



Interdyscyplinarne diagnozowanie raka piersi.

Elżbieta Ostańska 1 , David Aebisher 2 , Dorota Bartusik- Aebisher 3

Kliniczny Szpital Wojewódzki im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie 1 , Zakład

Fotomedycyny i Chemii Fizycznej 2 , Zakład Biochemii i Chemii Ogólnej 3

Kolegium Nauk Medycznych, Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań

Innowacyjnych, Uniwersytet Rzeszowski'

Rak piersi

Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem u kobiet (stanowi 24% wszystkich raków).

Stanowi też wiodącą przyczynę zgonów z powodu raka u kobiet.

U obu płci odsetek zachorowań na raka piersi to 11,6%, co stawia go na drugim miejscu wśród zachorowań na raka ogółem.

Charakteryzuje się wysokim odsetkiem nawrotów .

Jest to spowodowane głównie niepełną skutecznością pierwotnego leczenia z pozostawieniem choroby resztkowej.

Rak piersi

Patologia raka piersi męskiej jest w znacznym stopniu tożsama z patologią raka piersi u kobiet. Częstość występowania raka piersi u mężczyzn stanowi tylko około 1% ilości raka piersi występującego u kobiet

Etapy diagnostyki raka piersi stanowią

- Wywiad i badanie fizykalne**
- Badania obrazowe**
- Badanie histopatologiczne**
- Badania dodatkowe uzupełniające**
- Ustalenie stopnia zaawansowania, ocena czynników rokowniczych i predykcyjnych, kwalifikacja do leczenia.**

Diagnostyka obrazowa

Podstawowymi badaniami obrazowymi w diagnostyce raka piersi są:

ultrasonografia piersi (USG),

mammografia (MMG),

rezonans magnetyczny (MRI).

Żadne z tych badań zastosowane pojedynczo, nie jest wystarczające do pełnej diagnostyki raka. Diagnostyka opiera się na zasadzie komplementarności

Mammografia

- **Mammografia jest badaniem radiologicznym wykonywanym w dwóch projekcjach (skośnej i górnodolnej).**
- **Czułość badania mammograficznego w wykrywaniu raka zależy od budowy (gęstości) piersi.**
- **Czułość w MMG oceniana jest na 50-90 %. W badaniu MMG dobrze widoczne są zwapnienia .**

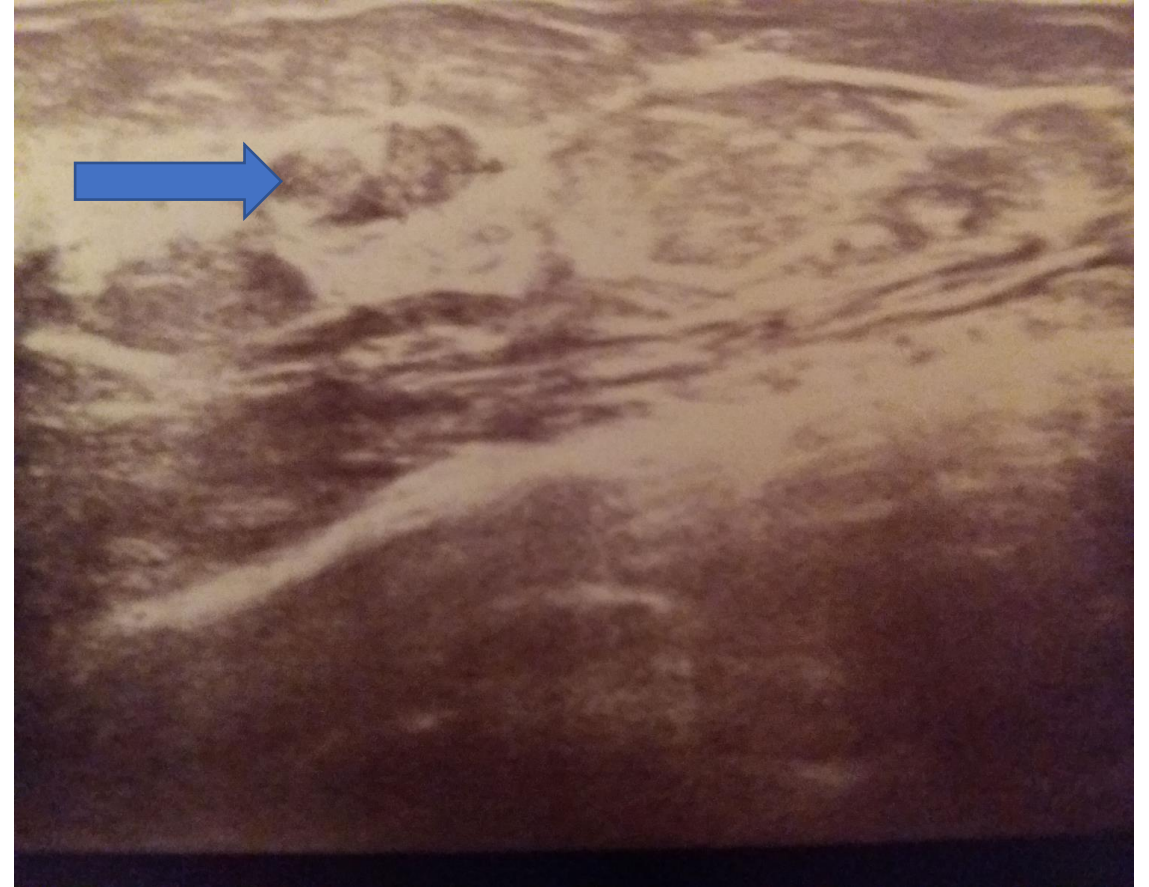
USG

- **Ultrasonografia (USG) jest badaniem uzupełniającym w stosunku do mammografii (MMG).**
- **U kobiet u których jest przewaga utkania gruczołowego, karmiących lub będących w ciąży odgrywa pierwszoplanową rolę.**
- **Badanie USG w przeciwieństwie do MMG różnicuje zmiany torbielowate od litych, dostarcza informacji dotyczących zaawansowania raka.**
- **Swoistość i czułość badania USG zwiększa wykorzystanie opcji dopplerowskiej i sonoelastografii.**

USG

Badanie USG służy jako pomocnicze w wykonywaniu biopsji cienkoigłowej (PCI), w zakładaniu znaczników tkankowych, igieł lokalizacyjnych, kotwiczek przed leczeniem neoadiuwantowym (leczenie przed zabiegiem operacyjnym) lub w znakowaniu zmian niepalpacyjnych.

Badanie USG jest badaniem subiektywnym. Nie ma też możliwości standaryzacji obraz



MRI

- **Badanie MRI obrazowe jest zaawansowaną diagnostycznie opcją.**
- **Czułość w MRI nie zależy od gęstości piersi .W badaniu tym po podaniu dożylnym środka kontrastowego poszukuje się ognisk gromadzących znacznik.**
- **MRI odgrywa rolę w diagnostyce raka ukrytego piersi (gdy są przerzuty, a ognisko guza pierwotnego jest niewidoczne w MMG i USG)**
- **ocenie rozległości raka zrazikowego (rak ten często jest wieloogniskowy i jest niewidoczny w badaniach MMG, USG i jego wymiary zwykle nie korelują z obrazami histopatologicznymi, szczególnie w przypadku zabiegów oszczędzających).**

MRI

- **Inne zastosowanie to:**
- **różnicowanie pomiędzy blizną pooperacyjną a wznową raka, ocena implantów piersi po zabiegach rekonstrukcji, ocena odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe. U pacjentów w grupie wysokiego ryzyka na zachorowanie na raka piersi (mutacje BRCA₁ i BRCA₂) jest metodą przesiewową.**
- **MRI jest badaniem długo trwającym , o raczej małej dostępności, nadmiernej czułości, co powoduje uwidacznianie ognisk o zmiennej gęstości nie będących tkanką raka, zależnych od wpływu hormonów egzo- lub endogennych.**
- **Może to zacierać faktyczny obraz nowotworu lub wskazywać ogniska fałszywie dodatnie. W badaniu tym nie są wykrywane mikrozwapnienia, będące często składową zmian nowotworowych i jednocześnie ich markerem widocznym w MMG czy USG.**

Do nowoczesnych badań obrazowania raka piersi należą

- **mammografia spektralna (CESM –contrast-enhanced spectra mammography. Jest to dynamiczna ocena zmian w piersi po podaniu środka kontrastowego.**
- **tomosynteza – (DBT- digital breast tomosynthesis czyli komputerowa rekonstrukcja tomograficznego obrazu piersi.**
- **USG ze środkiem kontrastowym (CEUS- contrast- enhanced ultrasound)**
- **automatyczny system USG piersi (ABUS -automated breast ultrasound system).**

Diagnostyka patomorfologiczna

- **Rutynowo stosowane metody obrazowania takie jak USG, Mammografia, Rezonans magnetyczny, wykrywają obecność nowotworu.**
- **Podstawą w podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest właściwa diagnostyka histopatologiczna guza i cytologiczna regionalnych węzłów chłonnych.**

Diagnostyka patomorfologiczna

Rozpoznanie raka możliwe jest dzięki badaniu patomorfologicznemu fragmentów guza.

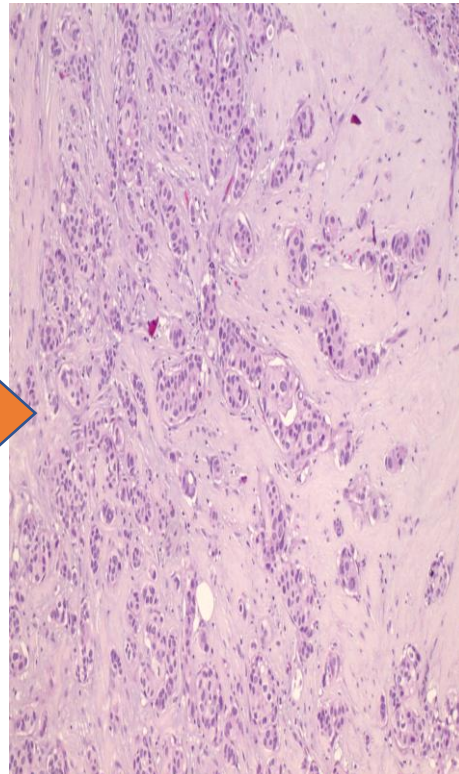
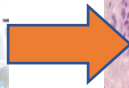
Aby uzyskać tkanki guza, konieczne jest przerwanie ciągłości tkanek, często trzeba wykonać rozległy zabieg operacyjny.

Diagnostyka patomorfologiczna

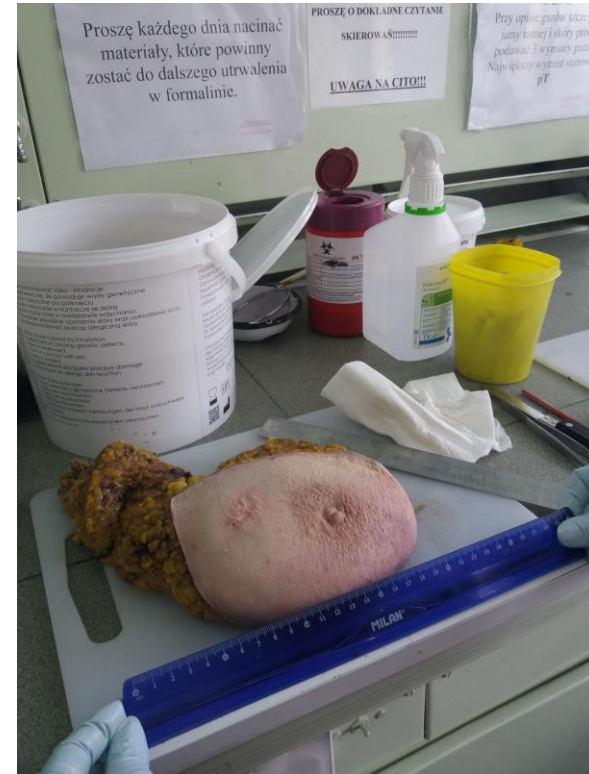
- **W celu planowania leczenia konieczne jest pobranie tkanki guza pod kontrolą USG, MMG lub MRI.**
- **Wszystkie decyzje terapeutyczne są podejmowane na podstawie:**
 - **cech morfologicznych i immunofenotypowej charakterystyce guza**
 - **czynników predykcyjnych (stanowiących o terapii) oraz prognostycznych, które zawarte są w raporcie patomorfologicznym**
 - **ponadto od stopnia zaawansowania nowotworu, dodatkowych czynników uwzględniających ogólny stan zdrowia, wiek pacjenta.**

Diagnostyka patomorfologiczna

Obraz patomorfologiczny raka piersi w mikroskopie świetlnym . Materiał własny.



Materiał operacyjny – pierś z zawartością dołu pachowego. Materiał własny

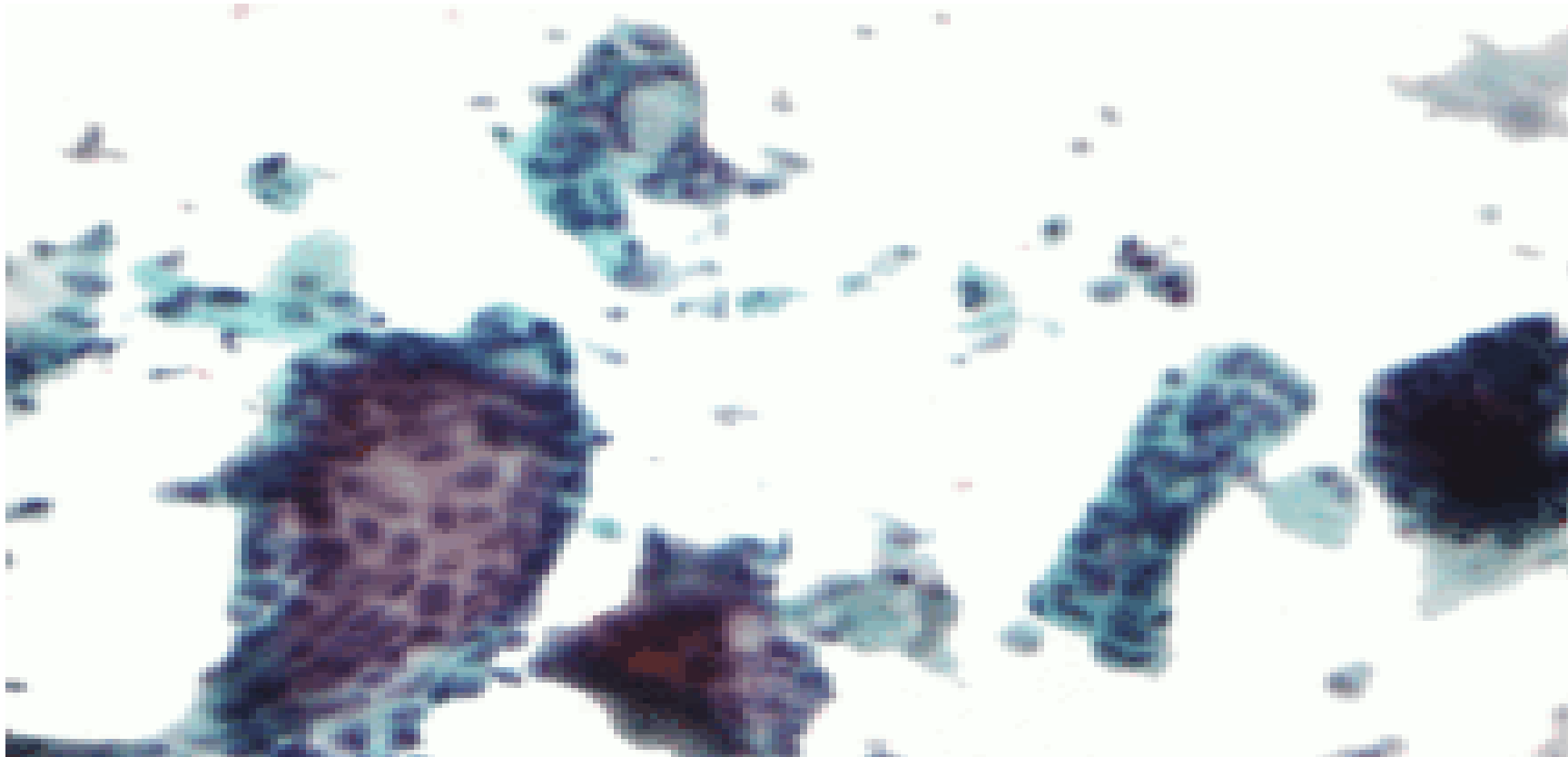


Raporty patomorfologiczne dla raka piersi w zależności od rodzaju materiału dotyczą

*** biopsji diagnostycznej (z otrzymaniem materiału komórkowego lub tkankowego)**

- wycięcia raka in situ**
- wycięcia raka naciekającego**
- wycięcia raka naciekającego po leczeniu systemowym**
- biopsji węzła wartowniczego**
- limfadenektomii**
- wycięcia wznowy lub przerzutu**

Rozmaz cytologiczny raka piersi



Raport dla biopsji diagnostycznej powinien zawierać

- **określenie typu histologicznego raka**
- **dla raka naciekającego określenie stopnia złośliwości histologicznej (G) i jego trzech składowych na podstawie skali Nottingham**

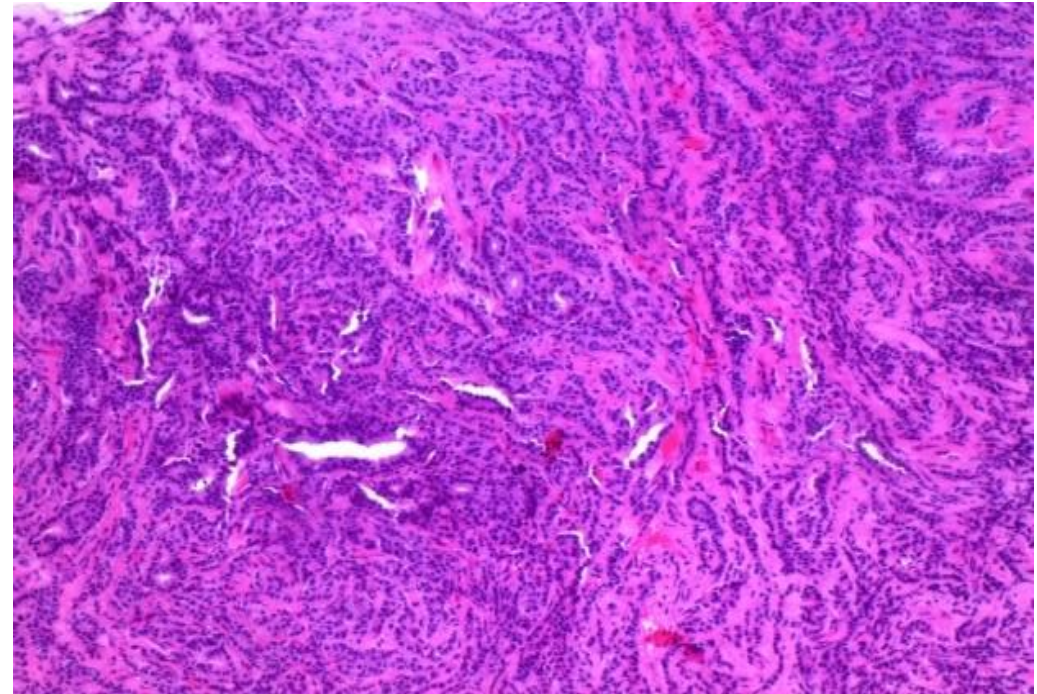
Skala Nottingham

Kryteria oceny obejmują

- **obraz tworzenia struktur przewodowych**
- **pleomorfizm jądrowy**
- **aktywność mitotyczną**

Te trzy cechy są podstawą do oceny stopnia zróżnicowania raka inwazyjnego (grading G₁, G₂, G₃)

Rak inwazyjny piersi. Mat. własny 5x

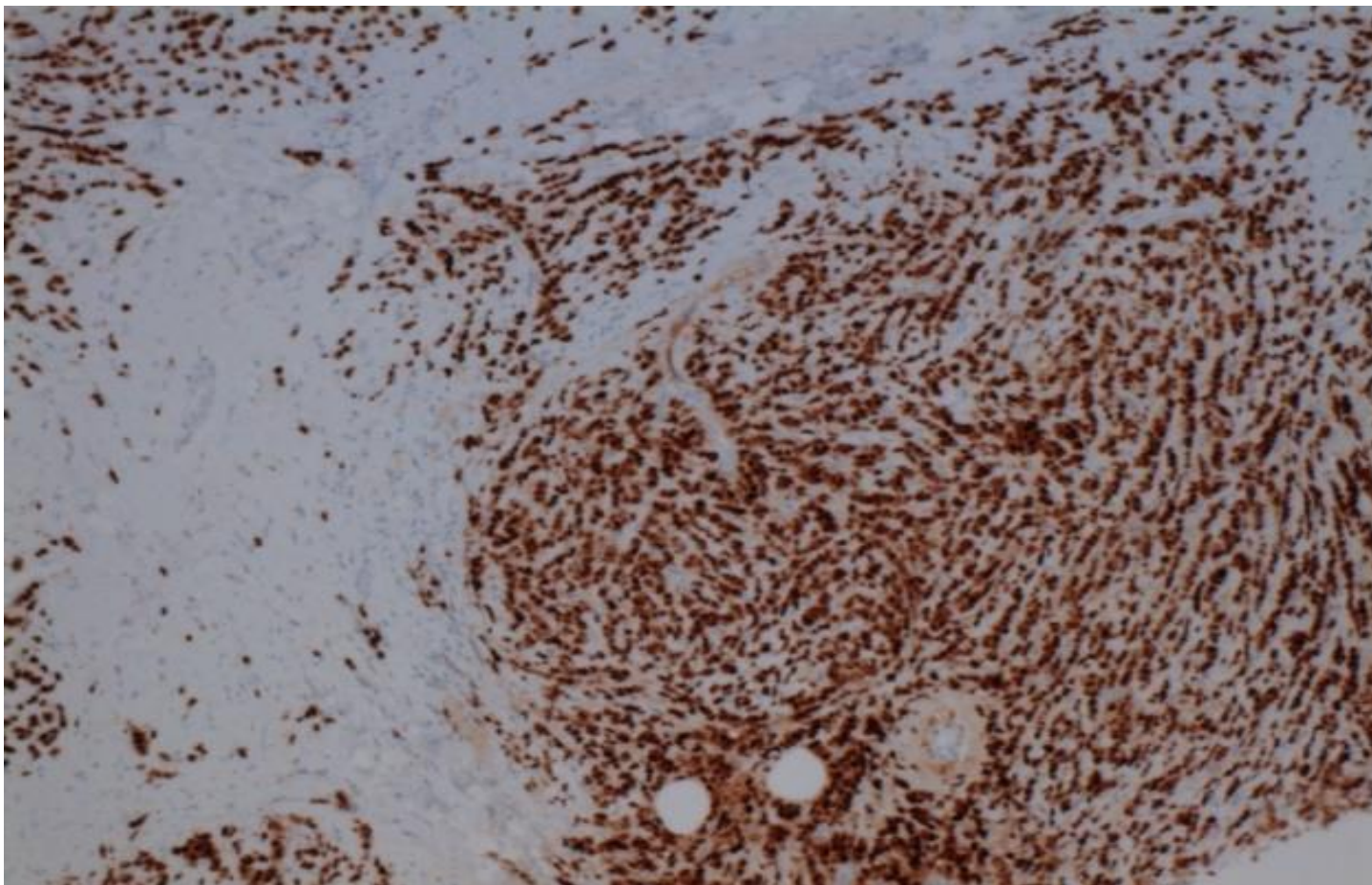


Rak inwazyjny piersi

W przypadku wycięcia raka naciekającego raport powinien zawierać :

- **Informację o naciekaniu okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych i pni nerwowych**
- **określenie największego wymiarów raka i szerokości najwęższego marginesu chirurgicznego**
- **ocenę immunohistochemiczną czynników predykcyjnych (ER, PgR, HER2 i Ki67).**
- **ocenę stanu węzłów chłonnych (o ile były usunięte): liczby węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami i izolowanymi komórkami raka, średnicy największego z przerzutów, obecności naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów (w kilku procentach raków in situ występują przerzuty, których źródłem są ogniska mikronaciekania nieujawnione w badaniu histologicznym)**
- **określenie stopnia pTNM.**

rak piersi - dodatni odczyn ER 5x



Podtypy biologiczne raka piersi

- **Dla celów klinicznych wprowadzono immunofenotypowe odpowiedniki klasyfikacji molekularnej, oparte na ocenie immunohistochemicznej markerów.**
- **Klasyfikacja molekularna i immunofenotypowa ma zastosowanie kliniczne z uwagi na znaczenie prognostyczne i predykcyjne.**

Podtypy molekularne raka piersi w oparciu o badania immunohistochemiczne

Podtyp molekularny raka	Parametry immunohistochemiczne
Luminalny A	ER+,PR>20%,Her-2-, Ki67<20%
Luminalny B HER-2-ujemny	ER+, PR+, HER-2-,Ki67,20% ER+, PR,20%, HER-2-,Ki67 każdy
Luminalny B HER-2 -dodatni	ER+, PR każdy,HER-2 +, Ki67- każdy
HER-2 dodatni Nieluminalny	ER-, PR-, HER2-, Ki67-każdy
Potrójnie ujemny	ER-, PR-, HER-2-, Ki67-każdy

DCIS

W przypadku wycięcia raka in situ (zabieg oszczędzający lub amputacja piersi) raport powinien zawierać:

- określenie największego wymiaru obszaru z obecnością raka in situ i szerokości najwęższego marginesu chirurgicznego wyciętej zmiany**
- ocenę receptorów ER,PR**

Rak wewnątrzprzewodowy - DCIS

W przypadku DCIS określa się subtypy

DCIS z :

**niskim jądrowym stopniem
zróżnicowania**

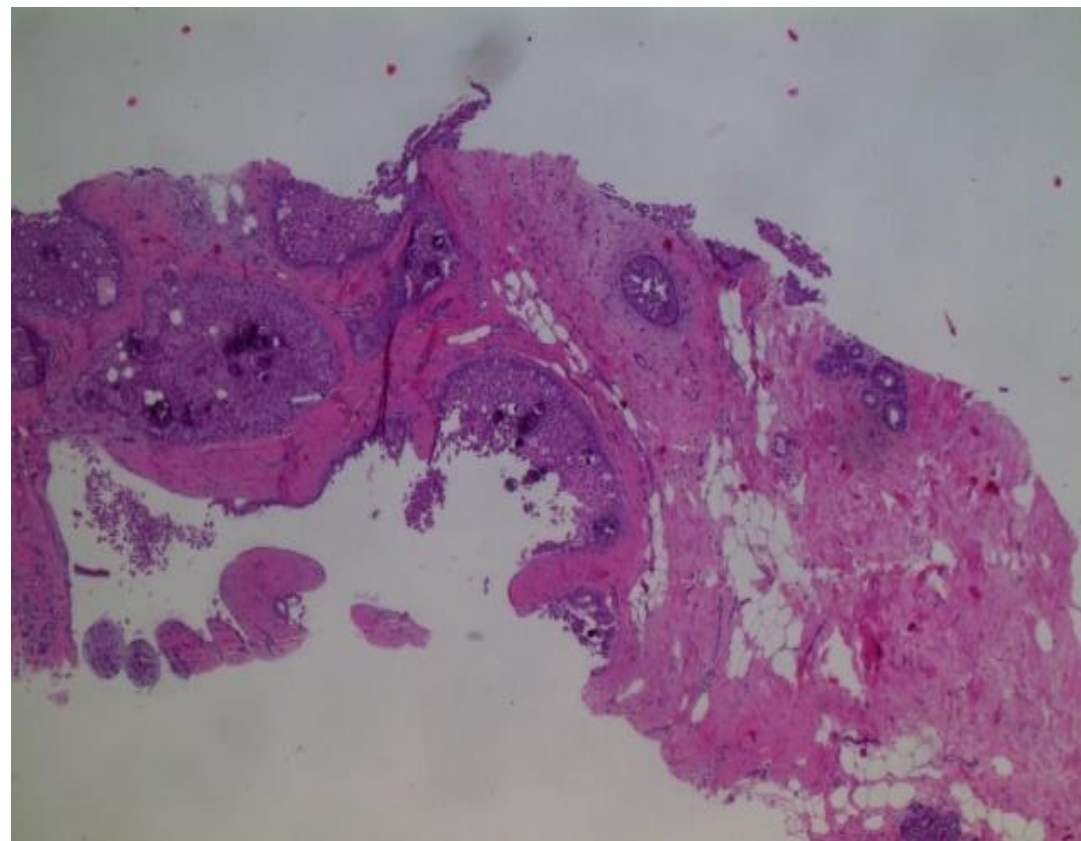
pośrednim

**wysokim stopniem
zróżnicowania**

stan receptorów ER, PR

Rak wewnątrzprzewodowy piersi (DCIS).

Biopsja gruboigłowa. Materiał własny. 5x



Profile molekularne

- W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii, tak zwanych profili molekularnych tzw. wielogenowych testów predykcyjnych
- Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie odnośnie do celowości zastosowania CHT u chorych na hormonozależne raki.
- Najbardziej znane to: Oncotype DX (Genomic Health, Inc.), MammaPrint (Agendia BV), Breast Cancer Index (Bio Theranostics), Genomic Grade Index (Ipsogen), Prosigna (Nanostring) i EndoPredict (Sividon Diagnostics).
- Testy te mają zastosowanie w wybranych przypadkach naciekającego raka piersi, zwłaszcza w niezaawansowanych rakach luminalnych (ER+/PgR+).
- Są one przydatne przede wszystkim w kwalifikacji chorych do uzupełniającej chemioterapii, oprócz rutynowo stosowanej w tej grupie hormonoterapii.

Oporność wielolekowa - MDR

- **Heterogeniczność raka piersi pozwala na koegzystencję komórek o różnych fenotypach, przyczyniając się do niepowodzenia leczenia i rozwoju oporności na leki**
- **Problem oporności wielolekowej (MDR - ang. multi-drug resistance) stanowi jedno z ważniejszych wyzwań współczesnej onkologii**

Rak po leczeniu neoadiuwantowym

- **Neoadiuwantowa terapia ogólnoustrojowa może skutkować wieloma rodzajami odpowiedzi- od niedającej się zidentyfikować do całkowitego braku nowotworu.**
- **W ostatnich doniesieniach dowiedziono, że stopień odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe jest bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym w zakresie przewidywania czasu przeżycia bez choroby (DFS-disease-free survival) lub czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS-event-free survival) wg FDA oraz całkowitego czasu przeżycia (OS-overall survival).**

Choroba resztkowa po leczeniu neoadiuwantowym

- **Jeżeli zabieg operacyjny był poprzedzony leczeniem neoadiuwantowym , w ocenie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe zaleca się stosowanie systemu, który uwzględnia szczegółową ocenę patomorfologiczną:**
- **raka naciekającego**
- **raka in situ**
- **zmian w węzłach chłonnych po leczeniu.**
- **Najczęściej stosowane są systemy oceny według Pinder i RCB (residual cancer burden) .**

Wyzwania jutra

Ogromny postęp w diagnostyce i terapii raka piersi nie rozwiązał wszystkich trudności związanych z tą chorobą.

Rak piersi nadal stanowi wezwanie dla lekarzy i naukowców.

Trudność sprawia diagnostyka niewielkich zmian słabo wyróżniających się od tkanek prawidłowych. Zwłaszcza gdy są to drobne zmiany wieloogniskowe.

Istnieje potrzeba, aby wdrożyć metody diagnostyczne cechujące się dużą czułością i swoistością, które będą jak najmniej inwazyjne

Metoda fotodynamiczna (PDD i PDT)

PDD może służyć do określenia stopnia zaawansowania i rozległości zmian chorobowych

Tkanki z obecnością fotouczulacza wzbudzone światłem o odpowiedniej długości fali świecą.

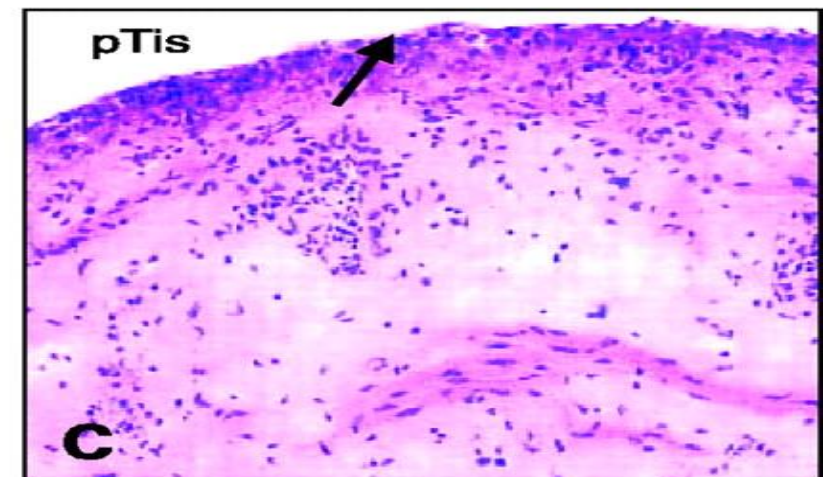
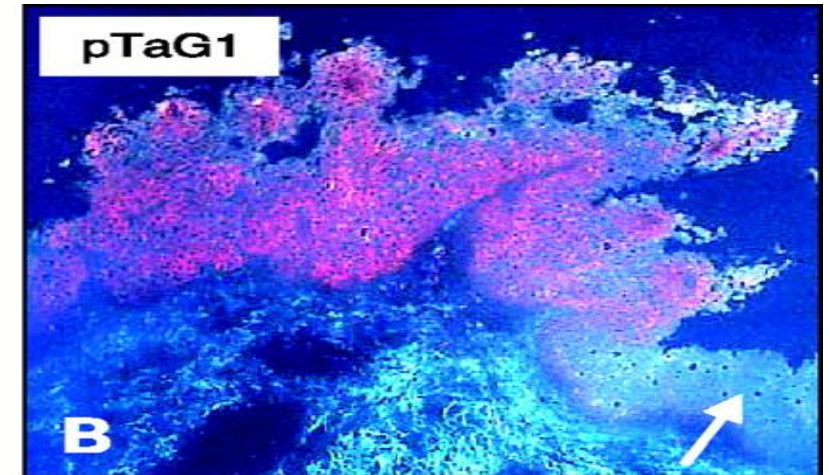
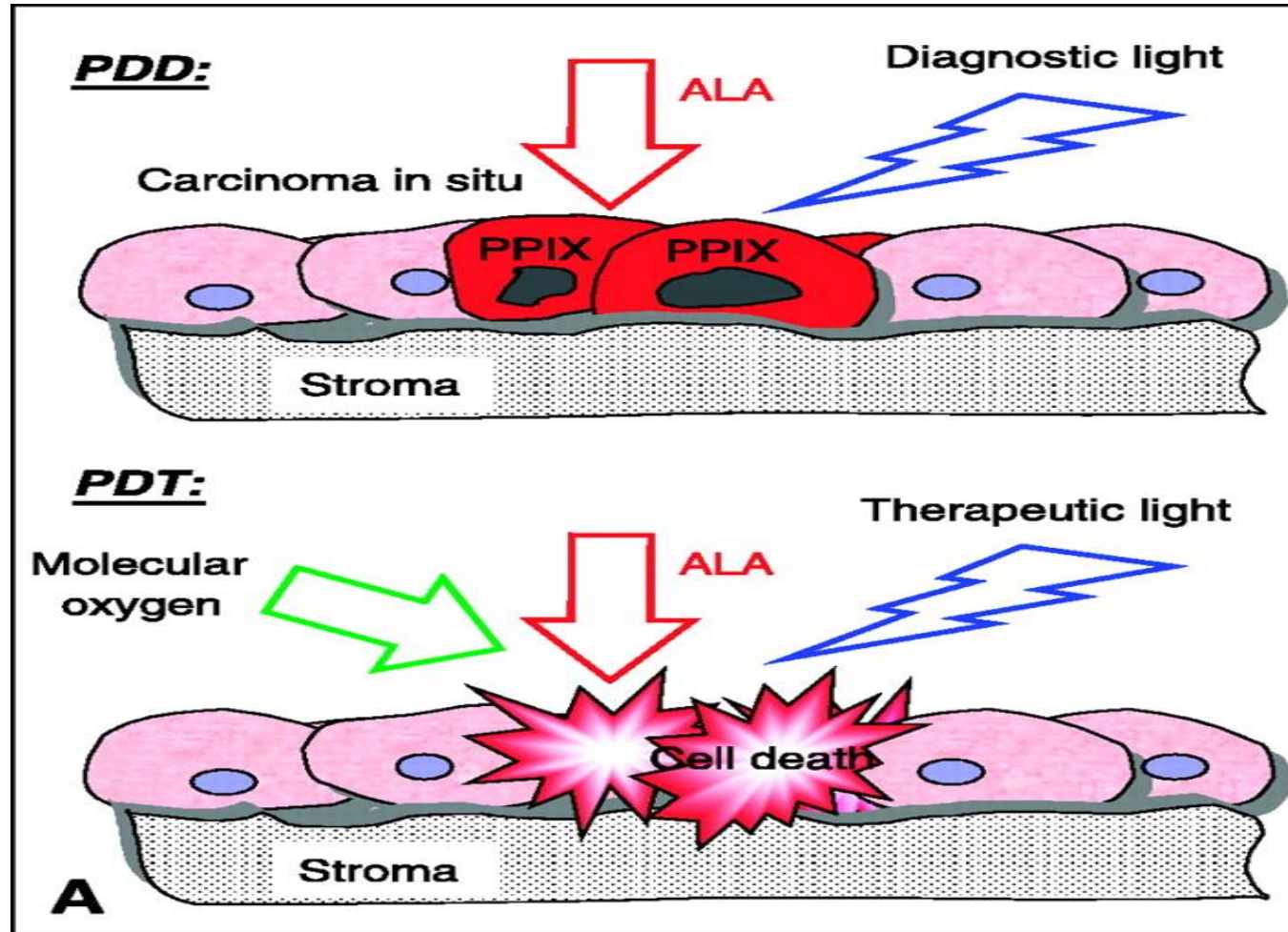
Jest to zjawisko fluorescencji indukowanej.

Emitowana fluorescencja może być analizowana przez różne urządzenia

Metoda fotodynamiczna (PDD i PDT)

- **Do zainicjowania reakcji fotodynamicznej i selektywnego wyodrębnienia nowotworu w procesie fotoutleniania wymagane są trzy podstawowe komponenty**
- **fotouczulacz**
- **źródło światła**
- **tlen**

PDD schemat



Zalety metody fotodynamicznej

- **nieinwazyjne leczenie**
- **możliwość uwidocznienia i zniszczenia bardzo małych skupisk raka, niewidocznych**
- **w konwencjonalnych badaniach obrazowych.**
- **brak konieczności chirurgicznego pobierania tkanek do oceny**
- **możliwość wielokrotnego badania danego obszaru**

Wady metody fotodynamicznej

- **światłowstręt**
- **możliwość modyfikacji DNA zdrowych komórek przy długotrwałym podawaniu leku**
- **Trudności w precyzyjnym dostarczeniu fotouczulacza do głębiej położonych guzów**

nanotechnologia

Nanotechnologia jest nowym interdyscyplinarnym działem nauki i techniki, zajmującym się projektowaniem i tworzeniem struktur zwanych nanocząsteczkami, których wielkość mieści się w zakresie 5-100 nm .

Należy ona do jednej z najpopularniejszych obecnie dziedzin nauki

Nanomedycyna

Udowodniono że nośniki w skali nano, w tym micelle, liposomy, i nieorganiczne nanocząsteczki mogą zwiększyć skuteczność dostarczania nanoleków (fotouczulaczy).

Udowodniono, że multimodalne systemy dostarczania fotouczulacza oparte zarówno na leku chemioterapeutycznym, jak i środku fotodynamicznym mają doskonałą skuteczność synergistyczną w diagnostyce i terapii raka

Przyszłość

Przydatność fototerapii polega na tym, że jest to badanie powtarzalne.

Łatwiej jest powtórzyć fototerapię niż powtórzyć operację, chemioterapię lub radioterapię

Ma to znaczenie u pacjentów ze słabą lub niepełną odpowiedzią na chemioterapię systemową lub w przypadkach, gdy chemioterapia systemowa i operacja nie są możliwe

Podsumowanie

Podobnie jak w przypadku innych niektórych rodzajów guzów litych, badanie i terapia fotodynamiczna pod kontrolą obrazową może być obiecującym, bezpiecznym i minimalnie inwazyjnym leczeniem pierwotnego raka piersi.

Literatura i ryciny

Diagnostyka fotodynamiczna i autofluorescencyjna nowotworów

-prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń, dr n. med. Sebastian Kwiatek

Marcus S.L, McIntire W.R: Photodynamic therapy systems and applications. *Expert Opin Emerging Drugs* (2002)7: 319-331.

E. A. Rakha, J. S. Reis-Filho, F. Baehner, D.J. Dabbs, T. Decker, V. Eusebi, S. B. Fox, S. Ichihara, J. Jacquemier, S. R. Lakhani, J. Palacios, A. L. Richardson, S. J. Schnitt, F. C.

Schmitt, P-H. Tan, G. M. Tse, S. Badve, I. O. Ellis, Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade Breast Cancer Res

.S. M. Fragomeni, A. Sciallis, J. S. Jeruss, Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer Surg Oncol Clin N Am.

Schemat PDD -<https://www.google.com>

Materialy własne

Dziękuję za uwagę

