenci oferują szeroki wachlarz protez piersi wykonanych z różnych materiałów i z różnymi wypełnieniami, w różnych kształtach, pełnych i częściowych, będących wkładkami do specjalnych biustonoszy i samoprzylepnych, protez do pływania i innych. Daje to możliwość indywidualnego doboru protezy nie tylko do wyglądu kobiety, ale także do jej stylu życia. Zastosowanie odpowiedniej protezy ma nie tylko dać pacjentce komfort psychiczny, ale także ma bardzo duże znaczenie w procesie rehabilitacji chorej. Brak lub źle dobrana proteza może prowadzić do nieprawidłowej postawy (przygarbienia, odstawania łopatki, uniesienia lub obniżenia barku strony operowanej) [57]. Prawidłowe dobranie protezy zewnętrznej oraz odpowiedniej bielizny ma także znaczenie w profilaktyce przeciwbrzękowej.

Niezależnie od tego czy kobieta po mastektomii zdecyduje się na operację rekonstrukcji gruczołu piersiowego czy na noszenie protezy efekt kosmetyczny powinien być na tyle dobry, żeby nie odczuwała ona dyskomfortu, a inni nie zauważali różnicy pomiędzy piersią zdrową a zrekonstruowaną lub protezą.



## Podsumowanie

W ostatnich latach strategie leczenia nowotworów piersi wyraźnie ewoluowały skupiając się głównie na wczesnej diagnostyce i poprawie samoświadomości pacjentów.

Niezmiennie jednak leczenie nowotworów piersi pozostaje procesem bardzo trudnym, w wielu przypadkach niedającym gwarancji na zahamowanie rozwoju choroby i remisję. Mimo istotnego wzrostu wykrywalności nowotworów w ich wczesnych stadiach wielokrotnie rozległość zmian chorobowych jest na tyle zaawansowana, że terapia i leczenie opiera się głównie na przedłużeniu przeżycia pacjentów. Intensywny rozwój farmakoterapii w ostatnim dwudziestoleciu pozwolił na znaczącą poprawę stanu klinicznego wielu chorych, u których metody chirurgiczne nie dają istotnych szans na poprawę (brak możliwości usunięcia guza), jednak niezmiennie skuteczność terapeutyczna wielu preparatów nadal jest zróżnicowana i wymaga każdorazowo indywidualnego podejścia do pacjenta. Niezależnie od stosowanej farmakoterapii u wszystkich chorych powinny być wdrożone dodatkowe, odmienne metody leczenia z zakresu fizjoterapii i psychoterapii, które pozwolą zarówno na poprawę ogólnego stanu zdrowia chorego w wymiarze fizycznym jak i poprawią kondycję psychiczną chorych, ich samopoczucie oraz nastawienie do choroby i procesu leczenia, co znacząco może przyczynić się do efektywności klasycznych metod leczenia.

Niezależnie od tego czy kobieta po mastektomii zdecyduje się na operację rekonstrukcji gruczołu piersiowego czy na noszenie protezy, dostępność tych metod leczenia powinna być zagwarantowana każdorazowo i niezależna od kosztów ekonomicznych tego leczenia.

Dopiero pełna świadomość zagrożeń związanych z rozwojem nowotworów piersi, oraz dostępnych metod diagnostycznych i środków leczniczych stosowanych w zwalczaniu tej choroby pozwala na ukazanie nadrzędnej roli współpracy współczesnej medycyny, farmacji, fizjoterapii oraz psychoterapii w kompleksowym i skutecznym leczeniu tej choroby.

## Piśmiennictwo

1. Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, i wsp. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja, Warszawa, 2014
2. WHO: GLOBOCAN project 2012: <http://globocan.iarc.fr/>
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, ISSN 0867-8251, 2011; 5-102. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
4. Kordek R. Onkologia - podręcznik dla studentów i lekarzy, Gdańsk, 2007; 3, 202-231
5. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Warszawa 2013 <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
6. Jaak Ph. Janssens, Magda Vandeloo „Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia”, Nowotwory, Journal of Oncology 2009; 59, 3: 159-167
7. National Cancer Institute „BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing, <http://www.cancer.gov/>:
8. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, wydanie II, : VM Media Sp z o.o, Gdańsk 2014; 8-200
9. Krajowy Rejestr Nowotworów: [onkologia.org.pl](http://onkologia.org.pl)
10. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach <http://www.io.gliwice.pl/dla-pacjenta/podzial-nowotworow;>
11. Krzakowski M, Herman K, Jassem J. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I, Via Medica, 2007; 15-435
12. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Rak piersi – znaczenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, Przegląd Menopauzalny 2012; 4: 343-347
13. Ganott MA, Sumkin JH, King JL i wsp. Screening mammography: Do women prefer a higher recall rate given the possibility of earlier detection of cancer? Radiology 2006; 238: 793-800
14. Del Giudice E, Tannenbaum D, Goodwin PJ. Breast self-examination: resistance to change. Can Fam Physician 2005;51: 698-699
15. Habbema JD, Van Oortmarssen GJ, van Putten DJ i wsp. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance

- Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 317–320
16. Miller AB, To T, Baines CJ i wsp. Canadian national breast screening study: 1. Breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40s. *Ann Intern Med* 2002;137: 305–312
  17. Miller AB, To T, Baines CJ i wsp. Canadian national breast screening study: 2. 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1490–1499
  18. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *CMAJ* November 22, 2011; 183: 17
  19. Humphrey LL, Helfland M, Chan BKS i wsp. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137: 347–360
  20. Sheppard AJ, Chiarel AM, Marrett LD i wsp. Detection of later stage breast cancer in First Nations women in Ontario, Canada. *Can J Public Health* 2010; 101: 101–105
  21. Rang HP, Dale MM, Ritter JM i wsp. *Farmakologia*. Elsevier Urban&Partner , Wrocław 2014; 697-712
  22. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Farmakologia Goodmana & Gilmana*. Czelej, Lublin 2007; 1411-1500
  23. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia Podstawy farmakoterapii*. PZWL, Warszawa 2014; 400-444
  24. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *NEJM* 1998; 974-984
  25. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Current status of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: progress and controversy. *CA Cancer J. Clin.* 1995; 45: 199-226
  26. Goldhirsch A, Valagussa P. Old and new trends in the adjuvant treatment of early breast cancer. *Ann. Oncol.* 1991; 2: 320-322
  27. Beex L. Receptory steroidowe i inne markery tkankowe. W: J. Jassem (red.): *Rak sutka*. Wydawnictwo Springer PWN, Warszawa 1998;98-117.
  28. Jordan VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer, *Br J Pharmacol.* 2006;147, 1: 269-276
  29. Pritchard KI. Current status of adjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 23-33
  30. Manson JE, Hsia J, Johnson KC i wsp. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–534
  31. Brużewicz S, Wronkowski Z. *Chemioterapia i radioterapia*, PZWL, Warszawa 2007

32. Giordano SH, Kuo Y-F, Freeman JL i wsp. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419–424
33. Kruszewski WJ. Zasady postępowania chirurgicznego w raku piersi spełniające wymogi leczenia onkologicznego oraz umożliwiające sprawne przeprowadzenie operacji odtwórczej w przypadku amputacji gruczołu piersiowego. *Współczesna onkologia* 2002: 144-148
34. Ryś J, Wysocki WM, Chmielnik E i wsp. Rodzaje operacji wykonywanych u chorych na raka piersi i zasady zabezpieczania materiału tkankowego do badania histologicznego. *Pol. J Pathol.* 2009; 3, 1: 20-25
35. Informator dla chorych - Centrum Onkologii Kraków. Diagnostyka i leczenie raka piersi. 2011: 13-15
36. Pienkowski T, Jaśkiewicz J, Wronkowski Z i wsp. Leczenie raka piersi. *Służba Zdrowia* 2000; 3: 24-26
37. Skokowski J, Jankau J, Renkielska A, Jaśkiewicz J.: 5000 lat krzywej uczenia się chirurgii raka piersi. *Forum medycyny rodzinnej* 2011; 5, 2: 123-129
38. Połom K, Murawa D, Wasiewicz J, Połom W, Murawa P.: Rekonstrukcja gruczołu piersiowego u chorych leczonych z powodu raka piersi. *Przegląd piśmiennictwa. Współczesna Onkologia* 2009; 13; 6: 304-308
39. Tarkowski R. Miejscowo zaawansowany rak piersi. W: *Rak Piersi*, J. Kornafel (red.) Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011: 51-60
40. Zabucka M, Leśniewska M, Knapp P, Wołczyński S.: Czy można wpływać na ryzyko wystąpienia raka piersi? *Przegląd Menopauzalny* 2005; 6: 70-75
41. Hojan K. Rehabilitacja dla kobiet z rakiem piersi. *Rehabilitacja w praktyce* 2013; 5: 18-22
42. Tchórzewska-Korba H. Fizjoterapia w ginekologii i położnictwie. Miejsce fizjoterapii we współczesnej ginekologii. *Fizjoterapia w leczeniu chorych na raka piersi.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2012: 160-172
43. Tchórzewska H.: Rehabilitacja psychofizyczna jako integralna część leczenia raka piersi. *Terapia* 1999; 3: 35
44. Woźniewski M. Rehabilitacja chorych na raka piersi. W: *Rak Piersi*, J. Kornafel (red.) Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011: 159-176
45. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, i wsp. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-year USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 498-502

46. Bieda J, Bączyk M, Łuczak J. Obrzęk limfatyczny – wartość diagnostyczna i prognostyczna limfoscyntygrafii dynamicznej kończyn górnych u pacjentek po mastektomii. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2, 2: 81-85
47. Bąk-Sosnowska M, Oleszko K, Skrzypulec-Plinta V. Adaptacja psychologiczna dojrzałych kobiet w pierwszych dobach po zabiegu mastektomii. *Przegląd Menopauzalny* 2013; 2: 120-124
48. Tchórzewska-Korba H. Fizjoterapia w ginekologii i położnictwie. Miejsce fizjoterapii we współczesnej ginekologii. *Fizjoterapia w leczeniu chorych na raka piersi*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2012: 160-172
49. Szadowska-Szlachetka Z, Stanisławek A, Charzyńska-Gula M i wsp. Różnice w jakości życia kobiet przed rekonstrukcją i po rekonstrukcji piersi mierzone skalą EORTC QLQ-C 30 i EORTC QLQ-BR 23. *Przegląd Menopauzalny* 2013; 3: 254-259
50. Hojan K. Rehabilitacja dla kobiet z rakiem piersi. *Rehabilitacja w praktyce* 2013; 5: 18-22
51. Kosmała J. Duchowe wsparcie. *Charaktery* 2009; 2: 22-23
52. Ogińska – Bulik N, Kozak G. Akceptacja choroby jako wyznacznik radzenia sobie z chorobą nowotworową u pacjentów opieki paliatywnej. *Psychoonkologia* 2002; 6, 1: 21 – 25
53. Nowicki A, Nikiel M. Operacje odtwórcze piersi, ocena satysfakcji pacjentek. *Współczesna Onkologia* 2006;10, 2: 45-50
54. Połom K, Murawa D, Wasiewicz J i wsp. Rekonstrukcja gruczołu piersiowego u chorych leczonych z powodu raka piersi. *Przegląd piśmiennictwa. Współczesna Onkologia* 2009; 13; 6: 304-308
55. Towpik E, Mazur S, Witnicki T i wsp. Operacje odtwórcze piersi po mastektomii. *Terapia* 1999; 3
56. Matkowski R. Leczenie chirurgiczne: przedoperacyjna lokalizacja zmian, leczenie oszczędzające a mastektomia. Węzeł wartowniczy. Zabiegi rekonstrukcyjne. W: *Rak Piersi*, J. Kornafel (red.) Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011: 61-76
57. Tchórzewska H.: Rehabilitacja kobiet leczonych z powodu raka piersi. *Poradnik*. Federacja Stowarzyszeń Amazonki, Warszawa 2007: 10-11