

Magdalena Derus, Barbara Radecka

Opolskie Centrum Onkologii

Późna wznowa raka piersi — opis przypadku

Late recurrence of breast cancer — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Derus
Opolskie Centrum Onkologii
ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
e-mail: mderus@interia.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. Upowszechnienie przesiewowych badań mamograficznych oraz leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny przyczyniły się do poprawy przeżycia chorych na wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. Pomimo to u części chorych dochodzi do nawrotu miejscowego lub przerzutów odległych. Najczęściej następuje to w ciągu 2–3 lat po leczeniu pierwotnym, możliwy jest jednak nawrót choroby po wielu latach. Poniżej opisano przypadek wznowy odległej po 26 latach od zakończenia leczenia.

Słowa kluczowe: rak piersi, późny nawrót, hormonoterapia**ABSTRACT**

Breast cancer is the most common malignancy of women. Progress in screening mammography and adjuvant therapy contributed to improve the survival of patients with early and locally advanced breast cancer. Despite that, in some patients develop local recurrence or distant metastases. It occurs most often during the 2–3 years after primary treatment, however, relapse is possible even after many years. Here in the case of distant recurrence 26 years after the end of primary treatment is described.

Key words: breast cancer, late relapse, endocrine therapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, nr 3, 149–153
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 3: 149–153

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. W Polsce stanowi 1/5 zachorowań i jest przyczyną 1/8 zgonów z powodu chorób nowotworowych [1]. Upowszechnienie przesiewowych badań mamograficznych oraz leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny przyczyniły się do poprawy przeżycia chorych na wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. Leczenie raka piersi ma charakter wielodyscyplinarny i w zależności od zaawansowania choroby, czynników prognostycznych i predykcyjnych obejmuje — oprócz zabiegu operacyjnego — możliwość zastosowania hormonoterapii, chemioterapii, immunoterapii i radioterapii. Do czynników kliniczno-patologicznych, które decydują o wyborze odpowiedniego leczenia uzupełniającego, należą: wielkość guza, typ histologiczny i stopień

histologicznego zróżnicowania, stan pachowych węzłów chłonnych, ekspresja receptorów steroidowych i HER2, naciekanie naczyń chłonnych i/lub krwionośnych oraz indeks proliferacji Ki67. W ostatnich latach spore zainteresowanie budzi oznaczanie profili genowych raka, a ich wartość rokownicza i predykcyjna jest przedmiotem dużych badań klinicznych. Wpływ na rokowanie mają również wiek i stan menopauzalny pacjentki w chwili rozpoznania choroby.

Większość nawrotów miejscowych i przerzutów odległych występuje między 2. i 3. rokiem po leczeniu. Po tym czasie ryzyko nawrotu stabilizuje się i dopiero po 10 latach zaczyna się zmniejszać [1]. Nawrót raka piersi może nastąpić nawet po wielu latach od zakończenia leczenia. Zawsze należy dążyć do weryfikacji mikroskopowej przerzutów. Ma to na celu wykluczenie drugiego pierwotnego nowotworu, potwierdzenie nawrotu choro-

by oraz ocenę stanu receptorów w ognisku nawrotu, co ma wpływ na dobór leczenia systemowego.

Głównym celem leczenia uogólnionego raka piersi jest poprawa jakości i wydłużenie życia, przy czym leczenie powinno być jak najmniej uciążliwe dla chorej. O wyborze metody decydują głównie czynniki kliniczno-patologiczne, a szczegółowe zasady postępowania opierają się na zaleceniach konferencji uzgodnieniowej ABC w Lizbonie.

Opis przypadku

Chora w wieku 75 lat pozostaje pod opieką Opolskiego Centrum Onkologii od 28 lat.

We wrześniu 1987 r. 47-letnia wówczas kobieta, regularnie miesiączkująca od 13. rż., po 2 ciążach i 2 poro-
dach, bez nałogów i schorzeń współistniejących, zgłosiła się do poradni Opolskiego Centrum Onkologii (OCO) z powodu guzków w skórze piersi prawej. W toku przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano raka naciekającego piersi prawej w stopniu klinicznego zaawansowania IIIB (cT4bN0M0). Ze względu na miejscowe zaawansowanie choroby zastosowano chemioterapię według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl). Po podaniu 6 cykli uzyskano znaczną regresję wielkości guza i stabilizację guzków w skórze. W trakcie chemioterapii wystąpiła menopauza. W marcu 1988 r. na oddziale chirurgii onkologicznej OCO wykonano u chorej radykalną amputację piersi prawej sposobem Pateya. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego potwierdzono raka naciekającego w guzie (nie określono cechy ypT), nie znaleziono ognisk nowotworowych w żadnym z 11 usuniętych węzłów chłonnych pachy. Po zakończonym leczeniu chora przechodziła regularne kontrole onkologiczne do 2008 r. W późniejszych latach nie zgłaszała się na badania kontrolne.

W 2013 r. pojawiło się postępujące osłabienie, stopniowo narastająca duszność, kaszel, utrata masy ciała (10 kg/6 miesięcy). Radiogram klatki piersiowej wykazał płyn w lewej jamie opłucnowej sięgający do III żebra w linii środkowo-obojęzycznej. Na podstawie tomografii komputerowej (TK) stwierdzono dużą ilość płynu w lewej jamie opłucnowej uciskającą płuco i powodującą niedodmę, niewielką ilość płynu w prawej jamie opłucnowej, nieliczne linijne cienie w płucu prawym podopłucnowo. Wykluczono zatorowość płucną. W bronchofiberoskopii uwidoczniło się po stronie lewej koncentryczne przewężenie ujścia oskrzela dolnopłucnowego przez śródścienny naciek błony śluzowej. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków rozpoznano naciek średnio zróżnicowanego raka gruczołowego. Profil immunohistochemiczny (mammoglobina /+/, CK7 -/-, TTF -/-, receptory estrogenowe /+++/, receptory progesteronowe /+++/, HER2 ujemny /1+/-)

wskazywał na przerzut raka, prawdopodobnie zrazikowego piersi. W badaniu cytologicznym płynu z lewej jamy opłucnowej także stwierdzono grupy komórek raka gruczołowego. Badanie echokardiograficzne wykazało znaczną ilość płynu w worku osierdziowym bez cech tamponady. W badaniach obrazowych jamy brzusznej nie stwierdzono przerzutów. Mammografia piersi lewej nie wykazała zmian (BIRADS 1). Rozpoznano nawrót raka piersi w płucu lewym z wysiękiem w lewej jamie opłucnowej. W chwili kwalifikacji do leczenia paliatywnego pacjentka miała 73 lata. Od czasu pierwotnego leczenia rozpoznano szereg schorzeń współistniejących — nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane farmakologicznie, hipercholesterolemię, stłuszczenie wątroby, torbiele obu nerek, przewlekłą niewydolność żył głębokich kończyn dolnych, przebyte zabiegi operacyjne z powodu kamicy nerkowej i żółciowej. Ze względu na szybkie narastanie ilości płynu w lewej jamie opłucnowej konieczne było powtarzanie punkcji odbarczającej co kilka dni. Stan sprawności chorej oceniono jako PS2 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Uwzględniając nasilone dolegliwości związane z nowotworem, po konsultacji kardiologicznej wdrożono chemioterapię wielolekową według schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid). Leczenie rozpoczęto w grudniu 2013 r. Po pierwszym kursie obserwowano narastanie duszności (bez poprawy pomimo wykonania punkcji jamy opłucnowej). Chorą hospitalizowano na oddziale pulmonologii, gdzie w toku diagnostyki (badania laboratoryjne i obrazowe — echokardiografia, angio-TK) rozpoznano masywną zatorowość płucną z istotnie podwyższonym ciśnieniem płucnym. W terapii zastosowano heparynę drobnocząsteczkową w dawce terapeutycznej i leczenie objawowe, uzyskując poprawę stanu ogólnego oraz ustąpienie skrzeplin w tętnicach płucnych. Jednocześnie w badaniu tomograficznym stwierdzono drobnoguzkowe przerzuty do otrzewnej i węzłów chłonnych okołoaortalnych. Podano kolejne 2 cykle chemioterapii FAC, nie uzyskując trwałej poprawy klinicznej. Zakończono leczenie systemowe pierwszej linii i w kwietniu 2014 i skierowano chorą na oddział chirurgii klatki piersiowej we Wrocławiu w celu wykonania pleurodezy. Podczas wideopleuroskopii stwierdzono guzowaty naciek lewej opłucnej ściennej. Badanie histopatologiczne pobranych wycinków potwierdziło naciek raka piersi. Po opróżnieniu płynu z opłucnej z uwagi na brak pełnego rozprężenia lewego płuca konieczne było zastosowanie przez 2 miesiące stałego drenażu opłucnowego. W czerwcu 2014 r. (6 miesięcy po rozpoczęciu chemioterapii FAC) w badaniach z zastosowaniem TK klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono progresję choroby w obszarze klatki piersiowej i jamy brzusznej. Dalsze leczenie przyczynowe odroczone z powodu stanu zapalnego ściany klatki piersiowej w miejscu po założonym drenie

do opłucnej. W sierpniu 2014 r. zdecydowano o włączeniu hormonoterapii. W chwili rozpoczęcia leczenia chora pozostawała w średnim stanie ogólnym (PS 2 wg WHO), uskarżała się na kaszel, duszność wysiłkową, gorszy apetyt i stopniową utratę masy ciała (10 kg w ciągu 9 miesięcy). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono anemię w 1. stopniu toksyczności według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* wersja 4.0; parametry funkcji nerek i wątroby były prawidłowe. Oznaczono markery nowotworowe: CEA 3,92 ng/ml; Ca 19-9 < 0,600 U/ml; Ca 125 — 57,27 U/ml. Ze względu na wiek, stan ogólny chorej, dodatnią ekspresję receptorów steroidowych, przebytą zatorowość płucną i brak korzyści po wcześniejszej chemioterapii rozpoczęto hormonoterapię inhibitorem aromatazy (letrozol) z jednoczesną suplementacją wapnia z witaminą D3. Po 12 tygodniach leczenia w badaniach obrazowych stwierdzono częściową regresję przerzutów do otrzewnej i węzłów chłonnych okołoaortalnych. Obecnie, po 28 tygodniach, utrzymuje się stabilny obraz węzłów chłonnych okołoaortalnych, nie uwidoczniono zmian przerzutowych do otrzewnej. Stan ogólny chorej poprawił się (PS1), wysięk opłucnowy nie narasta, a od ostatniej punkcji obarczającej minęło 9 miesięcy. Chora kontynuuje hormonoterapię.

Dyskusja

U około 20–40% chorych na wczesnego raka piersi poddanych pierwotnemu leczeniu radykalnemu dochodzi do nawrotu choroby. W odniesieniu do raków pozbawionych ekspresji receptorów estrogenowych większość nawrotów (miejscowych i/lub uogólnionych) występuje między 2. i 3. rokiem po leczeniu, po czym ryzyko nawrotu wyraźnie spada. W rakach prezentujących ekspresję receptorów estrogenowych nawroty występują najczęściej po 5 latach od rozpoznania, a ryzyko nawrotu przez kilka lat utrzymuje się na stałym poziomie. Niektórzy badacze obserwowali również drugi szczyt występowania nawrotów przypadający na 6.–9. rok po leczeniu [2]. Nie zdefiniowano jednoznacznie pojęcia późnego nawrotu, jednak zwykle jest to okres powyżej 5–10 lat od pierwotnego leczenia.

W piśmiennictwie znane są przypadki bardzo późnych nawrotów miejscowych i odległych raka piersi. W 1887 r. po raz pierwszy opisano 2 przypadki nawrotu choroby po 19 i 25 latach od przebytej mastektomii, oczywiście chore te nie otrzymały żadnego leczenia uzupełniającego [3]. Od tego czasu udokumentowano przypadki wznowy regionalnej po 52, 48 i 39 latach oraz rozsiew odległy 32 lata po leczeniu pierwotnym [4–7].

Do czynników wpływających na ryzyko nawrotu choroby i zgonu z powodu raka piersi należą: wielkość guza, typ histologiczny i stopień histologicznego zróżnicowania, stan pachowych węzłów chłonnych, ekspresja

receptorów steroidowych, status HER2, naciekanie naczyń krwionośnych i/lub chłonnych, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz wskaźniki molekularne, tj. gen supresorowy p53, katepsyna D, gen cytokeratyny 19, gen supresorowy tworzenia przerzutów (NME1) i inne. Wpływ na rokowanie mają również wiek i stan menopauzalny chorych w chwili rozpoznania. Wykazano wpływ otyłości i wtórnych do niej zmian w stężeniu endogennych estrogenów na złe rokowanie, zależność ta dotyczy chorych przed menopauzą [8–10]. Obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych jest ważnym czynnikiem prognostycznym. Badania oceniające przeżycia chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych wykazały większe prawdopodobieństwo i krótszy czas do nawrotu korelujące z liczbą zajętych węzłów chłonnych. Rosen i wsp. stwierdzili, że średni czas do nawrotu choroby wyniósł 4,9 roku u chorych z przerzutem do 1 węzła chłonnego i 3,9 roku u chorych z przerzutami do 2 lub więcej węzłów [11].

Niewątpliwie istnieje zależność pomiędzy wczesnym nawrotem a czynnikami takimi jak: wielkość guza, stopień złośliwości, brak ekspresji receptorów steroidowych — ER/PgR, dodatni status HER2, obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, wysoki indeks Ki67 i nadekspresja genu p53, związanymi z szybką proliferacją komórek nowotworowych, które przeżyły leczenie. Nie do końca sprecyzowane są natomiast czynniki odpowiadające za późne niepowodzenia po leczeniu. Późne nawroty najwyraźniej nie są związane z markerami proliferacji i trudno je przewidzieć [12, 13]. Częściej występują w przypadku raków lepiej zróżnicowanych, z obecnością receptorów estrogenowych — ER, bez ekspresji receptora HER2 [14–18]. Zjawisko późnego nawrotu raka ER+ sugeruje, że mikroprzerzuty komórek ER+ mogą pozostać w stanie uśpienia przez długi czas pomimo leczenia uzupełniającego [13]. Zaproponowano wiele mechanizmów reaktywacji uśpionych komórek nowotworowych odpowiedzialnych za tworzenie makroprzerzutów, uwzględniając rolę czynników immunologicznych [19, 20], angiogenezy [21, 22] i innych.

Zawsze należy dążyć do weryfikacji mikroskopowej przerzutów. Ma to na celu wykluczenie drugiego pierwotnego nowotworu (którego ryzyko wystąpienia u chorych na raka piersi jest wyższe), potwierdzenie nawrotu choroby oraz ocenę stanu receptorów w ognisku nawrotu, co ma wpływ na dobór leczenia systemowego. Ekspresja receptorów ER, PgR i HER2 w guzie pierwotnym i przerzutach (szczególnie metachronicznych) może się różnić [23]. Konwersja statusu receptorowego wynika z niestabilności genetycznej komórek raka, które zmieniają się w przebiegu progresji choroby i wskutek przebytego wcześniej leczenia systemowego [24, 25]. Niezgodność ekspresji receptorów ER i PgR w pierwotnym guzie i przerzutach jest częsta (dla ER 10,2–56%, dla PR 24,8–48,6%), natomiast w odniesieniu

do statusu HER2 występuje znacznie rzadziej (2,9–16% guzów) [26–34].

Głównymi celami leczenia uogólnionego raka piersi są poprawa jakości i wydłużenie życia. O wyborze metody decydują głównie czynniki kliniczno-patologiczne, przy czym leczenie powinno być jak najmniej uciążliwe dla chorej. Zgodnie z zaleceniami konferencji uzgodnieniowej ABC1 i ABC2 w Lizbonie u chorych z dodatnią ekspresją receptorów ER/PgR zawsze należy rozważyć hormonoterapię. Szczególnie predysponowane do hormonoterapii są pacjentki z grupy niskiego ryzyka, u których przerzuty odległe rozwinęły się po długim czasie od leczenia pierwotnego, z izolowanymi przerzutami do kości oraz bez masywnego zajęcia narządów mięszkowych. Kobiety po menopauzie w ramach pierwszej linii hormonoterapii paliatywnej powinny otrzymać tamoksyfen lub (preferowane) niesteroidowe inhibitory aromatazy. U chorych z nasilonymi objawami lub po niepowodzeniu wcześniejszej hormonoterapii wskazane jest rozważenie zastosowania chemioterapii. W wybranych przypadkach (np. nowotworowy wysięk opłucnowy, choroba oligometastatyczna, przerzuty do kości) należy kojarzyć leczenie systemowe z metodami miejscowymi.

W opisanym przypadku 28 lat temu rozpoznano u chorej raka piersi w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego. Ze względu na zaawansowanie miejscowe zastosowano wstępną chemioterapię według schematu CMF, który na podstawie ówczesnej wiedzy był optymalnym schematem leczenia. W badaniu mikroskopowym materiału tkankowego z mastektomii brak oceny efektu terapeutycznego. Nie określono też stopnia histologicznego zróżnicowania i nie oznaczono ekspresji receptorów hormonalnych w komórkach raka. W roku 1987 oznaczenie ER i PgR nie było standardem postępowania. Tamoksyfen stosowano mimo to u kobiet po menopauzie zarówno w chorobie zaawansowanej (uzyskując ok. 30% odpowiedzi), jak i pooperacyjnie. Radioterapia uzupełniająca zabieg operacyjny, obejmująca ścianę klatki piersiowej i okolicę nadobojczykową po stronie guza, ewentualnie okolicę przymostkowych węzłów chłonnych i wyjątkowo dołu pachowego, jest obecnie powszechnie stosowana w leczeniu skojarzonym miejscowo zaawansowanego raka piersi, ponieważ zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego i wydłuża czas przeżycia wolnego od choroby. Głównym wskazaniem do radioterapii uzupełniającej są przerzuty do węzłów chłonnych pachy. W opisanym przypadku nie stwierdzono zajęcia pachowych węzłów chłonnych, natomiast ewentualnym wskazaniem do zastosowania radioterapii było miejscowe zaawansowanie raka (guzki w skórze). Chora nie była poddana żadnemu leczeniu pooperacyjnemu.

Miejscowo zaawansowany rak piersi to niejednorodna grupa nowotworów złośliwych o zróżnicowanym obrazie klinicznym i różnej dynamice. Przekłada się to

na odmienne rokowanie, jednak jest ono zawsze gorsze niż u chorych na wczesnego raka piersi. Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia choroby miejscowo zaawansowanej są przerzuty odległe, z których większość pojawia się w ciągu 2 lat od ustalenia rozpoznania [35, 36]. W omawianym przypadku mimo czynników ryzyka nawrotu (zaawansowanie guza i nieoptymalne leczenie) uzyskano wieloletnie przeżycie, a nawrót choroby nastąpił dopiero po 26 latach. Nawrót raka piersi potwierdzono w badaniu histopatologicznym wycinków z przerzutów oraz wykluczając raka drugiej piersi. W chwili rozpoznania nawrotu planowano oznaczyć receptory steroidowe oraz wskaźnik Ki67 z pierwotnego guza, jednak było to niemożliwe, gdyż preparaty zostały poddane utylizacji na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi [37].

Z uwagi na początkowo dużą dynamikę choroby i brak przeciwwskazań chorą zakwalifikowano do paliatywnej wielolekowej chemioterapii z antracyklinami. Z powodu objawów toksycznych leczenie przebiegało nieterminowo i nie przyniosło poprawy. Mając na uwadze brak korzyści z chemioterapii i ekspresję receptorów hormonalnych w ognisku przerzutowym, podjęto próbę hormonoterapii paliatywnej. Decydując o rodzaju hormonoterapii (niesteroidowy inhibitor aromatazy — letrozol), uwzględniono stan menopauzalny chorej i przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem (przebyta zatorowość płucna). Dzięki leczeniu uzyskano zahamowanie postępu choroby i poprawę jakości życia. Powyższy przypadek wskazuje, że hormonoterapia może być skuteczną metodą leczenia szczególnie u starszych pacjentek z późną wznową ER/PgR+ raka piersi, nawet w przypadku nasilonych objawów klinicznych nawrotu.

Niezależnie od tego, komu w przyszłości przypadnie zadanie kontroli chorych po leczeniu raka piersi — onkologom, lekarzom rodzinnym czy przeszkolonemu średniemu personelowi medycznemu — należy pamiętać, że nawrót choroby może nastąpić nawet wiele lat po leczeniu.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2011.
2. Yin W., Di G., Zhou L. i wsp. Time-varying pattern of recurrence risk for Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 114: 527–535.
3. Sutton M. Late Recurrence of Carcinoma of Breast. *Br. Med. J.* 1960; 2: 1132–1134.
4. Agarwal S., Nelson E.W., Agarwal J.P. Local recurrence of breast cancer 52 years after Halsted mastectomy: is there a role of more aggressive ipsilateral surveillance? *Case Rep. Oncol. Med.* 2011; 2011: 107370.
5. Danckers U.F., Hamann A., Savage J.L. Postoperative recurrence of breast cancer after thirty-two years. A case report and review of the literature. *Surgery* 1960; 47: 656–662.
6. Almond A.J., McGill I.G., Pean C. A record? *Br. Med. J.* 1977; 2: 896 (list).

7. Omidvari S., Hamed S.H., Mohammadianpanah M. i wsp. Very late relapse in breast cancer survivors: a report of 6 cases. *Iran J. Cancer Prev.* 2013; 6: 113–117.
8. Cihan Y.B. Relationship of body mass index with prognosis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 4233–4238.
9. Arce-Salinas C., Aguilar-Ponce J.L., Villarreal-Garza C. i wsp. Overweight and obesity as a poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 146: 183–188.
10. Xing P., Li J.G., Zhao T.T. i wsp. Prognostic significance of body mass index in breast cancer patients with hormone receptor-positive tumours after curative surgery. *Clin. Invest. Med.* 2013; 36: 297–305.
11. Rosen P.P., Saigo P.E., Braun D.W., Weathers E., Kinne D.W. Prognosis in stage II (T1N1M0) breast cancer. *Ann. Surg.* 1981; 194: 576–584.
12. Burstein H.J., Griggs J.J. Deep time: the long and the short of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 684–686.
13. Zhang X., Giuliano M., Trivedi M.V., Schiff R., Osborne C.K. Metastasis Dormancy in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 6389–6396.
14. Metzger-Filho O., Sun Z., Viale G. i wsp. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node — Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3083–3090.
15. Soerjomataram I., Louwman M.W., Ribot J.G., Roukema J.A., Coebergh J.W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 107: 309–330.
16. Nishimura R., Osako T., Nishiyama Y. i wsp. Evaluation of Factors Related to Late Recurrence — Later than 10 Years after the Initial Treatment — in Primary Breast Cancer. *Oncology* 2013; 85: 100–110.
17. Esserman L.J., Moore D.H., Tsing P.J. i wsp. Biologic markers determine both risk and timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 129: 607–616.
18. Cheang M.C.U., Voduc D., Bajdik C. i wsp. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple — negative phenotype. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 1368–1376.
19. Koebel C.M., Vermi W., Swann J.B. i wsp. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007; 450: 903–907.
20. Quesnel B. Tumor dormancy and immunoescape. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2008; 116: 685–694.
21. Gao D. Endothelial progenitor cells control the angiogenesis with in mouse lung metastasis. *Science* 2008; 319: 195–198.
22. Favaro E., Amadori A., Indraccolo S. Cellular interactions in the vascular niche: implications in the regulation of tumor dormancy. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2008; 116: 648–659.
23. Qu Q., Zong Y., Fei X. i wsp. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12: 93.
24. Chambers A.F., Groom A.C., Mac Donald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 563–572.
25. Hawkins R.A., Tesdale A.L., Anderson E.D., Levack P.A., Chetty U., Forrest A.P. Does the oestrogen receptor concentration of breast cancer change during systemic therapy? *Br. J. Cancer* 1990; 61: 877–880.
26. Broom R.J., Tang P.A., Simmons C., Bordeleau L. i wsp. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009; 29: 1557–1562.
27. Zidan J., Dashovsky I., Stayerman C., Basher W., Cozacov C., Hadary A. Comparison of HER2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br. J. Cancer* 2005; 93: 552–556.
28. Jensen J.D., Knoop A., Ewertz M., Laenkholm A.V. ER, HER2 and TOP2A expression in primary tumor, synchronous axillary nodes, and asynchronous metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 132: 511–521.
29. Liu J., Deng H., Jia W. i wsp. Comparison of ER/PR and HER2 statuses in primary and paired liver metastatic sites of breast carcinoma in patients with or without treatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012; 1389: 837–842.
30. Lindstrom L.S., Karlsson E., Wilking U.M. i wsp. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2601–2608.
31. Hoefnagel L.D., Moelans C.B., Meijer S.L. i wsp. Prognostic value of estrogen receptor alpha and progesterone receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Cancer* 2012; 118: 4929–4935.
32. Gong Y., Booser D.J., Sneige N. Comparison of HER2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1763–1769.
33. Liedtke C., Broglio K., Moulder S. i wsp. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1953–1958.
34. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. i wsp. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: The Breast Recurrence in Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R92.
35. Jassem J., Krzakowski M. *Rak piersi w: Krzakowski M., Warzocha K. i wsp. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2013; 212–263.*
36. Jardines L. i wsp. *Rak piersi w stopniu zaawansowania III i IV. Pazdur R. i wsp. (red.). Nowotwory złośliwe. Postępowanie wielodyscyplinarne. Tom 1. Na podstawie 13. wydania oryginalnego. Lublin 2012; 151–171.*
37. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 30. lipca 2010 roku w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi (dz. U. 10.139.940 z dn. 4. Sierpnia 2010).*