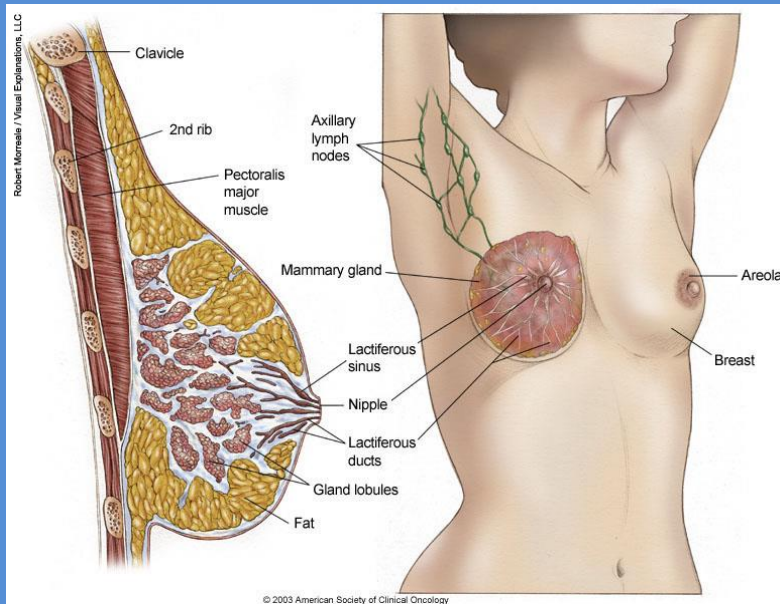




Szkolenie terapeutyczne  
Rak piersi  
06.03.2018 r.

Prelegent: prof. dr hab. n.  
med. Tadeusz Pieńkowski

# Pierś



Pierś składa się z tkanki tłuszczowej zawierającej 15-20 płątów  
Płąty składają się z mniejszych struktur zwanych zrazikami  
Mleko produkowane jest w końcowych częściach zrazików  
Mleko płynie przewodami wyprowadzającymi do brodawki  
Większość raków powstaje z komórek przewodów

# Epidemiologia

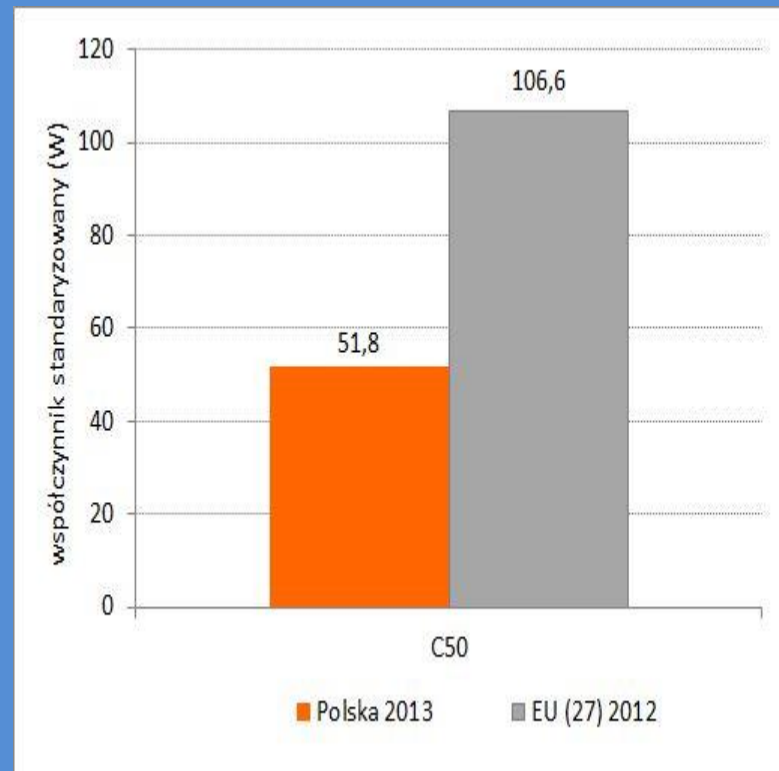
- najczęstszy nowotwór wśród kobiet
- prawdopodobieństwo zachorowania 1:15 – 1:12
- 4-9 razy częściej-zachorowalność rodzinna
- u chorych leczonych-1% rocznie wzrost zagrożenia rakiem w drugim sutku
- wzrost zapadalności związany z wydłużeniem życia

# Rak piersi

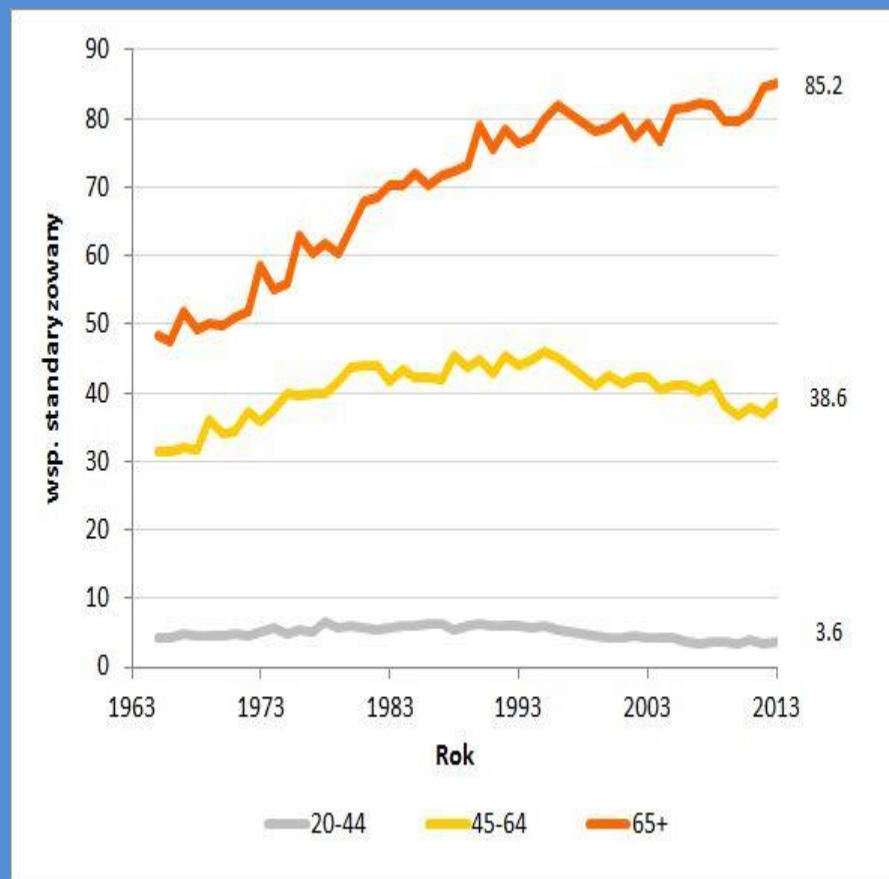
## Czynniki ryzyka

- Mutacje genu BRCA1 i BRCA2 ( 3-5% zachorowań)
- Obciążenie rodzinne ( rak piersi lub jajnika w rodzinie)
- Choroby piersi przebiegające z proliferacją
- **Wczesna pierwsza i późna ostatnia miesiączka**
- **Bezdziętność**
- Późny wiek urodzenia pierwszego dziecka
- Hormonalna terapia zastępcza
- Nadwaga
- Alkohol

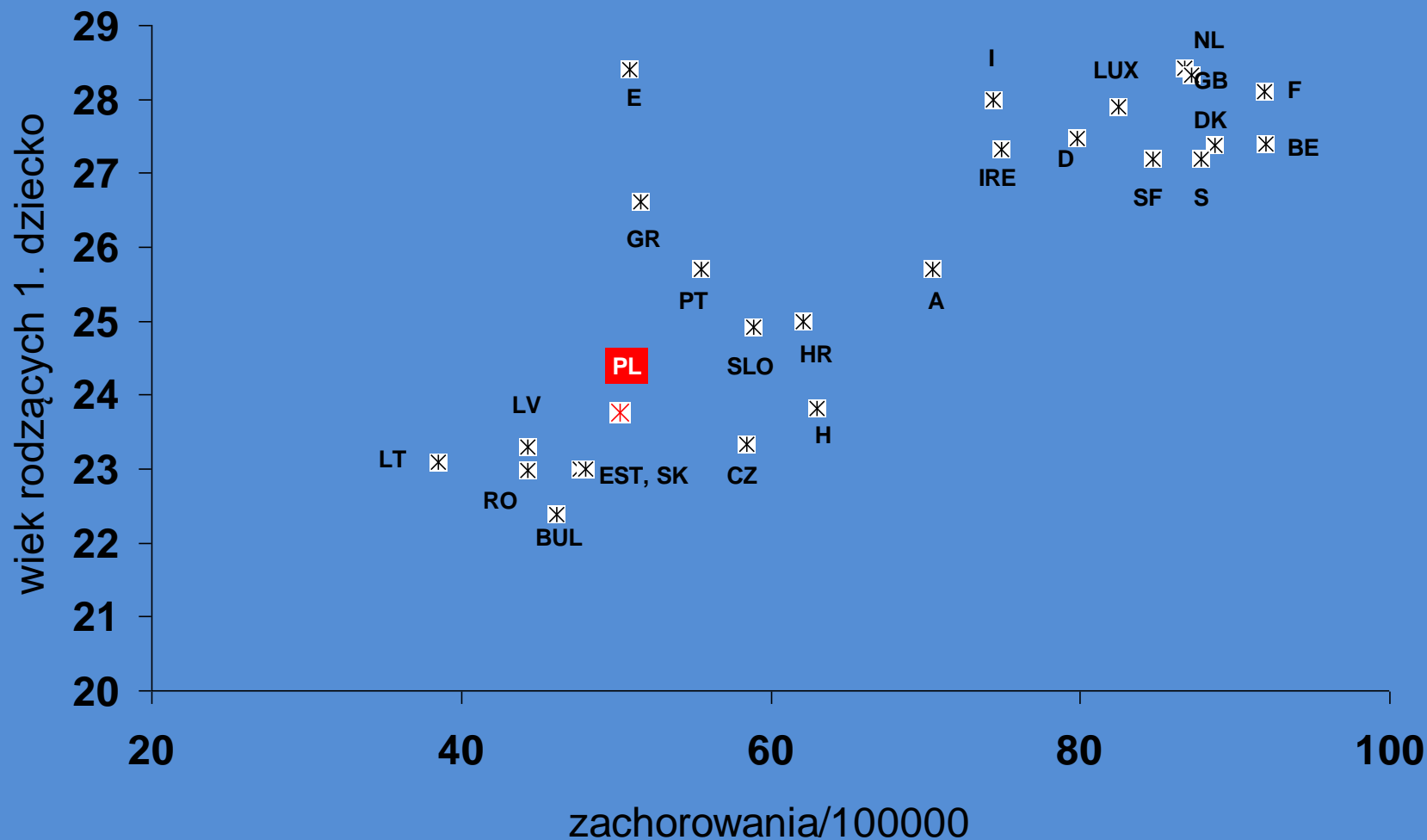
# Porównanie zachorowalności na nowotwory piersi w Polsce i w krajach Unii Europejskiej



# Trendy umieralności na nowotwory piersi w Polsce w latach 1965-2013 w wybranych grupach wieku



# Wiek rodzających pierwsze dziecko (1995) vs zachorowalność (2004), Europa $R^2=0.66$



# Mammografia



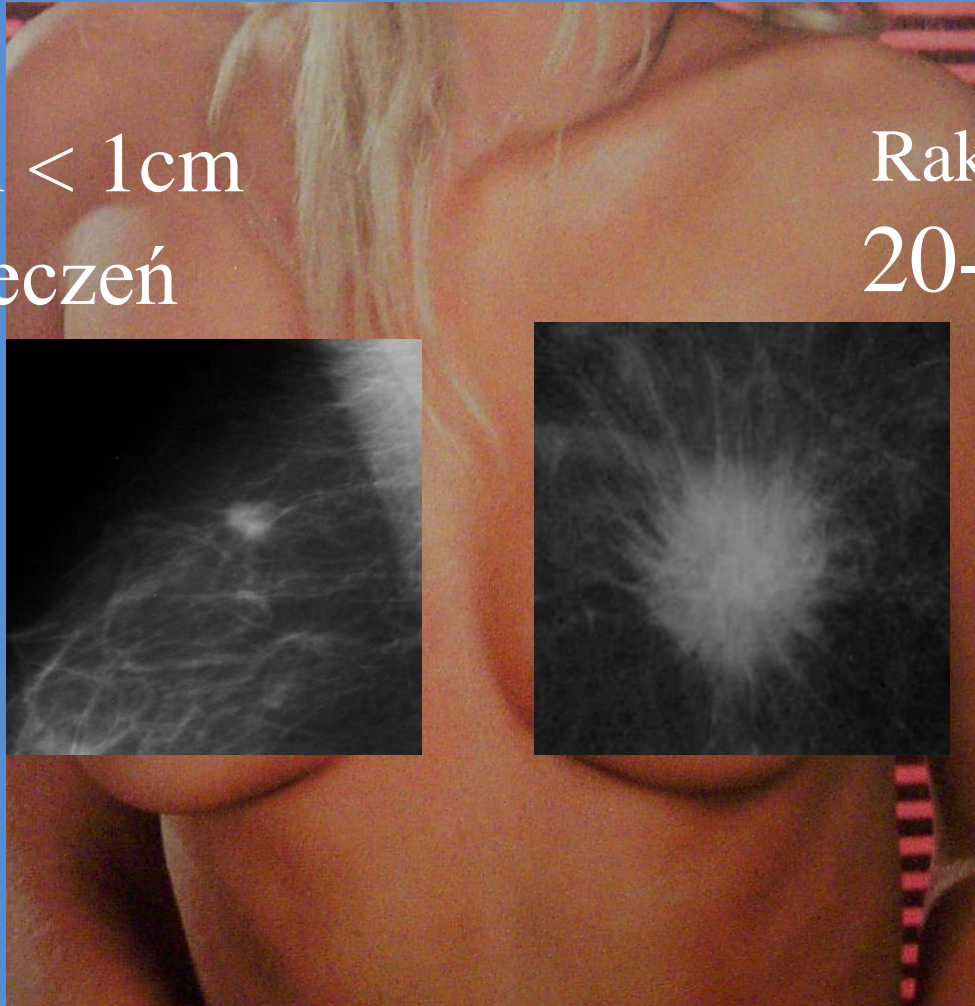
Mammografia przesiewowa  
Mammografia diagnostyczna



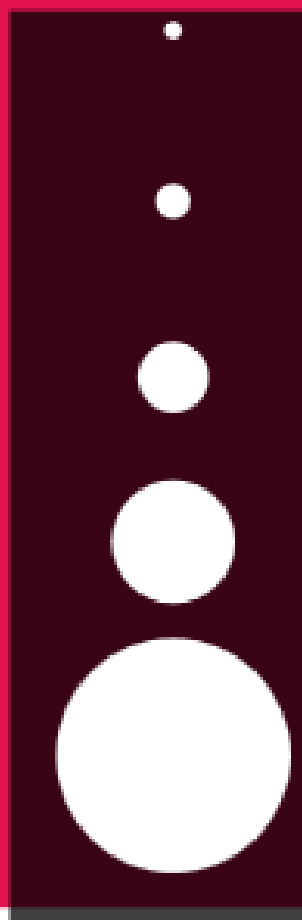
# SZANSA NA WYLECZENIE

Rak piersi < 1cm  
95% wyleczeń

Rak zaawansowany  
20-30% wyleczeń



## ŚREDNIA WIELKOŚĆ GUZA PIERSI wykrywanego w zależności od metody:



**3 mm** Średnia wielkość guza wykrywanego u kobiet, które **REGULARNIE** wykonują **MAMMOGRAFIĘ**

**6 mm** Średnia wielkość guza wykrywanego podczas **PIERWSZEJ** w życiu **MAMMOGRAFII**

**12 mm** Średnia wielkość guza wykrywanego przez kobietę, **BADAJĄCĄ** **REGULARNIE** swoje piersi

**21 mm** Średnia wielkość guza wykrywanego przez kobiety, **SPORADYCZNIE** **BADAJĄCE** swoje piersi

**40 mm** Średnia wielkość guza wykrywanego **PRZYPADKOWO** przez kobiety, które **NIGDY** same **NIE** **BADAŁY** sobie piersi

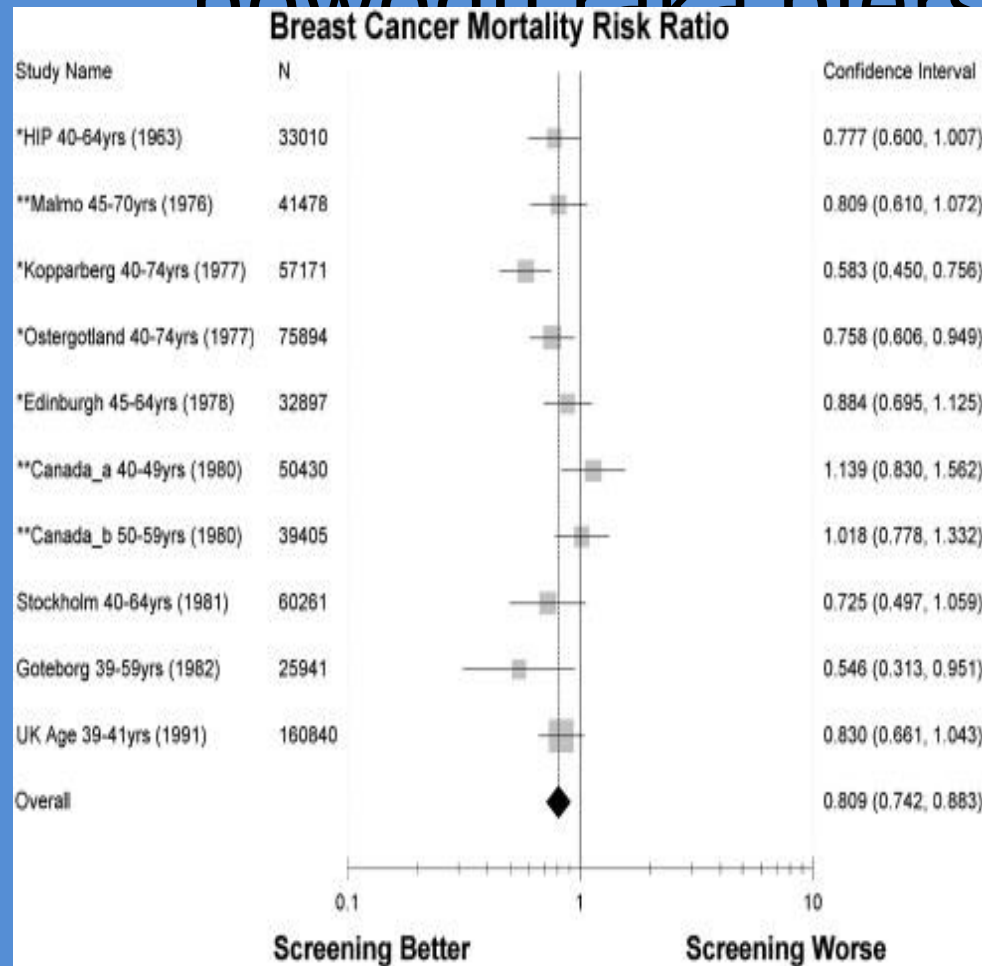
# Badania przesiewowe. Wymogi systemu

- Podział populacji na osoby z wynikiem dodatnim i ujemnym
- Możliwość diagnostyki wszystkich osób z dodatnim wynikiem testu
- Istnieje skuteczne leczenie. Wyniki leczenia w dużym stopniu zależą od zaawansowania choroby
- Wszyscy u których ostatecznie rozpoznano chorobę mają dostęp do odpowiedniego leczenia

# przesiewowych badań mamograficznych na ryzyko zgonu z powodu raka piersi w zależności od wieku

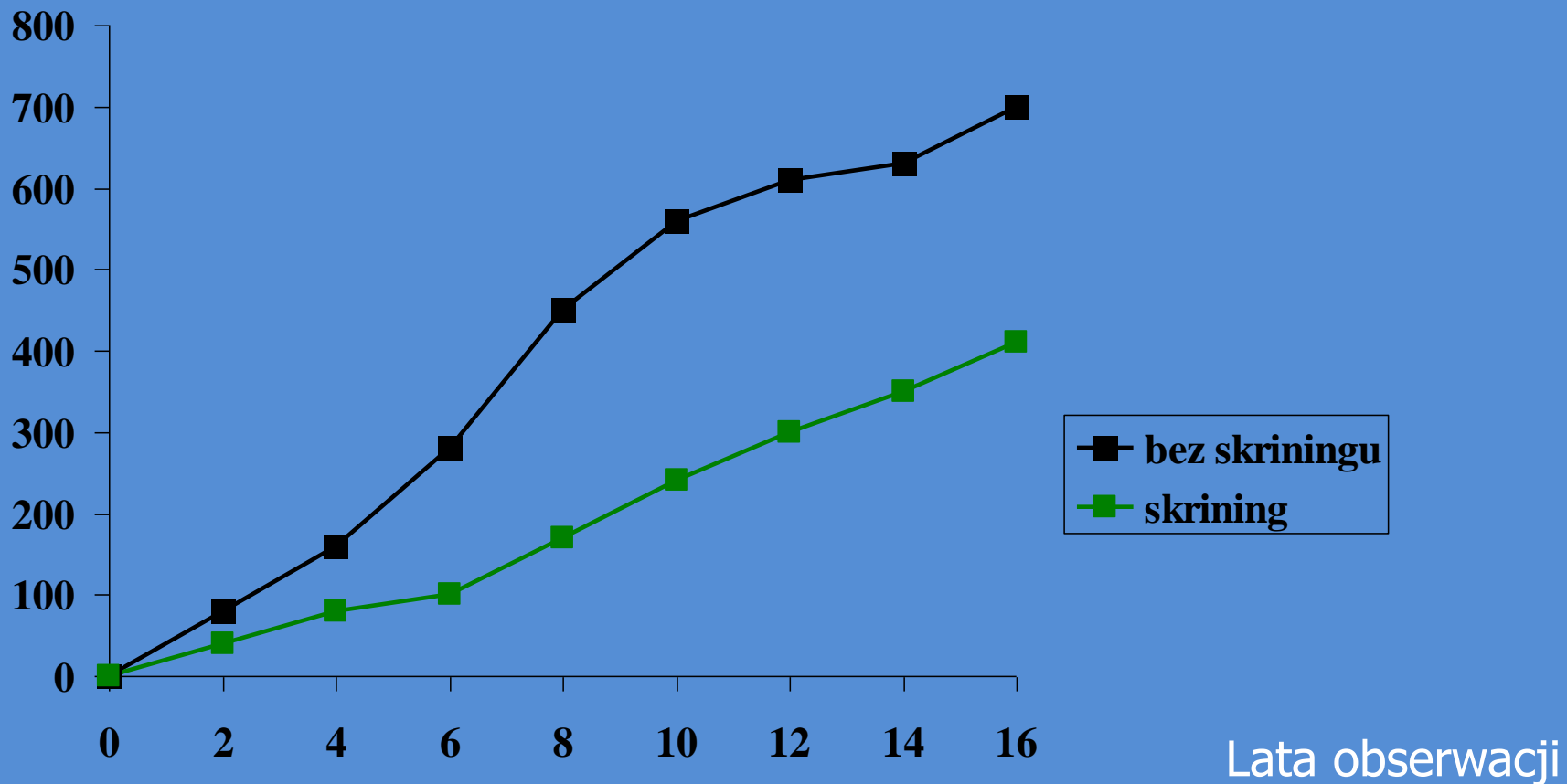
Wiek badanych	Liczba badań	RR dla umieralności z powodu raka piersi 95% CI	NNI dla uniknięcia jednego zgonu z powodu raka 95% CI
39-49	8	0,85 ( 0,75-0,96)	1 904 ( 929-6,378 )
50-59	6	0,86 ( 0,75-0,99 )	1339 ( 332-7,455)
60-69	2	0,68 ( 0,54-0,87)	377 ( 230-1,050)
70-74	1	1,12 ( 0,73-1,72 )	Brak danych

# Wyniki meta-analizy przesiewowej mammografii na ryzyko zgonu z powodu raka piersi



Glasziou P, Houssami N *Prev Med* 2011

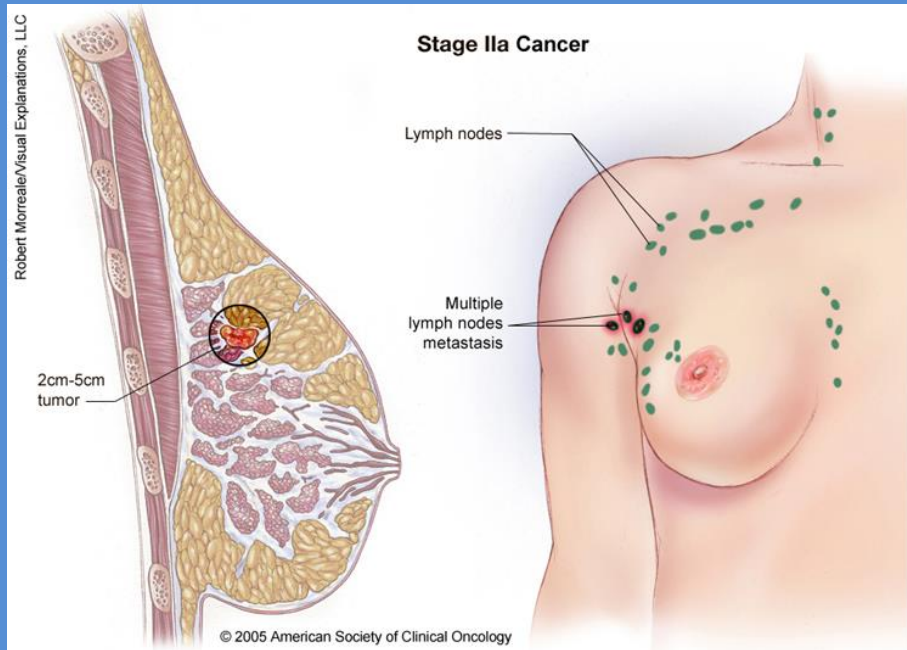
# Umieralność z powodu raka sutka u kobiet 40-74 lat (Swedish Two-County trial)



# Objawy

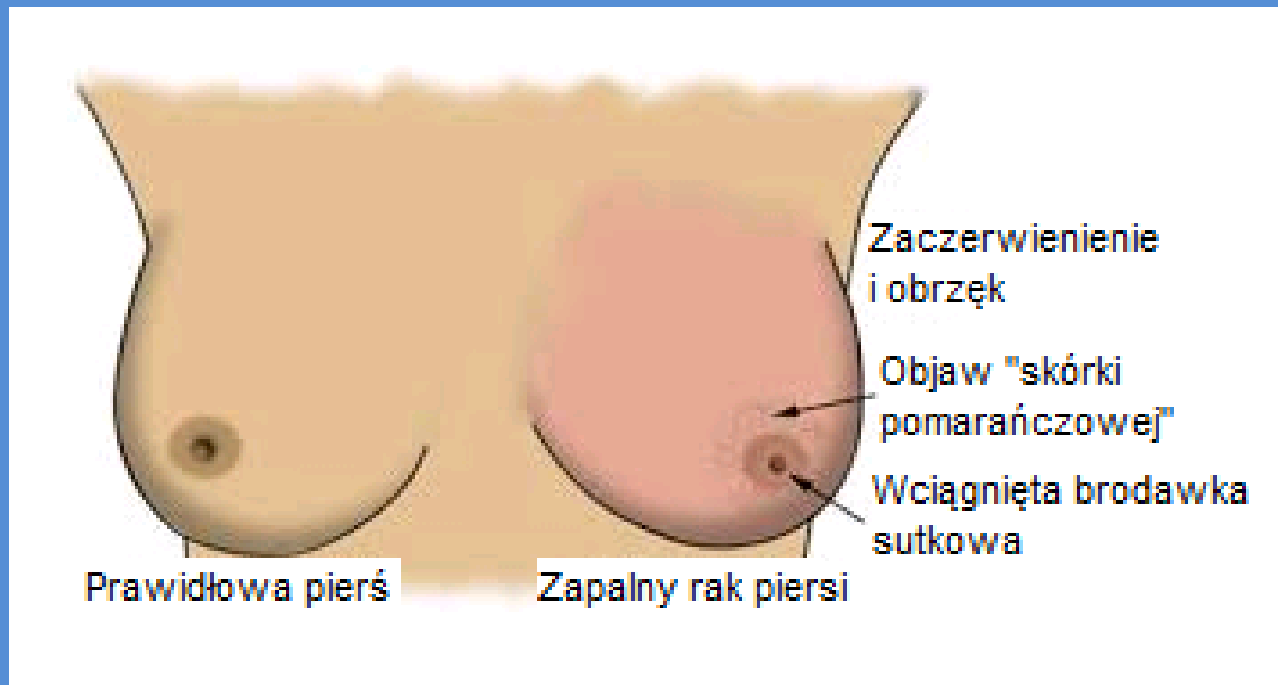
- Niebolesny guz, zgrubienie w piersi
- Zmiany kształtu piersi i brodawki
- Wyciek z brodawki
- Zmiany skóry piersi
- Powiększenie regionalnych węzłów chłonnych

# Rak piersi w stopniu klinicznym IIA





# Zapalny rak piersi



# Rozpoznanie

- Badanie przedmiotowe piersi
- Oglądanie
- Badanie palpacyjne w pozycji stojącej leżącej
- Badanie mammograficzne
- Badanie ultrasonograficzne
- Badanie MR
- Badanie mikroskopowe
- Wybór metody biopsji
- Inne badania wg wskazań indywidualnych

# Rozpoznanie

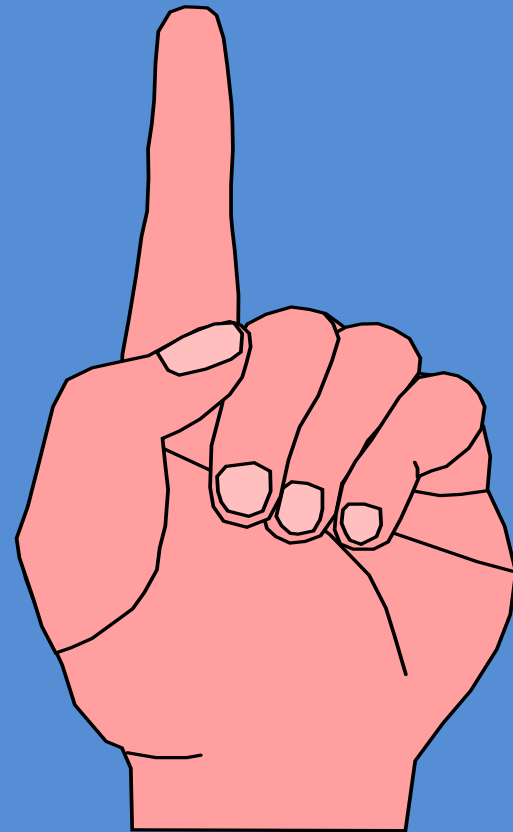
**1**-badanie kliniczne

**2**-mammografia  
obustronna

**3**-potwierdzenie  
mikroskopowe

**konieczna zbieżność  
wyników - jeśli są  
wątpliwości – nie wolno  
postawić rozpoznania**

$$1+2+3=!$$



# Techniki biopsji

- *cienkoigłowa - BAC / BACC*
- *„gruba igła” - CB*
- *biopsja z lokalizacją*
- *tumorektomia (bad.śródoperacyjne)*



**Biopsja gruboigłowa**

**Biopsja pod kontrolą mammografii**

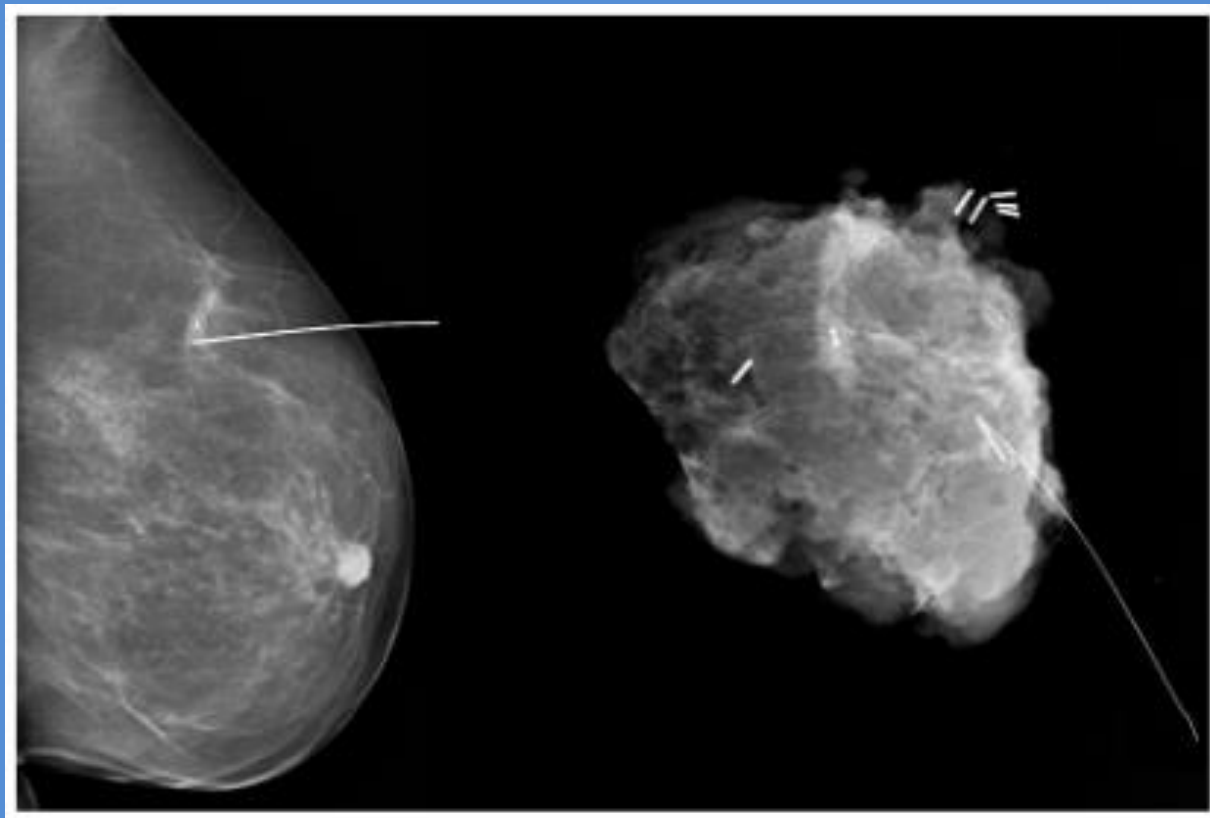


# Biopsja Mammotomiczna

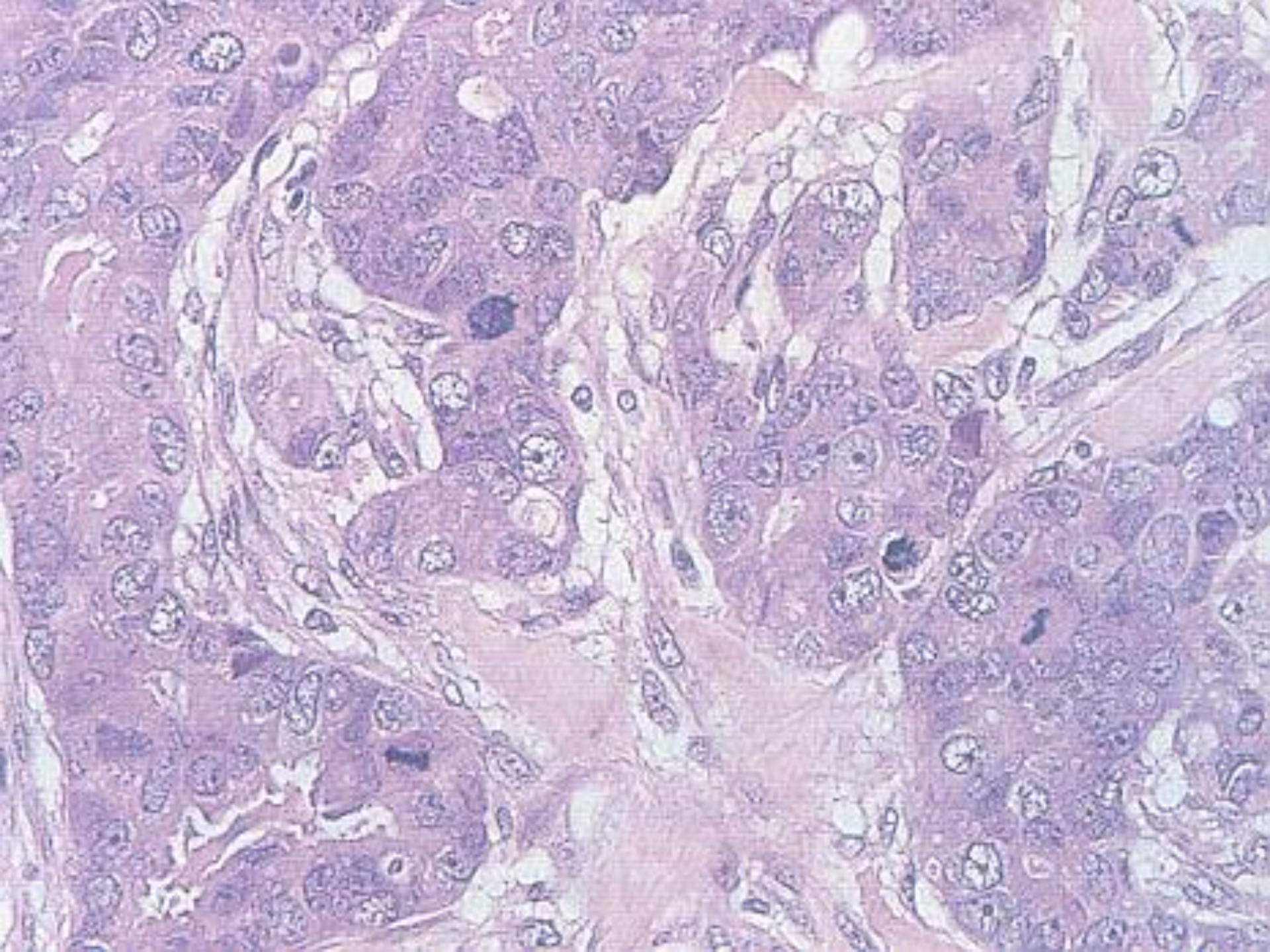




# Lokalizacja zmiany subklinicznej



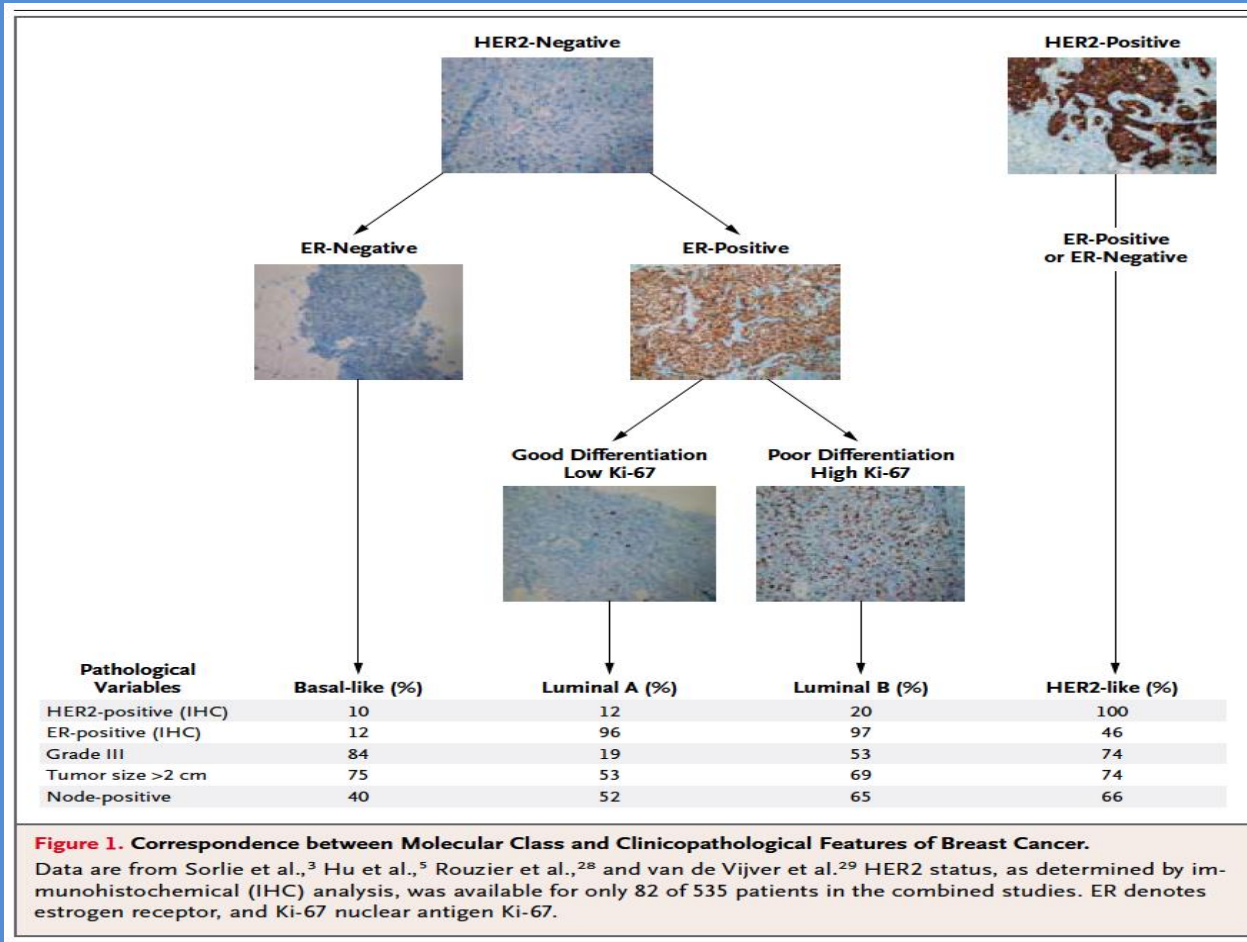




MOLECULAR ORIGINS OF CANCER

Gene-Expression Signatures  
in Breast Cancer

Christos Sotiriou, M.D., D.Phil., and Lajos Pusztai, M.D., D.Phil.



# Rak piersi

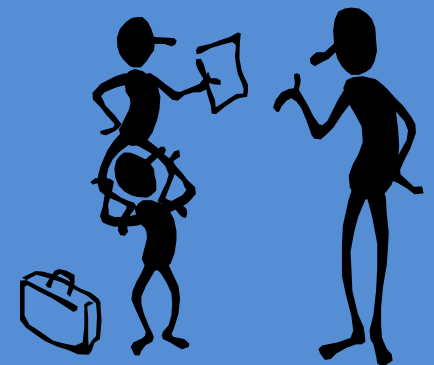
## Cechy biologiczne

- **Rak hormonozależny**
  - Dodatkowo receptory ER lub PgR
  - Terapia celowana – tak
  - Podatny na leczenie hormonalne
- **Rak HER2 dodatni**
  - Nadmierna ekspresja receptora HER2
  - Terapia celowana – tak
  - Podatne na leczenie skierowane na receptor HER2 trastuzumab, lapatinib, pertuzumab
- **Rak receptorowo ujemny**
  - Brak ekspresji receptorów
  - Terapia celowana ??
  - ER(-) i PgR(-) i HER2 (-)

# Radiolog-patolog -klinicysta

- Rozpoznanie
- Kogo leczyć → czynniki prognostyczne
- Jak leczyć → czynniki predykcyjne

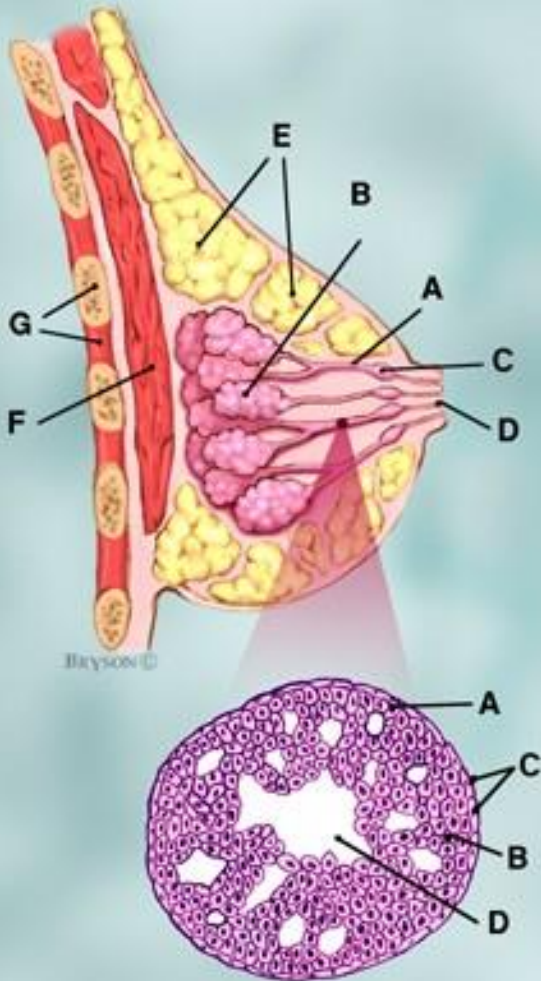
- Informowanie pacjentów



# Rak piersi

- Rak inwazyjny
- Rak przedinwazyjny ( DCIS )
- Lobular neoplasia

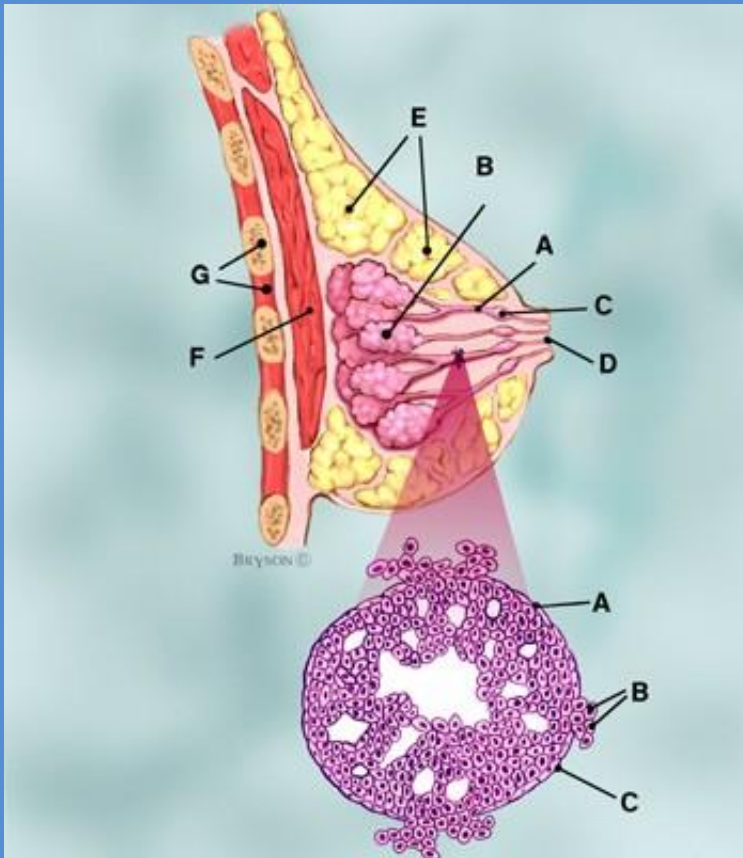
# Rak przewodowy przedinwazyjny in situ (DCIS)



- A. Przewody wyprowadzające
- B. Zraziki
- C. Przewody wyprowadzające
- D. Brodawka
- E. Tk. Tłuszczowa
- F. Mięśnie
- G. Żebra

- A. Komórki wyścielające przewód
- B. Komórki raka nie przekraczające błony komórkowej
- C. Nienaruszona błona podstawna
- D. Światło przewodu

# Rak przewodowy inwazyjny



- A. Przewody wyprowadzające
- B. Zraziki
- C. Przewody wyprowadzające
- D. Brodawka
- E. Tkanka tłuszczowa
- F. Mięśnie
- G. Żebra

- A. Komórki wyścielające
- B. Komórki raka przerywające błonę podstawną
- C. Błona podstawną



# Minimalne informacje

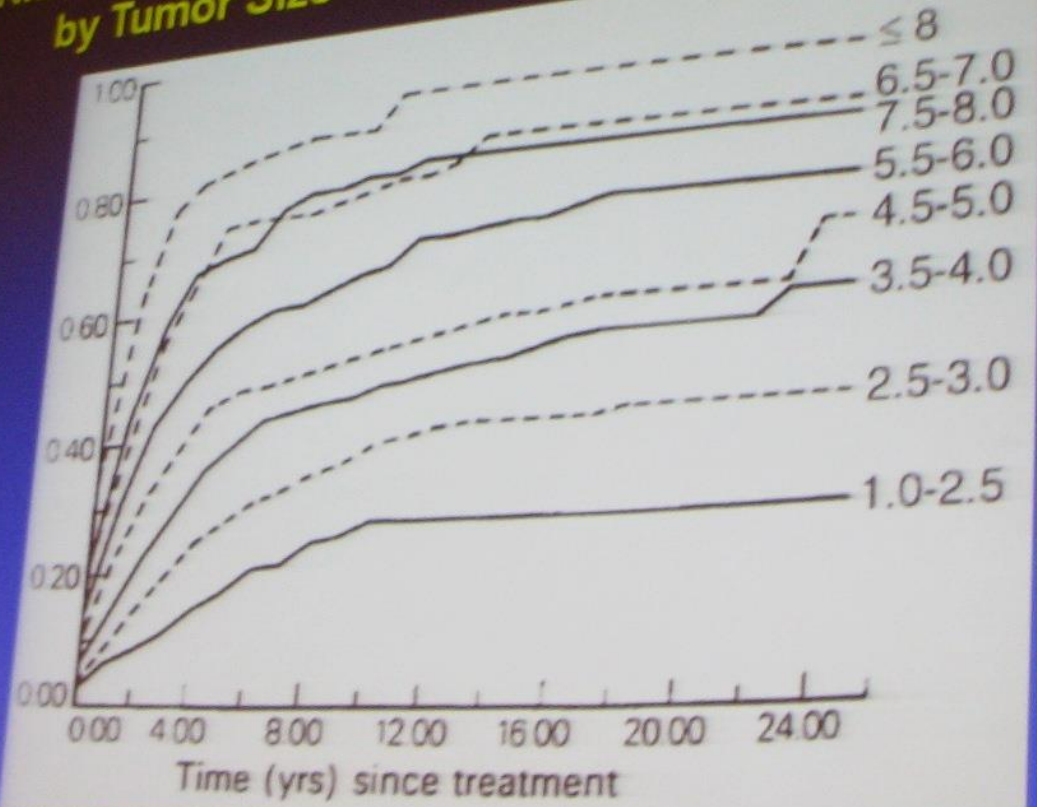
- Czy jest to rak?
- Czy jest to rak inwazyjny ( typ) ?
- Zakres choroby pTNM
- Stopień złośliwości
- Receptory estrogenowe i progestagenowe
- Receptor HER2
- Stopień proliferacji



# Czynniki prognostyczne

- Wielkość guza
- Przerzuty do w/ch
- Typ histologiczny
- Czynniki biologiczne
- Stopień złośliwości
- Receptor estrogenowe i progesteronowe
- Receptor HER2
- Stopień proliferacji

# Risk of Distant Metastases and Time Course Varies by Tumor Size – Not all Large Tumors Recur



From Koscielny et al. Br J Cancer 1989  
Albain, KS, SABCs 2012

# Rak przewodowy inwazyjny

## Leczenie miejscowe

- Zmodyfikowana radykalna mastektomia
- Chirurgiczne leczenie oszczędzające
- Operacje onkoplastyczne
- Biopsja węzła wartowniczego
- Radioterapia
- Leczenie miejscowe po wstępnym leczeniu systemowym
- Długotrwałe przeżycie
- Minimalizacja kalectwa

# Leczenie

## *klasyfikacja grup pacjentów*

- *do leczenia chirurgicznego*
- *do pierwotnego leczenia systemowego z następowym leczeniem chirurgicznym*
- *do leczenia systemowego*

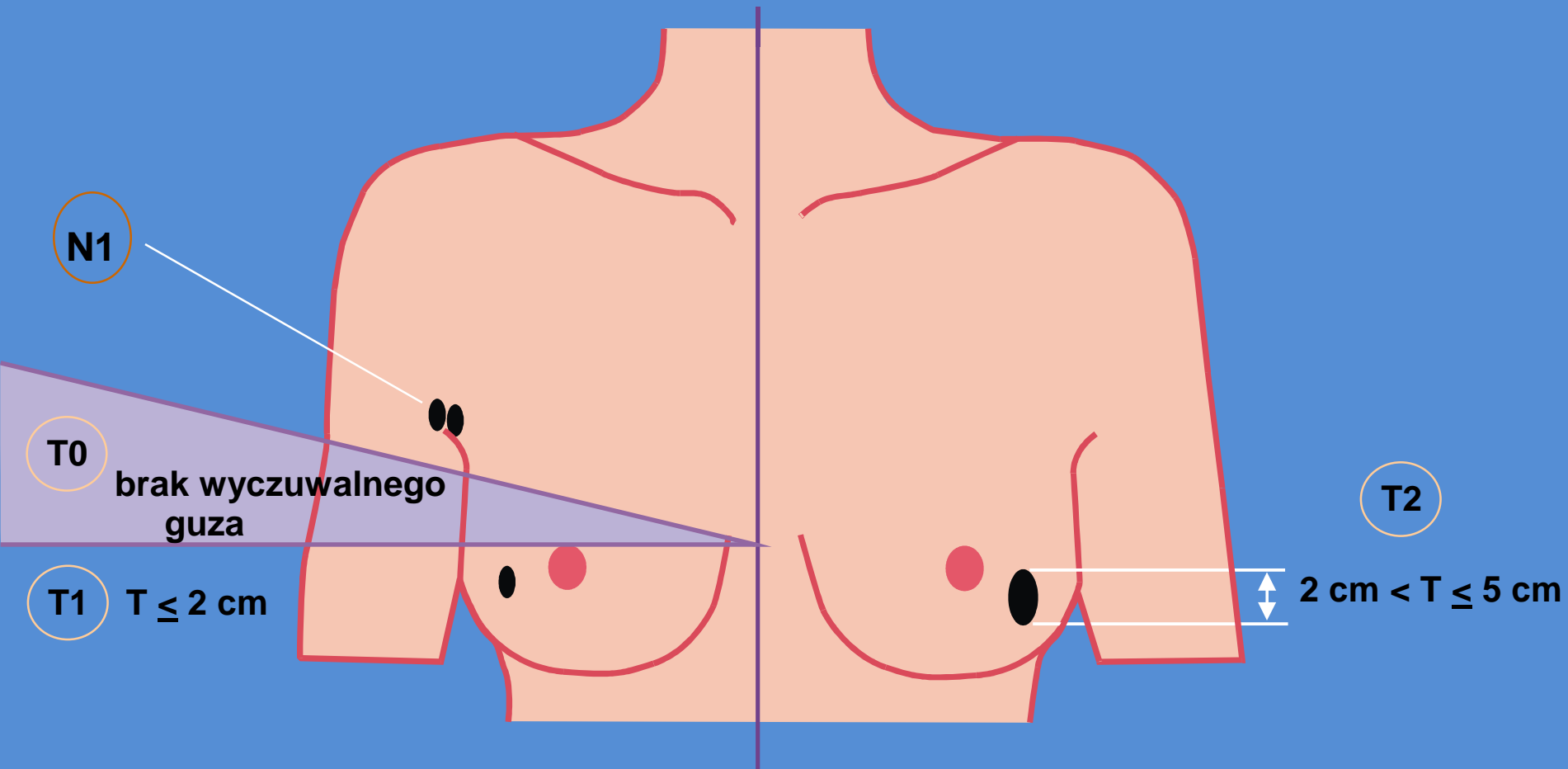
# Chirurgiczne leczenie pierwotnie operacyjnego raka piersi

*ewolucja w ograniczaniu zakresu operacji*

- *zabiegi oszczędzające pierś*
- *biopsja węzła wartowniczego*
- *radykałne amputacje piersi*
- *zmodyfikowane amputacje*
- *rekonstrukcje piersi*
- *jednoczasowe amputacje z rekonstrukcją*

# Kliniczne zaawansowanie

**T<sub>0-2</sub>; N<sub>0-1</sub>; M<sub>0</sub> - CHIRURGIA**



● **N1 = twarde, pojedyncze, ruchome w/ch pachy po stronie guza**

# Przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego – *leczenie neoadjuwantowe*

- *rak piersi w wyższym stopniu zaawansowania*
- *zapalny rak piersi*
- *obrzęk ramienia po stronie guza*
- *naciek ściany klatki piersiowej*
- *satelitarne guzki w skórze*
- *p.wskazania do znieczulenia ogólnego*

# Rak piersi

## Leczenie radykalne

### Leczenie miejscowe

- Chirurgia
- Radioterapia

### Systemowe leczenie uzupełniające

- Chemioterapia
- Hormonoterapia
- Trastuzumab

### Rehabilitacja

- Fizyczna
- Psychiczna
- Operacje rekonstrukcyjne

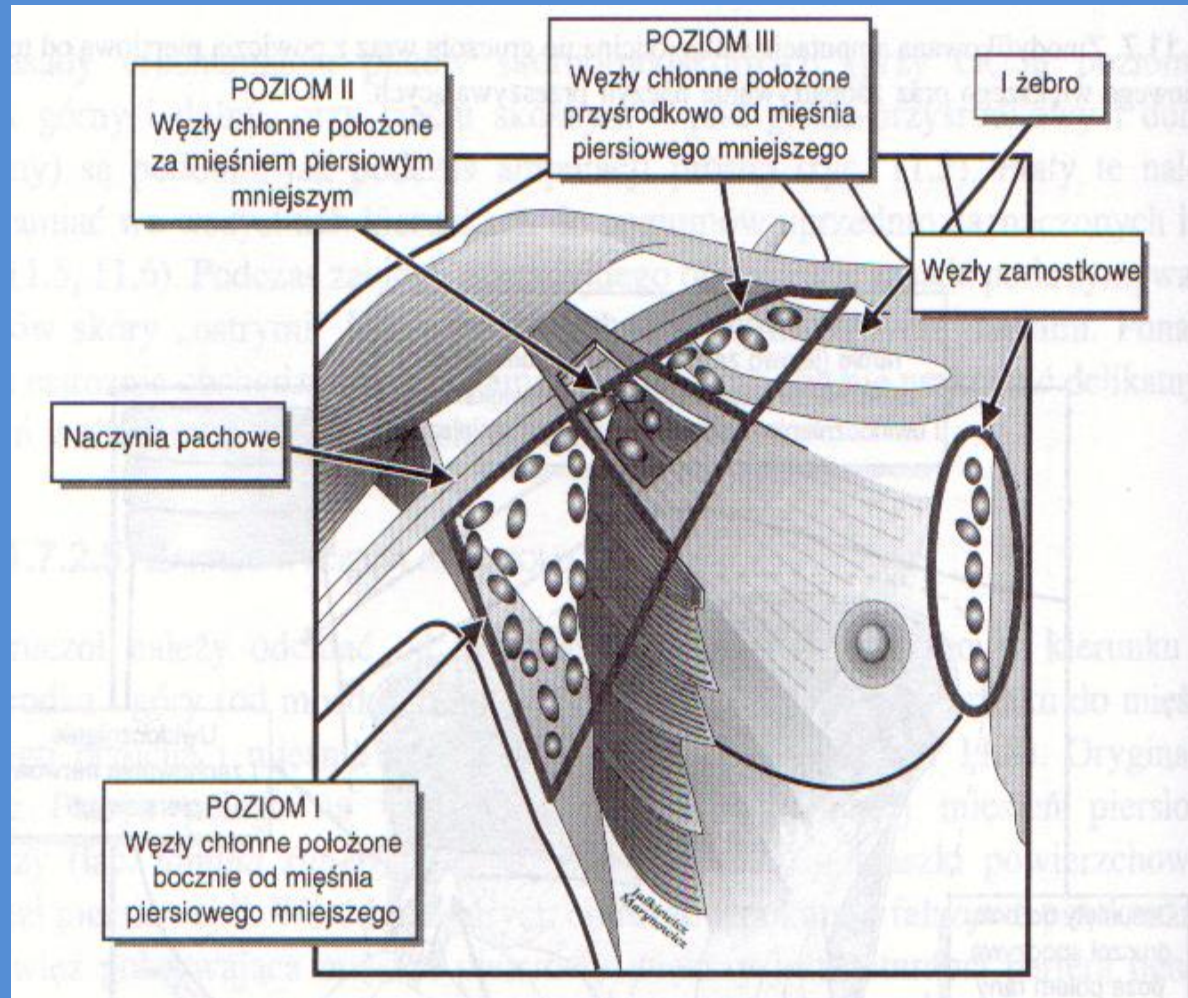
### Obserwacja



# Metody leczenia operacyjnego

- Mastektomia prosta +/- biopsja węzła chłonного wartowniczego
- Zmodyfikowana radykalna mastektomia
- Leczenie oszczędzające + biopsja węzła wartowniczego
- Leczenie oszczędzające + limfadenektomia pachowa
- Operacje onkoplastyczne

# Operacja radykalna raka piersi



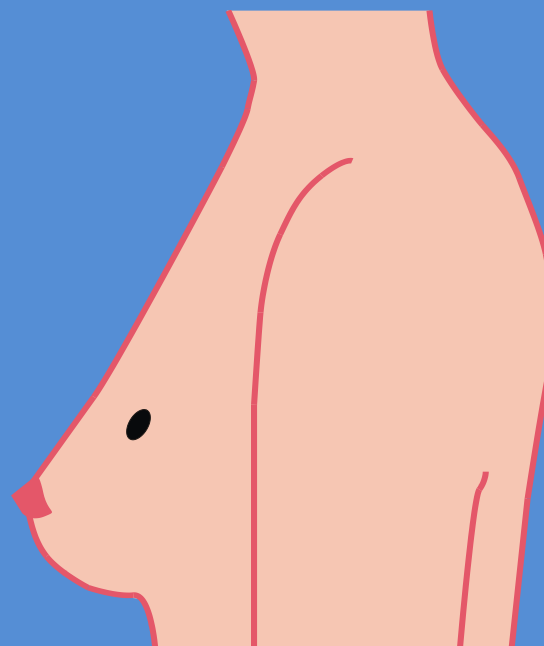


# Radykalne leczenie oszczędzające

- Usunięcie zmiany pierwotnej w granicach tkanek zdrowych
- Radykalizm onkologiczny
- Dobry efekt estetyczny
- Proporcja guz – pierś, lokalizacja zmiany
- Zmiany do 3 cm (I stopień i część II stopnia )
- Zwykle biopsja węzła wartowniczego
- Przeciwwskazana wieloogniskowość
- Konieczna radioterapia

# Przeciwwskazania do pierwotnego leczenia oszczędzającego

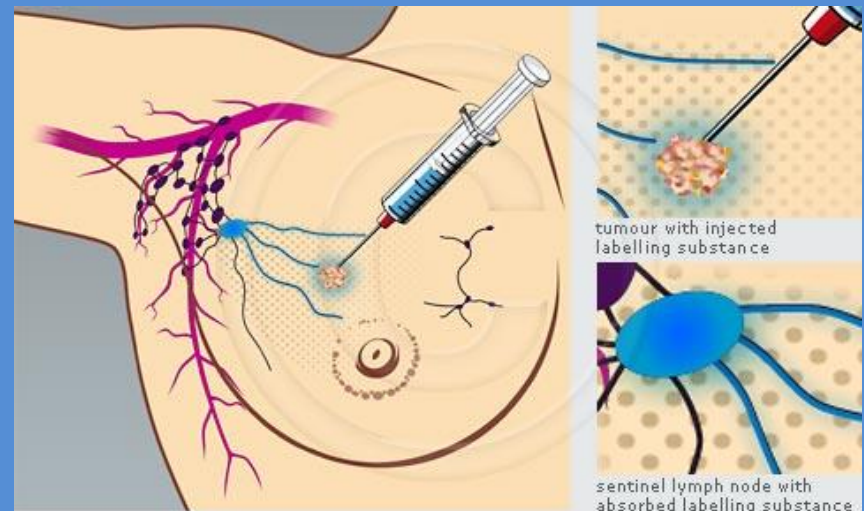
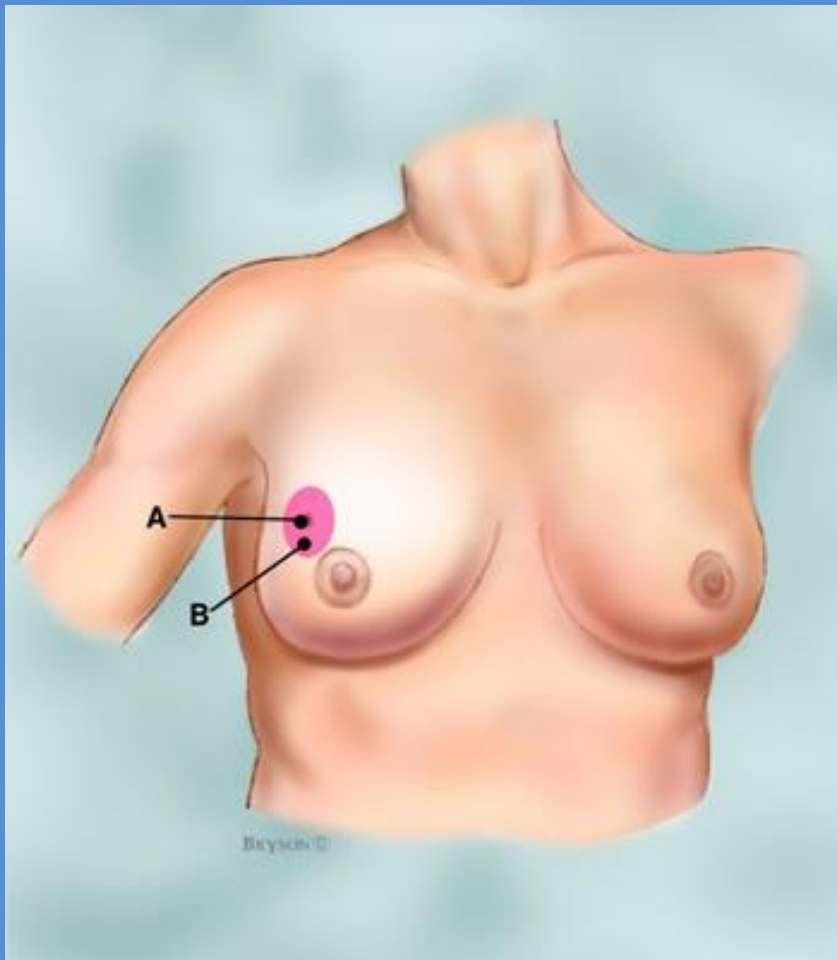
- *zaawansowanie kliniczne inne niż T1-T2*
- *przewidywany zły efekt kosmetyczny*
- *wieloośrodkowy lub obustronny rak sutka*
- *uprzednie napromienianie piersi*
- *brak możliwości uzyskania negatywnych marginesów*
- *wznowa po leczeniu oszczędzającym*
- *ciąża*
- *kolagenozy*
- *rozległe zwapnienia w mammografii*



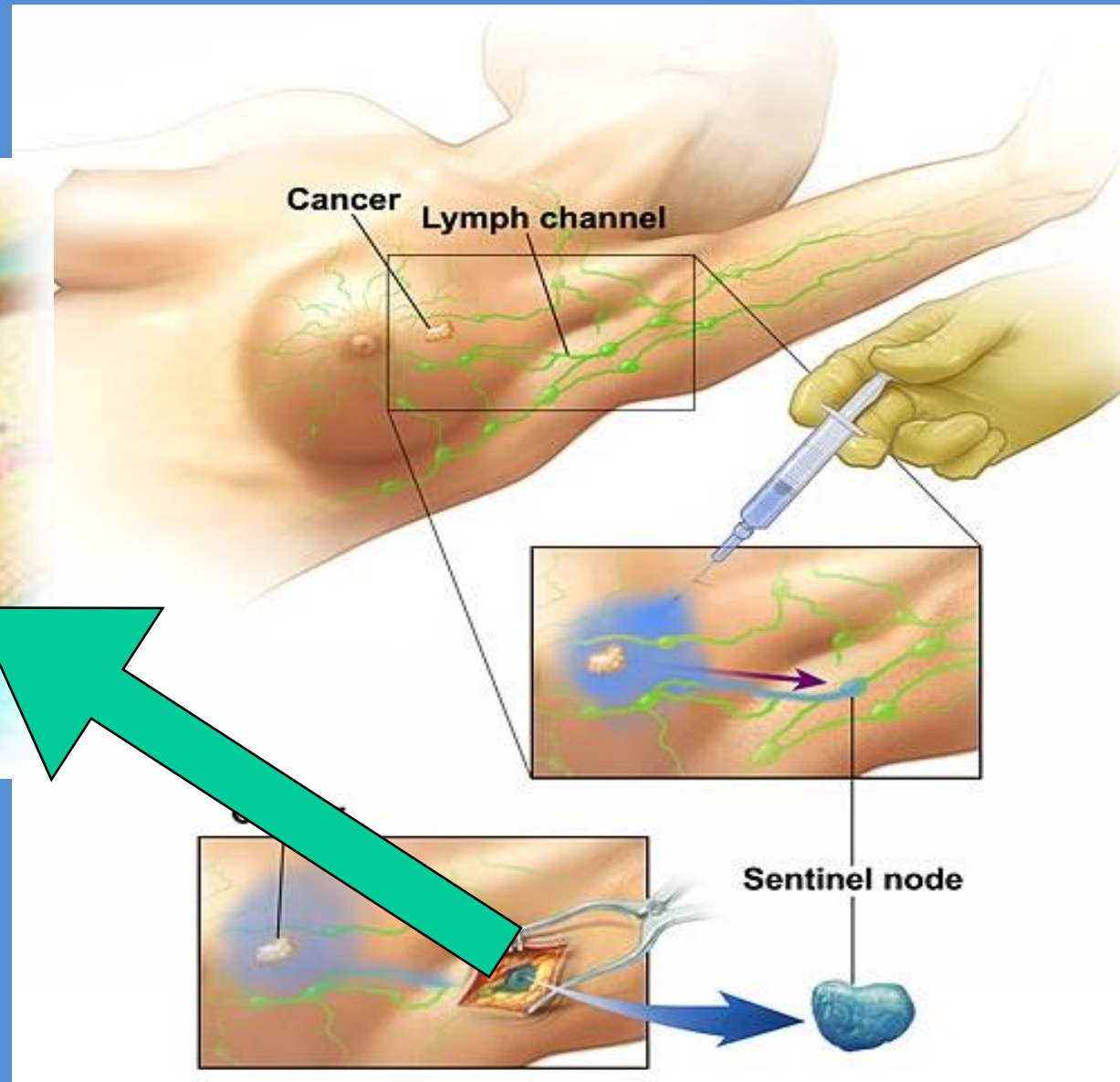
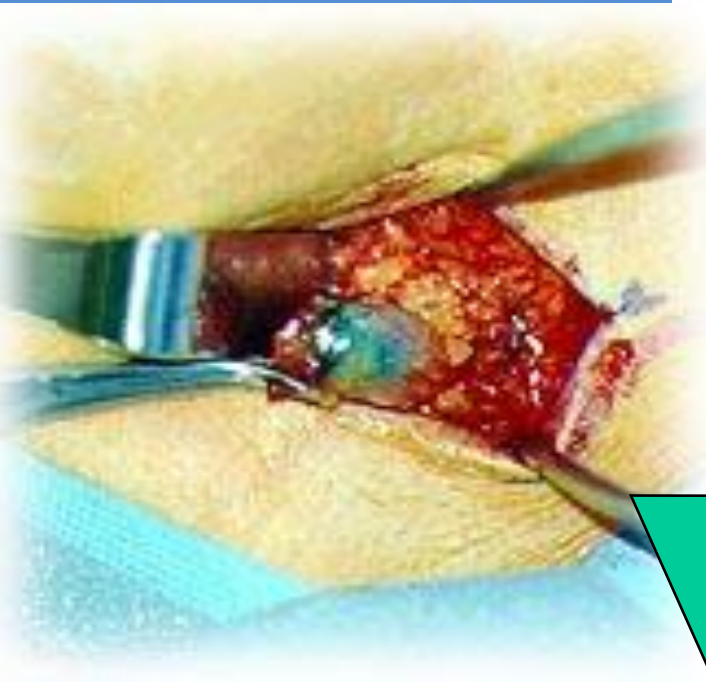
# Leczenie oszczędzające

- Usunięcie guza w granicach tkanek zdrowych
- Konieczna radioterapia

## Węzeł wartowniczy

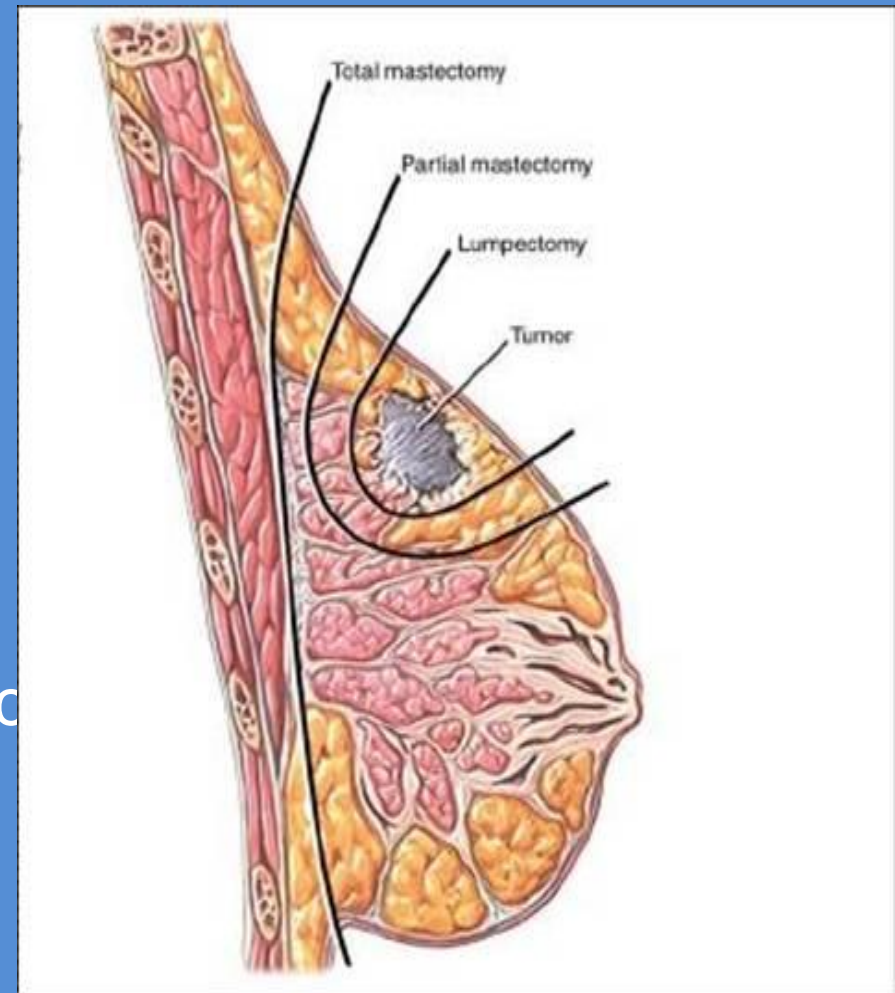


# Biopsja węzła wartowniczego



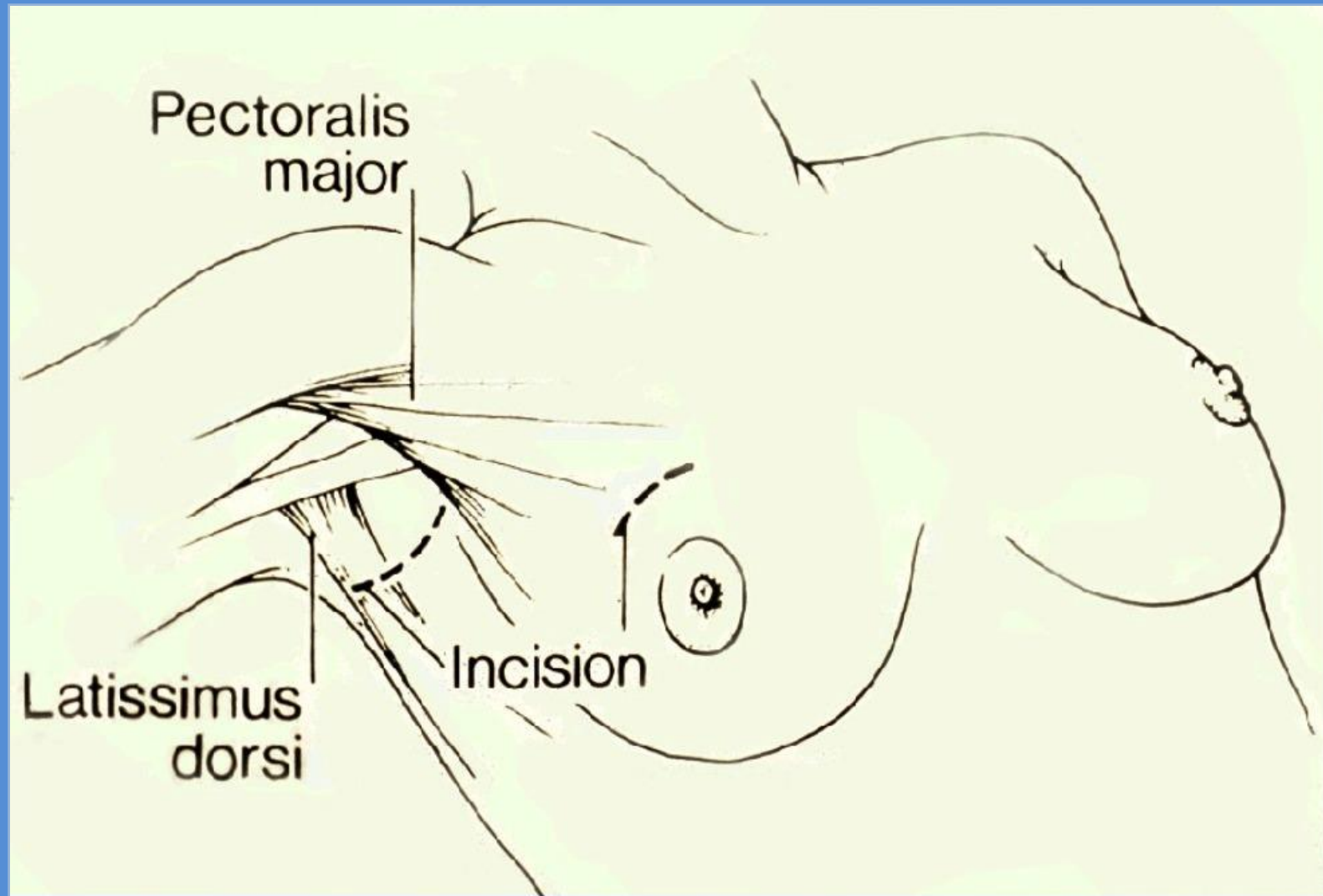
# Możliwości leczenia chirurgicznego

- Tumorektomia
- Szerokie wycięcie
- Mastektomia
- Biopsja węzła wartowniczego
- Limfangiektomia pachowa

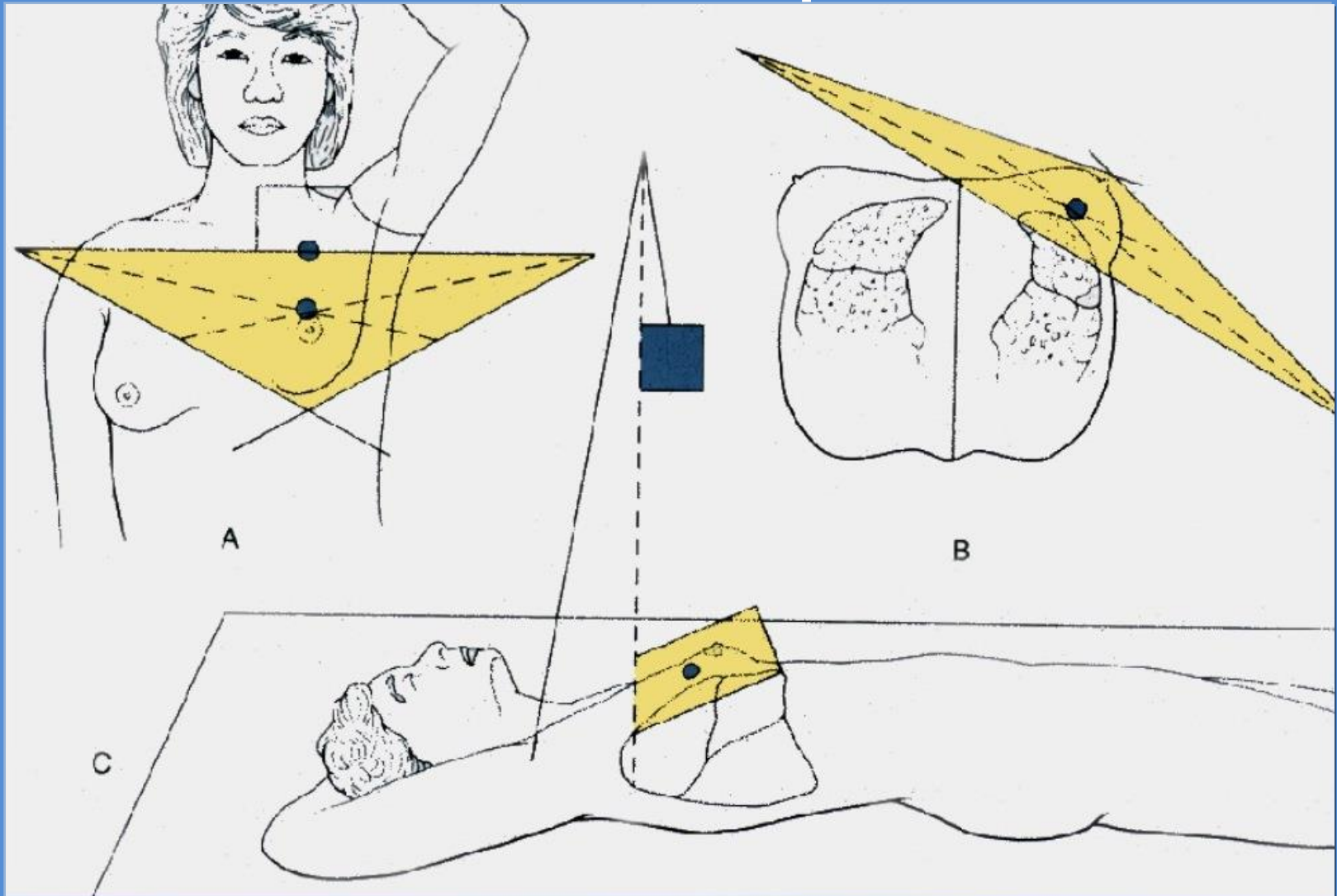




# Leczenie oszczędzające



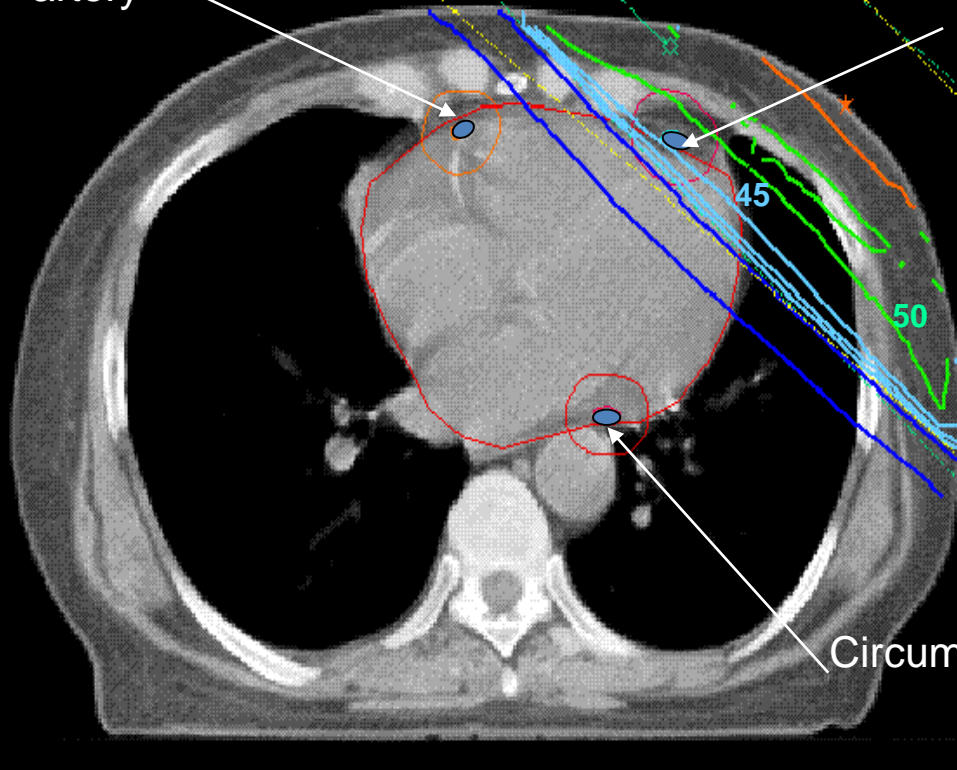
# Leczenie oszczędzające Radioterapia



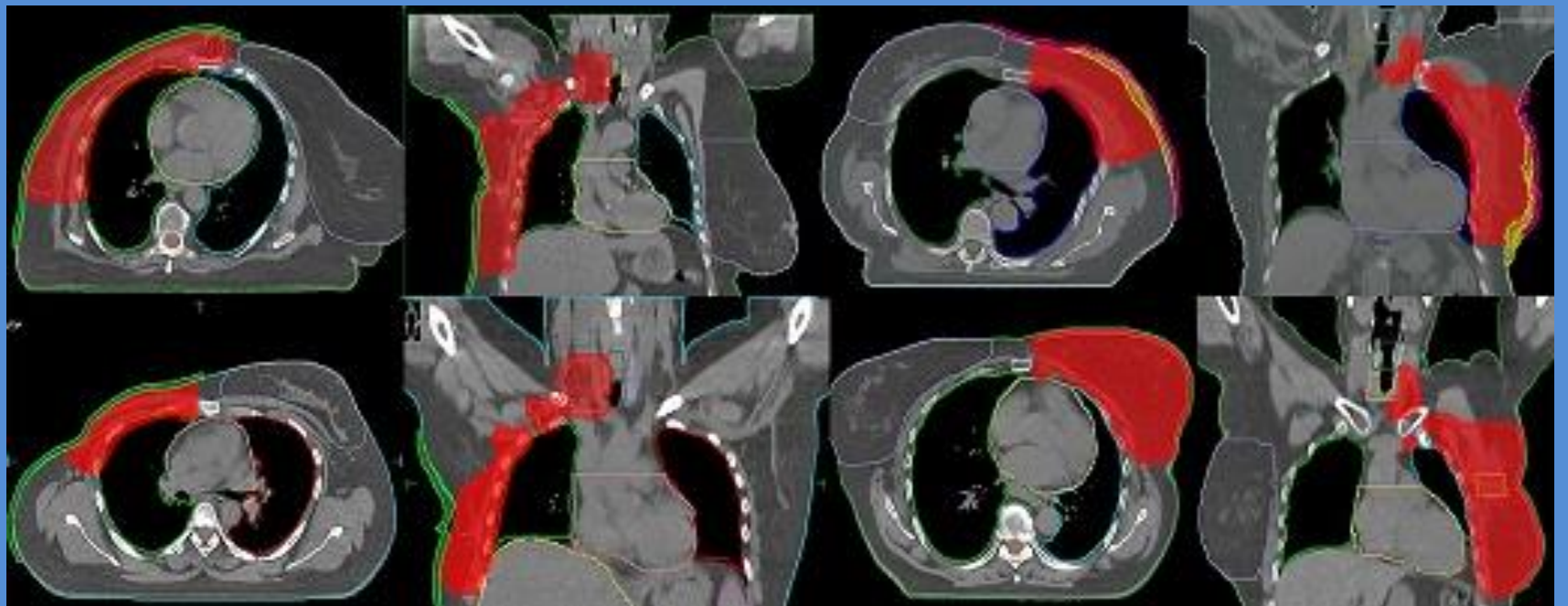
# Left tangential pair Co<sup>60</sup>

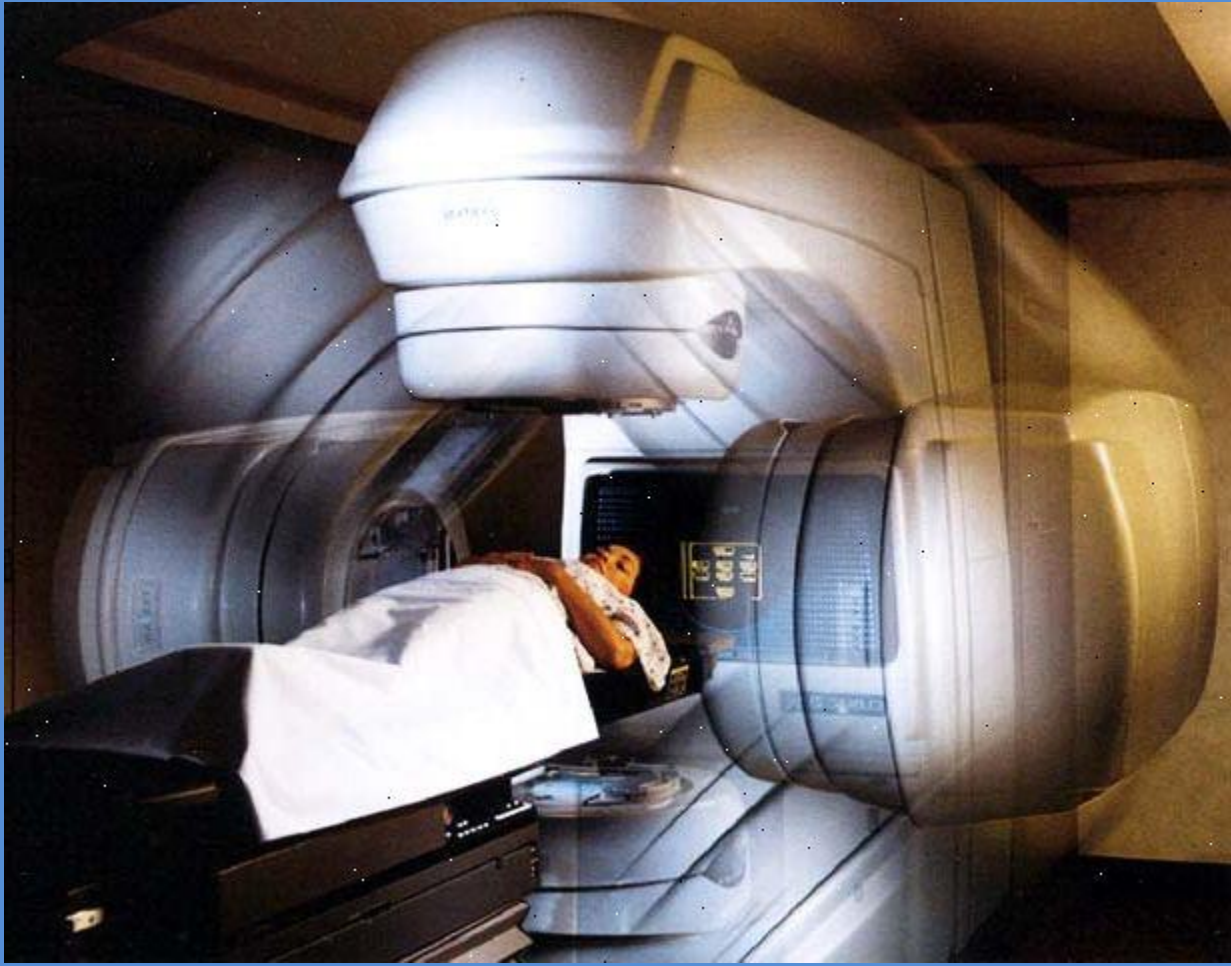
Right coronary artery

Left anterior descending coronary artery

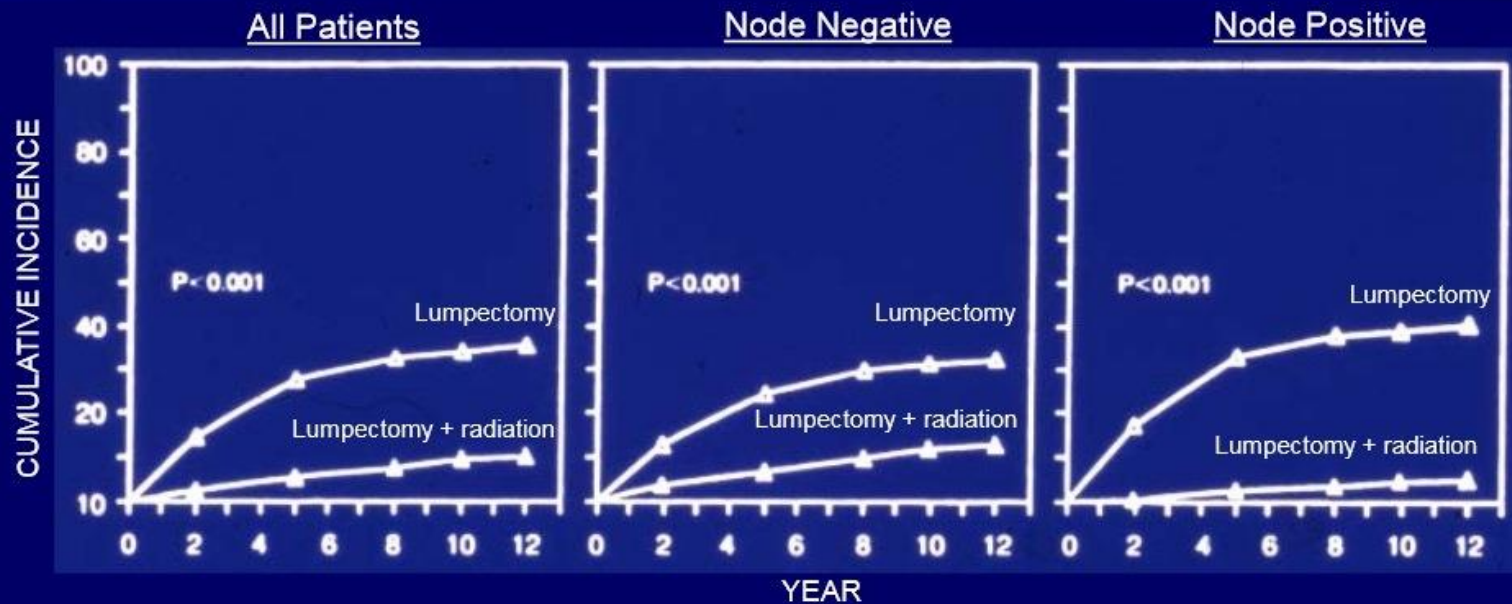


Circumflex coronary artery





# Leczenie oszczędzające Radioterapia NSABP B 06



No. of patients / No. of recurrences

Lumpectomy: 570/210  
Lumpectomy + XRT: 567/62

361/121  
375/50

209/89  
192/12

# Operacje odtwórcze piersi u kobiet po mastektomii

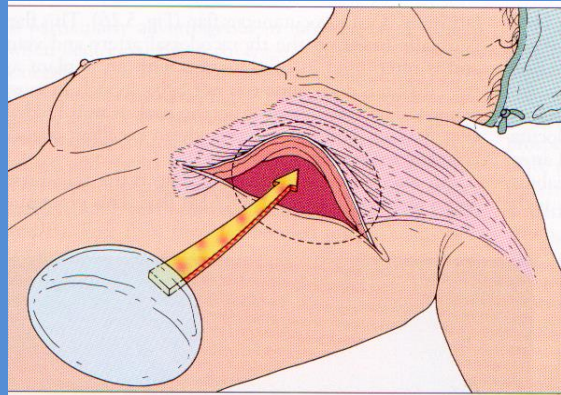
- **Wskazania:**
- - **decyzja chorej**
- Przeciwwskazania:
  - wznowa miejscowa
  - przeciwwskazania ogólnomedyczne  
(nadciśnienie, cukrzyca, zaburzenia krzepnięcia itp.. )
  - uogólnienie choroby
- Rekonstrukcje natychmiastowe i odroczone

# Sposoby rekonstrukcji piersi

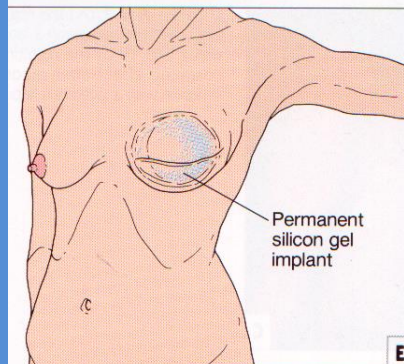
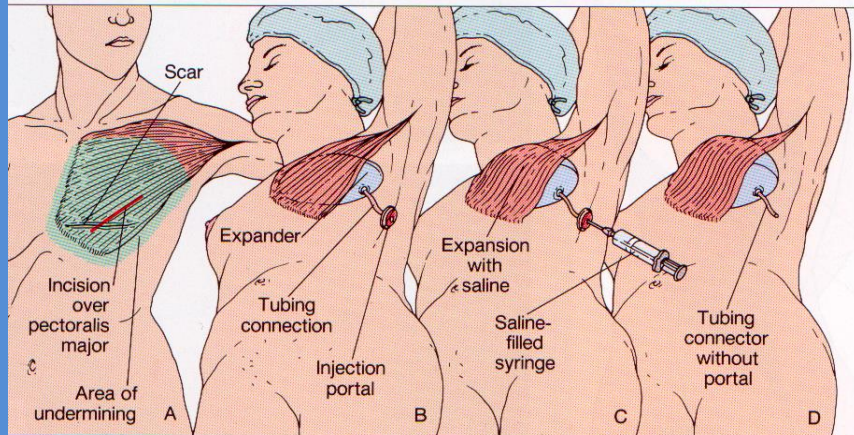
- Wszczepienie endoprotezy
- Rozprężanie tkanek
- Wyspowy płat z mięśniem najszerszym grzbietu
- Wyspowy płat z mięśniem prostym brzucha
- Wolne płaty z zespoleniem mikronaczyniowym
- Komórki macierzyste



# Rekonstrukcja piersi z użyciem expanderów

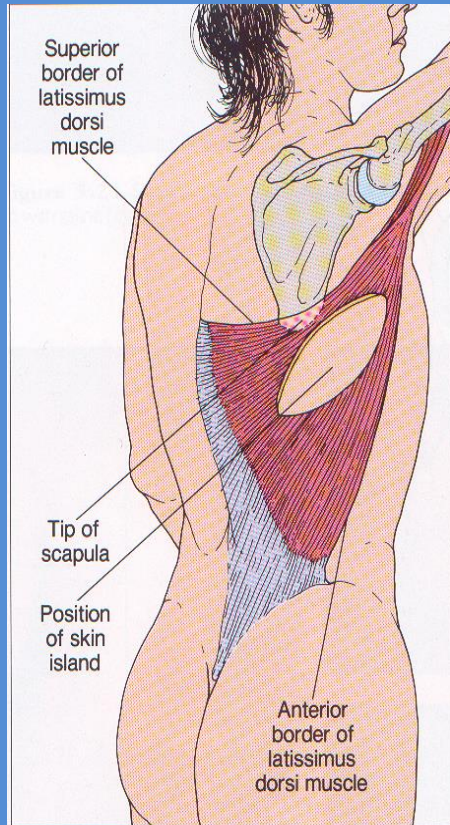


**Figure 5.24** A submuscular pocket under the pectoralis major is created to receive the silicone implant. (From Vasconez, LeJour, and Gamboa-Bobadilla, 1991.)

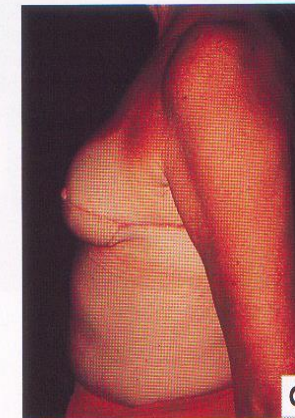
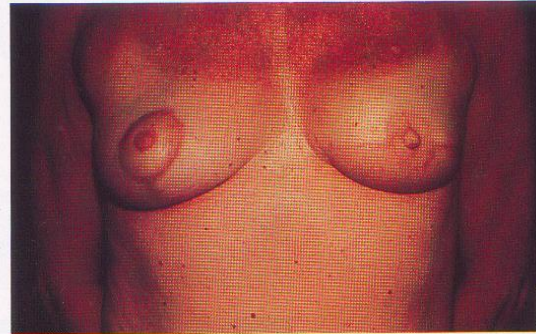
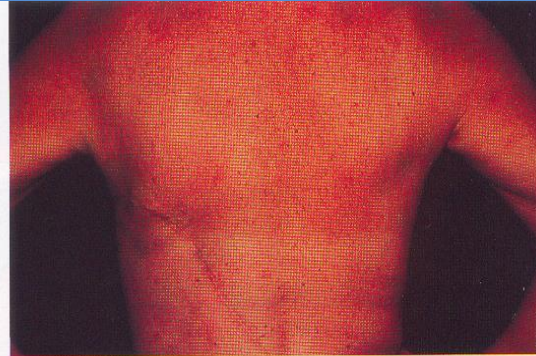


**Figure 5.25** (A–D) A tissue expander is placed under the pectoralis major muscle and expanded until a sufficient sized pocket has been created. (E) The expander is then usually replaced with a permanent implant. (From Vasconez, LeJour, and Gamboa-Bobadilla, 1991.)

# Rekonstrukcja piersi płatem mięśnia najszerszego grzbietu

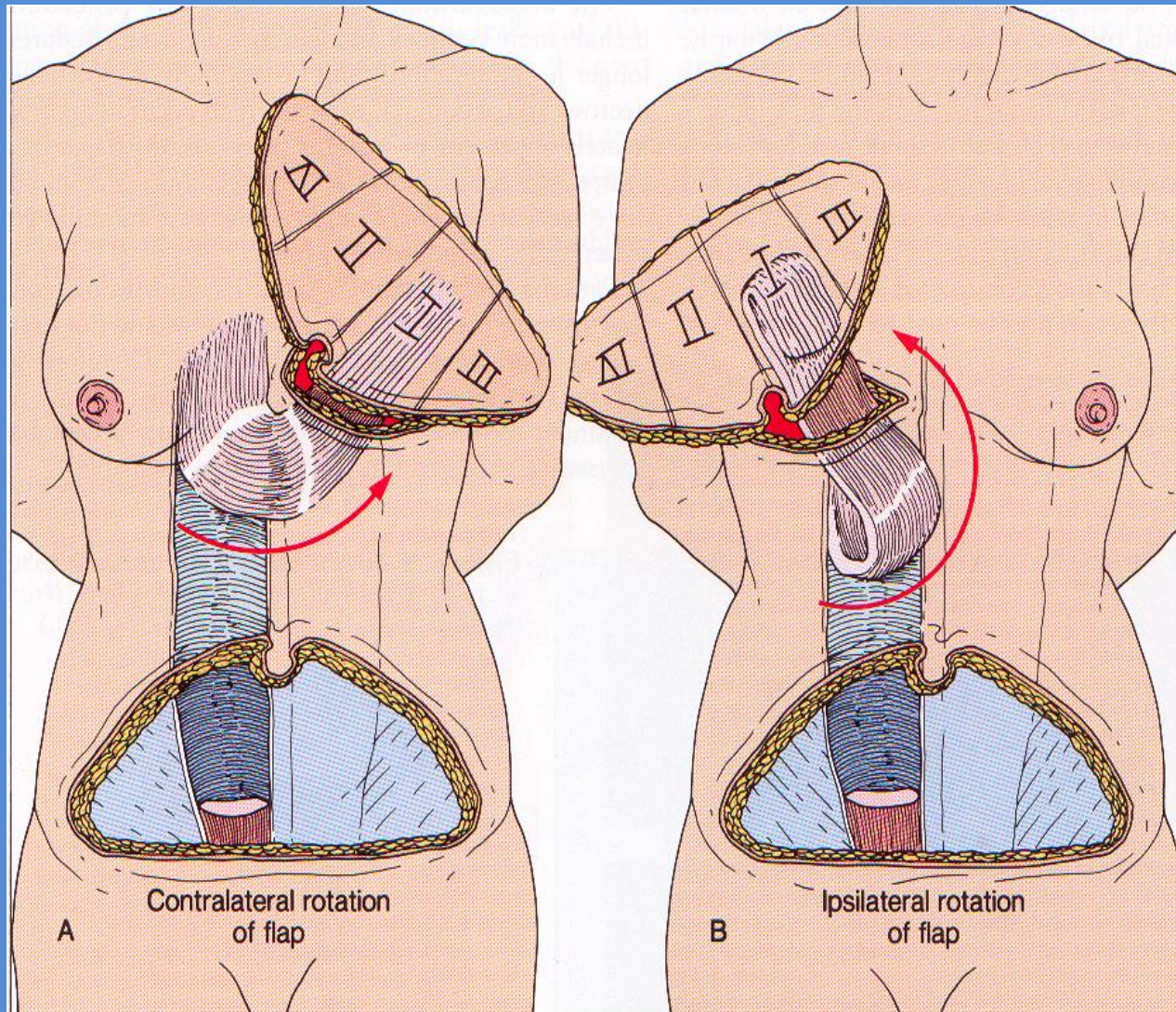


**Figure 5.26** The latissimus dorsi myocutaneous flap is based on the thoracodorsal artery and vein. This flap is rotated from the back and becomes the breast mound. (From Vasconez, LeJour, and Gamboa-Bobadilla, 1991.)

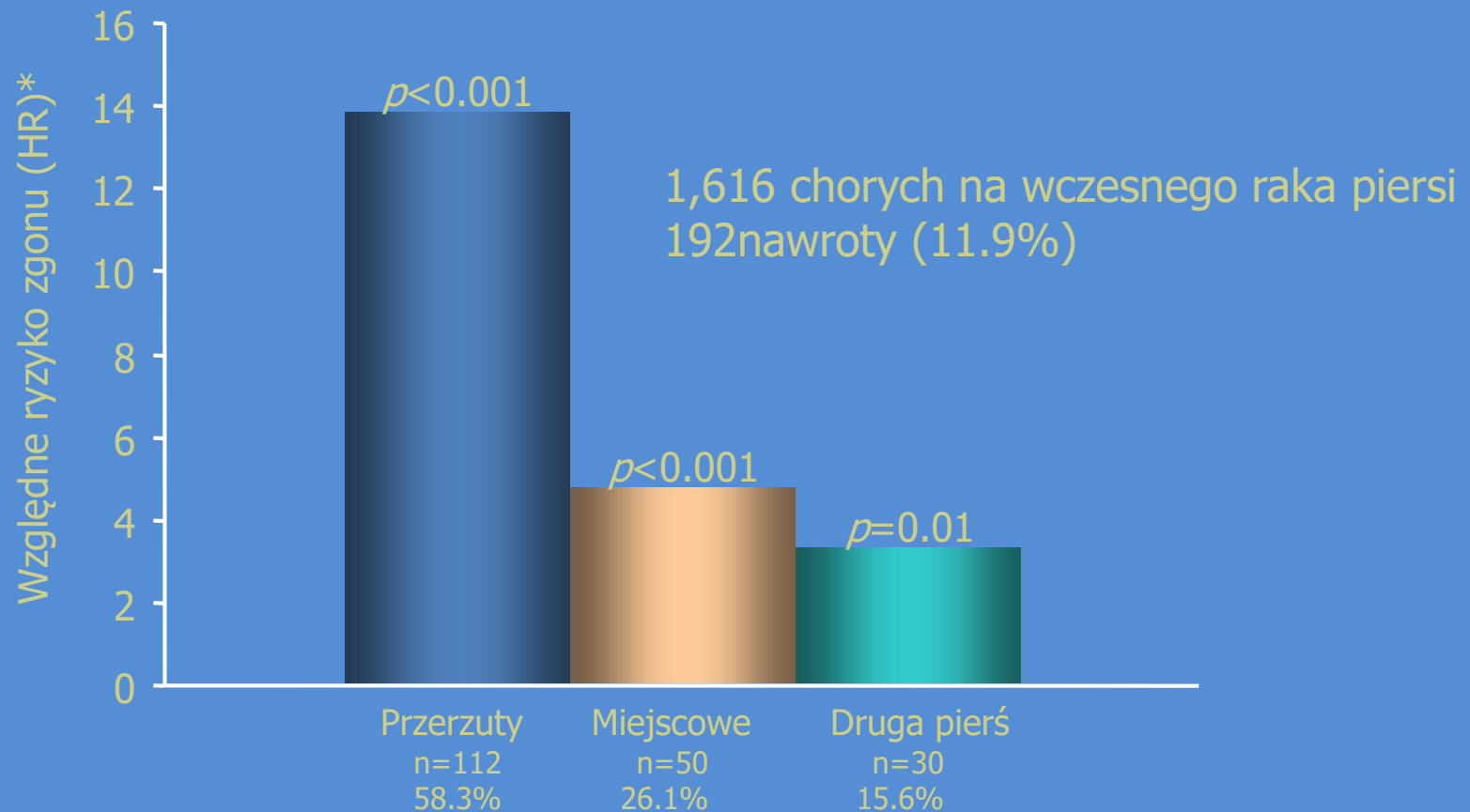


**Figure 5.27** (A) The resultant scar from harvesting a latissimus flap. (B,C) The resulting cosmetic effect after reconstruction with a latissimus flap.

# Rekonstrukcja piersi płatem TRAM



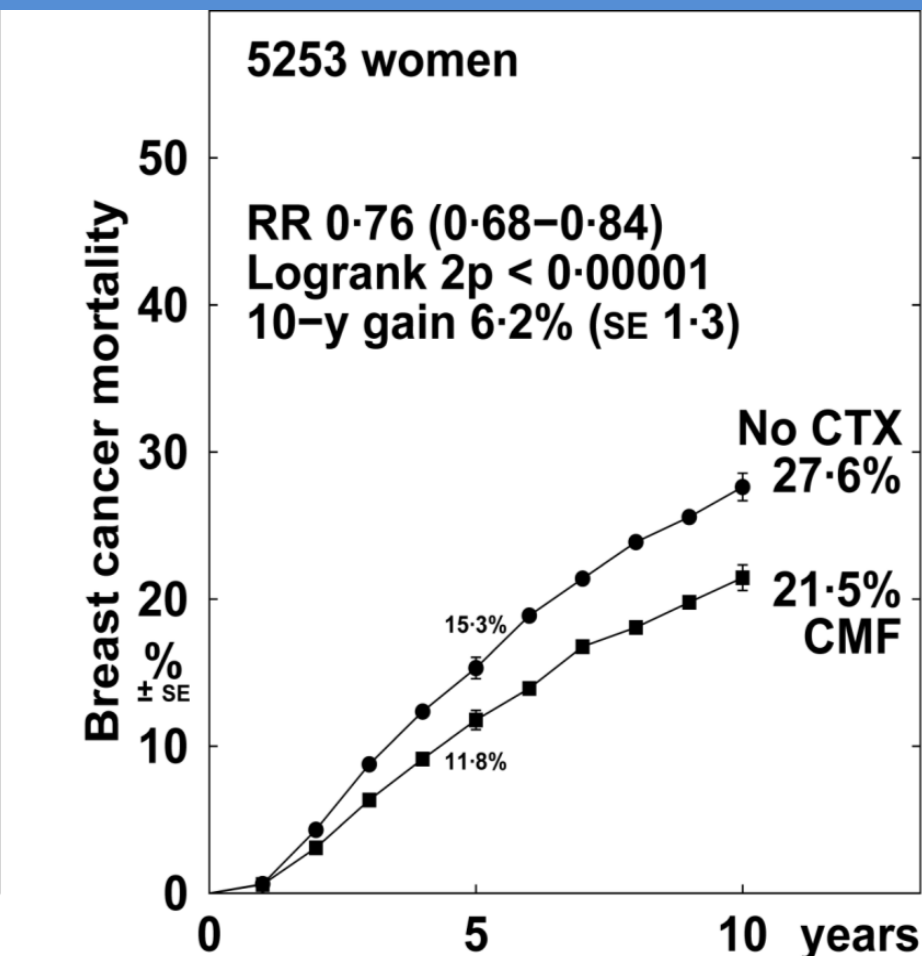
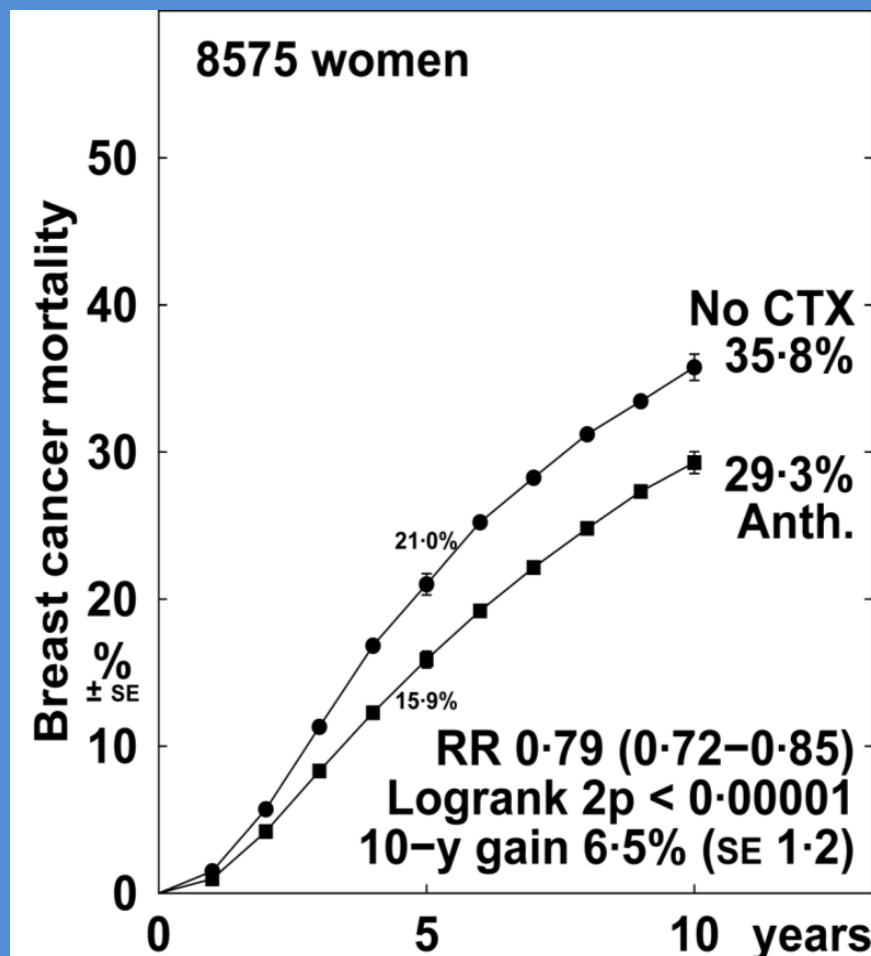
# Ryzyko zgonu w zależności od lokalizacji nawrotu (mediana F-up=44.5 miesięcy)



\* Ryzyko hazardu (i wartość  $P$ ) w stosunku do chorych bez nawrotu

# Chemotherapy vs no adjuvant chemotherapy

L: anthracycline-based regimen (eg, standard 4AC), R: standard CMF



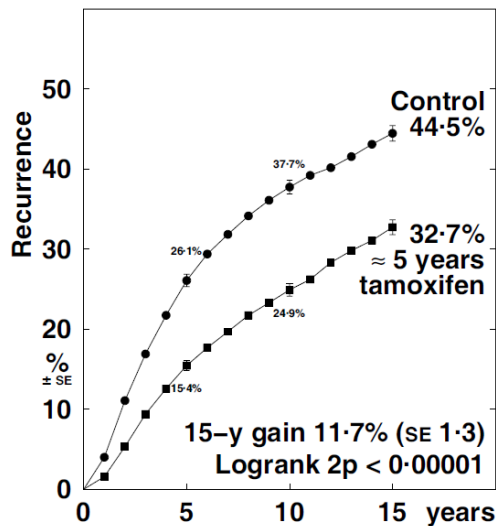
Death rates (% / year: total rate - rate in women without recurrence) and logrank analyses

Allocation	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Year 10+
Anth.	3.38 SE 0.13	3.57 SE 0.16	2.83 SE 0.19
No CTX	4.77 SE 0.17	4.31 SE 0.21	2.98 SE 0.22
Rate ratio	0.73 SE 0.05	0.83 SE 0.07	0.92 SE 0.11
(O-E) / V	-97.5 / 307.0	-35.9 / 193.2	-6.7 / 81.0

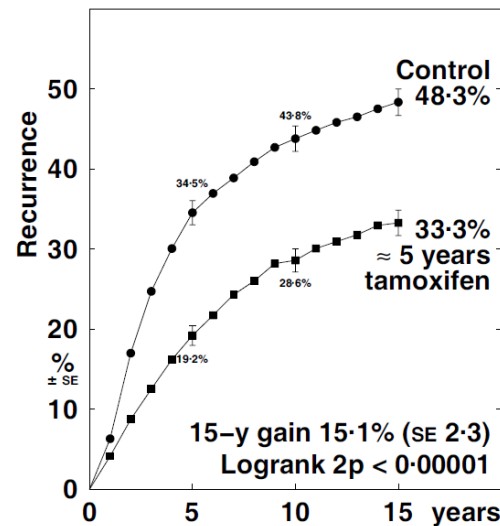
Allocation	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Year 10+
CMF	2.51 SE 0.14	2.42 SE 0.16	1.80 SE 0.16
No CTX	3.23 SE 0.17	3.14 SE 0.19	2.10 SE 0.18
Rate ratio	0.75 SE 0.07	0.74 SE 0.08	0.82 SE 0.12
(O-E) / V	-43.5 / 151.3	-33.7 / 109.6	-11.9 / 59.1

# 2010 EBCTCG

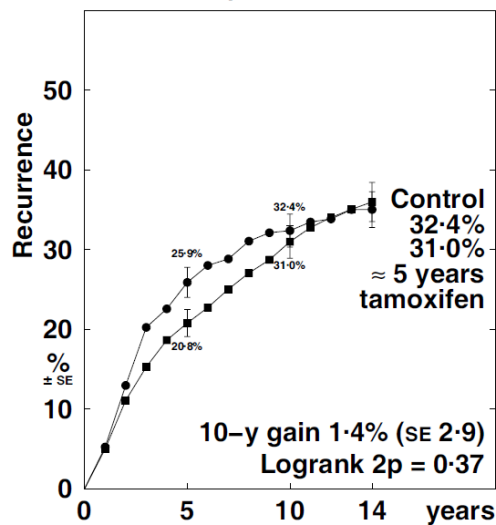
≈ 5 years tamoxifen vs. Not  
RECURRENCE  
ER+ PR+



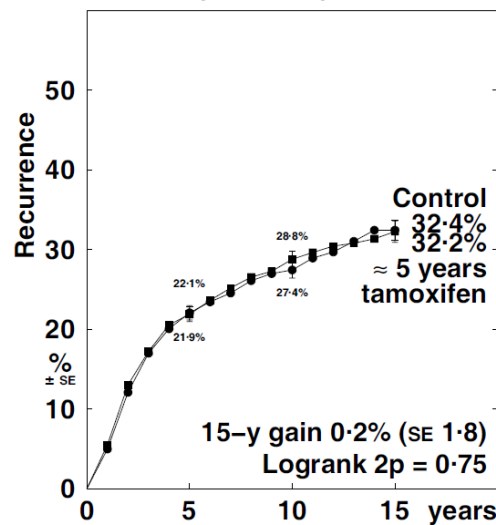
≈ 5 years tamoxifen vs. Not  
RECURRENCE  
ER+ PR-poor



≈ 5 years tamoxifen vs. Not  
RECURRENCE  
ER-poor PR+



≈ 5 years tamoxifen vs. Not  
RECURRENCE  
ER-poor PR-poor



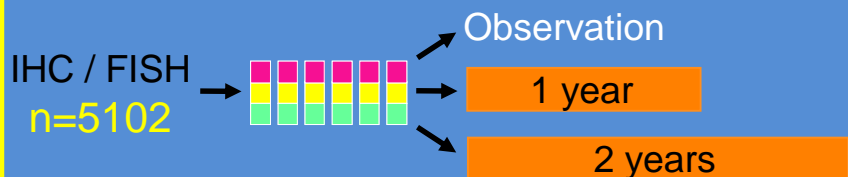
# Przedłużone leczenie tamoksyfenem

**TABLE. Extended Adjuvant Tamoxifen Therapy**

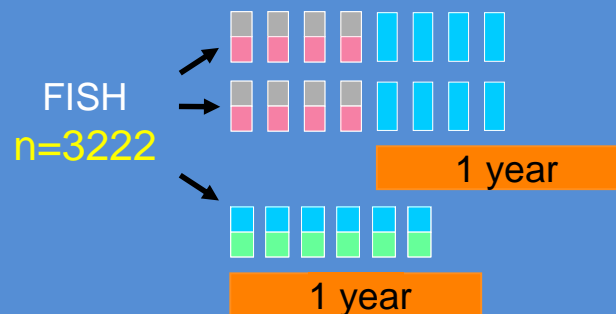
Study	Number of Patients	Menopausal Status (pre-, peri-, post-)	Hormone Receptors	Lymph Node Status	Follow-up	Extended TAM Beneficial?	
						DFS and BC Mortality	OS
Scottish TAM Trial	169 control 173 TAM (indefinite)	85 pre- 257 post-	0-19* 75 >20* 132 Not done 135	N+: 78 N0: 240 Unknown: 25	15 Years	<b>No</b> (DFS; HR, 1.36; 95% CI, 0.95-1.95; <i>P</i> = .12); trend favoring control	<b>No</b> (OS; HR, 1.32; 95% CI, 0.93- 1.88; <i>P</i> = .12); trend favoring control
NSABP B-14	570 control 583 TAM	300 pre-/peri- 847 post-	ER/PR+	N0: all	12 years	<b>No, worse</b> (82% control vs 78% TAM DFS; <i>P</i> = .03)	<b>No</b> (94% control vs 91% TAM OS; <i>P</i> = .08)
ECOG (E4181+E5181)	93 control 100 TAM	107 pre- 87 post-	140 ER+ 53 ER-	N1: 118 >N2: 75	10 years	<b>Yes, in ER+</b> (overall cohort, 73% control vs 85% TAM DFS; <i>P</i> = .1)  (ER+ only, 67% control vs 84% TAM DFS; <i>P</i> = .014)	<b>No</b> (overall cohort, 89% control vs 86% TAM OS; <i>P</i> = .52)  (ER+ only, 89% control vs 86% TAM OS; <i>P</i> = .52)
aTTom	6953 total  2755 ER+	NR	2755 ER+	NR	15 years	<b>Yes</b> (24% control vs 21% TAM BC mortality; <i>P</i> = .06 overall; RR, 0.88; 95% CI, 0.77-1.01; <i>P</i> = .05)	<b>No</b> (35% control vs 34% TAM over- all mortality; <i>P</i> = .2; RR, 0.94; 95% CI, 0.86- 1.03; <i>P</i> = .2)
ATLAS	12894 total  6846 ER+ 3418 control 3428 TAM	630 pre- 6079 post-	6846 ER+	N0: 3677 N1-3: 1831 ≥N4: 1070 Unknown: 268	15 years	<b>Yes</b> (12% control vs 10% TAM BC mor- tality; <i>P</i> = .01)	<b>Yes</b> (21% control vs 19% TAM over- all mortality; <i>P</i> = .01)

# Najważniej triale w leczeniu uzupełniającym

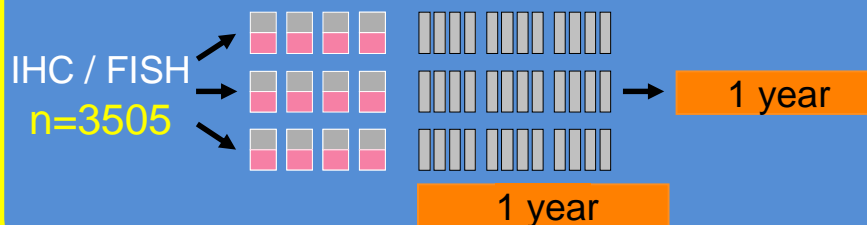
## HERA (ex-USA)



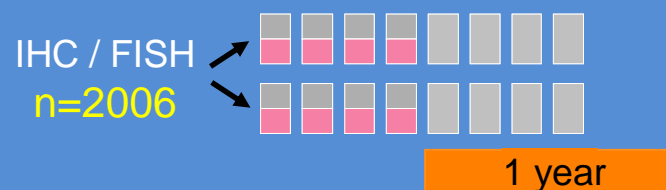
## BCIRG 006 (global)



## NCCTG N9831 (USA)



## NSABP B-31 (USA)



Standard  
chemotherapy

Doxorubicin +  
cyclophosphamide

Docetaxel

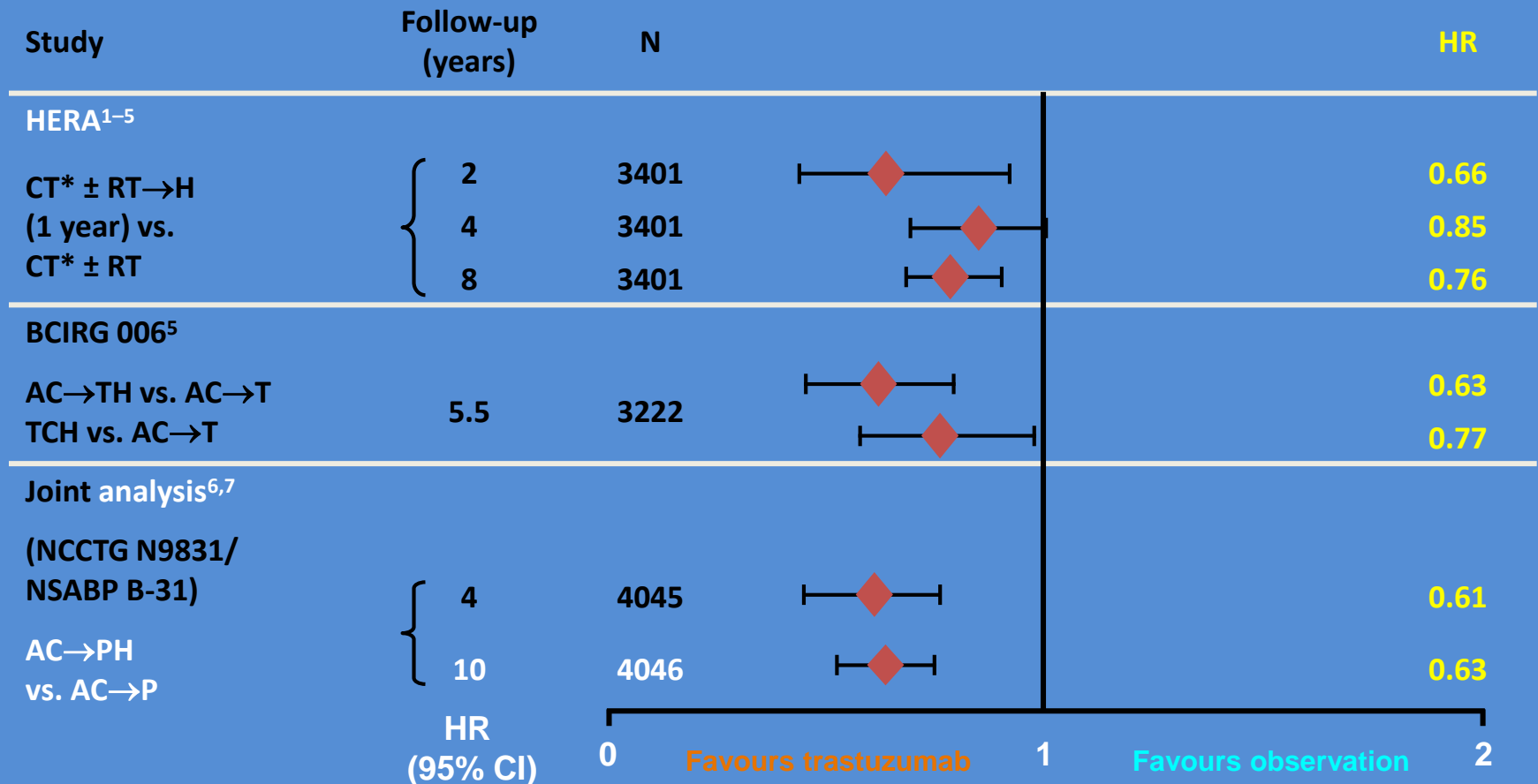
Docetaxel +  
carboplatin

Trastuzumab

Paclitaxel



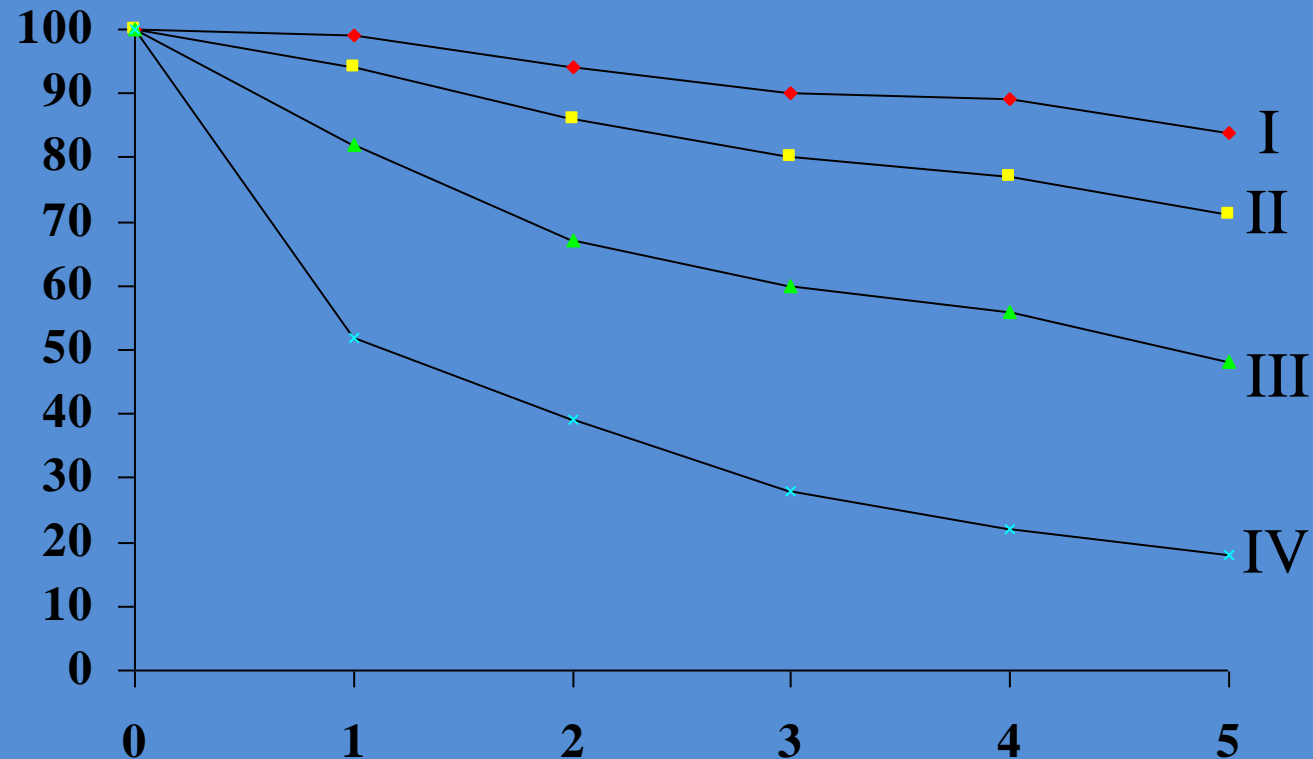
# Potwierdzona skuteczność jednorocznego leczenia trastuzumabem



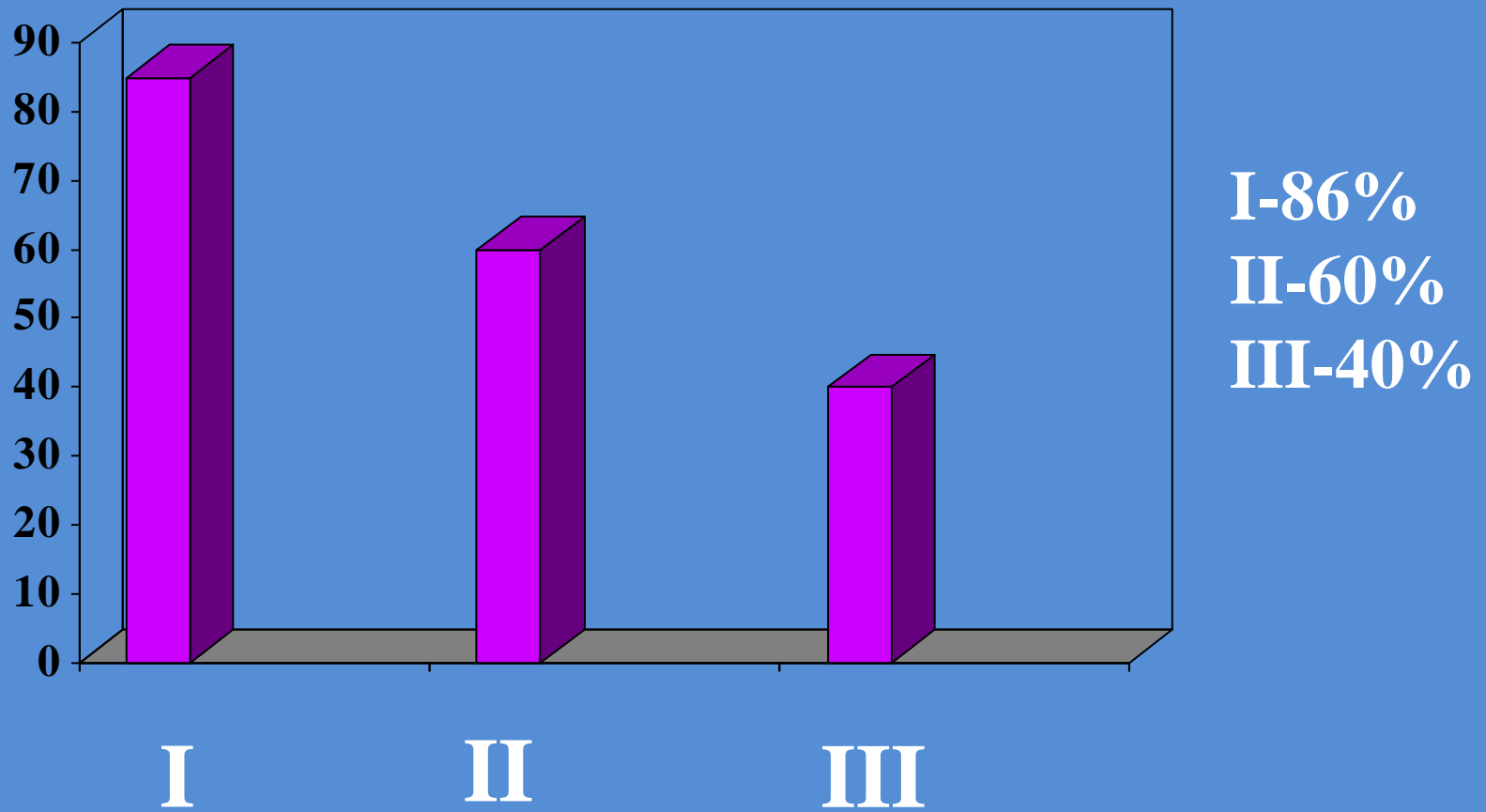
\* Selected from a list of approved regimens consisting of ≥4 cycles

1. Smith I, et al. *Lancet* 2007; 369:29–36;
2. Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2011; 12:236–244; 3. Goldhirsch A, et al. *Lancet* 2013; 382:1021–1028;
4. Piccart-Gebhart MJ, et al. SABCS 2012 (Abstract S5-2); 5. Slamon D, et al. *N Eng J Med* 2011; 365:1273–1283;
6. Perez EA, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366–3373; 7. Perez EA, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32:3744–3752.

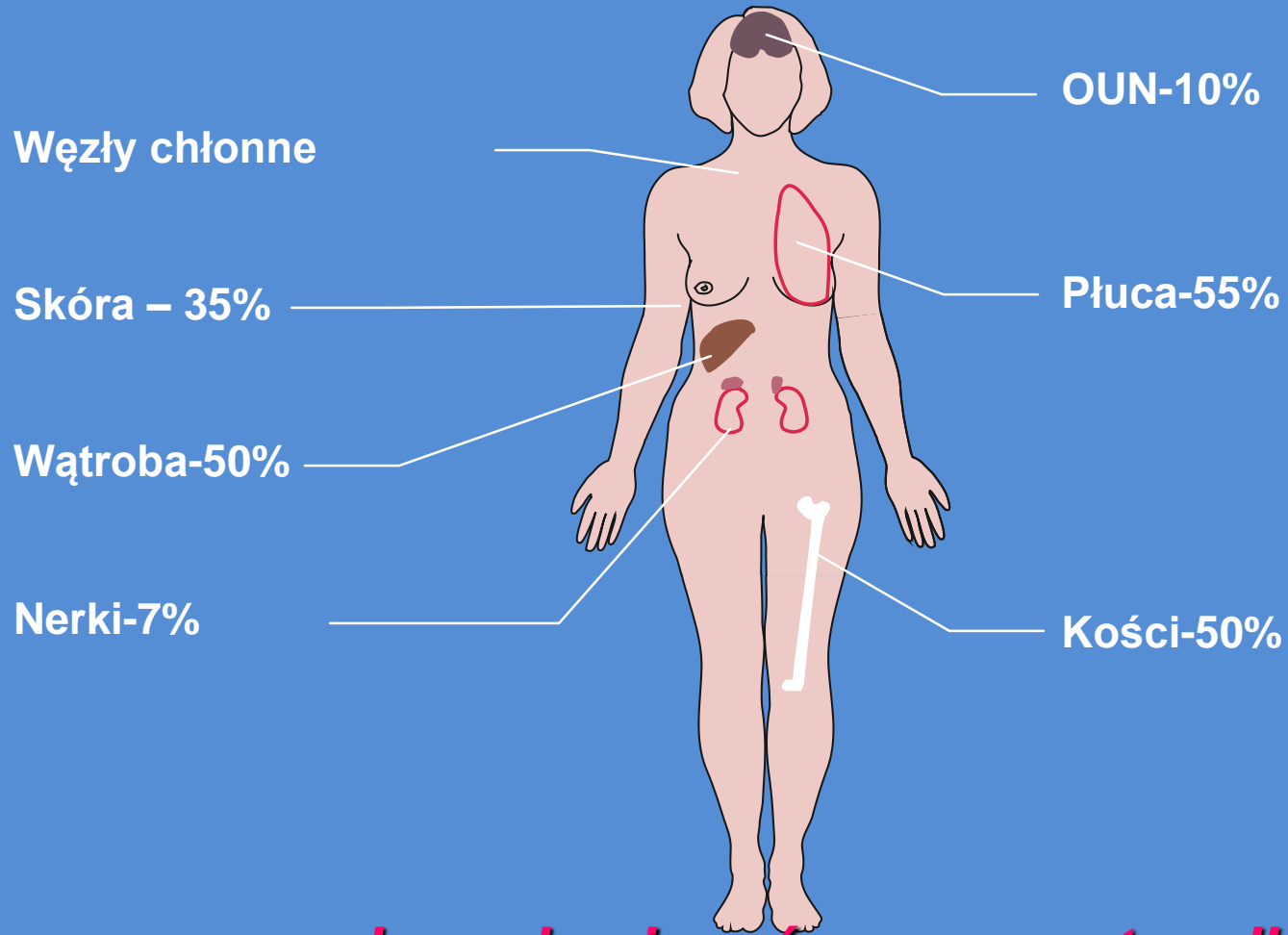
# *Rak piersi* - Przeżycia 5-cio letnie w zależności od st.zaawansowania



# *Rak piersi* - Przeżycia 10-cio letnie w zależności od st. złośliwości h-p



# Przerzuty



• drogą krwionośną-przerzuty odległe



# Rak piersi

- Rozpoznanie choroby bezobjawowej
- Zaawansowanie choroby i typ raka – sposób leczenia miejscowego
- Minimalizowanie kalectwa
- Leczenie systemowe zgodne z cechami biologicznymi
- Rehabilitacja psychiczna i fizyczna
- Zabiegi rekonstrukcyjne
- Wieloletnie przeżycie

# Ośrodki diagnostyki i leczenia raka piersi

- System dedykowany pacjentowi
- Skoordynowany
  - Diagnoza
  - Leczenie
  - Wsparcie
- Wielospecjalistyczny
- Parlament Europejski
- EUSOMA, ASBD, SIS, UICC

# INTERDYCYPLINARNE MYŚLENIE I DZIAŁANIE W ONKOLOGII JAKO STANDARD

## PROFILAKTYKA:

- MEDYCYNA RODZINNA
- EKOLOGIA
- EPIDEMIOLOGIA
- POLITYKA SPOŁECZNA
- SOCJOLOGIA
- DEMOGRAFIA
- PSYCHOLOGIA SPOŁECZNA
- KOMUNIKACJA SPOŁECZNA/ w tym medialna/ →
- DŁUGOFALOWE BUDOWANIE POSTAW PROZDROWOTNYCH
- EKONOMIKA MEDYCYNY

**LECZENIE:**  
CHIRURGIA  
RADIOTERAPIA  
CHEMIOTERAPIA  
RADIOLOGIA  
HISTOPATOLOGIA  
PIELĘGNIARSTWO ONKOLOGICZNE  
PSYCHOLOGIA KLINICZNA  
MEDYCYNA PALIATYWNA

## ŻYCIE Z RAKIEM:

- MEDYCYNA RODZINNA
- PIELEGNIARSTWO SPOŁECZNE
- POLITYKA SPOŁECZNA
- SOCJOLOGIA
- DEMOGRAFIA
- PSYCHOLOGIA SPOŁECZNA
- KOMUNIKACJA SPOŁECZNA/w tym medialna/ →
- PRZECIWDZIAŁANI E STYGMATYZACJI

ONKOLOGIA SPOŁECZNA