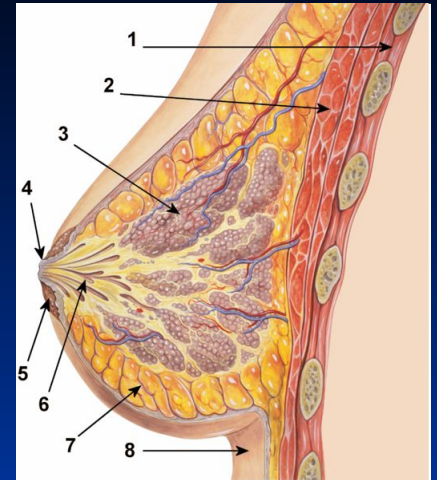


RAK PIERSI

Leczenie systemowe



- Najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet na świecie
- W Polsce jest drugą po raku płuca przyczyną zgonów wśród kobiet
- Czynniki ryzyka zachorowania:
 - Starszy wiek
 - Pierwsza miesiączka we wczesnym wieku
 - Menopauza w późnym wieku
 - Późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka
 - Długotrwałą HTZ
 - Rodzinne występowanie raka piersi, szczególnie w młodszym wieku
 - Nosicielstwo mutacji *BRCA1* *BRCA2*

- **Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (ryzyko nawrotu lub zgonu) należą:**
 - Wielkość guza pierwotnego
 - Typ histologiczny i stopień złośliwości raka
 - Liczba zajętych przerzutowo węzłów pachy
 - Stopień ekspresji ER i PgR
 - Naciekanie około guzowych naczyń chłonnych i żylnych
 - Stan HER2
 - Ocena stopnia proliferacji na podstawie wskaźnika Ki67

Rak piersi – objawy

- **ból**

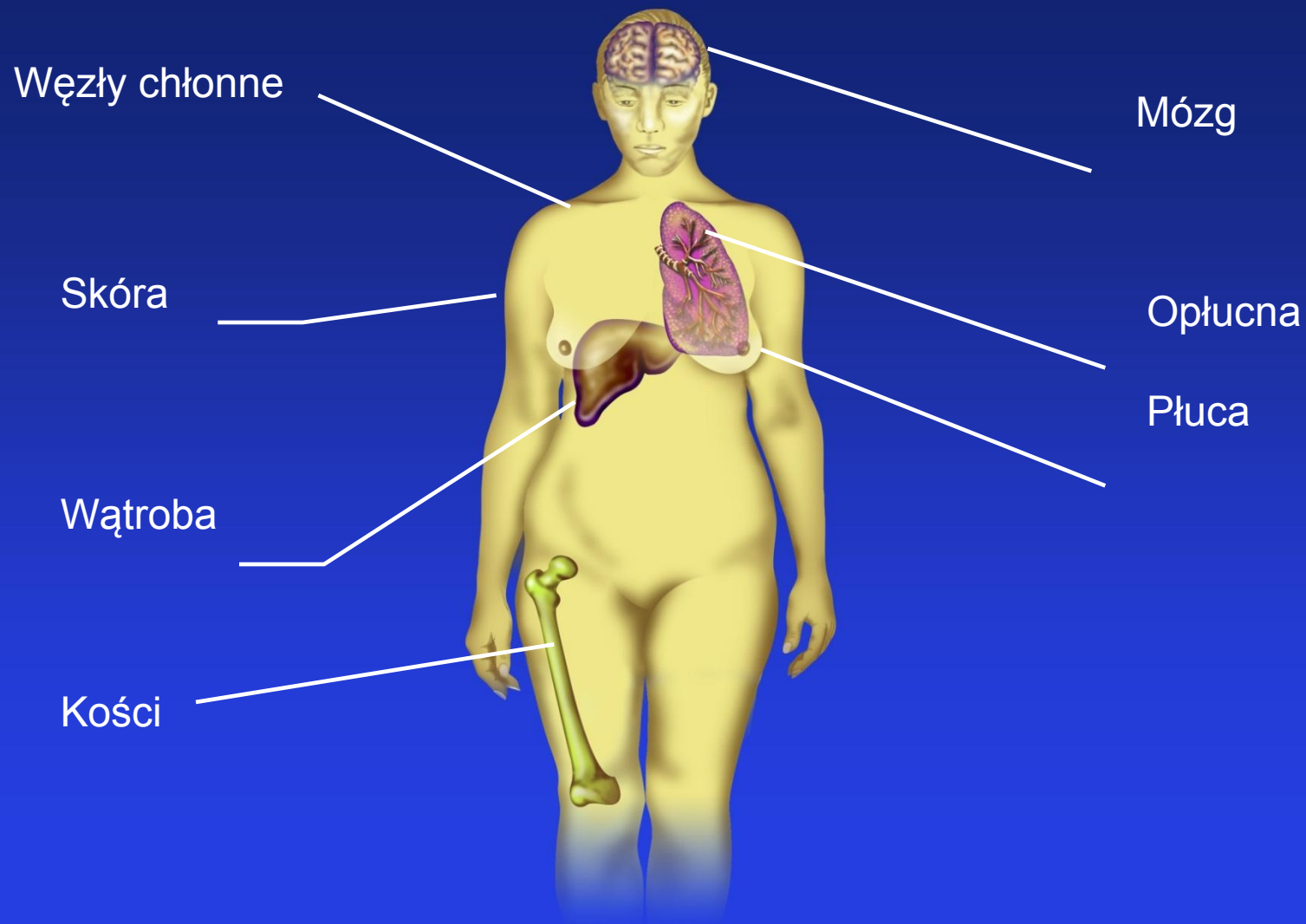
cechy zapalenia

powiększenie węzłów chłonnych

najczęściej pachowe po stronie guza

czasem jako pierwszy objaw (carcinoma occultum)

Okolice przetrzutów odległych



W celu standaryzacji opisu badania MMG i USG stosuje się system **Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)**:

- 1 – obraz prawidłowy,
- 2 – zmiany łagodne,
- 3 – zmiany prawdopodobnie łagodne,
- 4 – zmiany podejrzane,
- 5 – zmiany złośliwe,
- 6 – rozpoznany rak piersi

Rak piersi – diagnostyka

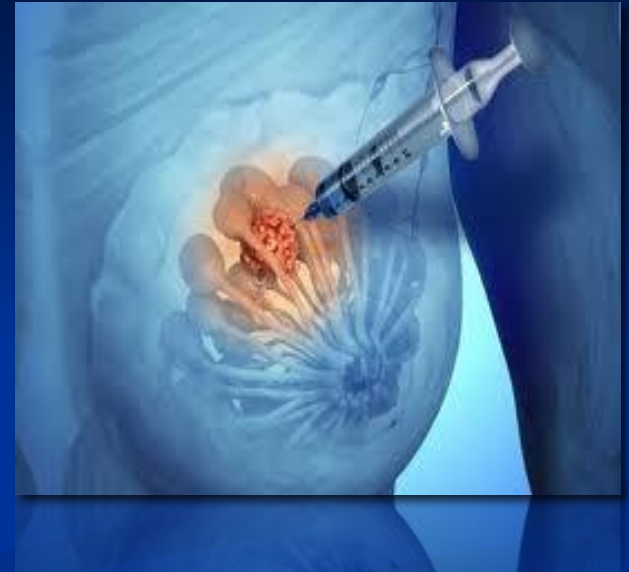
- **badanie podmiotowe – w**
- **badanie przedmiotowe**
 - ogłądanie
 - badanie palpacyjne
- badania obrazowe**
 - mammografia
 - ultrasonografia
 - MRI
- badania mikroskopowe**



Diagnostyka mikroskopowa

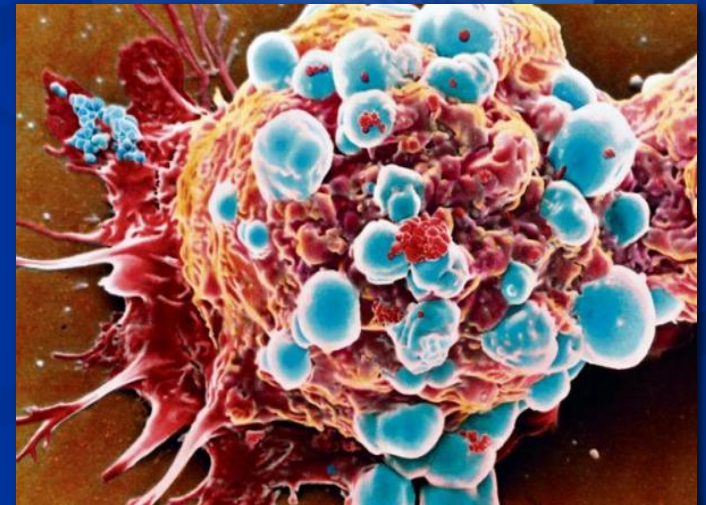
Badanie cytologiczne

- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
- BIRADS – 2-4a



Badanie histopatologiczne

- biopsja gruboigłowa (BIRADS 4b-6)
- badanie śródoperacyjne („intra”)
- ocena materiału pooperacyjnego



Patomorfologia

- **raki nienaciekające**

- rak przewodowy nienaciekający – DCIS
- rak zrazikowy nienaciekający- LCIS

raki naciekające

rak zrazikowy

rak przewodowy:

postacie niesklasyfikowane

postacie specjalne:

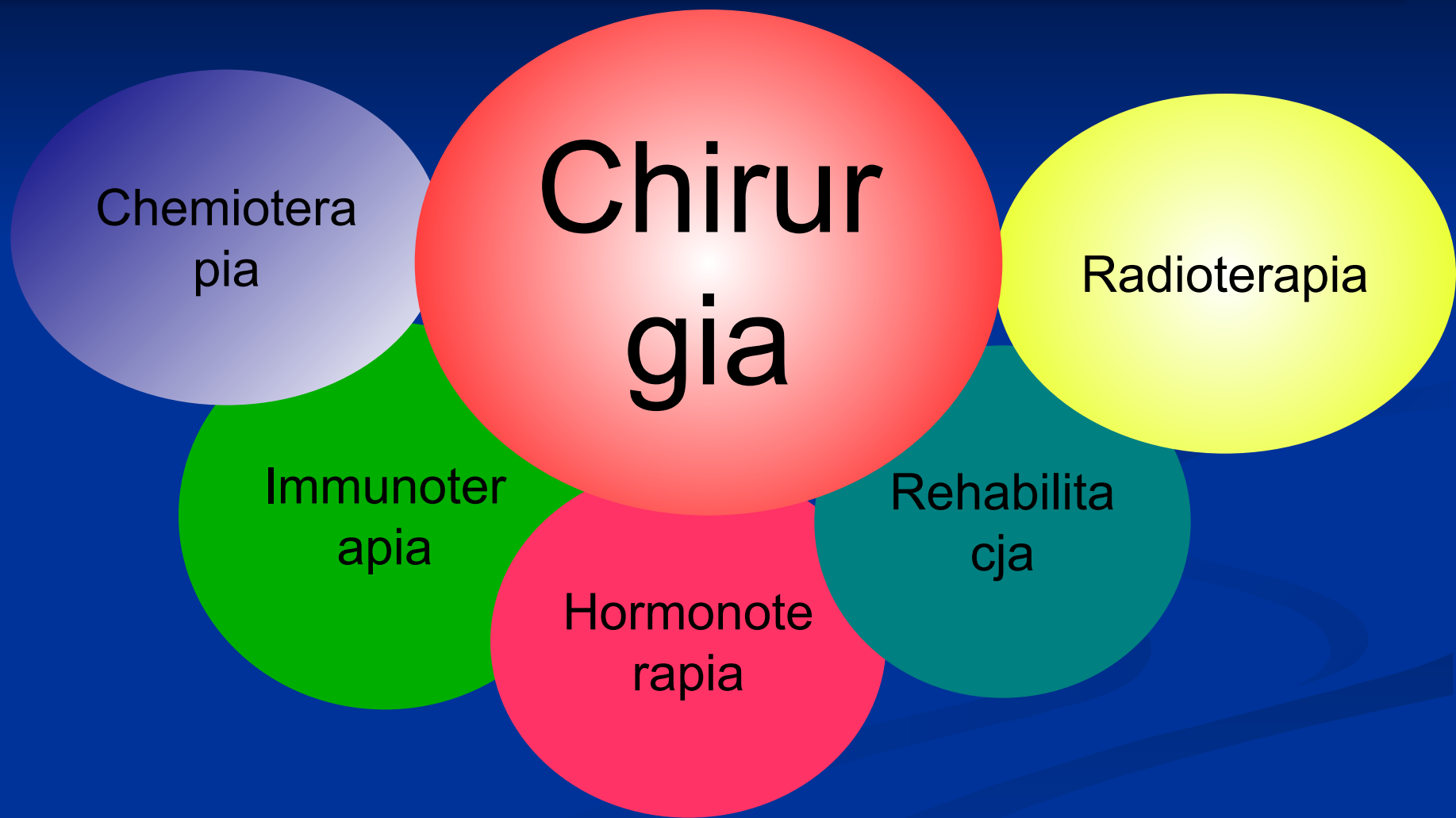
rak śluzowy

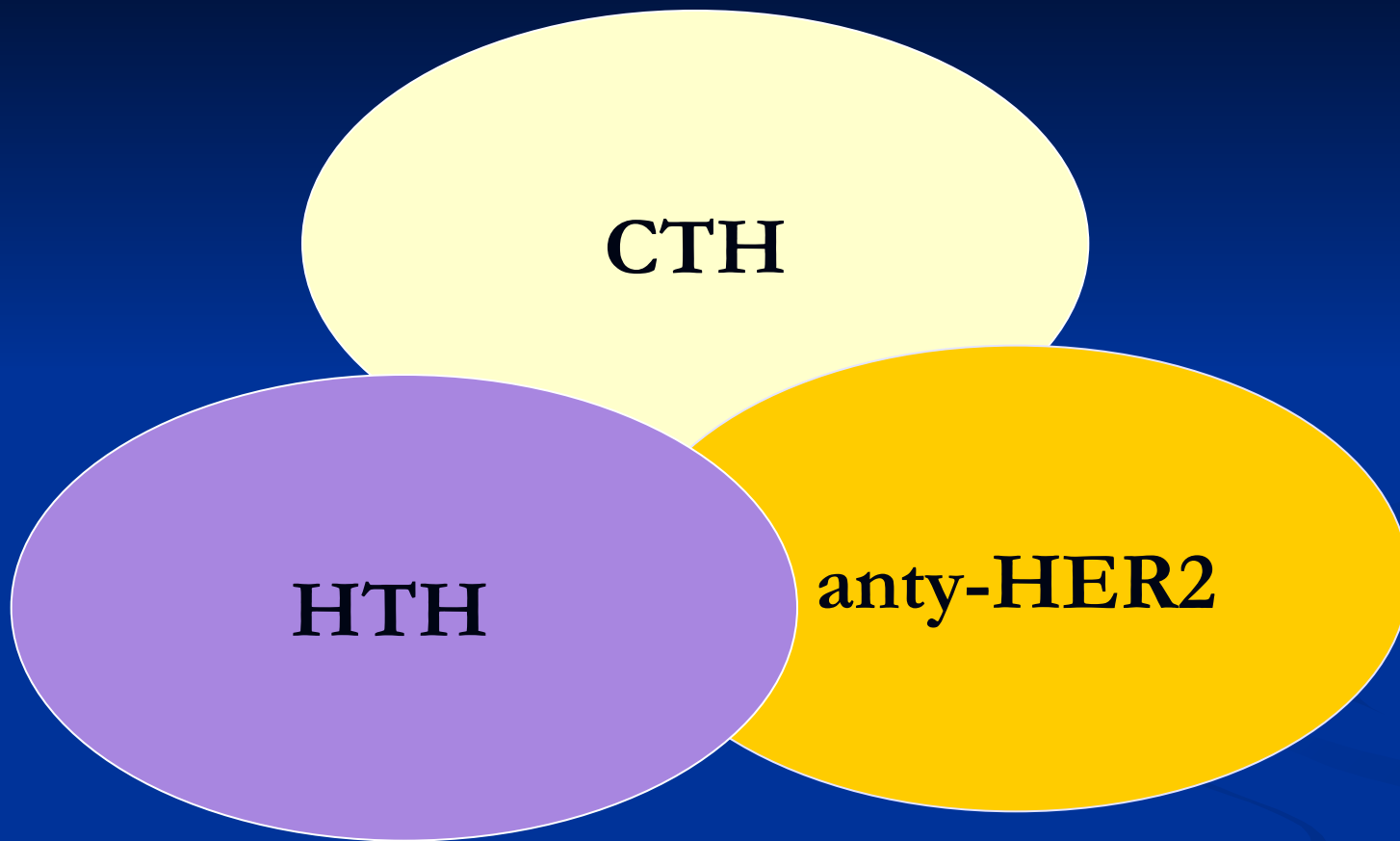
rak rdzeniasty

rak brodawkowaty

rak cewkowy

Rak piersi – leczenie

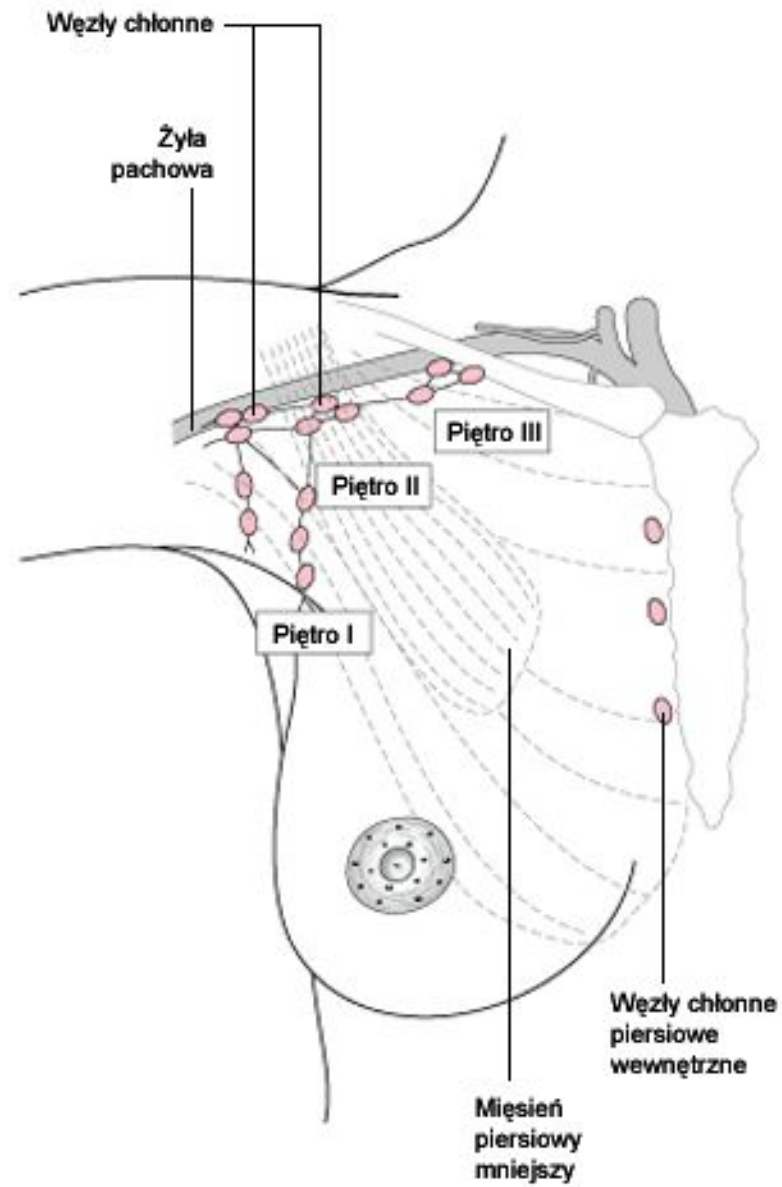




CTH – chemioterapia; HTH – hormonoterapia

Tabela 9. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji UICC (2009)

pT		
TX		Nie ma możliwości oceny guza
T0		Brak obecności guza
Tis		Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (LCIS)	Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1		Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2		Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3		Rak naciekający > 50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych!)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny



pN	
NX	Nie ma możliwości oceny węzłów
NO	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	NO(i-) Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
	NO(i+) Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
	NO (mol-) Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	NO (mol+) Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
	N1mi Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłów chłonnych
	N1a Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SNB)
	N1c N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
	N2a Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
	N2b Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c Przerzut w węzle nadobojczykowym

pM	
M0	Bez przerzutów
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Tabela 10. Stopień zaawansowania raka piersi według klasyfikacji pTNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Chemioterapia neoadiuwantowa

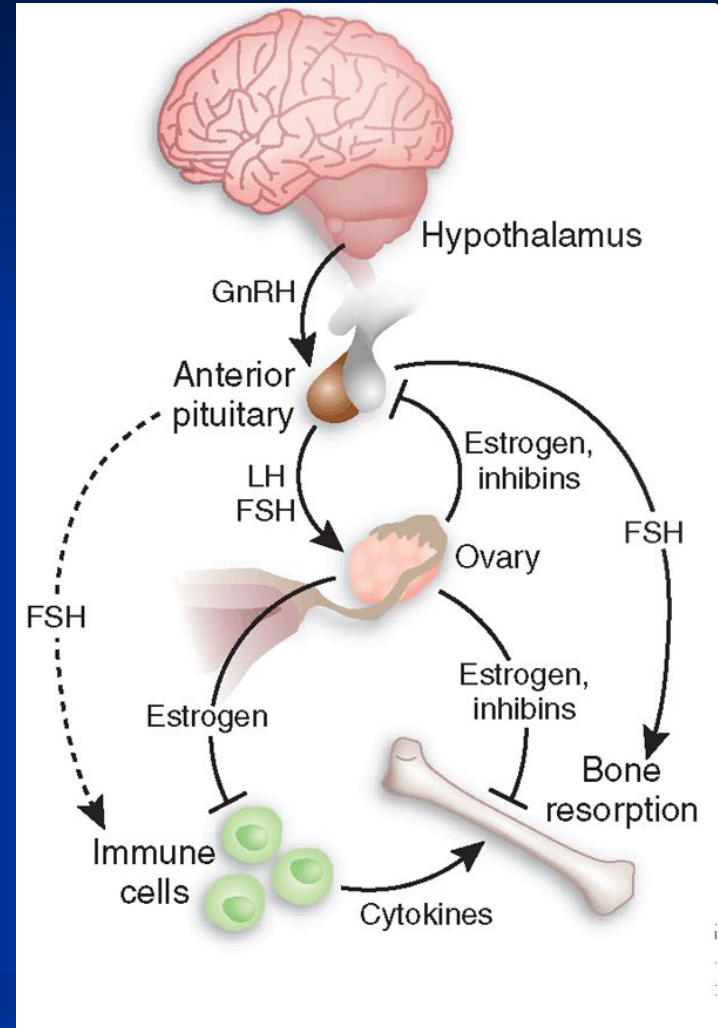
- Poprzedza radykalny zabieg chirurgiczny
- Stosowana w przypadku gdy największy wymiar guza pierwotnego przekracza 3cm
- Trwa 3-6 m-cy w zależności od reakcji i tolerancji (dąży się do zmniejszenia największego wymiaru poniżej 3cm)
- Zamiast CTH alternatywą jest HTH w przypadku wysokiej ekspresji ER

Chemioterapia pooperacyjna

- do **chemioterapii pooperacyjnej** kwalifikuje się prawie wszystkie chore na raka „potrójnie ujemnego”
stosuje się wielolekowe schematy chemioterapii oparte głównie o **antracykliny i taksany**
jako **leczenie I i II linii**

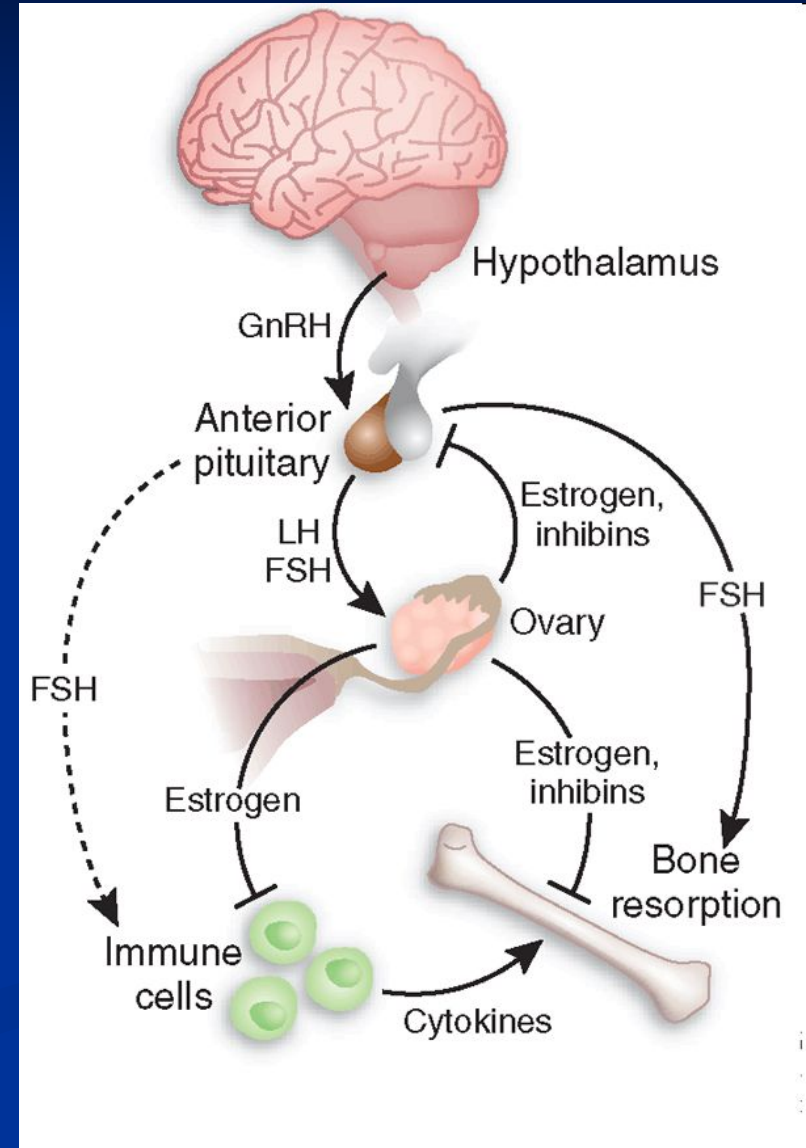
Hormonoterapia

- Jako leczenie uzupełniające oraz leczenie paliatywne
- Wybór leku zależy od stanu menopauzalnego
- Tamoksyfen – kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją Er i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego (czas leczenia 5 lat). Względny przeciwwskazaniem do zastosowania tamoksyfenu są: zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej macicy



Hormonoterapia

- Niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol), lub steroidowymi inhibitorami aromatazy (eksemestan) – **wyłącznie u kobiet po menopauzie** – większe ryzyko złamań kości i osteoporozy, niż w przypadku tamoksyfenu (konieczność uzupełniania niedoborów wapnia i vit. D3)
- Supresja jajników **przed menopauzą** – farmakologiczna – analogi GnRH: goserelina leuproleina (przez pięć lat łącznie z tamoksyfenem lub eksemestanem), działania niepożądane: objawy wypadowe, utrata masy kostnej



Adjuwantowa hormonoterapia pacjentek z hormonowrażliwym rakiem piersi powinna trwać 10 lat i obejmować jeden z poniższych schematów leczenia

Schemat leczenia hormonowrażliwego raka piersi

Pacjentki przed menopauzą:

- W przypadku rozpoczęcia terapii przed menopauzą, **zaleca się kontynuację leczenia do 10 lat łącznej hormonoterapii** obejmującej tamoksyfen lub **zmianę na inhibitor aromatazy**.



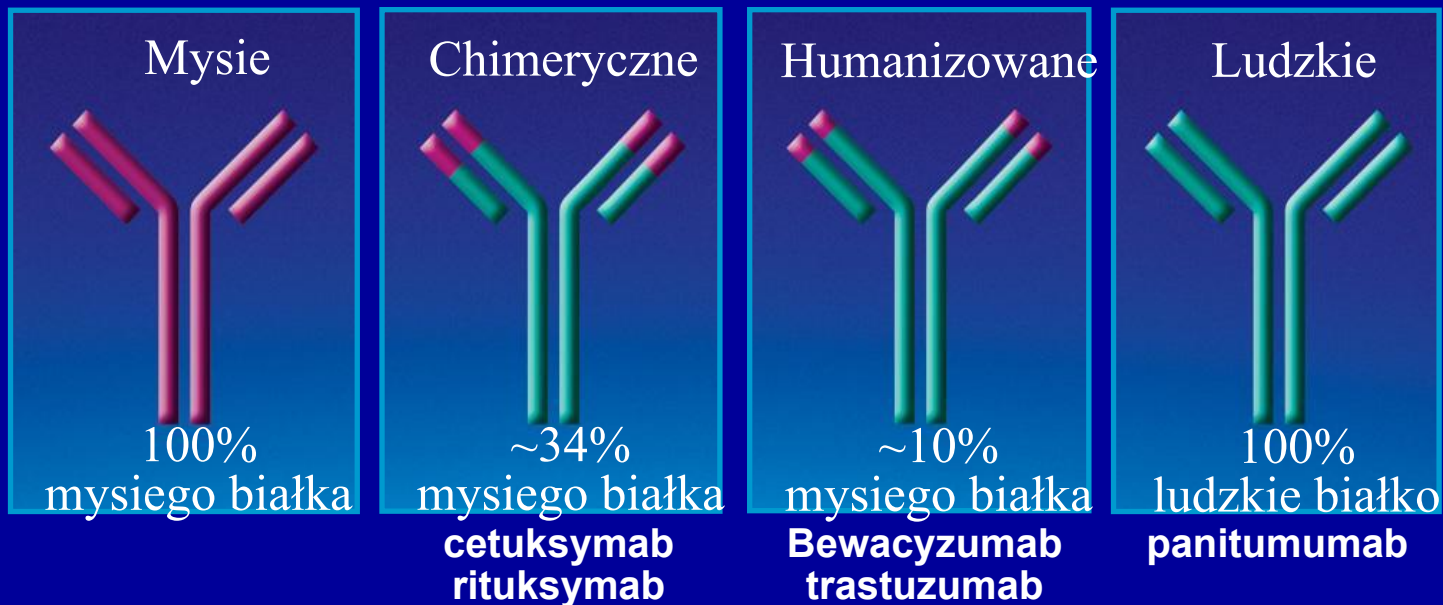
Pacjentki po menopauzie:

- Przy rozpoczęciu terapii po menopauzie należy uwzględnić inhibitor aromatazy (przez 5 lat) lub/i tamoksyfen. Terapia adjuwantowa po menopauzie powinna trwać 10 lat.

MENOPAUA



Przeciwciała monoklonalne w onkologii



	cetuksymab [†]	rituksymab [*]	bewacyzumab	panitumumab [†]
Premedykacja ¹	lek antyhistaminowy + steryd (niezbędne przy pierwszej, zalecane przy kolejnych infuzjach)	glikokortykoidy (generalnie zalecane)	brak	brak
Reakcje infuzyjne				
•Wszystkie stopnie	20%	>50%	<3%	2%
•Poważne	5%	10%	<1%	<1% (stopień 3)

Yang XD i wsp. Crit Rev Oncol Hematol 2001;38:17-23.
 Erbitux[®], MabThera[®], Avastin[®], Vectibix[®] Charakterystyka produktu leczniczego.
 Kang i Saif. J Support Oncol 2007; 5:451-7.

Leczenie trastuzumabem (HER2) w leczeniu uzupełniającym i paliatywnym

- Zalecane jest w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z nadekspresją lub amplifikacją HER2
- U pacjentów leczonych radykalnie trastuzumab zmniejsza 2-krotnie ryzyko nawrotu choroby (razem z CTH)
- Przeciwwskazany w udokumentowanej niewydolności serca i u chorych z frakcją wyrzutową $EF < 50\%$

Tabela 11. Definicja biologicznych podtypów raka piersi na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER+ HER2- Ki-67 < 14% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna ¹	
Luminalny B	Luminalny B, HER2- ER/PgR+ HER2- Ki-67 ≥ 14% lub PgR < 20%	Jeśli nie jest możliwe oznaczenie Ki-67, można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego
	Luminalny B, HER2+ ER+ HER2+ Kaźde Ki-67 i PgR	
HER2+ nie „luminalny”	ER/PgR- HER2+	
<i>Basal-like</i>	„Potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR- HER2-	Okolo 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty)
Specjalne typy histologiczne	ER+ (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER- (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)	

Tabela 14. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HTH	CTH w nielicznych przypadkach maszynowego zajęcia węzłów lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER2-	HTH ± CTH (większość chorych)	Zastosowanie CTH i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2+	CTH + trastuzumab + HTH	Brak danych na temat leczenia bez udziału CTH
HER2+ nie „luminalny”	CTH + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) ² i u chorych z pN+
Rak „potrójnie ujemny”, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CTH	
Specjalne typy histologiczne (tab. 11)		
ER+	HTH	
ER-	CTH	W przypadku NO można nie stosować CTH w raku rdzeniastym i gruczołowo-torbielowatym

Wartość ekspresji ER w zakresie 1-9%, szczególnie u młodych chorych, świadczy raczej o braku hormonozależności i nie może stanowić przesłanki do zastosowania samodzielnej hormonoterapii jako wyłącznej metody leczenia uzupełniającego.

Tabela 15. Czynniki decydujące o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii (CTH) u chorych ER+ HER2- (wg zaleceń konferencji St. Gallen z 2013 roku)

Cechy kliniczno-patologiczne	Za CTH	Czynniki bez wpływu na wybór	Przeciw CTH
Ekspresja ER/PgR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Proliferacja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	≥ 4 N+	1-3 N+	N-
pT	> 5 cm	2,1-5 cm	≤ 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie niepożądanych objawów CTH
Ryzyko na podstawie profilu molekularnego	Wysokie	Pośrednie	Niskie

Tabela 19. Zalecenia dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi

Badanie zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Badanie przedmiotowe	Pierwsze 2 lata co 3 miesiące ¹
	2–5 lat co 6 miesięcy
	> 5 lat co 12 miesięcy
MMG ²	Co 12 miesięcy
	Pierwsze badanie po 6 miesiącach u chorych po BCT
Badanie ginekologiczne	Co 12 miesięcy u kobiet z zachowaną macicą, leczonych tamoksyfenem ³
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria) ⁴	Co 12–24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie BMI w przedziale 20–25

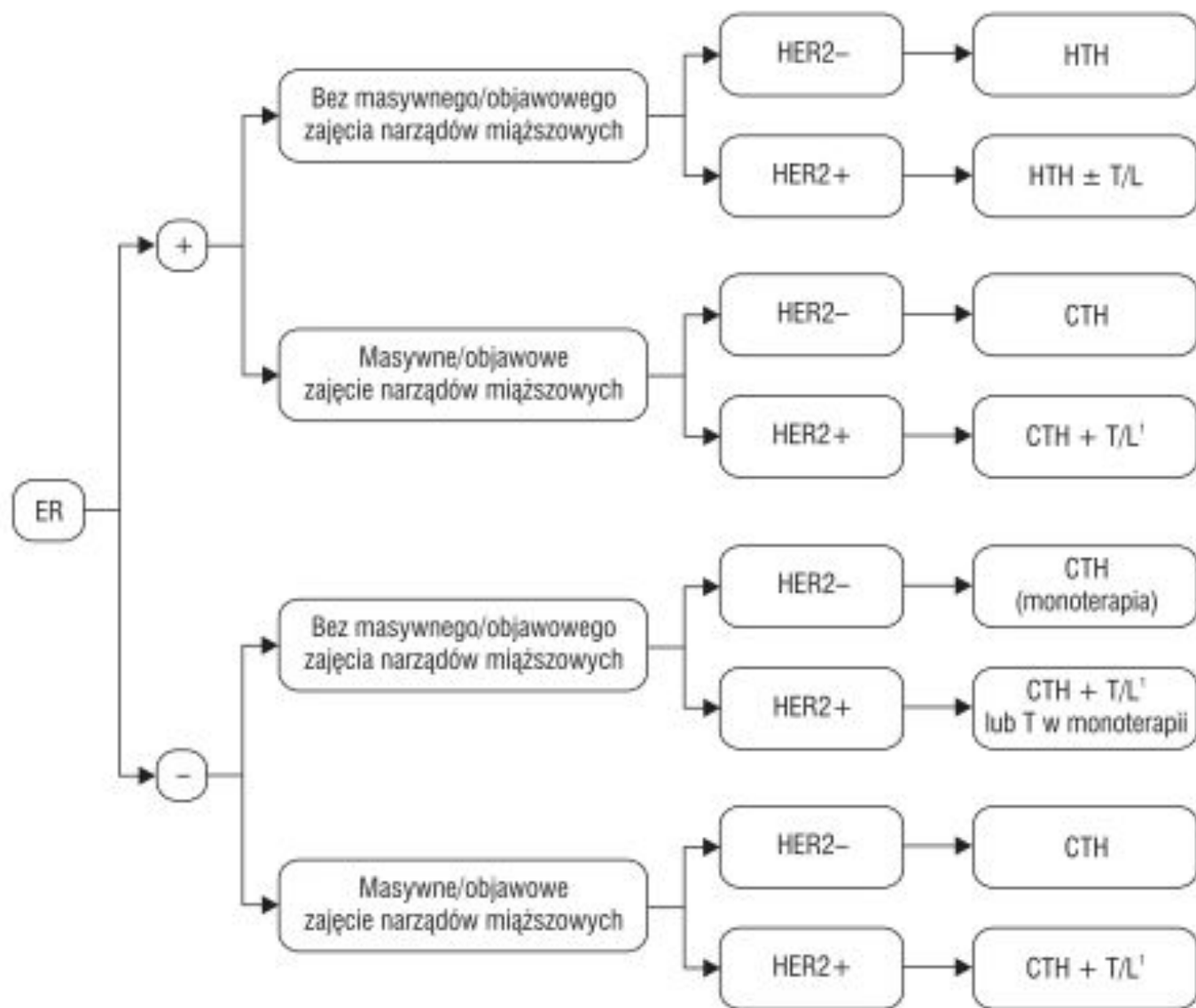
¹W przedinwazyjnym raku badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy; ²MR do rozważenia u chorych nosicielek mutacji w genach *BRCA*; ³u chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG-TV oraz biopsji endometrium; ⁴dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników — patrz leczenie wspomagające

BCT (*breast conserving treatment*) — leczenie z zachowaniem piersi; USG-TV (*transvaginal ultrasonography*) — USG przezpochwo-wa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; MMG — mammografia

Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są:

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
- obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
- ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym;
- czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu;
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych;
- rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana);
- wiek i stan menopauzalny;
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
- stan ogólnej sprawności;
- preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne;
- uwarunkowania farmakoeconomiczne i możliwości finansowania.



¹Skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały transtuzumab w uzupełniającym leczeniu
 L — lapatynib; HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; T — trastuzumab

Przypadek 1

- Pacjentka 40 lat
- Guz piersi lewej 6cm
- N (-)
- ER (-)
- PR (-)
- HER 2 (+++)
- I co dalej..?

- chemioterapia neoadiuwantowa (6-8 kursów), do uzyskania najlepszego efektu
- w zależności od efektu, zabieg operacyjny
- neoadiuwantowa Herceptyna, następnie uzupełniająca Herceptyna z chemioterapią (Taxotere do 8 kursów), Herceptyna przez 1 rok lub do progresji choroby

W przypadku guza, który uległ remisji po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej, należy usuwać tylko zmianę resztkową (nie ma konieczności usuwania całego obszaru zajętego pierwotnie przez guz).

Przypadek 2

- 60letnia pacjentka
- Guz piersi 2cm
- Stan po zabiegu oszczędzającym
- N - mts 3/3 – z węzła wartownika
- ER (+)
- PR (+)
- HER 2 (+++)
- I co dalej..?

- przy zabiegu oszczędzającym, zawsze węzeł wartowniczy
- mastektomia !!! Limfadenektomia pachowa
- najpierw chemioterapia uzupełniająca jeśli $N \geq 4$
- nast..radioterapia uzupełniająca 45 Gy na całą pierś , na łożę po guzie dodatkowo 10-15 Gy w ciągu 4 tygodni
- hormonoterapia (do 10 lat) i trastuzumab (1 rok)

Jeżeli w wyniku przedoperacyjnej chemioterapii klinicznie podejrzane pachowe węzły chłonne uległy regresji, należy wykonać biopsję węzła wartowniczego (zalecana ocena przynajmniej 3 węzłów). W przypadku stwierdzenia nawet pojedynczego, przerzutowo zmienionego wartowniczego węzła chłonnego, należy przeprowadzić zabieg limfadenektomii pachowej!

W przypadku obecności 1-2 makroprzerzutów w węzłach wartowniczych u chorych po mastektomii:

- a). należy wykonać limfadenektomię pachową, o ile nie planuje się uzupełniającej radioterapii;
- b). można rozważyć pominięcie limfadenektomii pachowej, jeżeli zaplanowano uzupełniającą radioterapię

Przypadek 3

- 70-letnia pacjentka
- Guz piersi T4
- N2
- ER (+)
- PR (+)
- HER 1+

- hormonoterapia lub chemioterapia neoadiuwantowa
- zabieg operacyjny (mastektomia i limfadenektomia)
- ew. chemioterapia uzupełniająca (z uwagi na wiek rozważyć), radioterapia uzupełniająca
- najlepsze rozwiązanie, hormonoterapia (10 lat; 5 lat IA, 5 lat tamoxifen)

Przypadek 4

- 55letnia pacjentka
- Guz piersi 2cm, najpierw tumorektomia, N 1/2 , (+) marginesy chirurgiczne (bez docięcia blizny).
- ER (+)
- PR (+)
- HER 2 (++)
- Stan po chemioterapii uzupeł., radioterapii i hormonoterapii uzupeł. przez 1 rok
później, wznowa miejscowa: mastektomia i limfadenektomia pachowa
- N - mts 8/20
- Przerzuty do płuc i kości

- amplifikacja liczby kopii genu HER 2 met. FISH lub CISH
- chemioterapia i trastuzumab (jak obecna amplifikacja), jako leczenie paliatywne
- radioterapia paliatywna w przypadku dolegliwości bólowych, ryzyka złamania w zakresie układu kostnego, ew. duszności lub krwioplucia

Radioterapia uzupełniająca

- po BCT
- po mastektomii
- wielkość raka ≥ 5 cm i zajęte węzły chłonne ≥ 4
- dodatnie marginesy (brak doszczętności zabiegu)
- każdy guz T4 (naciekający skórę lub klatkę piersiową)
- Miejscowo zaawansowany rak piersi po leczeniu przedoperacyjnym, nawet gdy pCR
- do 6 miesięcy po chth

- makroprzerzut w węźle wartowniczym, gdy nie planuje się limfadenektomii pachowej;
- przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych u chorych na raka piersi o niekorzystnym fenotypie (młody wiek, choroby serca, lewa strona, wielkość guza, liczba zajętych węzłów 1-3 lub przekraczanie torebki węzłów, inwazja naczyń, G, typ biologiczny – TNBC/HER2

- energia- 40 - 45 Gy (15 - 16 fr. po 2,25 Gy) przez 4 tygodni, na całą pierś
- na łożę po BCT z marginesem 1-2 cm dodatkowa dawka (boost)– 10-15 Gy
- Skutek: zmniejszenie kilkakrotne ryzyka nawrotu miejscowego (wznowy).