

Historic perspective of breast cancer treatment

Rys historyczny leczenia raka piersi

Исторический очерк лечения рака груди

¹ Oddział Opieki Paliatywnej, Szpital Miejski nr 1 w Będzinie. Ordynator Oddziału: lek. med. Tatiana Pietrzyńska

² Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Bytomiu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Zabrze SUM w Katowicach. Kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Ewa Podwińska. Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Piotr Knapik, prof. nadzw. SUM

³ Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu SUM w Zabrze. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anita Olejek

⁴ Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej w Bytomiu SUM w Katowicach. Kierownik: dr hab. n. med. Jacek Gawrychowski
Correspondence to: prof. dr hab. n. med. Anita Olejek, Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, e-mail: bytomobstgyn@slam.katowice.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

The authors took interest in historical aspects of treatment of breast cancer over past centuries. The first mentions of breast tumours or lumps appeared in Egyptian writings 3 thousand years ago. Etymology of the word "cancer" was explained by Paul of Egina by the resemblance of blood-engorged veins adjacent to breast tumour to crab legs. Ancient doctors not only diagnosed this disease, but also made attempts at treating it. Roman doctors considered breast cancer as a local disease and treated it by radical excision, including pectoral muscle. Greek doctor, Galen, was the first to consider breast cancer as a systemic disease and tried to treat it conservatively using herbal extracts of mandrake and cabbage. Cessation of progress of medicine characteristic for the Middle Ages resulted in a dramatic reduction in the scope of surgical techniques available. A renewed interest in science, including a return to Galen's theory and ancient surgical techniques, took place in the Renaissance. At this time, European surgeons – Ambroise Paré, Wilhelm Fabry, Jacques Guillemin and others – made ever bolder attempts at surgical treatment of breast tumour. The XVIII century witnessed further progress of medical science, while the work by William and John Hunter enabled a better understanding of structure and principles of function of the lymphatic system. The XIX century is marked by tremendous progress in surgery, including surgical treatment of malignant tumours. Introduction of ether anaesthesia in 1846 by William T. Morton, paved the way for implementation of general anaesthesia in clinical practice. Subsequent achievements of this epoch were: understanding of aseptic and antiseptic principles and examination of tissues using a microscope. The XIX century was also marked by a search of non-surgical modalities of treatment of malignant breast tumours. In 1895 Emile Grubbe was the first to use radiotherapy after mastectomy. The XX century witnessed a tremendous progress of all hitherto available diagnostic and therapeutic techniques used in the management of patients with breast cancer, particularly those based on molecular biology and gene therapy.

Key words: breast cancer, history, treatment, surgical techniques, hormone therapy, chemotherapy, radiotherapy

Streszczenie

Autorów pracy zainteresowała historia leczenia raka piersi. Pierwsze wzmianki o występowaniu guzów piersi pojawiły się w piśmiennictwie egipskim przed trzema tysiącami lat. Etymologię określenia „rak” opisywał Paweł z Eginu, wyjaśniając, że żyły wokół guza są wypełnione i napięte niczym odnóża kraba. Lekarze epoki starożytnej nie tylko rozpoznawali tę chorobę, ale też podejmowali próby jej leczenia. Medycy rzymscy uważali, że rak piersi jest chorobą miejscową, a w leczeniu jej stosowano radykalne wycięcie guza wraz z mięśniem piersiowym. Galen, lekarz grecki, traktował raka piersi jako chorobę uogólnioną i podejmował próby leczenia zachowawczego za pomocą wyciągów ziołowych z mandragory i kapusty. Średniowiecze charakteryzowało się zahamowaniem rozwoju medycyny, co skutkowało drastycznym ograniczeniem metod leczenia chirurgicznego. Ponowny rozkwit nauk przyrodniczych, w tym także powrót do teorii Galena i technik chirurgicz-

nych, nastąpił dopiero w epoce renesansu. W tym czasie europejscy chirurdzy – Ambroise Paré, Wilhelm Fabry, Jacques Guillemin i inni – coraz odważniej podejmowali próby operacyjnego leczenia guzów piersi. Wiek XVIII przyniósł dalszy rozwój wiedzy medycznej, a dzięki pracom Williama i Johna Hunterów poznano budowę i zasady funkcjonowania układu limfatycznego. Wiek XIX charakteryzował się szczególnymi dokonaniem w zakresie rozwoju chirurgii, w tym także guzów nowotworowych. Dzięki zastosowaniu po raz pierwszy w 1846 roku przez Williama T. Mortona anestezji eterowej wdrożono do praktyki klinicznej metody znieczulania ogólnego. Kolejnymi osiągnięciami tej epoki było poznanie zasad aseptyki i antyseptyki oraz nabycie umiejętności oceny tkanek z użyciem mikroskopu. W XIX wieku poszukiwano również innych, poza chirurgicznymi, metod leczenia złośliwych guzów piersi. W 1895 roku Emile Grubbe zastosował pierwszą radioterapię po mastektomii. Wiek XX przyniósł doskonalenie wszystkich dotychczas stosowanych metod diagnostyki i leczenia raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem biologii molekularnej i terapii genowej.

Słowa kluczowe: rak piersi, historia, leczenie, metody chirurgiczne, hormonoterapia, chemioterapia, radioterapia

Содержание

Авторов статьи интересовала история лечения рака груди. Первые упоминания о появлении опухолей груди появились в египетской литературе раньше третьего тысячелетия. Этимологию определения „рак” описал Павел из Эгины, объясняя, что вены вокруг опухоли наполнены и напряжены наподобие нижних конечностей краба. Врачи древнего времени не только распознавали упомянутую болезнь, но также предпринимали попытки ее лечения. Римские медики считали, что рак груди является местным заболеванием, а при его лечении применялось радикальное иссечение опухоли вместе с грудной мышцей. Греческий врач Гален рассматривал рак груди как обобщенное заболевание и предпринимал попытки предварительного лечения при помощи экстракта лекарственных трав – мандрагоры и капусты. Средние века характеризовались заторможением развития медицины, что нашло свое отражение в резком ограничении методов хирургического лечения. Повторный расцвет естественных наук, в том числе также возвращение к теории Галена и хирургической технике, произошел только в эпоху Возрождения. В это время европейские хирурги – Амброзий Парэ, Вильгельм Фабри, Жак Гильемен и другие – все смелее предпринимали попытки хирургического лечения опухолей груди. Восемнадцатый век принес дальнейшее развитие медицинской науки, а благодаря усилиям Вильяма и Джона Хунтеров были изучены устройство и принципы деятельности лимфатической системы. Характерной чертой девятнадцатого века были особенные открытия в области хирургии, в том числе относящиеся к опухолям новообразований. Благодаря применению впервые в 1846 году Вильямом Т. Мортонем эфирной анестезии была внедрена в клинической практике методология общего обезболивания. Очередными достижениями рассматриваемой эпохи были изучение принципов асептики и антисептики, а также овладение искусством оценки тканей с применением микроскопа. В девятнадцатом веке продолжались поиски также других, кроме хирургических, методов лечения злокачественных опухолей груди. В 1895 году Эмиль Груббе применил первую радиотерапию после мастэктомии. Двадцатый век принес совершенствование всех применяемых до тех пор методов диагностики и лечения рака груди, с обращением особенного внимания на молекулярную биологию и генную терапию.

Ключевые слова: рак груди, история, лечение, методы хирургические, гормонотерапия, химиотерапия, радиотерапия

The authors considered it worthwhile to recapitulate the history of treatment of breast cancer over past centuries. The first mentions of breast tumours or lumps appear in ancient Egyptian text, dating back to 3000 years ago. Ancient doctors not only diagnosed this disease, but also made attempts at treating it. Middle Ages are characterized by a noticeable standstill in medical progress, resulting in a dramatic limitation of methods of surgical treatment implemented. A renewed interest in science, including a return to the Galen's theory and surgical techniques took place only in the Renaissance epoch. The XVIII century witnessed further progress of medical science, while the work by William and John Hunter

autorów pracy zainteresowała historia leczenia raka piersi. Pierwsze wzmianki o występowaniu guzów piersi pojawiły się w piśmiennictwie egipskim przed trzema tysiącami lat. Lekarze epoki starożytnej nie tylko rozpoznawali tę chorobę, ale też podejmowali próby jej leczenia. Średniowiecze charakteryzowało się zahamowaniem rozwoju medycyny, co skutkowało drastycznym ograniczeniem metod leczenia chirurgicznego. Ponowny rozkwit nauk przyrodniczych, w tym także powrót do teorii Galena i technik chirurgicznych, nastąpił dopiero w epoce renesansu. Wiek XVIII przyniósł dalszy rozwój wiedzy medycznej, a dzięki pracom Williama i Johna Hunterów poznano budowę i zasady funkcjonowania układu limfatyczne-

enabled a better understanding of structure and principles of function of the lymphatic system. Subsequent centuries were marked by a steady progress in surgery, anaesthesia and basic sciences. Modern treatment of breast cancer – which is currently one of the most common female malignancies in Poland – encompasses multimodal treatment based on a combination of surgery, hormonal therapy, chemotherapy and radiotherapy. Breast cancer (*carcinoma mammae*) is currently one of the most common malignant neoplasms in Polish women. It constitutes about 20% of all female malignancies and 70% of cases appear in persons aged 40-59⁽¹⁻³⁾. Breast cancer is one of the first malignant neoplasms to be diagnosed in the Antiquity. First mentions concerning tumours or lumps within the breasts may be found in the Ebers' papyrus dating back to the XVII century B.C., as well as descriptions of rather ineffective attempts at treatment thereof by burning them out^(4,5). Etymology of the word "cancer" was explained by Paul of Egina (625-690 A.D.), stating that engorged and tense veins surrounding the tumour were similar to crab's legs. Famous doctor of Antiquity, Hippocrates of Cos (460-377 B.C.), also called father of medicine, thought that health and disease depended on natural factors. He combined medicine with philosophy and developed the theory of four humours, whose equilibrium was the necessary to preserve health and well-being. He described breast tumours he saw, but he devoted little attention to their treatment, preferring natural and conservative methods.

At that time in Rome, breast tumours were being treated surgically by a surgeon called Leonidas, who performed tissue excision using a glowing-hot knife in order to stop bleeding. He and several other Roman doctors considered breast cancer a local disease, which required radical excision of the tumour and pectoral muscle^(4,5).

The Greek doctor Claudius Galenus (129-201 A.D.) diagnosed breast cancer as a systemic disease, afflicting the entire body in spite of apparent location in distinct organs at undertook various attempts at conservative treatment using herbal extracts, including mandrake and cabbage. He believed, that neoplasm is a result of accumulation of noxious substances within the body and its purification may be achieved by administration of appropriate mixtures^(4,5).

Middle Ages brought about a deceleration of progress in medicine, while neglect of anatomical studies resulted in a dramatic decrease of number of surgical interventions performed. Disease was considered a punishment for sins committed, where only prayer may save and heal the sick and any surgical intervention may be only considered a manifestation of evil forces.

Treatment of breast tumours was again based on herbal extracts and various mixtures. Preparation of the latter has made most famous Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, also called Paracelsus

go. Kolejne stulecia charakteryzował szczególnie postęp w zakresie rozwoju chirurgii, anestezjologii oraz nauk podstawowych. Nowoczesne leczenie raka piersi – który należy obecnie do najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce – obejmuje wielokierunkowe postępowanie oparte na kojarzeniu metod chirurgicznych, hormonoterapii, chemioterapii i radioterapii.

Rak piersi (*carcinoma mammae*) należy obecnie do najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Stanowi 20% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w naszym kraju i w 70% dotyczy osób pomiędzy 40. a 59. rokiem życia⁽¹⁻³⁾.

Nowotwór piersi jest jednym z pierwszych guzów złośliwych rozpoznawanych już w okresie starożytności. Pierwsze wzmianki o występowaniu zmian guzowatych w obrębie piersi pojawiły się w egipskim papirusie Ebersa w XVII wieku p.n.e., w którym znaleźć można także opisy prób mało skutecznego leczenia metodą wypalania^(4,5). Etymologię określenia „rak” opisywał Paweł z Eginy (ok. 625-690), wyjaśniając, że żyły wokół guza są wypełnione i napięte niczym odnóża kraba.

Słynny lekarz epoki starożytnej, Hipokrates z Kos, (460-377 p.n.e.), zwany także ojcem medycyny, twierdził, że stan zdrowia i choroby zależy od czynników naturalnych. Łączył on medycynę z filozofią i stworzył teorię czterech humorów, których równowaga gwarantowała zdrowie. Opisywał zaobserwowane guzy piersi, jednak o ich leczeniu pisał niewiele, preferując naturalne, nieoperacyjne metody.

W tym samym okresie piśmiennictwo donosi o operacjach guzów piersi wykonywanych w starożytnym Rzymie przez chirurga Leonidasa, który stosował wycinanie tkanek z użyciem rozgrzanego noża w celu tamowania krwawienia. Uważał on, jak i wielu innych lekarzy rzymskich, że rak piersi jest chorobą miejscową, a w leczeniu jej stosował radykalne wycięcie guza wraz z mięśniami piersiowym^(4,5).

Grecki lekarz Claudius Galen (129-201 n.e.) rozpoznawał raka piersi jako schorzenie uogólnione, dotyczące całego organizmu, mimo lokalizacji w poszczególnych narządach i podejmował różnorodne próby leczenia zachowawczego za pomocą wyciągów ziołowych, między innymi z mandragory i kapusty. Wierzył, że nowotwór jest wynikiem nagromadzenia negatywnych związków w organizmie, a jego oczyszczenie może nastąpić dzięki odpowiednim miksturam^(4,5).

W okresie średniowiecza nastąpiło zahamowanie rozwoju medycyny, a zaniechanie wykonywania badań anatomicznych skutkowało drastycznym ograniczeniem podejmowanych interwencji chirurgicznych. Uważano, że choroba jest karą za grzechy i jedynie modlitwa może uzdrowić chorego, zaś wszelkie zabiegi chirurgiczne mogły być uznane za działalność sił zła.

W leczeniu guzów piersi ponownie zaczęto stosować wyciągi ziołowe i różnego rodzaju mikstury. Ze sporządzenia tych ostatnich szczególnie zasłynął Philippus

(1493-1541). He advocated a theory that cancer was caused by chemical agents, therefore it should be cured by chemical agents too. Many mixtures he proposed to this purpose were prepared with iron, zinc, sulfur and arsenic. Paracelsus is considered the precursor of modern toxicology and his definition of poison “everything may be poison or not, only the dose decides whether it is poison or not” is still valid^(6,7).

A renewed blossom of science and medicine, including a resumed interest in Galen’s theory and ancient surgical techniques, took place only in the Renaissance epoch. At that time, European surgeons increasingly frequently undertook attempts at surgical treatment of breast tumours.

One of the most famous French surgeons, Ambroise Paré (1510-1590) described his experiences with treatment of breast tumours using boiling oil, as well as lesions within axillary lymph nodes he noticed intraoperatively. Wilhelm Fabry (1560-1624), also called father of German surgery, devised an instrument enabling breast immobilization, resulting in a precise and relatively painless surgery. The surgeon Jacques Guillemen (1550-1601) performed mastectomy combined with excision of pectoral muscles, while Marcus Aurelius Severinus (1580-1659) preferred amputation of the diseased breast together with exenteration of the axillary fossa⁽⁴⁻⁶⁾.

The XVIII century brought about further progress of medical science, and the work of William and John Hunter enabled an understanding of anatomy and principles of function of the lymphatic system. Based on this, Henri François le Dran (1685-1770) has put forward a theory that breast cancer develops initially as a localized process, later disseminating via lymphatic system and resulting in distant metastases. This opinion was shared by Jean-Louis Petit (1675-1750), director of the French Academy of Surgery, who recommended radical mastectomy combined with axillary lymphadenectomy, which was supposed to prevent generalization of the disease^(4,5).

The turn of XVIII and XIX centuries in Europe marks the decline of guild-related surgery and dawn of surgery performed by doctors of medicine. Józef Czekiński (1777-1827), one of creators of the Medical Faculty at Warsaw University, in his extensive work *Chirurgia* devoted much attention to breast cancer. He provided a detailed description of anatomic lesions and methods of treatment thereof, including sometimes personal and utterly accurate remarks concerning this condition, resulting from his extensive experience. He wrote: “Causes of this disease may be both intrinsic and extrinsic, differentiation thereof and application of pertinent drugs being the preeminent duty of an intelligent doctor”. He recommended radical surgery combined with excision of invaded lymph nodes, at the same time abstaining from surgery in generalized cases⁽⁸⁾.

Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), zwany Paracelsusem. Głosił on teorię, iż źródeł raka należy upatrywać w działaniu związków chemicznych i także nimi należy go leczyć. Proponowane przez niego liczne mikstury sporządzane były na bazie żelaza, cynku, siarki, a także arsenu. Paracelsus jest uważany za prekursora toksykologii, a jego definicja trucizny: „Wszystko jest trucizną i nią nie jest; tylko dawka decyduje, czy coś jest trujące” jest aktualna do dzisiaj^(6,7). Ponowny rozkwit nauk przyrodniczych i medycyny, w tym także powrót do teorii Galena i technik chirurgicznych, nastąpił dopiero w epoce renesansu. W tym czasie europejscy chirurdzy coraz częściej podejmowali próby operacyjnego leczenia guzów piersi. Jeden z najsłynniejszych francuskich chirurgów Ambroise Paré (1510-1590) opisywał swoje doświadczenia w operacjach guzów piersi z użyciem wrzącego oleju, ponadto śródoperacyjnie zauważał zmiany patologiczne w obrębie pachowych węzłów chłonnych. Wilhelm Fabry (1560-1624), zwany ojcem chirurgii niemieckiej, opracował instrument służący do unieruchamiania amputowanej piersi, pozwalający na precyzyjną i stosunkowo mniej bolesną operację. Chirurg Jacques Guillemen (1550-1601) wykonywał mastektomię wraz z mięśniami piersiowymi, natomiast Marcus Aurelius Severinus (1580-1659) preferował usuwanie zmienionej chorobowo piersi wraz z węzłami chłonnymi dołu pachowego⁽⁴⁻⁶⁾.

Wiek XVIII przyniósł dalszy rozwój wiedzy medycznej, a dzięki pracom Williama i Johna Hunterów poznano budowę i zasady funkcjonowania układu limfatycznego. Na tej podstawie Henri François le Dran (1685-1770) wysunął teorię, że rak piersi rozpoczyna się jako proces miejscowy, a w późniejszym czasie rozprzestrzenia się drogą układu limfatycznego, dając odległe przerzuty. Pogląd ten podzielał także dyrektor Francuskiej Akademii Chirurgii Jean-Louis Petit (1675-1750), który zalecał wykonywanie radykalnej mastektomii wraz z pachowymi węzłami chłonnymi, co miało zapobiegać uogólnieniu choroby^(4,5).

Przełom XVIII i XIX wieku w Europie to okres schyłkowy chirurgii cechowej i początek nauki uprawianej przez doktorów medycyny. Józef Czekiński (1777-1827) – współtwórca warszawskiego Wydziału Akademicko-Lekarskiego – w swym rozbudowanym dziele zatytułowanym *Chirurgia* wiele miejsca poświęcił rakowi piersi. Z dużą dokładnością opisał zmiany anatomiczne i sposoby ich leczenia, a niekiedy poczynił także własne, nadzwyczaj trafne spostrzeżenia dotyczące tej choroby, będące wynikiem jego bogatego doświadczenia. W swym dziele pisał: „Przyczyny do tej choroby mogą być tak zewnętrzne iako i wewnętrzne, które rozróżnić dostatecznie i do nich zastosować leki, jest dziełem najważniejszym lekarza rozsądnego”. Zalecał operacje radykalne połączone z usuwaniem zmienionych chorobowo węzłów chłonnych i radził odstępować od operacji przy uogólnieniu choroby⁽⁸⁾.

The XIX century was characterized by outstanding achievements in the field of surgery, including surgical treatment of breast cancer. Introduction of ether anaesthesia in 1846 by William Thomas Morton paved the way for modern general anaesthesia to clinical practice, thereby enabling pain-free performance of surgical procedures. Other milestones achieved were: development of principles of asepsis and antisepsis, which significantly improved survival of patients after surgical procedures and ability to examine tissues under high magnification using a microscope, which greatly enhanced diagnostic accuracy.

Famous surgeons of that time, dealing with surgical treatment of breast tumours, include Alexander Monro (1773-1859) and James Paget (1814-1899). The latter was one of the most famous British surgeons. In 1874 he described 15 cases of chronic ulceration of the nipple in the course of breast cancer, currently called the Paget's disease. He also pioneered the use of aspiration needle biopsy in medicine.

Alexander Monro noticed in one of his papers, that only 4 out of 60 women undergoing surgical treatment for breast cancer did not develop generalized disease. This gave an impetus to statistical studies, which revealed a surprisingly high recurrence rate 8 years after mastectomy. In XIX century, 3-year survival after surgery was considered a cure, while surgery was performed in late-stage disease only. Particularly noteworthy is the work of an outstanding American surgeon William Stewart Halsted (1852-1922), who suggested excision of the diseased breast together with the *pectoralis maior* muscle and regional lymph nodes, obtaining a highly satisfactory treatment outcome. Under his influence and name, radical mastectomy became a golden standard of surgical treatment of breast cancer^(4,6,8).

In XIX century, the search for non-surgical modalities of treatment of malignant breast tumours began. In 1895 Emile Grubbe was the first to use radiotherapy after mastectomy, while in 1896 George Beatson performed ovariectomy in a patient with malignant breast tumour, this being considered the begin of hormonal therapy^(4,6).

The XX century witnessed an improvement of all hitherto implemented diagnostic and therapeutic techniques. In 1909 was published the first paper concerning chemotherapy, authored by Nobel Prize winner Paul Ehrlich (1854-1915). Due to both world wars raging mostly in Europe, further intensive development of chemotherapy took place in United States, where in 1946 the American Association for Control of Cancer was established⁽⁷⁾.

In 1920, English surgeon Geoffrey Keynes was the first to use brachytherapy, where radiation applicator took the form of a needle introduced into the tumour. In 1943 Robert McWhirter published encouraging results of his studies on combined use of mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer^(4,6).

Wiek XIX charakteryzował się szczególnymi dokonaniami w zakresie rozwoju chirurgii, w tym także guzów nowotworowych piersi. Dzięki zastosowaniu po raz pierwszy w 1846 roku przez Williama Thomasa Mortona anestezji eterowej wdrożono do praktyki klinicznej metody znieczulania ogólnego, a tym samym umożliwiono bezbolesne przeprowadzanie operacji. Kolejnymi osiągnięciami tej epoki były: poznanie zasad antyseptyki, co znacznie poprawiło przeżywalność chorych po zabiegach operacyjnych, oraz zdobycie umiejętności oceny rodzaju tkanek z użyciem mikroskopu, poszerzających znacznie możliwości diagnostyczne.

Do znanych chirurgów tego okresu zajmujących się leczeniem zabiegowym guzów piersi można zaliczyć Alexandra Monro (1773-1859) i Jamesa Pageta (1814-1899). James Paget był jednym z najsłynniejszych chirurgów brytyjskich. W 1874 roku opisał 15 przypadków przewlekłego owrzodzenia brodawki w przebiegu raka piersi, zwanego obecnie rakiem Pageta. Był też prekursorem zastosowania biopsji aspiracyjnej w medycynie. Alexander Monro zauważył w swoich pracach, że tylko u czterech z 60 leczonych operacyjnie kobiet z rakiem piersi nie zaobserwowano rozsiewu choroby nowotworowej. Dało to początek badaniom statystycznym, które pozwoliły zaobserwować duży ówczasie współczynnik nawrotu choroby po ośmiu latach od mastektomii. W XIX wieku przyjmowano trzyletni okres przeżycia jako wyleczenie chorej, a operacje wykonywane były tylko w zaawansowanych nowotworach piersi. Na szczególną uwagę zasługuje wybitny amerykański chirurg William Stewart Halsted (1852-1922), który proponował usunięcie chorobowo zmienionego sutka wraz z mięśniem piersiowym większym i okolicznymi węzłami chłonnościami, uzyskując dobre wyniki leczenia. Pod jego wpływem i nazwiskiem radykalna mastektomia stała się długoletnim standardem chirurgicznego leczenia guzów piersi^(4,6,8).

W XIX stuleciu poszukiwano również innych, poza chirurgicznymi, metod leczenia złośliwych guzów piersi. W 1895 roku Emile Grubbe zastosował pierwszą radioterapię po mastektomii, natomiast w 1896 roku George Beatson wykonał operację usunięcia jajników u chorej ze złośliwym guzem piersi, co uznane zostało za początek rozwoju terapii hormonalnej^(4,6).

Wiek XX przyniósł doskonalenie wszystkich dotychczas stosowanych metod diagnostyki i leczenia raka piersi. W 1909 roku została opublikowana pierwsza praca dotycząca chemioterapii autorstwa laureata Nagrody Nobla – Paula Ehrlicha (1854-1915). Z powodu dwóch wojen światowych na kontynencie europejskim dalszy intensywny rozwój chemioterapii następował w tym okresie głównie w Stanach Zjednoczonych, gdzie w 1946 roku powołano American Association Control of Cancer⁽⁷⁾.

W 1920 roku Geoffrey Keynes, angielski chirurg z Londynu, zastosował jako pierwszy brachyterapię z użyciem aplikatora promieniowania w postaci igły wprowadza-

George Crile (1864-1943) was the first American surgeon, who performed sparing mastectomy, preserving the *pectoralis maior* muscle. In 1948, David Patey and William Dyson introduced this modification of radical mastectomy as standard surgical technique, which is still being used^(4,5).

In the 70's of the past century, large-scale studies were undertaken to assess the role of surgery and radiotherapy in the treatment of breast cancer. They were led by two independent centres – Institute for Cancer Treatment in Milan, Italy, chaired by Umberto Veronesi and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, chaired by Bernard Fisher. Both groups of investigators noticed, that both radical mastectomy and sparing quadrantectomy or tumorectomy combined with axillary lymphadenectomy and subsequent radiotherapy provided satisfactory outcomes in patients at an early stage of breast cancer^(4,5,9).

At that time, several new therapeutic modalities were developed, particularly hormonal therapy (after discovery of estrogen and progesterone receptors in tumour cells) and multidrug chemotherapy^(5,10,11). In the late 70's, standard breast cancer treatment encompassed chemotherapy and hormonal therapy, mainly after discovery of stimulating effect of estrogens on proliferation of dysplastic cells and thus promotion of neoplasia. Based on these findings, attempts were made to inhibit cancer growth by eliminating estrogen activity by hormonal therapy. A prerequisite of effectiveness thereof is tumour sensitivity to endocrine signalling, i.e. presence of estrogen and progesterone receptors within tumour cells. Hormonal therapy relies on elimination of estrogen sources using surgical, radiological or pharmacological castration. Implementation of this modality is particularly beneficial in postmenopausal women, presenting with soft-tissue metastases (e.g. to the skin and lymph nodes) or bone metastases. Currently, most frequently used are tamoxifen, aminoglutethimide, letrozole, anastrozole, formestane, goserelin, megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate⁽¹¹⁻¹³⁾.

Since 1978, the cornerstone of diagnosis of breast lesions is prophylactic screening, e.g. classic X-ray mammography and aspiration needle biopsy, as well as surgical lesionectomy with immediate microscopic examination of tissue sample. As early as 1976, the Institute of Oncology in Warsaw, Poland, launched the first population-oriented mammographic screening, providing the basis for developing in 1988 a national program of screening for breast cancer and inclusion of prophylactic mammography to standard diagnostic modalities. Due to early diagnosis, this resulted in a significant reduction of mortality of breast cancer patients^(11,12). Currently, clinical staging of regional extent of breast cancer is based on clinical examination, mammography, sonography, taking into account tumour size, condition of regional and distant lymph nodes and presence of distant metastases^(4,5,14-16).

nej w tkankę guza. W 1943 roku Robert McWhirter opublikował pozytywne rezultaty swoich badań nad łącznym stosowaniem mastektomii i radioterapii w leczeniu raka piersi⁽⁴⁻⁶⁾.

George Crile (1864-1943) był pierwszym chirurgiem w Stanach Zjednoczonych, który preferował oszczędzającą mastektomię, bez usuwania w trakcie operacji mięśnia piersiowego większego. W 1948 roku David Patey i William Dyson wprowadzili tę modyfikację do radykalnej mastektomii jako standard postępowania chirurgicznego, stosowany do chwili obecnej^(4,5).

W latach 70. XX wieku podjęto badania na szeroką skalę dotyczące leczenia chirurgicznego i radioterapii w raku piersi. Prowadzone były przez dwa niezależne ośrodki – Instytut Leczenia Nowotworów w Mediolanie pod kierunkiem Umberto Veronesiego i amerykańską grupę badawczą NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) prowadzoną przez Bernarda Fishera. Obie grupy zaobserwowały, że zastosowanie radykalnej mastektomii lub oszczędzającej kwadrantektomii bądź tumorektomii wraz z usunięciem pachowych węzłów chłonnych i następnie radioterapii przynosiło dobre wyniki leczenia u chorych z rozpoznanym rakiem piersi we wczesnym stadium^(4,5,9).

W tych samych latach rozwijano różne metody leczenia, głównie hormonoterapię – po odkryciu receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz chemioterapii wielolekowej^(5,10,11). Z końcem lat siedemdziesiątych standardem leczenia raka piersi stało się stosowanie chemioterapii i hormonoterapii, zwłaszcza dzięki odkryciu, że estrogeny pobudzają zmienione komórki do wzrostu, a tym samym przyczyniają się do rozwoju nowotworu. Podjęto więc próby hamowania rozwoju raka przez zapobieganie działaniu estrogenów w leczeniu hormonalnym. Warunkiem skuteczności jest wrażliwość nowotworu na hormony, czyli obecność w jego komórkach receptorów estrogenowych i progestagenowych. Leczenie hormonalne można prowadzić, eliminując źródła estrogenów w wyniku kastracji chirurgicznej, radiologicznej lub farmakologicznej. Zastosowanie tej metody przynosi duże korzyści u chorych po menopauzie, przy obecności przerzutów do tkanek miękkich, takich jak skóra i węzły chłonne, a także przy przerzutach do kości. Obecnie najczęściej stosowany jest tamoksyfen, a ponadto aminoglutetymid, letrozol, anastrozol, formestan, goserelina, octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu⁽¹¹⁻¹³⁾.

Przyjmuje się, że od 1978 roku kluczową rolę w rozpoznawaniu zmian chorobowych piersi zaczęły odgrywać badania profilaktyczne, takie jak klasyczna mammografia rentgenowska i biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) oraz chirurgiczne wycięcie zmiany połączone z doraźnym mikroskopowym badaniem histopatologicznym. Już w 1976 roku Instytut Onkologii w Warszawie zainicjował w Polsce pierwszy populacyjny skryning mammograficzny, co stanowiło podstawę do przygoto-

Modern treatment of breast cancer encompasses multimodal therapy based on a combination of surgery, hormonal therapy, chemotherapy and radiotherapy. Treatment protocol depends on histopathological features and dynamics of growth of the tumour, presence and location of metastases, assessment of hormone receptors, as well as on general condition of the patient and coexisting diseases^(4-6,14).

Sparing surgery is widely used since the 80s of the past century, consisting in excision of the tumour with a margin of healthy tissue and axillary lymph nodes, combined with obligatory radiotherapy on the remaining part of the breast. This type of procedure is indicated in patients at an early stage of disease, with a single primary lesion of less than 3 cm in diameter, with no metastases to axillary lymph nodes or presenting the N1 clinical feature^(14,17).

The 90's witnessed the introduction of excision of the so-called "sentinel node", i.e. the first node draining lymph from the primary tumour. Studies proved that its status is representative for other axillary nodes. Upon marking the sentinel node by lymphoscintigraphy and confirmation of lack of metastases therein, other axillary lymph nodes may be spared^(17,18).

Classic techniques of radical surgery include total mastectomy, referred to as Halsted's procedure. At present, the modified breast amputation, or the Patey's procedure is performed far more frequently⁽⁶⁾. Breast reconstruction is currently considered an important component of comprehensive treatment of breast malignancy. The essence of surgical technique is anatomical preparation of cutaneous-subcutaneous flaps, pectoral and axillary vessels and nerves, which is a prerequisite for a successful restorative procedure^(17,19,20).

Patients with late-stage malignancy undergo either sparing surgery or radical mastectomy, followed by radiotherapy using radioactive Co⁶⁰, high energy photons X or electrons⁽⁹⁾. The aim of curative radiotherapy is total destruction of tumour cells by delivering high total dose of radiation in small fractions. Techniques of radiotherapy include teleradiotherapy (where source of radiation is at a certain distance from the body) and brachytherapy (where source of radiation is in direct contact with tissues, or even inside the tumour).

In Poland, radical surgery is followed by teleradiotherapy, using fractionated doses of 2 Gy administered over about 5 weeks up to a total dose of 50 Gy. This procedure is supposed to eliminate the disease and prolong the patient's life.

Palliative radiotherapy, indicated in late-stage disease, is supposed to stabilize the disease, relieve ailments and improve the patient's quality of life. Total doses of radiation used are significantly lower than in curative radiotherapy^(4,5,9). We are witnessing a steady development of radiotherapy techniques, aiming at improvement of therapeutic index of this therapeutic modality. Novel meth-

wania w 1988 roku programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi i włączenia profilaktycznej mammografii do standardów postępowania diagnostycznego. Pozwoliło to – dzięki wczesnej diagnostyce – znacznie obniżyć śmiertelność chorych z rozpoznany rakiem piersi^(11,12). Obecnie ocena zaawansowania regionalnego raka piersi opiera się na badaniu klinicznym, mammografii, badaniu ultrasonograficznym z uwzględnieniem wielkości guza, stanu regionalnych i odległych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych^(4,5,14-16). Nowoczesne leczenie raka piersi obejmuje wielokierunkowe postępowanie oparte na kojarzeniu metod chirurgicznych, hormonoterapii, chemioterapii i radioterapii. Schemat postępowania zależy od charakterystyki histopatologicznej i dynamiki rozwoju nowotworu, obecności i umiejscowienia przerzutów, oceny receptorów hormonalnych, a także ogólnego stanu zdrowia chorej i schorzeń współistniejących^(4-6,14).

Od lat 80. XX wieku stosuje się oszczędzające leczenie chirurgiczne polegające na usunięciu guza w granicach tkanek zdrowych wraz z pachowymi węzłami chłonnymi oraz obowiązkowym stosowaniu radioterapii na pozostałą część gruczołu piersiowego. Do tego typu zabiegu kwalifikowane są chore we wczesnym stadium choroby, ze zmianą pierwotną o średnicy mniejszej niż 3 cm, przy występowaniu tylko jednego centrum nowotworzenia, bez przerzutów w pachowych węzłach chłonnych lub z kliniczną cechą N1^(14,17).

W latach 90. XX wieku zapoczątkowano u chorych z wczesną postacią raka piersi usuwanie węzła wartowniczego, czyli pierwszego węzła chłonnego, do którego sływa limfa z guza pierwotnego. Udowodniono, że jego stan jest reprezentatywny dla pozostałych węzłów chłonnych pachy. Po oznaczeniu węzła wartowniczego metodą limfoscyntygrafii i stwierdzeniu badaniem mikroskopowym, że nie ma w nim przerzutu, można odstąpić od usuwania pozostałych węzłów chłonnych tej okolicy^(17,18).

Do klasycznych metod interwencji radykalnej należy doszczętne odjęcie piersi określane jako operacja Halsteda. Obecnie częściej wykonywane jest zmodyfikowane radykalne odjęcie piersi, czyli operacja Pateya⁽⁶⁾. Rekonstrukcja piersi jest uznawana za ważny element kompleksowego leczenia raka tego narządu. Istotą postępowania jest anatomiczne wypreparowanie płatów skórno-podskórnych oraz naczyń i nerwów okolic piersi i dołu pachowego, co warunkuje prawidłową operację odtwórczą^(17,19,20).

U chorych z zaawansowanym klinicznie nowotworem złośliwym stosuje się leczenie chirurgiczne oszczędzające lub całkowite odjęcie piersi oraz następową radioterapię promieniotwórczym Co⁶⁰, wysokoenergetycznymi fotonami X bądź elektronami⁽⁹⁾. Celem radioterapii radykalnej jest całkowite zniszczenie guza nowotworowego poprzez stosowanie wysokich dawek całkowitych i niskich dawek frakcyjnych promieniowania. Metody radioterapii można podzielić na teleradioterapię, gdzie źró-

ods include the so-called intensity modulated radiation therapy (IMRT), ensuring delivery of high dose of radiation to the entire tumour volume, while sparing adjacent healthy tissue⁽²¹⁾.

Chemotherapy is administered in the form of mono- or multidrug protocols. Precise determination of dosage of cytostatics in relation to the patient's body surface and optimal rhythm of administration of drugs, are of paramount importance. Intervals between consecutive courses should be shorter than tumour mass doubling time, and long enough to allow restoration of healthy tissues^(4,10,22,23). In Poland, chemotherapy protocols most commonly used in the treatment of breast cancer are:

- FCM – cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil;
- FAC – cyclophosphamide, 5-fluorouracil, doxorubicin;
- AC – doxorubicin, cyclophosphamide;
- CMF – cyclophosphamide, mitoxantrone, 5-fluorouracil;
- MIT C+VBL – mitomycin C, vinblastine;
- NVB+5-FU – vinorelbine, 5-fluorouracil^(19-22,24).

Cytostatic treatment is most effective in patients under 50. Chemotherapy protocols including anthracyclins are better than the CMF protocol, but most effective are taxane-based chemotherapy protocols, including docetaxel and paclitaxel. The mechanism of antineoplastic activity of taxanes consists in their effect on microtubules, by enhancing their polymerization and inhibiting depolymerization, affecting cell-cycle proteins and apoptosis pathways^(17,25-28).

Treatment of breast cancer patients in the phase of dissemination depends on the dynamics of tumour growth, location of metastases, general condition of the patient, density of hormone receptors in tumour cells, coexisting diseases and previous therapies. Combination protocols are frequently used in these patients^(5,29).

Dramatic progress in diagnosis and treatment of breast cancer was made over the past few decades. Particularly noteworthy is progress in tumour genetics, providing a chance for development of novel and more effective diagnostic and therapeutic tools. A relatively simple and promising diagnostic modality is the study of protein profile in body fluids. The method is based on the assumption, that developing tumour induces characteristic alterations in protein profile.

In 2005 were published crucial results of studies concerning the use of monoclonal antibodies – trastuzumab (Herceptin) – in adjuvant treatment of patients with overexpression of the HER2 receptor. Overexpression of this protein indicates an aggressive course of the disease, necessitating more intensive therapeutic approach. To-date, Herceptin has been used in disseminated neoplastic disease only. Targeted therapy with Herceptin improves survival of breast cancer patients and improves quality of life, delays recurrence and may prove useful in postoperative management of these patients^(17,30-32).

dło promieniowania znajduje się na zewnątrz, w pewnej odległości od tkanek, oraz brachyterapię, gdzie źródło promieniowania znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie guza nowotworowego, na przykład śródtkankowo. W Polsce po operacji radykalnej raka piersi stosuje się napromieniowanie zewnętrzne dzienną dawką frakcyjną 2 Gy, podawaną mniej więcej przez 5 tygodni, do dawki całkowitej 50 Gy. Następstwem takiego postępowania ma być wyleczenie z choroby nowotworowej i przedłużenie życia chorych.

W radioterapii paliatywnej dotyczącej zaawansowanego stadium choroby dąży się do zahamowania wzrostu guza nowotworowego, zmniejszenia występujących dolegliwości, a tym samym poprawy jakości życia. Dawki całkowite promieniowania są znacznie mniejsze niż w leczeniu radykalnym^(4,5,9). Obserwuje się doskonalenie technik radioterapii w celu poprawy indeksu terapeutycznego napromieniowania. Do nowych metod należy modulacja intensywności wiązki (*intensity modulated radiation therapy*, IMRT), zapewniająca aplikację wysokiej dawki promieniowania na obszar guza z maksymalną ochroną tkanek zdrowych⁽²¹⁾.

Chemioterapię stosuje się w formie jedno- lub wielolekowej. Konieczne jest ustalenie dokładnych dawek cytostatyków w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorej oraz odpowiedniego rytmu podawania leków. Przerwy pomiędzy kolejnymi kursami powinny być krótsze niż czas podwojenia masy nowotworu i jednocześnie wystarczająco długie dla odbudowy tkanek prawidłowych^(4,10,22,23). Obecnie najczęściej stosowane w Polsce programy chemioterapii raka piersi to:

- FCM – cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl;
- FAC – cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, doksorubicyna;
- AC – doksorubicyna, cyklofosfamid;
- CMF – cyklofosfamid, mitoksantron, 5-fluorouracyl;
- MIT C+VBL – mitomycyna C, winblastyna;
- NVB+5-FU – winorelbina, 5-fluorouracyl^(19-22,24).

Leczenie cytostatykami jest skuteczniejsze u chorych poniżej 50. roku życia. Programy chemioterapii zawierające antracykliny są aktywniejsze od programu CMF. Jednak najbardziej aktywne programy chemioterapii oparte są na grupie taksanów, do których należą docetaxel i paklitaxel. Mechanizm działania przeciwnowotworowego taksanów polega na wpływie na mikrotubule, poprzez zwiększanie polimeryzacji tubuli i hamowanie depolimeryzacji mikrotubuli, oraz oddziaływaniu na białka cyklu komórkowego i szlaki apoptozy^(17,25-28).

Leczenie chorych na raka piersi w stadium rozsiewu nowotworowego uzależnione jest od dynamiki wzrostu nowotworu, lokalizacji przerzutów, stanu ogólnego chorych, zawartości receptorów hormonalnych w komórkach raka, a także chorób współistniejących i wcześniej zastosowanego leczenia. Często stosuje się u tych chorych metody skojarzone^(5,29).

Ogromne postępy w dziedzinie diagnostyki i leczenia raka piersi dokonały się w ciągu kilku ostatnich dzie-

Pharmacological studies are underway, aiming at development of specific antineoplastic vaccines, stimulating immune response against a particular tumoral antigen. A novel area of research are gene preparations, replacing deficient, absent or inactive genes in tumour cells, which normally control cell cycle.

Continuous development and improvement of tools enabling detection and treatment of malignant neoplasms rises well justified hopes not only for prolonged survival of patients with breast cancer but also for their effective cure.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Nowicki A., Stogowska I.: Wczesne wyniki badania profilaktycznego wykrywania raka piersi. *Ginekol. Pol.* 2007; 78: 464-470.
2. Zemła B.F.P., Banasik T.R., Tomaka A.: Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w populacji śląskich kobiet. *Zakład Epidemiologii Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach*, 2003: 1-18.
3. Braun S.: The history of breast cancer advocacy. *Breast J.* 2003; 9: 101-103.
4. Foster R.S.: Breast cancer detection and treatment. *Arch. Surg.* 2003; 138: 397-407.
5. Kułakowski A., Pieńkowski T.: Breast cancer – the past, the present and the perspectives for the future. *Nowotwory 2000*; 50 supl. 2: Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Diagnostyka i leczenie raka piersi”, Warszawa 11-12.03.1999 r.: 8-14.
6. Kułakowski A.: The history of development and perspectives of breast cancer surgery. *Przegl. Lek.* 2000; 57 (supl. 5): 110-112.
7. Hajdu S.I.: 2000 year of chemotherapy of tumors. *Cancer 2005*; 103: 1097-1102.
8. Lenartowicz J.: O raku wargi, piersi i „wrzodach rakowych” w Chirurgii Józefa Czekańskiego (1817-1818). *Nowotwory 2000*; 50: 536-540.
9. Gałęcki J., Bujko K., Niwińska A.: Pooperacyjna radioterapia w skróconym czasie u chorych na raka piersi. *Nowotwory 2004*; 54: 148-154.
10. Płużańska A., Potemski P.: Chemioterapia w raku piersi. *Onkol. Pol.* 2002; 5: 37-44.
11. Pawlicki M., Rolski J.: Miejsce hormonoterapii w leczeniu raka piersi z uwzględnieniem roli letrozolu (Femara). *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 91-97.
12. Rogowski W., Wełnicka-Jaśkiewicz M.: Rola hormonoterapii indukcyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi – szanse dla leków nowej generacji. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 676-685.
13. Bidziński M., Dańska-Bidzińska A.: Hormonalna terapia u kobiet po leczeniu raka piersi i endometrium. *Gin. Onkol.* 2005; 3: 76-83.
14. Mierzwa T., Kowalski W., Grabiec M.: Leczenie oszczędzające chorych z wczesnymi postaciami raka piersi z uwzględnieniem zmian wykrytych w badaniach profilaktycznych. *Ginekol. Pol.* 2005; 76: 377-383.
15. Ślubowski T., Ślubowska M., Wojciechowski A.: Techniki diagnostyczne w raku piersi. Cz. I: Metody obrazowe i ich modyfikacje. *Ginekol. Pol.* 2007; 78: 388-392.
16. Ślubowski T., Ślubowska M., Wojciechowski A.: Techniki diagnostyczne w raku piersi. Cz. II: Metody obrazowe i ich modyfikacje. *Ginekol. Pol.* 2007; 78: 479-483.
17. Pieńkowski T.: Leczenie raka piersi jako choroby przełkowej. *Gin. Onkol.* 2005; 3: 178-183.
18. Kopacz A., Lass P., Jastrzębski T.: Limfoscyntygrafia – ważna część metody identyfikacji węzła wartownika w raku piersi. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 498-505.
19. Kruszewski W.J.: Zasady postępowania chirurgicznego w raku piersi spełniające wymogi leczenia onkologicznego oraz umożliwiające sprawne przeprowadzenie operacji odtwórczej w przypadku amputacji gruczołu piersiowego. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 144-148.
20. Nowicki A., Nikiel M.: Operacje odtwórcze piersi, ocena satysfakcji pacjentek. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 45-50.
21. Ziółkowska E., Wiśniewski T., Kubiak M.: Możliwości wykorzystania techniki IMRT u chorych na raka piersi leczonych metodą oszczędzającą – wady i zalety. *Współcz. Onkol.* 2007; 11: 475-480.
22. Pikiel J., Karnicka-Młodkowska H., Piwowar A.: Cisplatyne w skojarzeniu z winorelbina u chorych na zaawansowanego raka piersi po wyczerpaniu możliwości leczenia hormonalnego i antracyklinami. *Onkol. Pol.* 2002; 5: 93-96.

23. Pawlicki M., Rolski J.: Nowe farmakologiczne możliwości leczenia raka piersi. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 586-596.
24. Dyczka J., Czernek U., Płużańska A.: Ocena skuteczności trzech programów z różnymi dawkami epirubicyny w leczeniu adiuwantowym raka piersi z dużymi czynnikami ryzyka – randomizowane badania kliniczne. *Onkol. Pol.* 2003; 6: 11-13.
25. Krasieńska L., Jassem J.: Rola taksanów w leczeniu zaawansowanego raka piersi. *Nowotwory* 2003; 53: 176-184.
26. Szydłowska-Pazera K., Potemski P., Kubiak R.: Docetaksel i antybiotyk antracyklinowy w chemioterapii przedoperacyjnej raka piersi. Ocena skuteczności leczenia w zależności od wybranych czynników molekularnych. *Współcz. Onkol.* 2007; 11: 360-366.
27. Szczylik C., Bodnar L., Miedzińska-Maciejewska M.: Docetaksel i paklitaksel: porównanie ich budowy, farmakologii oraz mechanizmów oporności. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 435-446.
28. Suszko-Kazamowicz M., Ryniewicz-Zander I.: Rola taksanów w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 245-249.
29. Kryj M.: Wpływ czynników rokowniczych na niepowodzenia po radykalnym leczeniu chorych na raka piersi. *Wiad. Lek.* 2002; 55: 382-393.
30. Szacikowska E., Kozłowski W.: Wielokierunkowe działanie herceptyny w komórkach raka z nadekspresją receptora HER2 (białka p185). *Współcz. Onkol.* 2001; 5: 254-259.
31. Duchnowska R., Szczylik C.: Novus ordo seclorum: nowe zastosowania przeciwciał monoklonalnych w raku piersi. *Współcz. Onkol.* 2005; 9: 424-428.
32. Świętoniowski G., Dąbrowska M., Kłaniewski T.: Nadekspresja ERB B-2 w raku sutka. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 332-337.

Rules of subscription to the quarterly "Ginekologia Onkologiczna"

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Subscription may be arranged by post, using the enclosed subscription form. The following types of payment are accepted:
 - postal transfer and bank transfer (at a post-office or from own bank account – a suitable payment order is on the reverse side of the form);
 - cheque, cash-on-delivery, credit card;
 - an order of subscription should be sent by mail to the Editor.
5. There is also a possibility to order a subscription by e-mail. An order form may be found at the site: www.ginekologia.pl

Zasady prenumeraty kwartalnika „Ginekologia Onkologiczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Prenumeraty można dokonać na pocztę, używając dołączonego do pisma blankietu prenumeraty. Możliwe są następujące formy dokonywania opłat:
 - przekaz pocztowy/przelew bankowy – proszę opłacić na pocztę (przekaz) lub dokonać przelewu z własnego konta bankowego (ROR), zamówienie znajduje się na odwrocie blankietu;
 - czek/zaliczenie pocztowe/karta kredytowa;
 - zamówienie proszę przesłać listem do wydawnictwa.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet. Druk zamówienia znajduje się na stronie www.ginekologia.pl