

RAK GRUCZOŁU PIERSIOWEGO

Sylwia Grodecka- Gazdecka
Katedra Onkologii AM w Poznaniu

2007

**Pierwsze informacje o raku piersi
- papirusy egipskie sprzed 5000 lat**

**Pierwsze pisane informacje o
dziedzicznym raku piersi - literatura
starożytnego Rzymu - 100 r.n.e**

Nazwa rak pochodzi od opisu Galena

KAMIEŃE MIŁOWE W RAKU PIERSI

- 1960 - nowoczesna mammografia
- 1966 - receptory dla estrogenów
- 1969 - polichemioterapia w rozsiałym raku
- 1973 - antyestrogeny - tamoxifen, inhibitory aromatazy
aminoglutetymid
- 1976 - uzupełniająca chemioterapia
- 1977 - tamoxifen w leczeniu uzupełniającym
- 1978 - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą mammografii
- 1982 - skryning mammograficzny
- 1985 - operacje oszczędzające (breast conserving therapy BCT)
- 1997 - profilaktyka tamoxifenem

RAK PIERSI - ZAPADALNOŚĆ

ŚWIAT - 1 milion

POLSKA > 12 000

(1 200 nowych zachorowań w Wielkopolsce)

standaryzowany współczynnik zachorowalności 40,7/100 000

wskaźnik struktury - 20,5%

RAK PIERSI - ZGONY

ŚWIAT - 400 000

POLSKA około 5 000

(466 w Wielkopolsce)

standaryzowany współczynnik umieralności: 14,5/100 000

wskaźnik struktury - 12,7%

PROGNOZA

Wzrost liczby zachorowań

Stabilizacja i zmniejszenie liczby zgonów

Wzrost liczby rozpoznań raka przedinwazyjnego

Chirurgia typu „less is better”

Rozwój techniki napromieniania śródoperacyjnego

Nowe celowane leki zamiast chemioterapii wg założeń „im więcej tym lepiej”

PROGNOZA

**Specjalne zasady postępowania
w zakresie działań profilaktycznych,
diagnostycznych
i
leczniczych w nowotworach dziedzicznych**

PROGNOZA

Wykorzystanie osiągnięć
biologii molekularnej
do powiązania profilu ekspresji genów z:

- cechami morfologicznymi nowotworu
 - przebiegiem choroby
- odpowiedzią na zastosowane leczenie

PROFILAKTYKA PIERWOTNA = ZAPOBIEGANIE

Czynniki potencjalnie modyfikowalne:

- zawartość tłuszczu w diecie - zmniejszać
- podaż kwasu foliowego - zwiększać
- spożycie mocnego alkoholu - zmniejszać
- fitoestrogeny - stosować wg wskazań
- aktywność fizyczna - zwiększać
- wybrane cechy antropometryczne - utrzymywać należną wagę
- karmienie piersią - praktykować długo

Eliminacja czynników ryzyka

- Doustne środki antykoncepcyjne
- Hormonalna terapia zastępcza

CHEMOPREWENCJA

- stosowanie leków o uznanej skuteczności profilaktycznej w raku piersi
np. tamoksyfen

Przykładowe badania:

13 388 kobiet Tamoxifen vs placebo - 50% redukcja ryzyka

Fisher B i wsp. J Natl Cancer Inst 1999, 90:1371-1388

STAR Study of Tamoxifen and Raloxifen - w toku

MORE Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation - 72% redukcja ryzyka

Cauley JA Breast Cancer Res Treat 2001, 65:125-134

**PROFILAKTYKA WTÓRNA =
działanie zmierzające do
wczesnego wykrywania
raka piersi**

Samokontrola -wartość wątpliwa

**Skryning mammograficzny -
wartość udowodniona**

Skryning mammograficzny

Cel:

- Redukcja śmiertelności wywoływanej przez raka piersi
- Poprawa wyników poprzez leczenie mniej zaawansowanych nowotworów
- Możliwość leczenia mniej okaleczającego
- Zapewnienie o zdrowiu w przypadku prawidłowego wyniku badania

Kryteria jakości programu badań przesiewowych

| | |
|-------------------|------------------------------|
| Uczestnictwo | > 70% |
| Wykryte | 3x wz (3x2,7 w Wielkopolsce) |
| Dodatkowe badania | < 7% |
| Błędy techniczne | < 3% |
| Raki interwałowe | < 10% |
| Raki < 1 cm | > 20% |
| Raki < 1,5 cm | 50% |
| DCIS | 10% |
| II i III | 25% |
| N0 | 70% |

1000 kobiet - mammografia



Schemat badań kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka

| Wiek | Samobadanie | Badanie lekarskie | Mammografia |
|------------|--------------|-------------------|-------------------|
| 20-40 r.ż. | co 1 miesiąc | co 36 miesięcy | nie |
| 40-49 r.ż. | co 1 miesiąc | co 12 miesięcy | nie* |
| > 49 r.ż. | co 1 miesiąc | co 12 miesięcy | co 12-24 miesiące |

Odrębne rekomendacje dla kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka dziedzicznego raka piersi:

- od 20-25 r.ż badanie palpacyjne i usg
- od 35 r.ż. MMR i US G
- od 50 r.ż. MMR vs MRI co roku

ponadto

- od 30 r.ż. badanie ginekologiczne i usg
- oraz CA 125 w surowicy krwi

DIAGNOSTYKA

Objawy kliniczne podejrzane o raka piersi:

Guz lub stwardnienie

Wciąganie skóry i/lub brodawki

Zniekształcenie obrysu piersi, asymetria, owrzodzenie

Objaw skórki pomarańczowej

Wydzielina krwista z brodawki

Powiększone węzły chłonne pachowe

DIAGNOSTYKA

Badanie podmiotowe:

- * czas trwania zmiany w piersi
- * pierwotny objaw i nasilenie dolegliwości
- * przebyte leczenie piersi i narządu rodneho
- * występowanie czynników ryzyka
 - wczesna menarche (< 12 roku życia)
 - późna menopauza (> 52 roku życia)
 - późny wiek pierwszego porodu
 - długotrwałe stosowanie leków hormonalnych
 - obciążenie rodzinne
- * choroby przebyte
- * choroby współistniejące
- * stosowane leki

DIAGNOSTYKA

Badanie przedmiotowe:

- * ocena wydolności ogólnej w skali WHO
- * badanie oglądaniem i dotykiem
- * ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg systemu TNM

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Mammografia

Mammografia cyfrowa

Radioimmunoscintygrafia

Ultrasonografia

Galaktografia

Tomografia komputerowa

Rezonans magnetyczny

PET scan

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Zastosowanie rezonansu magnetycznego

- U nosicieli mutacji genetycznej
- Do wykrywania DCIS
- Do lokalizacji zmian niemych w mammografii
- Do wykonania biopsji lub założenia znacznika
- Do wykrywania angiogenezy
- Do oceny odpowiedzi na leczenie
- Do różnicowania zmian popromiennych i wznowy po leczeniu oszczędzającym
- Po wszczepieniu implantu silikonowego

DIAGNOSTYKA

**Mało inwazyjne techniki biopsyjne
czyli
pobieranie materiału do badania
mikroskopowego pod kontrolą
mammografii lub usg
(biopsja mammotomiczna)**

DIAGNOSTYKA

Badania mikroskopowe w tym:

Badanie cytologiczne - punkcja cienkoigłowa

Badanie histopatologiczne - ostateczne, tkankowe

Badania immunohistochemiczne - np. wykrywanie ekspresji receptorów dla estrogenów i progesteronu lub innych markerów o znaczeniu prognostycznym

Badania molekularne

DIAGNOSTYKA

Rak piersi jest rakiem gruczołowym,
w postaci przedinwazyjnej (carcinoma preinvasivum vel in situ)
albo inwazyjnej - (carcinoma invasivum)

Najczęstsze postaci to:

Rak przewodowy - carcinoma ductale około 75%

Rak zrazikowy - carcinoma lobulare - 10- 25%

Inne - około 10%:

Rak kanalikowy - carcinoma tubulare

Rak śluzowy - mucinosum

Rak Pageta

Rak rdzeniasty - carcinoma medullare

Badania wstępne do oceny zaawansowania

| Rodzaj badania indywidualnych | Rutynowo u wszystkich chorych | Według wskazań |
|---|-------------------------------------|-------------------|
| Badania ogólne: | | |
| Wywiad i badanie przedmiotowe | + | |
| Morfologia krwi | + | |
| Podstawowe badania biochemiczne | + | |
| Ocena guza pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych: | | |
| Potwierdzenie rozpoznania badaniem histopatologicznym lub cytologicznym | + | |
| Badanie palpacyjne | + | |
| Obustronna mammografia | + | |
| Ultrasonografia piersi | | + |
| Tomografia komputerowa | | + |
| Limfoscycntygrafia | | + |
| Biopsja szczytu jamy pachowej | | + |
| Ocena ognisk przerzutowych: | | |
| Rtg klatki piersiowej | + | |
| Scyntygrafia i/lub rtg kości | | + |
| TK lub USG jamy brzusznej | | + |
| Biopsja wątroby | | + |
| Biopsja aspiracyjna i trepanacyjna szpiku | | + |
| Badanie cytologiczne wyсіęku | | + |
| TK mózgu | | + |

LECZENIE

Leczenie raka piersi
ma charakter wielodyscyplinarny
i
jest uzależnione
od
stopnia zaawansowania klinicznego
choroby

LECZENIE

ZAŁOŻENIE DOCELOWE

- 50% zabiegów z zachowaniem piersi
- rutynowa biopsja węzła wartownika
 - unikanie śródoperacyjnych badań histopatologicznych

Stopień 0 = Tis, N0, M0

DCIS

rak przewodowy in situ

Index Van Nuy's

- wycięcie zmiany (3- 6 pkt.)
- wycięcie + radioterapia (7- 10 pkt)
- mastektomia prosta (>10 pkt.)

LCIS

rak zrazikowy in situ

* obserwacja

* mastektomia

Stopień 0 c. d.

DCIS

rak przewodowy in situ

Indeks Progностyczny Van Nuys (VNPI) dla raka przedinwazyjnego

| Liczba punktów | 1 | 2 | 3 |
|--|--|--|---|
| Średnica (mm) | ≤15 | 16-40 | ≥40 |
| Średnica marginesu chirurgicznego (mm) | ≥10 | 1 do 10 | <1 |
| Typ histologiczny | Inny niż wysoki stopień złośliwości bez martwicy | Inny niż wysoki stopień złośliwości z martwicą | Wysoki stopień złośliwości bez lub z martwicą |
| Wiek chorej | ≥60 | 40-60 | >40 |

Stopień I = T1,N0,M0
i II = T0,N1,M0; T1,N1,M0;
T2,N0,M0; T2,N1,M0, T3,N0,M0

LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE
Breast Conserving Therapy

versus

MASTEKTOMIA

Stopień I i II

Procedura wdrażana -
biopsja węzła wartownika
sentinel node biopsy

Zalety:
redukcja liczby
lymphadenectomii pachowych

Breast Conserving Therapy

Leczenie oszczędzające pierś

powinno być przeprowadzone

u każdej chorej na wczesnego raka piersi,
wyrażającej życzenie zachowania narządu
i spełniającej warunki tego rodzaju leczenia

Breast Conserving Therapy

Wskazania

6. Motywacja pacjentki

2. Brak przeciwwskazań

Breast Conserving Therapy

Przeciwwskazania bezwzględne

1. Rak wielośrodkowy
2. Przebyte napromienianie piersi
3. Wznowa po leczeniu
4. Brak możliwości uzyskania marginesów wolnych od nowotworu

Breast Conserving Therapy

Przeciwwskazania względne

1. Ciąża
2. Rak zrazikowy
3. Zły efekt kosmetyczny
4. Kolagenozy

Breast Conserving Therapy

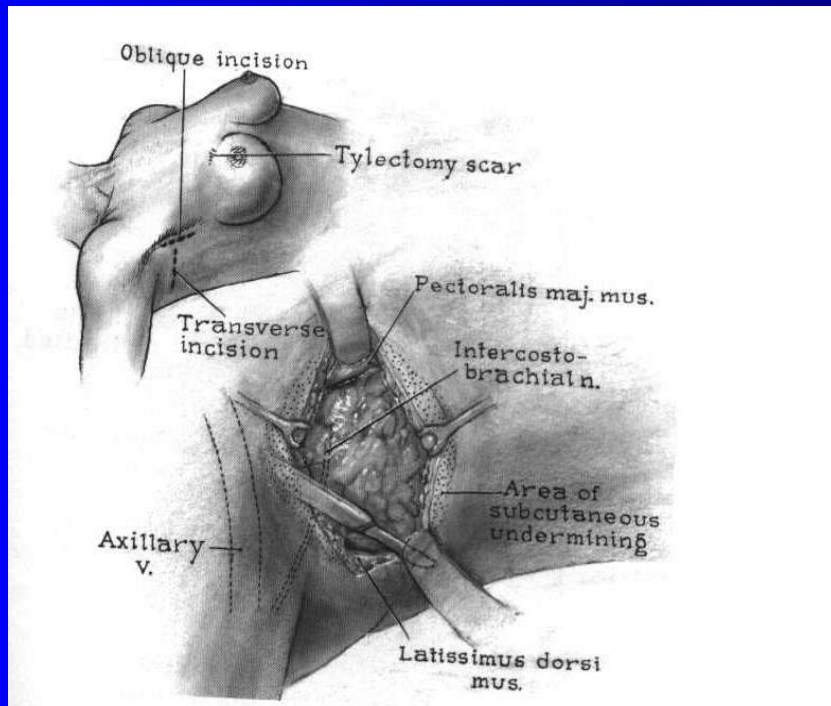
A. Leczenie operacyjnie:

1. Wycięcie zmiany nowotworowej z marginesem tkanki zdrowej
2. Limfadenektomia pachowa vs S LN

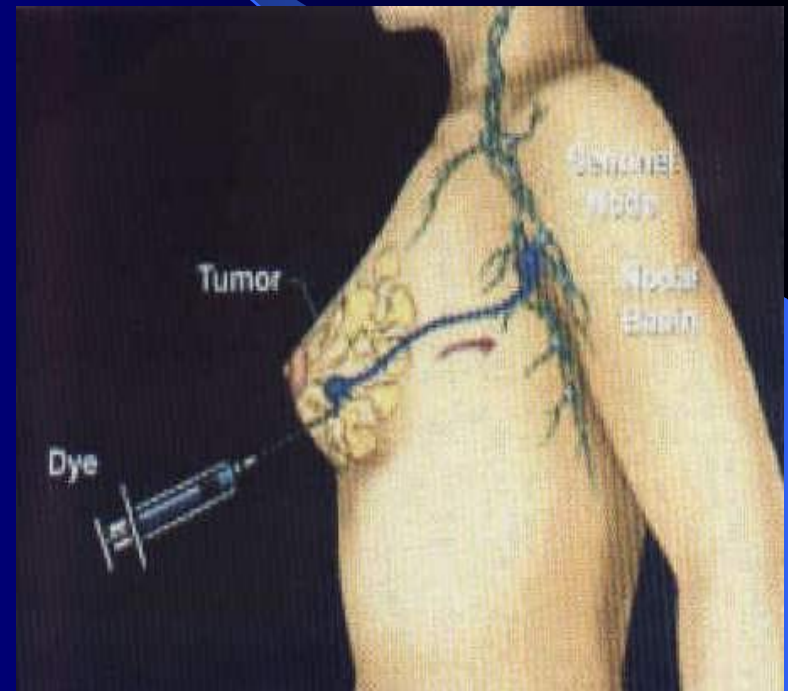
B. Leczenie napromienianiem

Breast Conserving Therapy

- Lymphadenectomy vs SLN



Atlas of Breast Cancer Surgery
Wells, Young, Andreotti 1997



Badanie EORTC nr 10981
AMAROS

Weaver DL i wsp. Cancer 2000
88:1099- 1107

Breast Conserving Therapy

wady:

- dłuższy czas leczenia
- > ryzyko wznowy

zalety:

- zachowany narząd
- mniejsze poczucie kalectwa

Breast Conserving Therapy

Radioterapia

- na gruczoł piersiowy 50 Gy

- na łożę po guzie:

teleterapia vs brachyterapia
śródoperacyjna vs okołooperacyjna
HDR vs PDR

- na dół pachowy tylko pN 1

Breast Conserving Therapy

Pacjentka 37-letnia - 11 miesięcy po BCT - materiał własny



Breast Conserving Therapy

Pacjentka 32-letnia 20 miesięcy po BCT -
materiał własny



Mastektomia

zazwyczaj sposobem Patey'a

WSKAZANIA

I i II stopień zaawansowania

„Skin sparing mastectomy”

WSKAZANIA

bardzo silna motywacja
do jednoczasowego odtworzenia
T2N0

Rekonstrukcja

Jednoczasowa

vs

Odroczona

Z użyciem implantu

vs

Z tkanek autologicznych



Leczenie uzupełniające

Na proces decyzyjny co do dalszego leczenia mają wpływ:

- wynik badania histopatologicznego
 - postać histologiczna
 - stopień złośliwości histologicznej
 - inwazja naczyń
 - stan węzłów chłonnych
- * informacje z panelu prognostycznego oznaczanego metodami immunohistochemicznymi:
 - receptory dla estrogenów i progesteronu
 - ekspresja ludzkiego naskórkowego receptora wzrostu HER2

Leczenie uzupełniające

Systemowe - czyli
chemioterapia lub hormonoterapia
zależnie od wskazań

Radioterapia radykalna
zależnie od wskazań

Leczenie systemowe

chemioterapia uzupełniająca

STANDARD - schemat CMF,
antracykliny wg wskazań

NOWE LEKI - paklitaksel, docetaksel, vinorelbina

W BADANIACH - inhibitory angiogenezy,
insulinopodobnego czynnika wzrostu

Leczenie systemowe

hormonoterapia uzupełniająca

Antyestrogeny

Inhibitory aromatazy

Analogi LHRH

Kryteria ryzyka wg konsensusu St.Gallen 2005

Grupa niskiego ryzyka

ER+, PgR+, pN0 oraz pT<2 cm, G1, >35 lat,
HER2 (-), bez inwazji naczyń

Grupa pośredniego ryzyka

pN0 lub pN1 (1-3 węzły), ER+i/lub PgR+ oraz pT>2
cm lub G2-3 lub wiek < 35 lat lub HER2(3+)
lub inwazja naczyń

Grupa wysokiego ryzyka

pN1 > 3 węzłów lub
każde N1 z rozległą inwazją naczyń lub HER2 (3+)

Leczenie systemowe wg St. Gallen 2005

Pacjentki odpowiadające na leczenie endokrynne (ER+, PgR+)

Przed menopauzą

Po menopauzie

Ryzyko niskie

TAM lub nic

TAM lub IA lub nic

Ryzyko średnie

TAM \pm supresja funkcji jajników
lub
CHT \rightarrow TAM (\pm supresja jajników)

TAM lub IA
CHT \rightarrow TAM
CHT \rightarrow IA

Ryzyko wysokie

CHT \rightarrow TAM +/- supresja jajników

CHT \rightarrow TAM lub CHT \rightarrow IA

Pacjentki z wątpliwą odpowiedzią na leczenie endokrynne

Przed menopauzą

Po menopauzie

Ryzyko średnie

CHT \rightarrow TAM (\pm supresja jajników)
lub CHT

CHT \rightarrow TAM
CHT \rightarrow IA

Ryzyko wysokie

CHT

CHT

Stopień III Rak miejscowo zaawansowany

T0,N2,M0; T1,N2,M0; T2,N2,M0; T3,N1,M0; T3,N2,M0;

T4,N0,M0; T4,N1,M0; T4,N2,M0; każde T,N3,M0

Indukcyjna
chemioterapia lub hormonoterapia

Leczenie operacyjne

Chemioterapia/homonoterpia uzupełniająca

Leczenie napromienianiem
zależnie od wskazań

Stopień IV

Rak uogólniony - każde T, każde N, M1

Hormonoterapia, jeżeli guz ER+

Chemioterapia, jeżeli guz ER-

Herceptyna jeżeli HER2 +++

Stopień I V Rak uogólniony

Hormonoterapia, jeżeli:

- * receptory dla hormonów steroidowych dodatnie
- * długi czas wolny od choroby
- * wolna dynamika procesu nowotworowego
- * przerzuty do kości i/lub tkanek miękkich
- * podeszły wiek
- * przeciwwskazania do chemioterapii

Leczenie: Tamoxifen

Inhibitory aromatazy

Ovariektomia

Analogi LHRH

Chemioterapia, jeżeli guz ER-

Herceptyna jeżeli HER2 +++

Stopień IV

Leczenie wspomagające

RADIOTERAPIA

Radionuklidy - stront 89 lub samarium 153

BI FOSFONIANY

Klodronian, Pamidronian, Zoledronian

Potencjalne leki

- Inhibitory metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej

Hidalgo M. J Natl Cancer Inst 2001, 93: 178- 193

- Przeciwciała monoklonalne - bewacizumab- rhuMAb

Sledge G i wsp. proc Am Soc Clin Oncol 2000, 19:3,3a

- Inhibitory kinazy tyrozynowej ZD 1839, OSI - 774

Moulder SI i wsp. Proc Am Soc Clin Oncol 2001,20:3a

Hidalgo m. i wsp. J Clin Oncol 2001, 19:3267- 3279

- Inhibitory transferazy farnezyłowej R115777

Johnston S i wsp. breast Cancer res Treat 2000, 64

Problemy specjalne

- Faktyczna skuteczność leczenia tamoxifenem
- Eliminacja kardiotoksyczności - liposomy
- Przyrost masy ciała - otyłość sarkopeniczna
- Utrata płodności
- Aktywność seksualna
- Bezpieczeństwo HTZ
- Ciąża po leczeniu raka piersi

**Leczenie raka piersi
wymaga współpracy
radiologa,
patologa,
chirurga onkologa,
chemioterapeuty
i radioterapeuty
oraz
wszechstronnej rehabilitacji**

Zalecenia



EORTC

European Organisation for Research
and Treatment of Cancer

Leczenie raka piersi powinno być prowadzone i/lub nadzorowane przez wielospecjalistyczne ośrodki onkologiczne (CCC - comprehensive cancer center), a na każde 300 000 mieszkańców powinien być powołany zespół ds. leczenia raka piersi (BCU - breast cancer unit), w którym w sposób kompleksowy leczone będzie 90% chorych z danej populacji.