



KLINICKÁ ONKOLOGIE

NÁDORY PRSU

SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY V ONKOLOGII

MUDr. Jana Zitterbartová

Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU Brno

NÁDORY PRSU

Nejčastějším onkologickým onemocněním u žen na celém světě

Postihuje všechny věkové kategorie, celospolečenský problém

Diagnostika a její nové metody

Prognostické a prediktivní faktory

Screeningové programy

Léčba nemoci a její prognóza

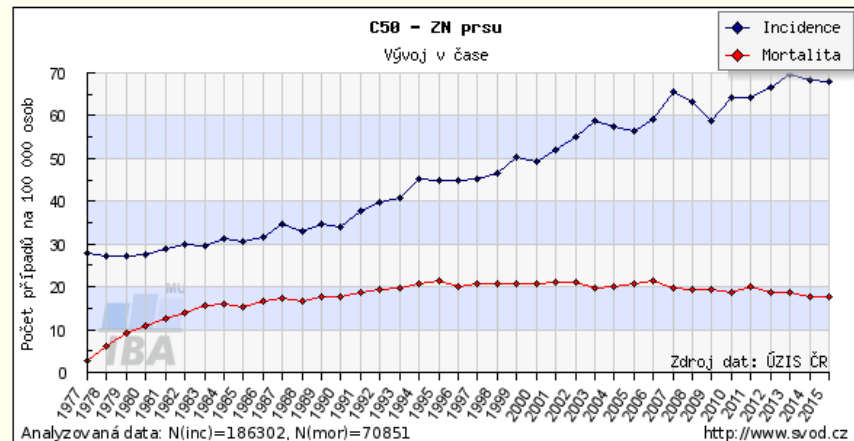


EPIDEMIOLOGIE

- Incidence 72/100 000 žen v ČR, mortalita 14/100 000 k roku 2013, 70,1/100 000, 13,4/100 000 k roku 2015
- Postihuje ženy mezi 50.-75. rokem života, 1% mužů
- Pozvolna stoupající incidence, mortalita klesá – důsledkem je vyšší prevalence-počet žen žijících z diagnózou karcinomu prsu

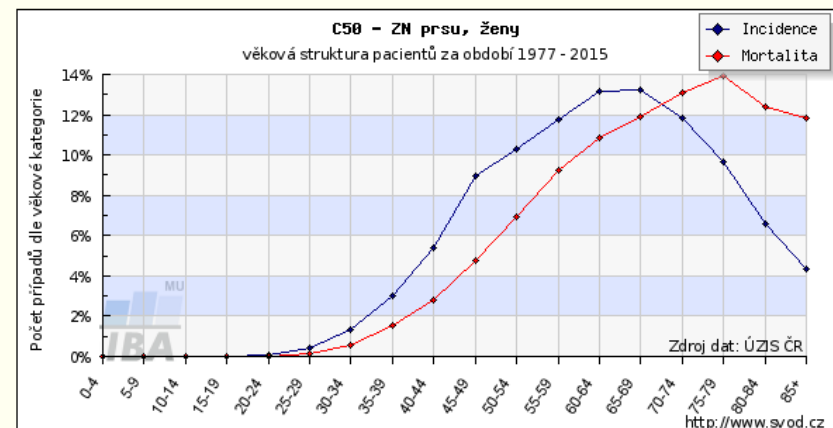
Časový vývoj hrubé incidence a mortality

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci.



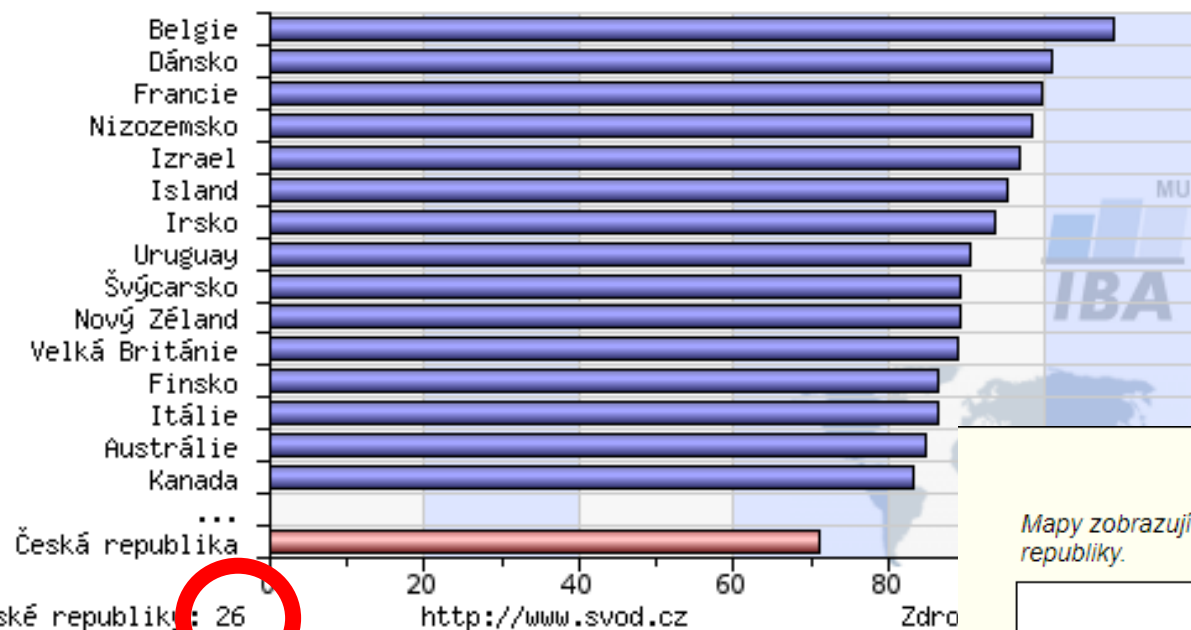
Věková struktura pacientů

Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



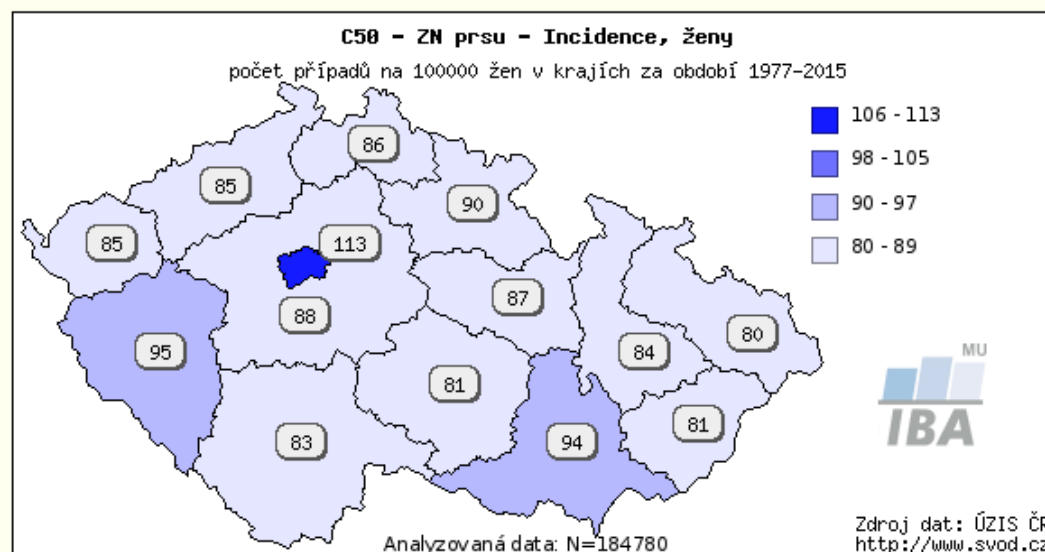
C50 - Prs, ženy

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard



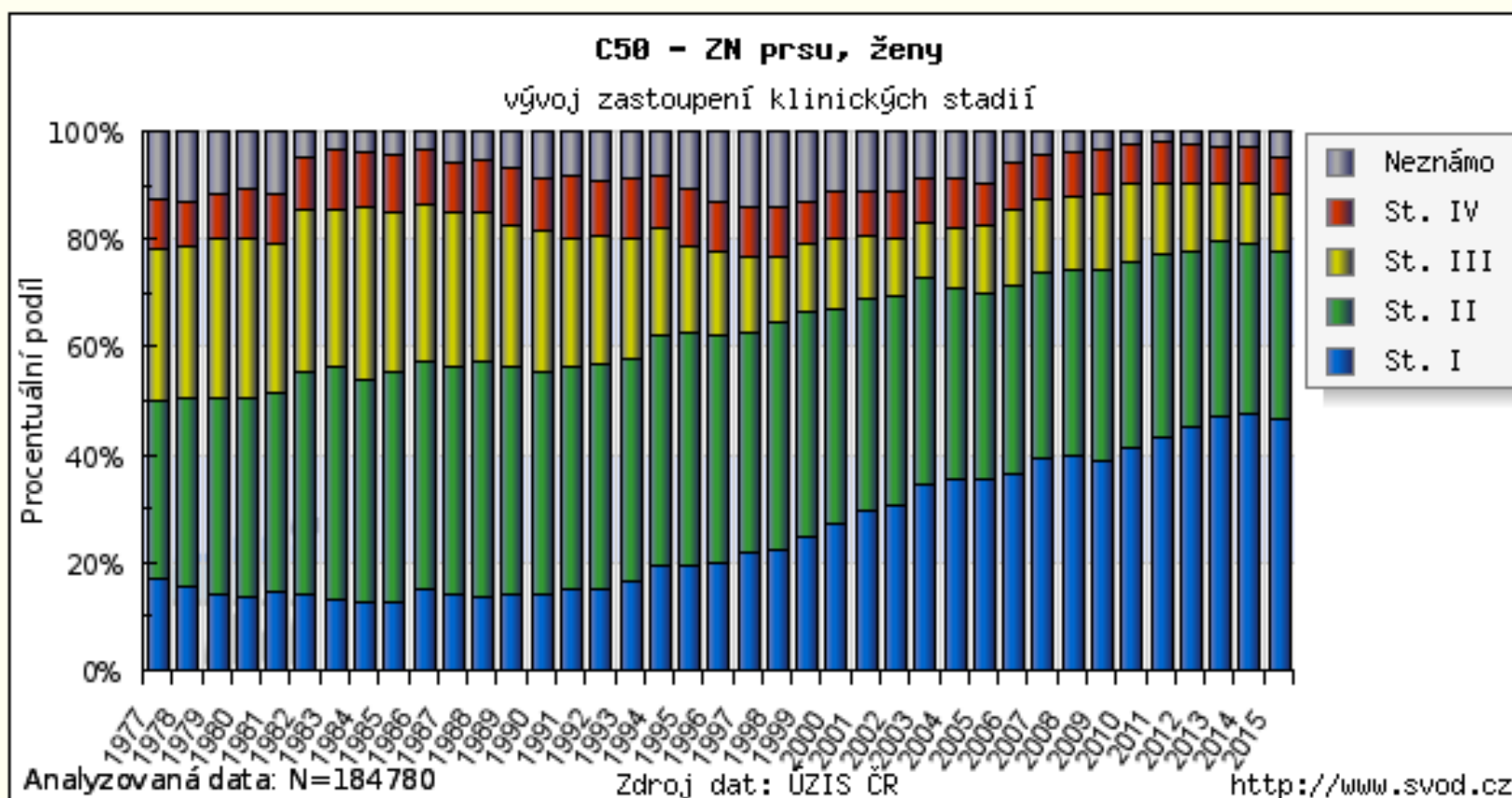
Regionální přehled - Hrubá incidence - ženy

Mapy zobrazují aktuální hrubou incidenci (počet případů na 100000 žen) v krajích České republiky.



Zastoupení klinických stadií v čase

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



ETIOPATOGENEZE – RIZIKOVÉ FAKTORY

- **Genetické faktory** – 5-10 % ca mammae podmíněno geneticky, mutace BRCA1, BRCA2, Liův Fraumeniho syndrom – mutace tumor supresorového genu p53 – odlišné biologické chování, agresivita
- **Familiární výskyt** bez průkazu uvedených genů – zvýšené riziko při osobní a rodinné anamnéze (matka, sestra, babička- zejména u žen mladších 40 let a oboustranném postižení)
- **Hormonální faktory** – delší expozice estrogenům, časná menarché, pozdní menopauza, první gravidita po 30.roce života, krátká laktace, dlouhodobé užívání kombinace estrogenů a gestagenů –v rámci substituce, **hormonální antikoncepce není považována za rizikový faktor**
- **Dietní faktory a životní styl** – alkohol, zvýšený příjem tuku v dětství a dospívání, nedostatek fyzické aktivity
- **Premaligní změny v prsu** –atypické duktální a lobulární hyperplazie
- **Zevní prostředí** – ionizující záření, zvláště před 40. rokem, m. Hodgkin !!!

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

- Změny velikosti a tvaru prsu, retrakce bradavky, otok nebo vtažení kůže, jakákoliv asymetrie, ulcerace nebo ekzém bradavky, výtok z bradavky, s příměsí krve, bolesti
- Hmatná rezistence - bulka v prsu či v podpaží
- Nepřímé známky - otok horní končetiny v rámci lymfedému, hubnutí, bolesti kostí

Guzy piersi obserwowane w obrazach Rembrandta

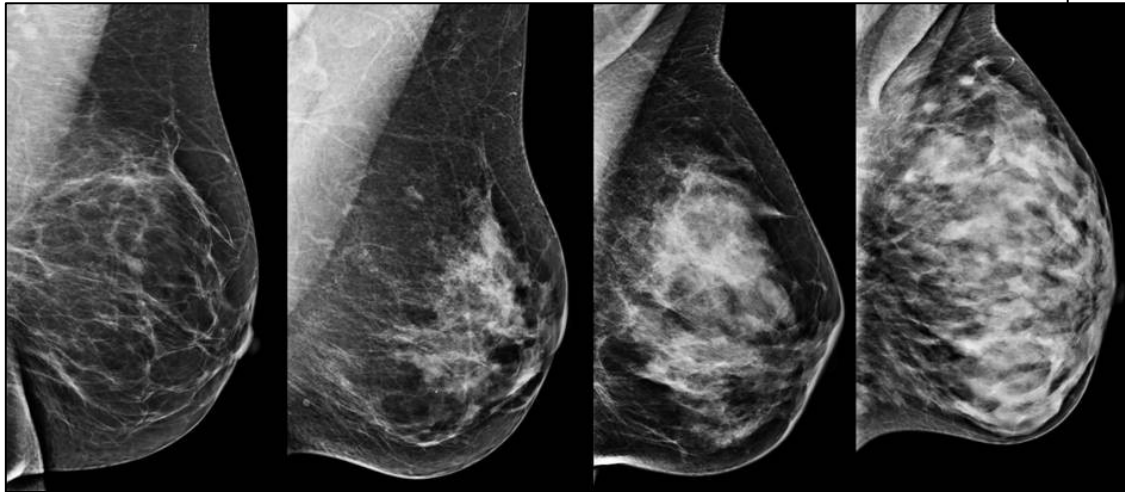
Breast tumours in Rembrandt's paintings

Marek Kucharzewski

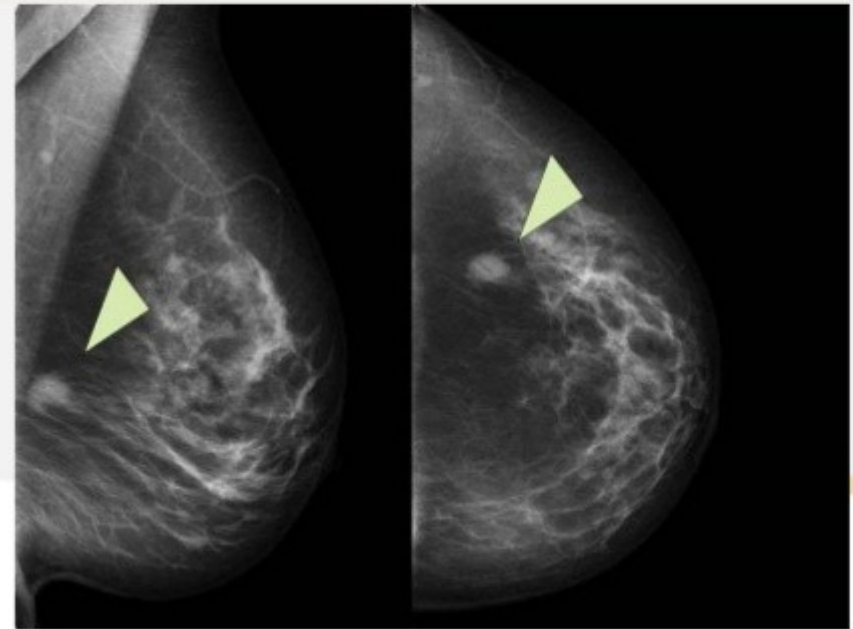


DIAGNOSTIKA

- **Mammografie** – základní vyšetření
- výtěžnost snížena u denzní žlázy



mammografie

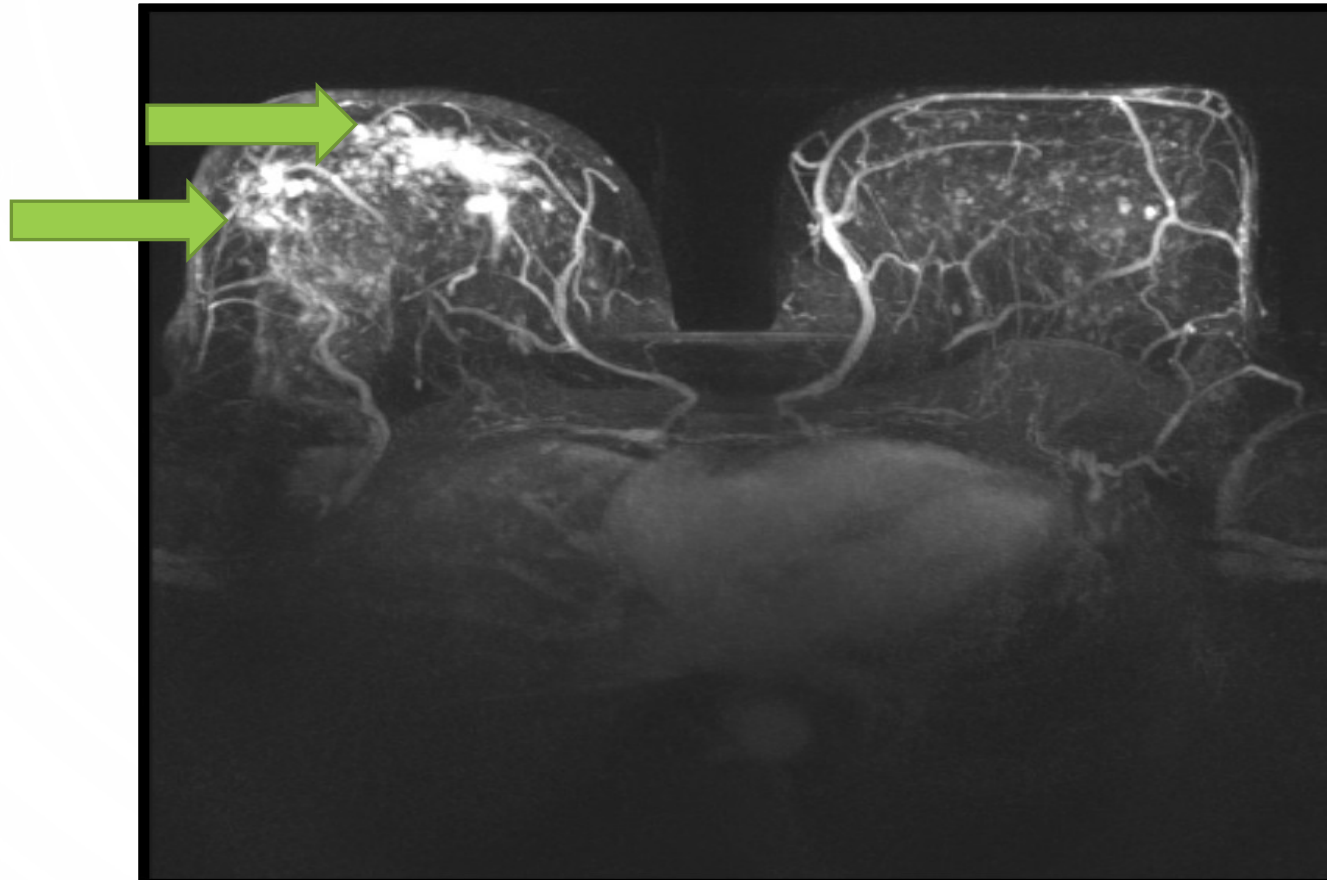


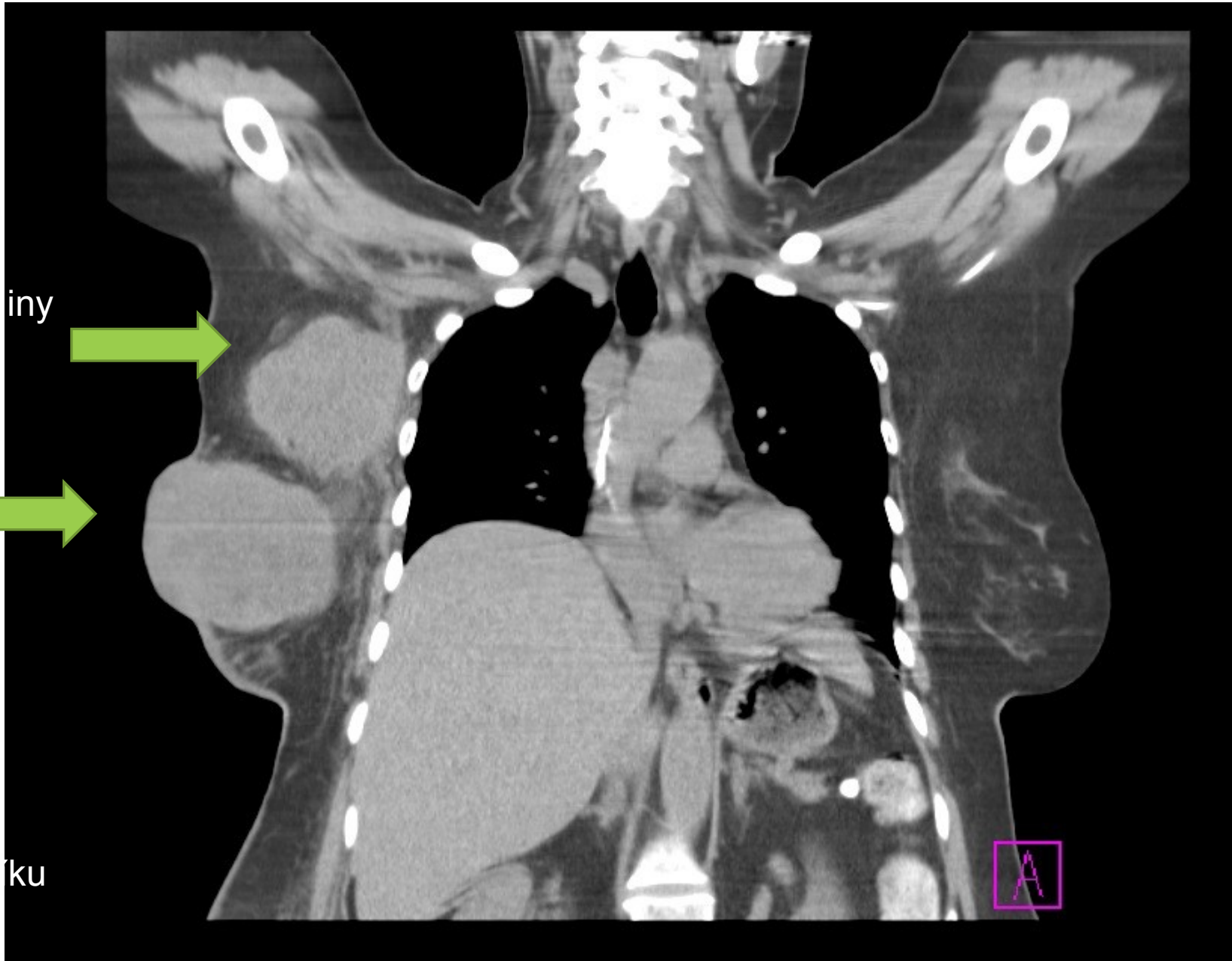
www.st-anna.nl



- **Ultrazvukové vyšetření prsu** – ženy mladé, těhotné, kojící, doplněk MG

- **Magnetická rezonance prsu MRI** – rutinní vyšetření u žen s vysokým rizikem ca prsu, vyloučení multifokality, multicentricity, recidivy v jizvě, hodnocení léčebné odpovědi po neoadjuvantní léčbě





iny

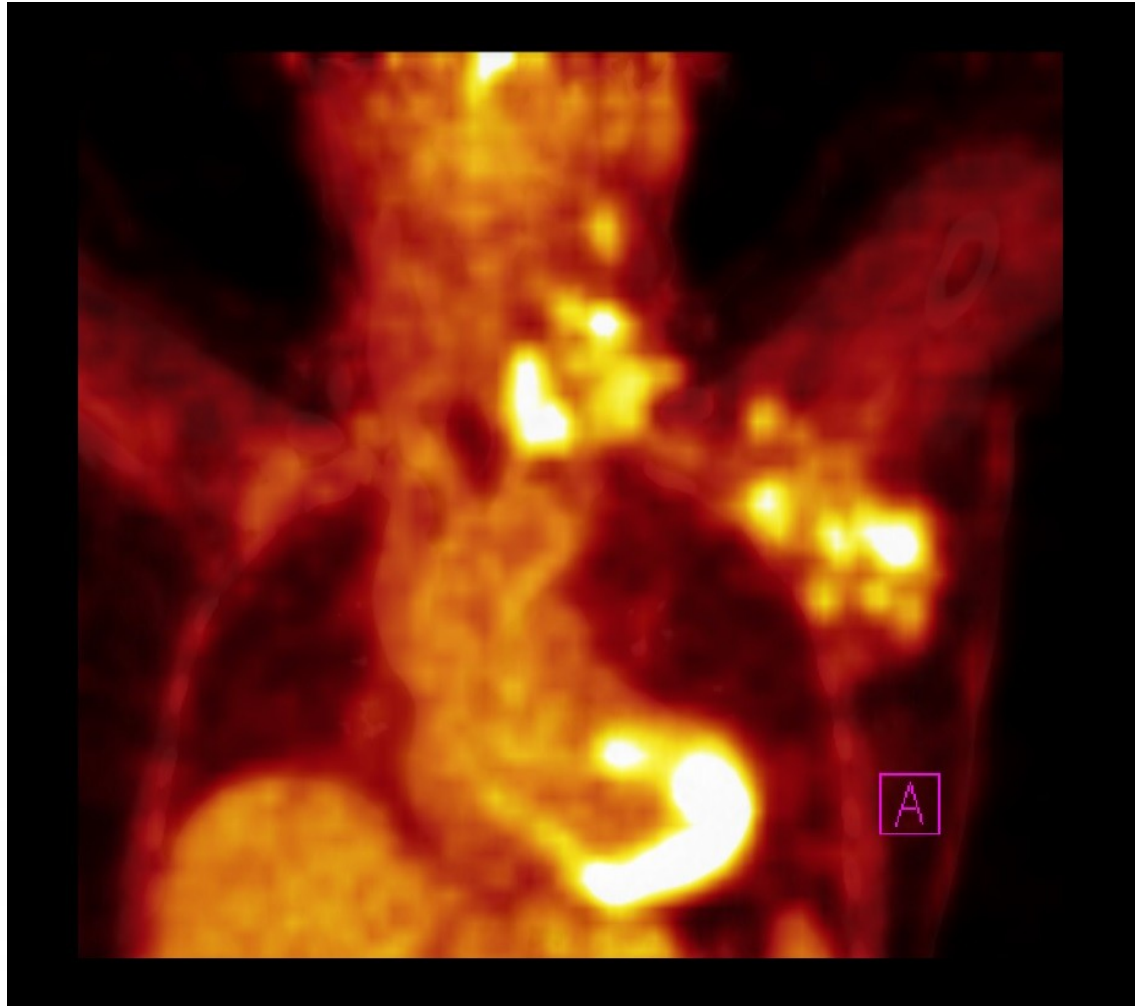
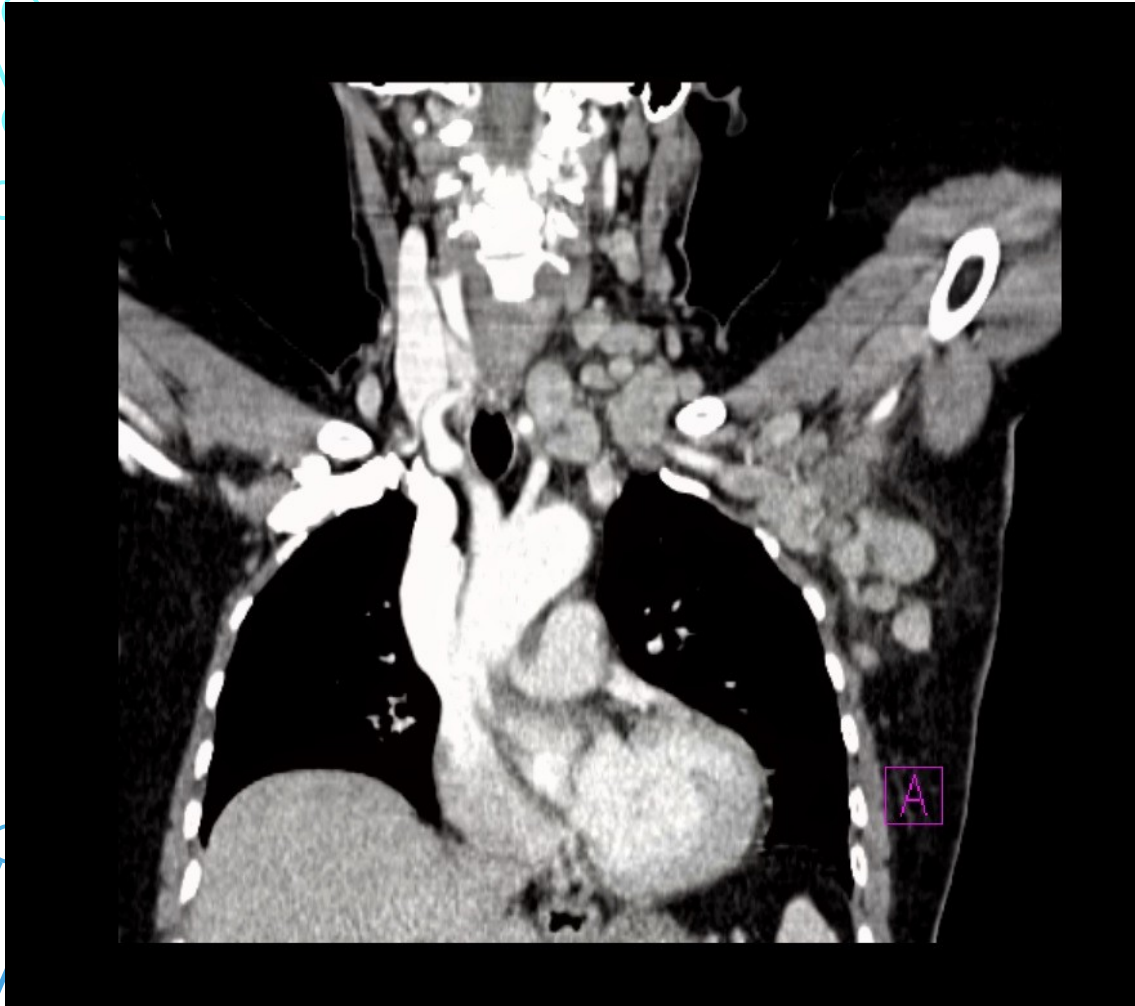


Primární tumor

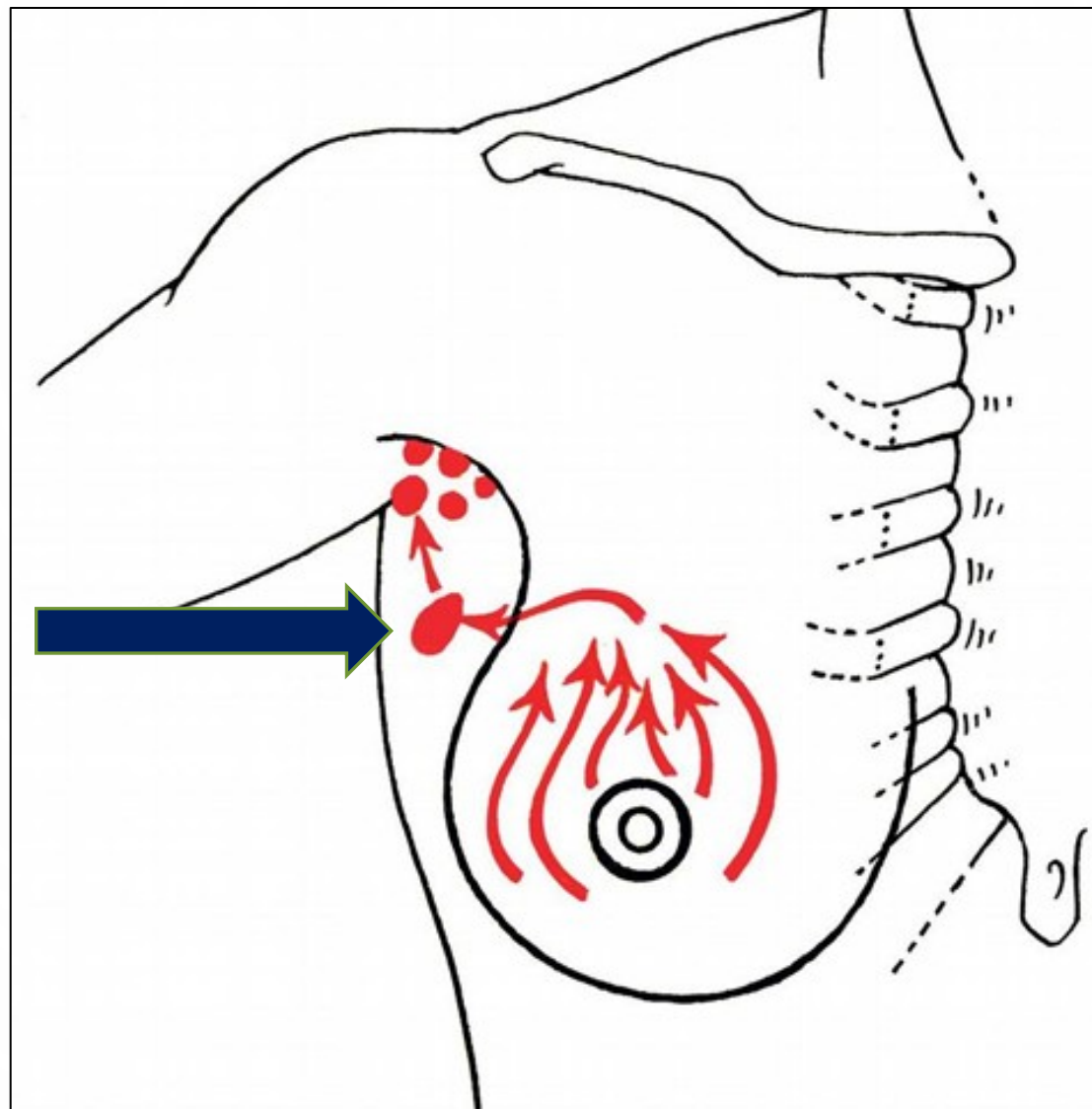


ku





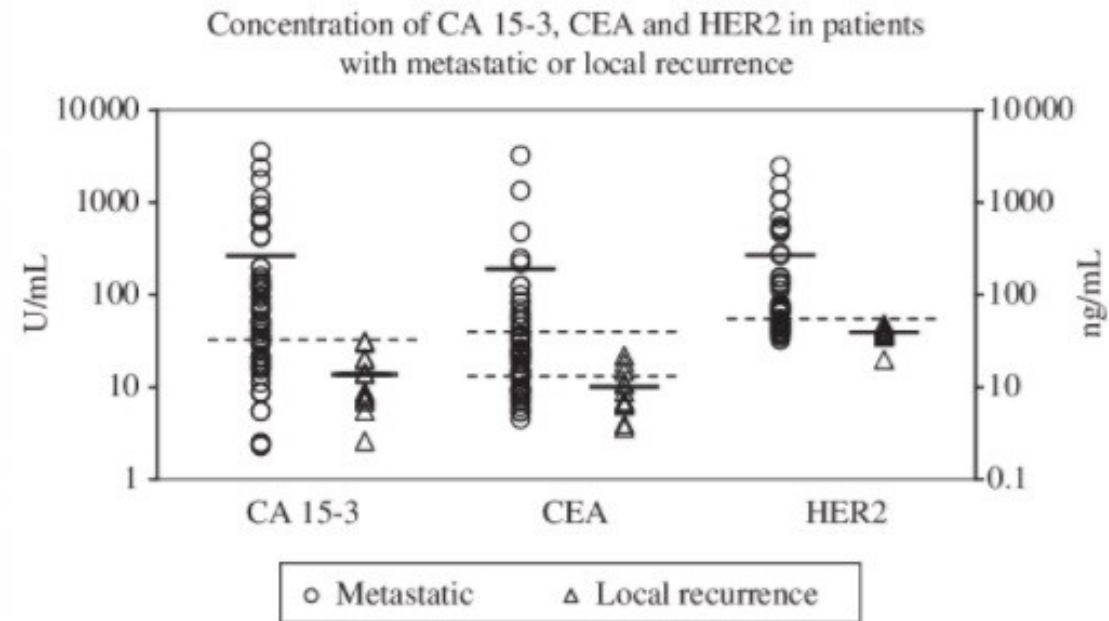
Sentinelová uzlina



Šíření tumoru lymfatickou cestou

Stagingová vyšetření – UZ jater, RTG plic, scintigrafie skeletu, PET/CT

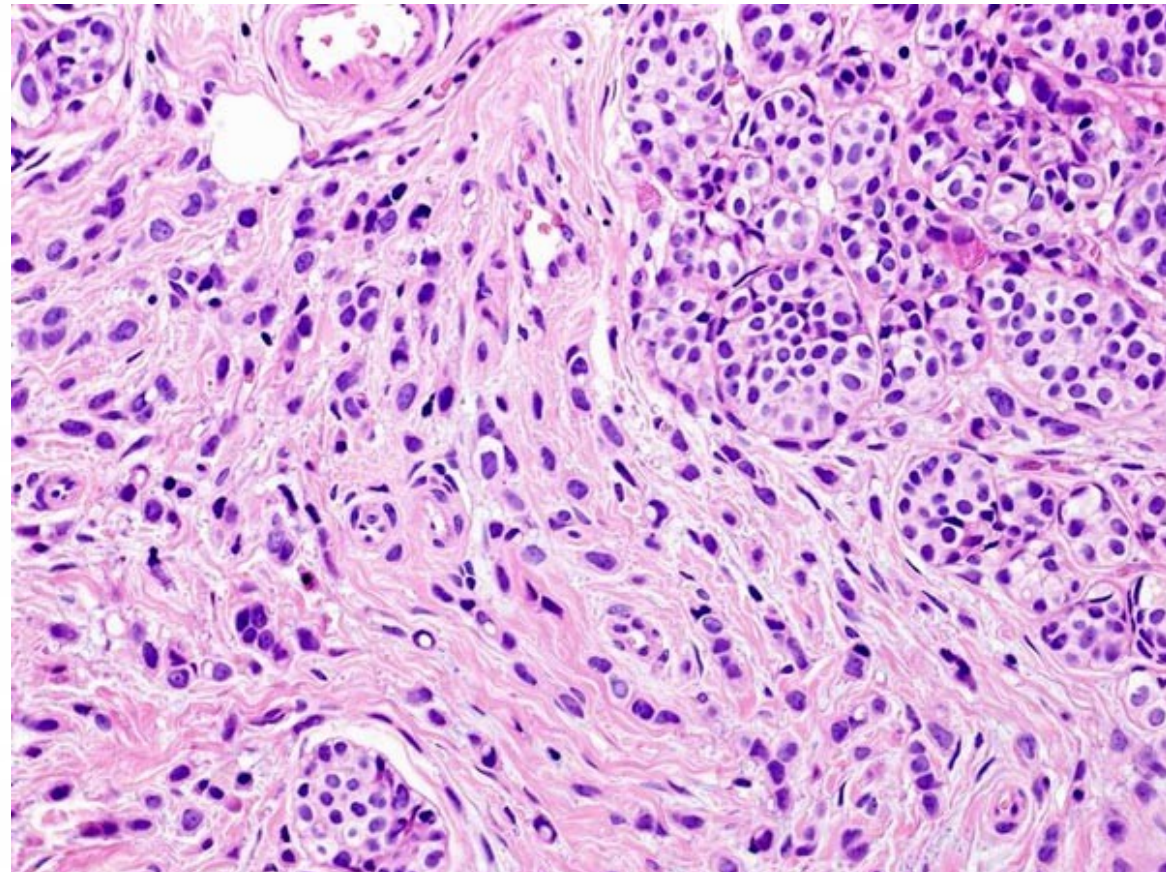
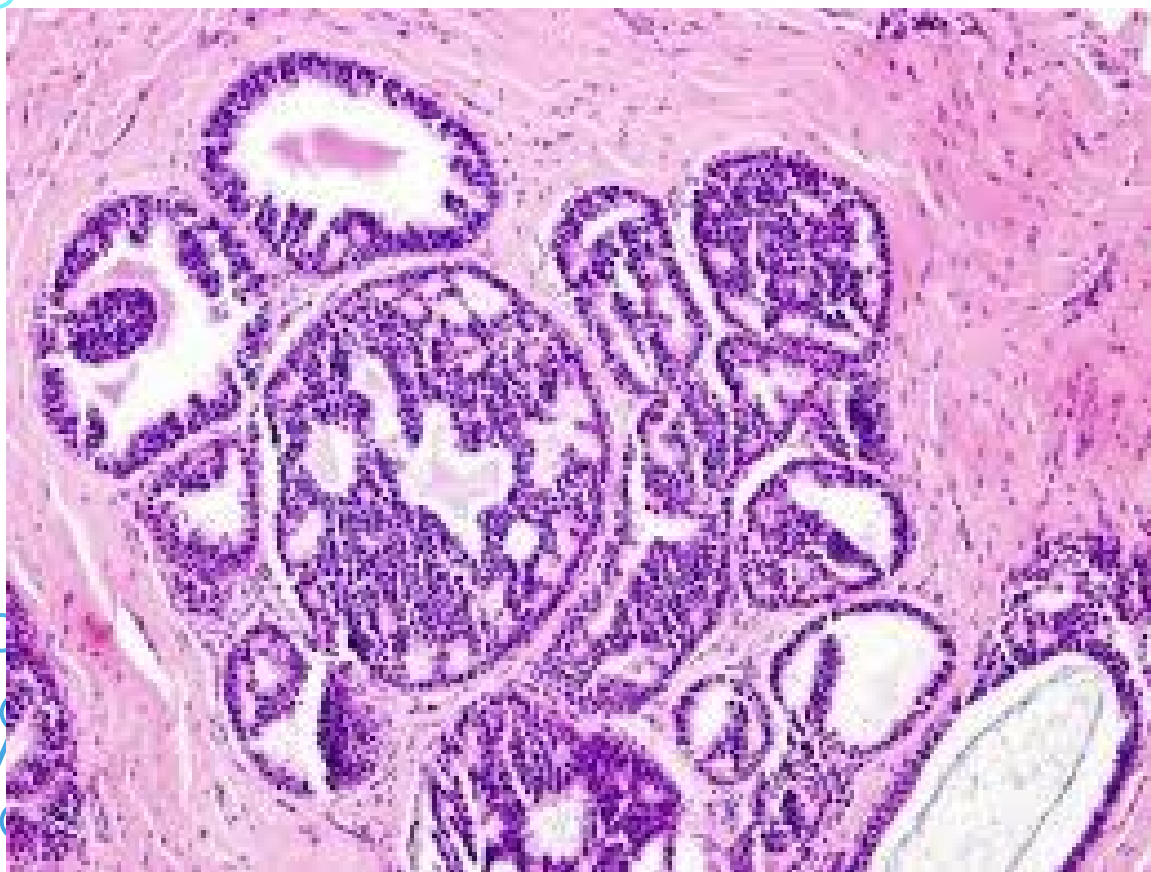
Nádorové markery – Ca 15-3 (cancer antigen), CEA onkofetální protein karcinoembryonální antigen (pravděpodobně se účastní v procesu buněčné adheze)



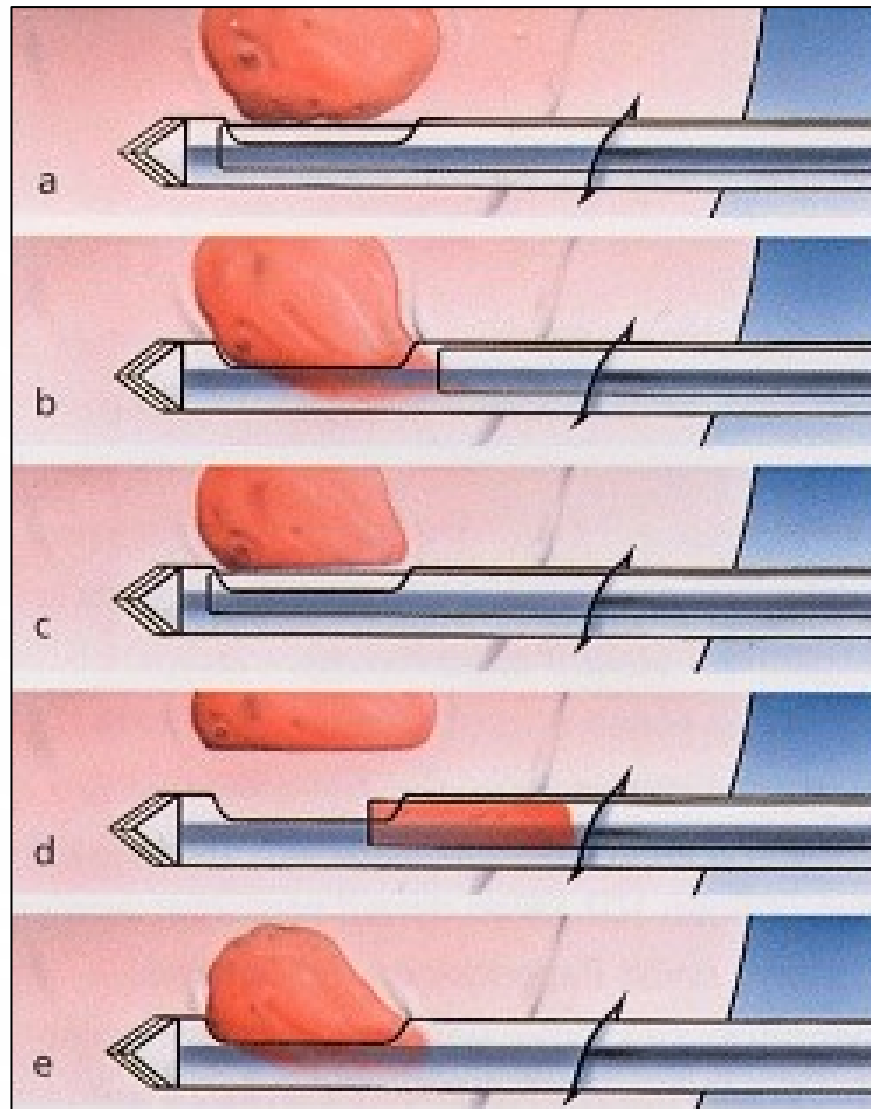
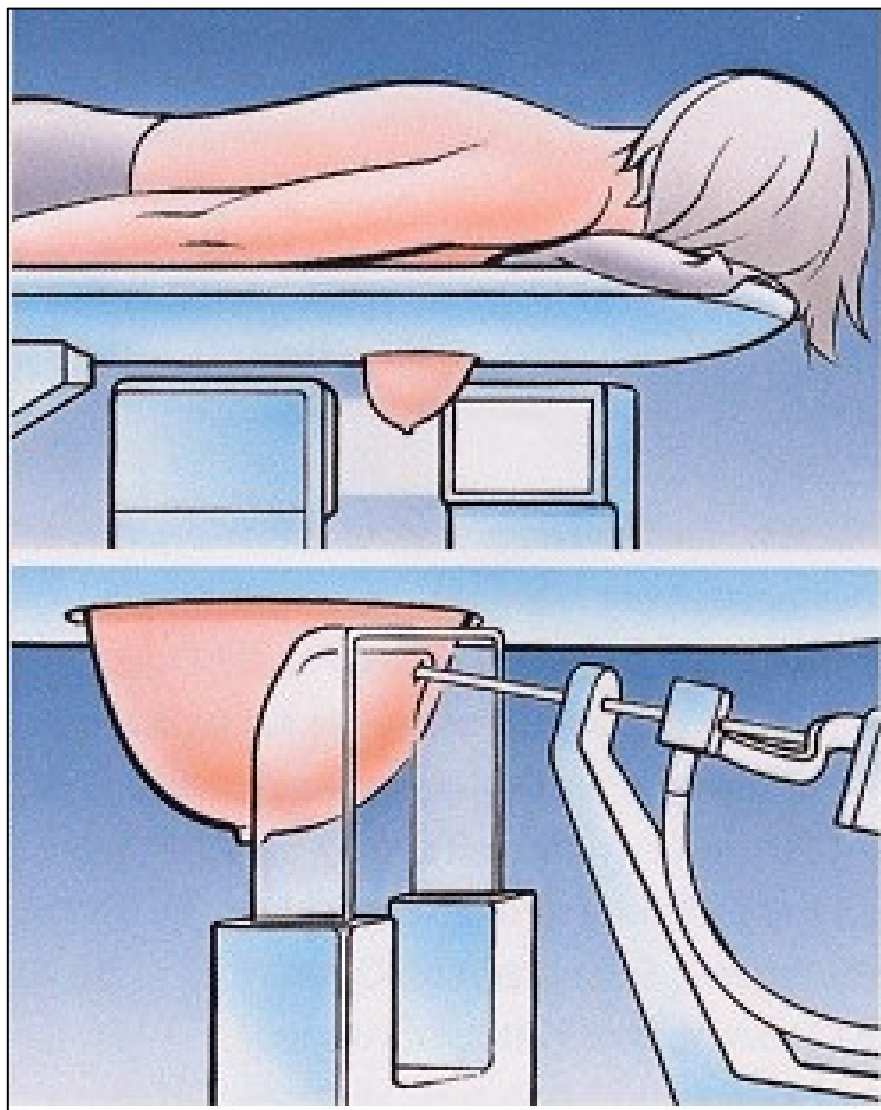
Klasifikace nádoru dle velikosti, rozsahu postižení dle platné TNM klasifikace

Histologické ověření malignity – core cut biopsy

(typy inazivní duktální karcinom, lobulární, tubulární, kribriformní atd.)



Stereotakticky navigovaná biopsie při mammografii, core cut biopsie



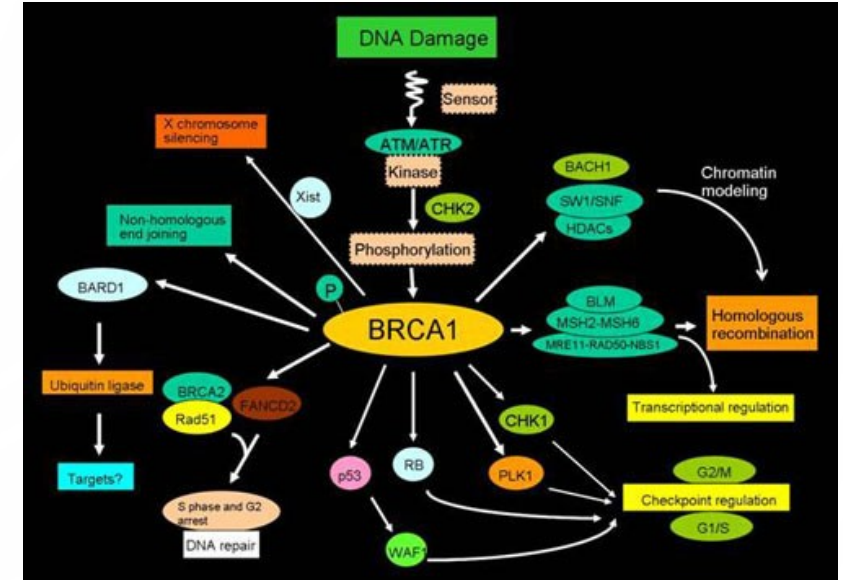
HEREDITÁRNÍ FORMY KARCINOMU PRSU

- **Jiné biologické chování** - agresivní průběh, mladé ženy mladší 35 let, oboustranné postižení, triple neg.
- Nejčastější ztrátová mutace v BRCA genu (1,2) – ten se účastní homologní rekombinace, reparačních procesů, aktivace transkripce, remodelace chromatinu
- **autosomálně dominantní dědičnost** s různou penetrací, u obou pohlaví, **ale i *de novo* mutace**
- u 1/2 rodin prokázána mutace BRCA 1, u 1/3 mutace BRCA 2
- **BRCA 1 = breast cancer type 1**, breast ovarian cancer syndrom - kumulativní riziko vzniku ca mammy 40-87 % do 70 let věku, ca vaječníků 22-63 % 17. chromosom (q12-21)
4x vyšší riziko ca tlustého střeva, 3x vyšší riziko ca prostaty
- **BRCA 2 = early onset breast ca syndrom** – 18-88% celoživotní riziko 13.chromosom (q12-13)
5x vyšší riziko tu žlučníku a žlučových cest, 3,5x vyšší riziko tu pankreatu, 2,5x tu žaludku a melanomu

HEREDITÁRNÍ FORMY BRCA 1 A BRCA 2

What are the cancer risks associated with *BRCA1/2*?

Gene	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Breast cancer, in unaffected women (up to age 80)	60–90%	45–85%
Women with breast cancer (unilateral)	50%	50%
Lifetime risk of a new cancer in the other breast	5 year risk of new breast cancer ~10%	5 year risk of new breast cancer ~ 5–10%
Ovarian cancer, lifetime risk	40–60% Risk increases from age 40	10–30% Risk increases from mid 40s
Male breast cancer, lifetime risk	0.1–1%	5–10%
Prostate cancer, lifetime risk	~10% Similar to population risk	20–25%



www.cedars-sinai.edu

www.brcahelp.co.uk

- U geneticky podmíněných nádorů prsu vzrůstá riziko návratu tumoru v postiženém prsu, vznik nového tumoru v druhostranném prsu o 2-4 % za rok oproti zdravé populaci (0,3-0,5% za rok)
- Riziko vzniku kontralaterálního tumoru je 83 % BRCA 1, 62 % u BRCA 2
- Redukce rizika – screening, chemoprevence, preventivní chirurgie
- **Profylaktická bilaterální mastektomie** – redukuje riziko o 90%,
- **Profylaktická bilaterální salpingo-ovarektomie** a antiestrogenní léčba Tamoxifenem – taktéž redukuje rizika karcinomu prsu o 50%
- Cave riziko osteoporózy, kardiovaskulárních potíže, ovlivnění kognitivních funkcí, vazomotorické projevy menopauzy



Indikační kritéria k testování na BRCA mutace

- Sporadické formy – ca prsu u muže, současný výskyt ca prsu a pankreatu, ca prsu do 45 let věku, triple negativní ca prsu, epitelový ca ovaria bez ohledu na věk
- Familiární formy – 3 přímí příbuzní (včetně probandky) s ca prsu, 2 příbuzní s ca v ranném věku před 50. rokem
- Způsob testování – Sangerovo sekvenování, NGS=next generation sequencing (masivní paralelní sekvenování), TruSight cancer panel 94 genů
- Následuje konzultace s klinickým genetikem, odebrána osobní a rodinná anamnéza, kdy primární pravděpodobnost postižení převyšuje 10 % - detekce patogenní mutace jen asi u 23 % testovaných probandek

PREVENTIVNÍ A SCREENINGOVÉ VYŠETŘENÍ

- Hlavním přínosem screeningových testů je **zlepšení prognózy onemocnění**, možnost **méně radikální (zpravidla lacinější) a přitom účinnější léčby**. V současné době existují rozsáhlé vědecké důkazy pro účinnost screeningových programů.
- **Mamografický screening** znamená pravidelné preventivní vyšetřování žen bez jakýchkoli příznaků onemocnění s cílem zachytit rozvíjející se zhoubný nádor prsu **v co nejčasnějším stadiu**. Princip fungování mamografického screeningu vychází z předpokladu, že onemocnění zachycené v časně fázi je snáze léčitelné a vede k vyšší kvalitě a vyšší délce života pacientek.
- **Od 45 let screeningové vyšetření mammografií á 2 roky, ADRESNÉ ZVANÍ**
- **V mezidobí preventivní samovyšetření prsu** – návod pro ženy na www.mamo.cz

SCREENING PRO DĚDIČNÉ FORMY CA PRSU

Věk 25-29 let: MRI (magnetická rezonance) a UZ střídat v 6 měsíčních intervalech

Věk 30-65 let: MRI a MG střídat á 6 měsíců

Věk 65 a starší: MG a UZ střídat á 6 měsíců

Muži: samovyšetření prsu 1x měsíčně, klinické vyšetření 1x ročně od 35 let, screening tu prostaty od 40 let (z krve antigen PSA)

Všichni: screening tu kolorekta od 45 let, kolonoskopie v intervalu 3-5 let, test na OK 1x ročně, EUS pro tumor pankreatu 1x ročně, vyšetření kožním lékařem, oční vyšetření 1x ročně

LÉČBA NÁDORŮ PRSU

- Léčba chirurgická
 - Radioterapie
 - Chemoterapie
- Hormonální léčba
- Biologická léčba

CHIRURGIE - VÝKONY

- **Konzervativní - parciální mastektomie** – prs zůstává zachován, odstranění do zdravé tkáně – vyšetření resekčních okrajů
 - Lumpektomie, segmentektomie, kvadrantektomie, tumorektomie
- **Radikální výkony – totální mastektomie** – odnětí celého prsu
- **Paliativní – sanační mastektomie**
- **Rekonstrukční plastické operace**
- **Profylaktické** – profylaktická subkutánní bilaterální mastektomie, bilaterální adnexektomie
- **Vyšetření a biopsie sentinelové uzliny, disekce axilárních uzlin**



Obr. 8.11 Centroinferiorní resekce – předoperační zakreslení; šrafovaně vyznačen hmatný nádor

PARCIÁLNÍ MASTEKTOMIE



Obr. 9.10 Kosmeticky příznivý výsledek šikmé totální mastektomie

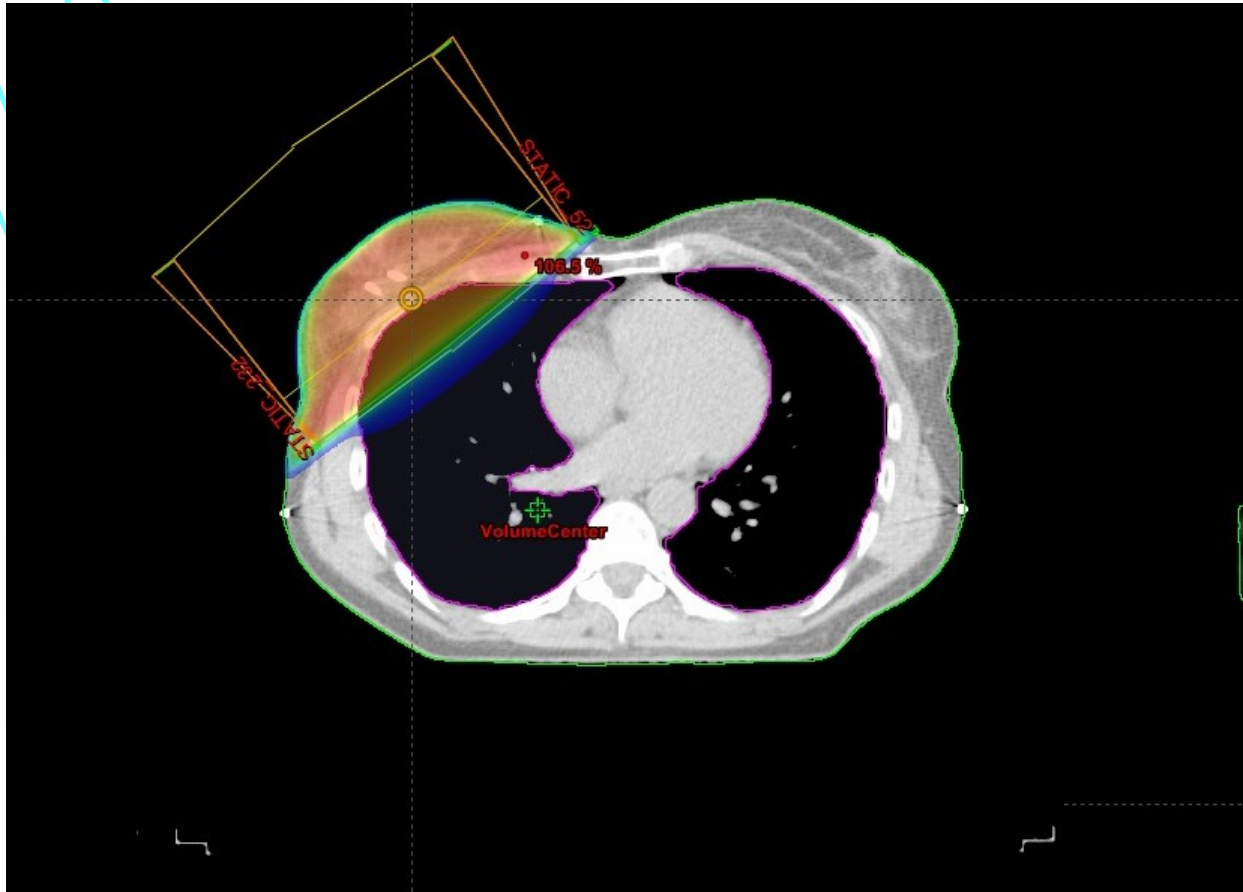
TOTÁLNÍ MASTEKTOMIE

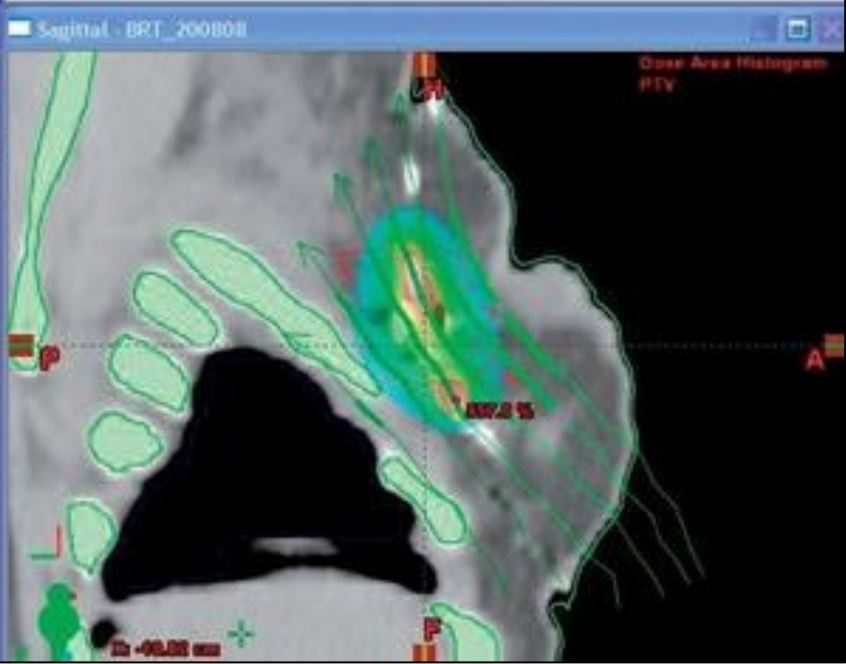
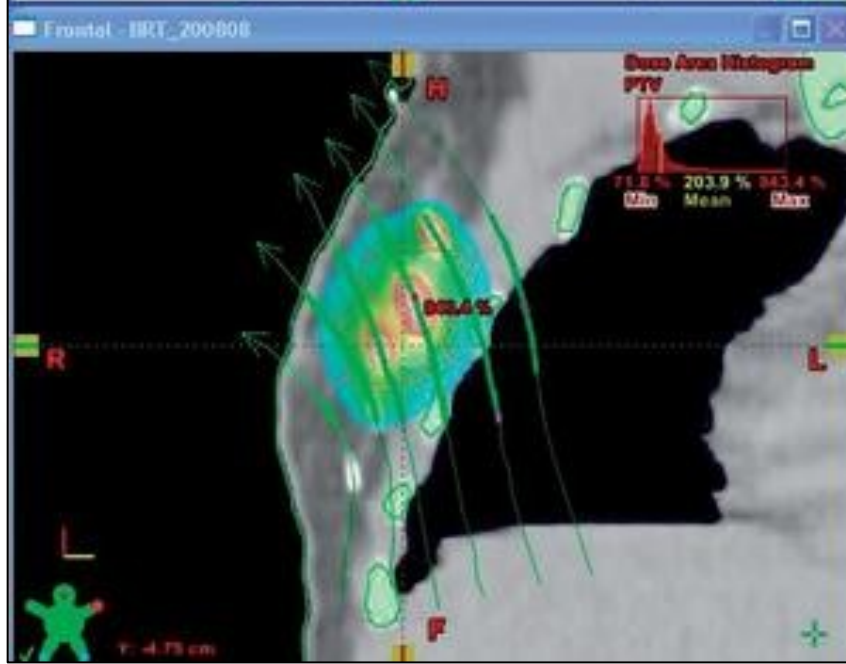
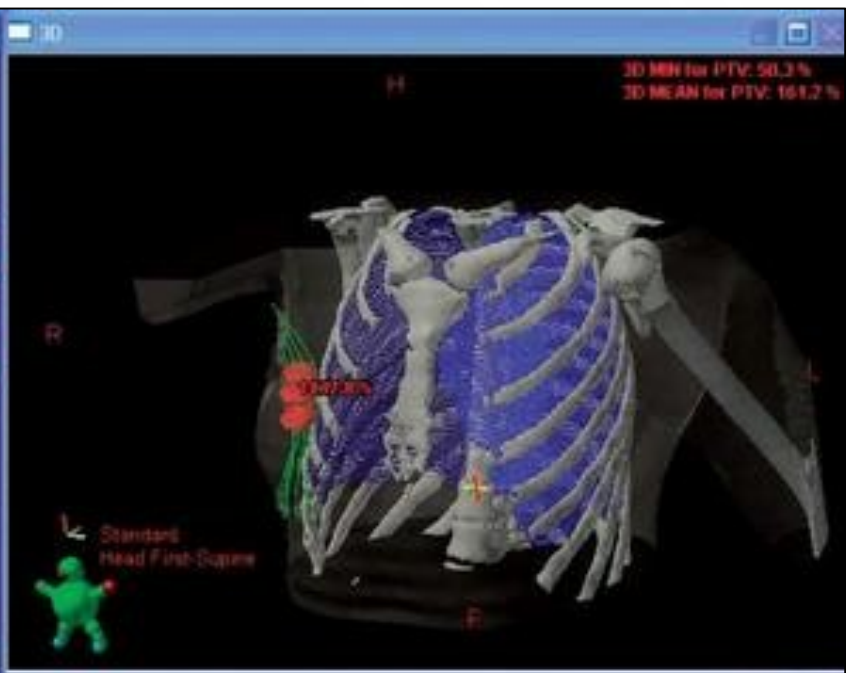
Totální mastektomie

- Nádor nelze odstranit dostatečně parciálním výkonem – multicentrický nádor, nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru, mnohočetné mikrokalcifikace- DCIS (duktální carcinoma in situ), inflamatorní karcinom, lokální recidiva onemocnění
- Pacientka nebude mít adjuvantní léčbu (kontraindikace, odmítnutí)
- Na žádost pacientky
- **Profylaktická mastektomie** – snižuje riziko vzniku karcinomu ve stejnostranném i kontralaterálním prsu u pacientek s prokázaným hereditárním tu mammy – BRCA 1/BRCA 2
- Klasická mastektomie, kůži šetřící mastektomie, subkutánní mastektomie zůstává zachován areolomammilární komplex, **radikální modifikovaná mastektomie s disekcí axily** vs **simplexní mastektomie** bez uzlin

RADIOTERAPIE

- **Adjuvantní léčba** po provedení parciálního výkonu na prsu, snížení rizika lokální recidivy
- RT na oblast celého prsu s cíleným doozařením lůžka tumoru (tzv. boost)
- RT na oblast prsu a svodné lymfatické oblasti (axilární uzliny)
- RT na oblast hrudní stěny po totální mastektomii +/- regionální lymfatické uzliny
- BRT na oblast lůžka nádoru – Accelerated parcial breast irradiation APBI
- **Kurativní RT** pro inoperabilní nádory
- **Intraoperační radioterapie** do lůžka tumoru
- **Paliativní RT** v případě metastatického onemocnění





CHEMOTERAPIE

- Jedná se o systémové onemocnění, i u časných stadií dochází k zakládání mikrometastáz
- Chemosenzitivní onemocnění, široká škála cytostatik- antracykliny, taxany, cyklofosfamid
- **Adjuvantní CHT** má za cíl zničit mikroskopickou nemoc (mikromts) po chirurgickém odstranění nádoru - snížení počtu recidiv, pozdější metastazování, prodloužení přežití
- Indikace je založena na **prognostických faktorech – rizikové skupiny**
- **Neoadjuvantní CHT** – zmenšení tumoru, dosažení operability, poloha tumoru verifikována zavedením RTG kontrastních klipů
- **Paliativní CHT** - metastatické onemocnění, vedena často v monoterapii

ZÁKLADNÍ PODTYPY CA MAMMAE

- **Rozdělení podle přítomnosti estrogenových a progesteronových receptorů, míře proliferace nádoru, prokázání expresi genu HER**
 1. Luminal A: ER a PR pozitivní, her2 neg, proliferace nízká
 - 2. Luminal B her2 neg: ER pozitivní, her2 neg., vysoká proliferace, neg a nízké PR**
 3. Luminal B her2 poz: ER pozitivní, her 2 pozit., jakákliv proliferace, jakékoliv PR
 4. Her2 (neluminální): ER a PR neg., her2 pozit.
 - 5. Triple negativní: ER a PR neg., her 2 neg.**

2. LUMINAL B HER2 NEG: ER POZITIVNÍ, HER2 NEG., VYSOKÁ PROLIFERACE, NEG A NÍZKÉ PR

- Efekt CHT testován pomocí genomického testu **Oncotype dx**
- Sada 21 genů výsledky hovoří o riziku diseminaci choroby
- Pro riziko > 20% je indikována k adjuvantní CHT
- Stratifikace rizika a snížení nežádoucích účinků CHT u pacientek, jež CHT nepotřebují

16 cancer genes and 5 reference genes make up the Oncotype DX gene panel. The expression of these genes is used to calculate the recurrence score:

PROLIFERATION

Ki-67
STK15
Survivin
Cyclin B1
MYBL2

ESTROGEN

ER
PR
Bcl2
SCUBE2

BAG1

GSTM1

CD68

INVASION

Stromelysin 3
Cathepsin L2

HER2

GRB7
HER2

REFERENCE

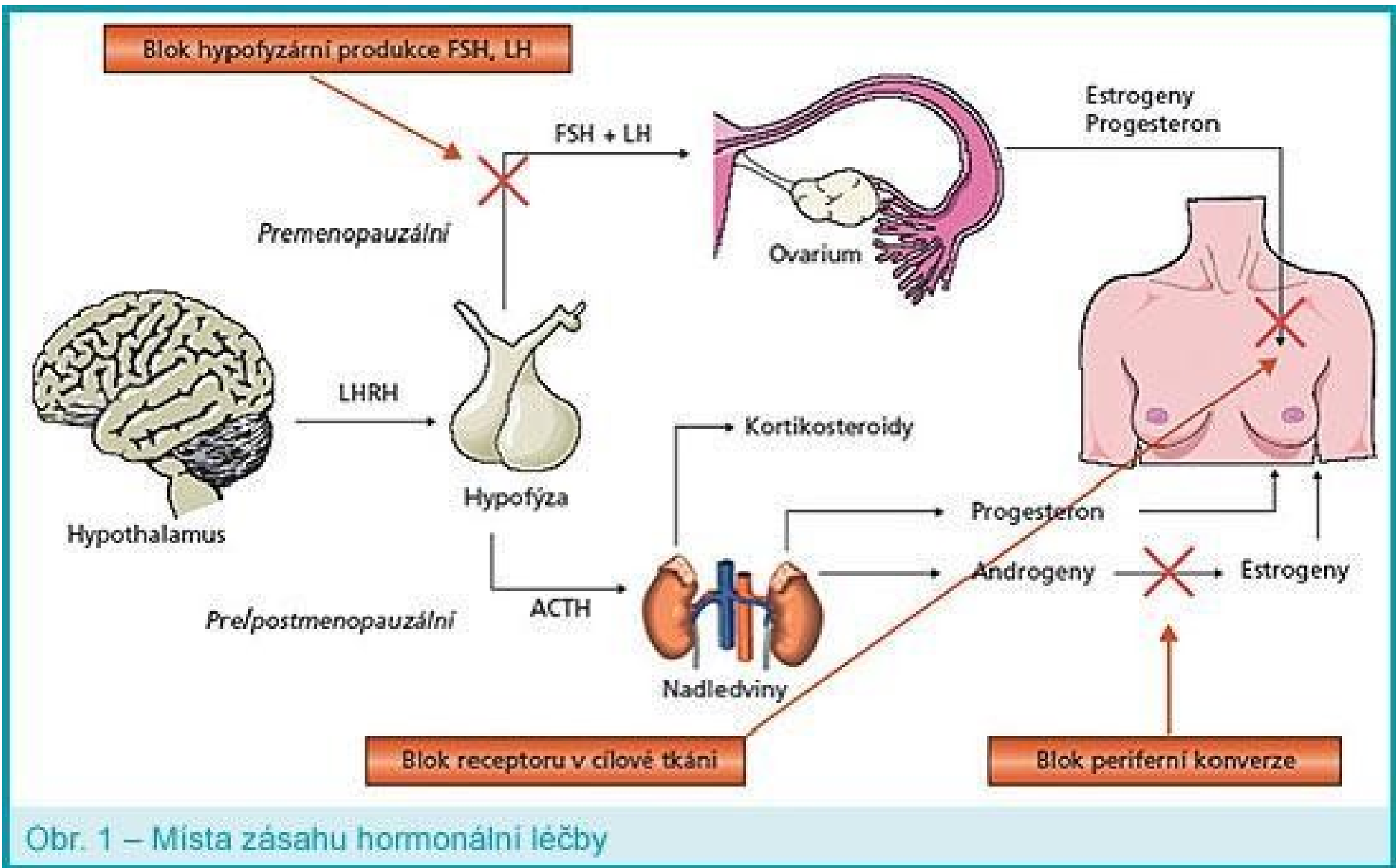
Beta-actin
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

$$\begin{aligned} \text{RS} = & + 0.47 \times \text{HER2 Group Score} \\ & - 0.34 \times \text{ER Group Score} \\ & + 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} \\ & + 0.10 \times \text{Invasion Group Score} \\ & + 0.05 \times \text{CD68} \\ & - 0.08 \times \text{GSTM1} \\ & - 0.07 \times \text{BAG1} \end{aligned}$$

HORMONÁLNÍ LÉČBA

Je-li přítomna exprese hormonálních receptorů nádorem – blokuje produkci estrogenů
Pouze pomocí HRT lze dosáhnout až u 30% pacientek remise, u 40% zastavení progresse

- **Ablativní HRT** – kastrace u premenopauzálních pacientek, adnexektomie- chirurgicky, radiační či farmakologická kastrace (agonisté gonadoliberinů v hypofýze)
- **Kompetitivní HRT** – kompetice o vazebné místo na estrogenové receptory na buňce
- **Inhibiční HRT** – blokáda biosyntézy estrogenů

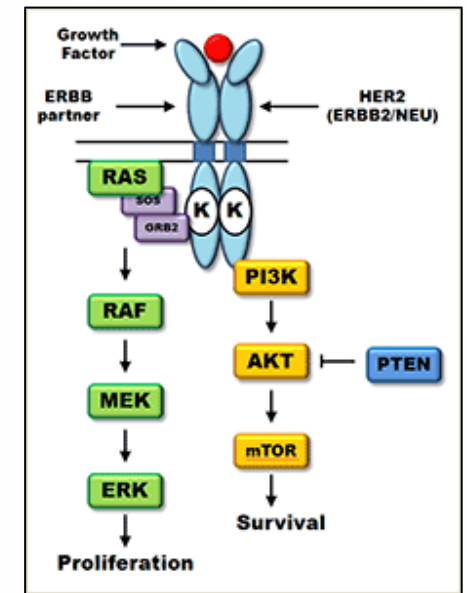


Obr. 1 – Místa zásahu hormonální léčby

BIOLOGICKÁ LÉČBA

1/ Blok signální dráhy her2 receptoru –protoonkogen HER2 (17q),

u 15% ca prsu se vyskytuje amplifikace HER2 genu a nadprodukce receptoru



www.mycancergenome.org

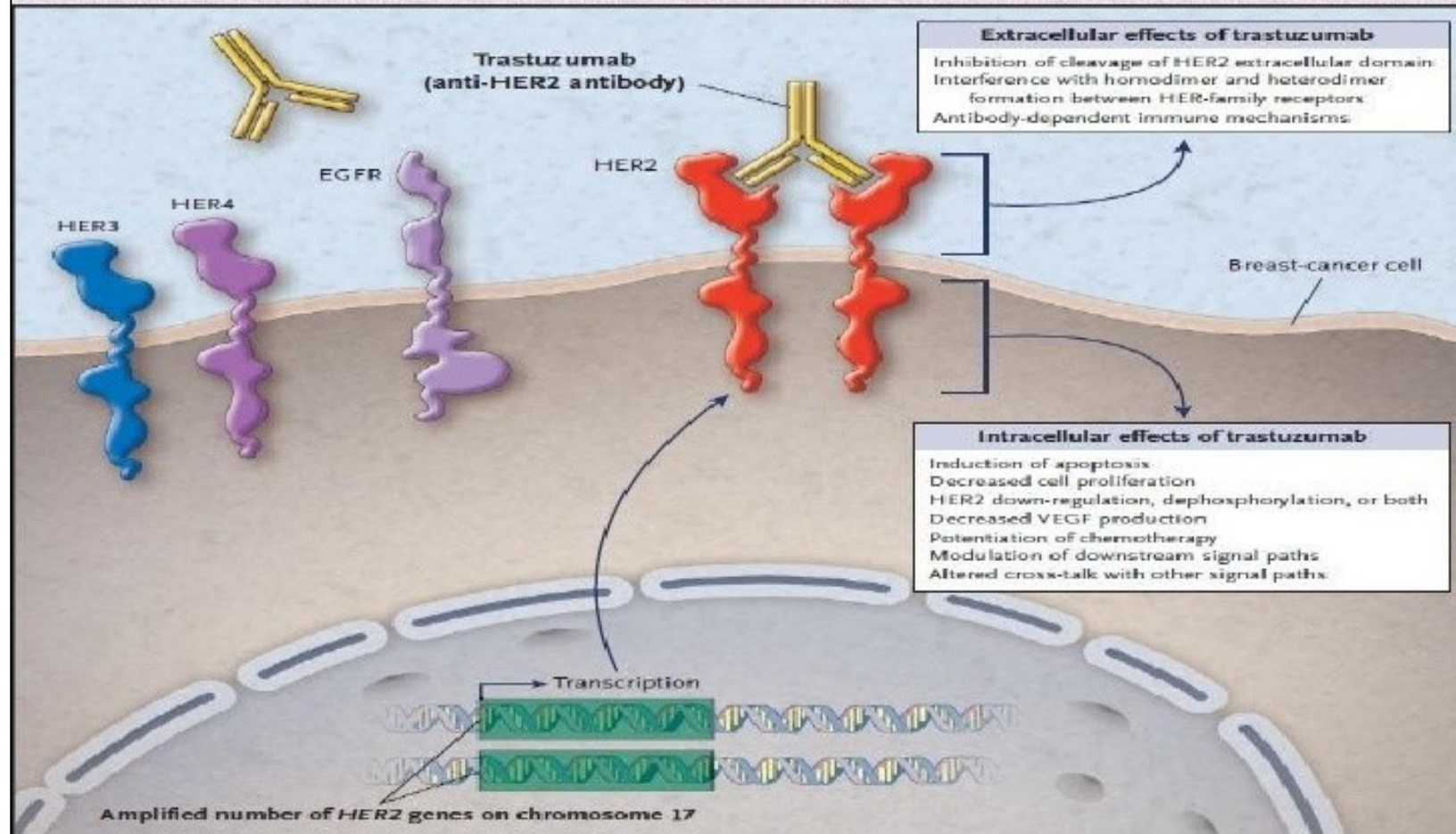
Tastuzumab (Herceptin) monoklonální Ab proti HER2 receptoru (kardiotoxicita)

Pertuzumab (Perjeta) moAb jiné vazebné místo na receptor, léčba v kombinaci

Lapatinib selektivní reverzibilní duální inhibitor HER1 a 2 receptorů, působí intracelulárně jako tyrosinkinasový inhibitor, proniká do CNS

T-DM1 cytostatikum navázané na moAb –**trastuzumab+emtansin** (antimikrotubulární látka), proniká do CNS

Trastuzumab: Mechanism of Action



2/ Ovlivnění angiogeneze

Bevacizumab (Avastin) – rekombinantní moAb, která se váže na VEGFR (vaskulární endoteliální růstový faktor), zabránění novotvorby cév, v kombinaci s CHT u mts onemocnění

3/ Ovlivnění hormonální rezistence

Everolimus (Afinitor) – mTOR inhibitor, blok dráhy PI3K/Akt/mTOR obchází hormonální rezistenci

PROGNÓZA A PŘEŽITÍ

- Dle stadia onemocnění
- Lokalizované onemocnění 5 leté celkové přežití (overall survival OS) 54-80 %
- Lokálně pokročilé onemocnění s postižením spádových uzlin
zhruba 5 letý OS 35-50 %
- Metastatické onemocnění 5 letý OS 10 %

SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY V ONKOLOGII

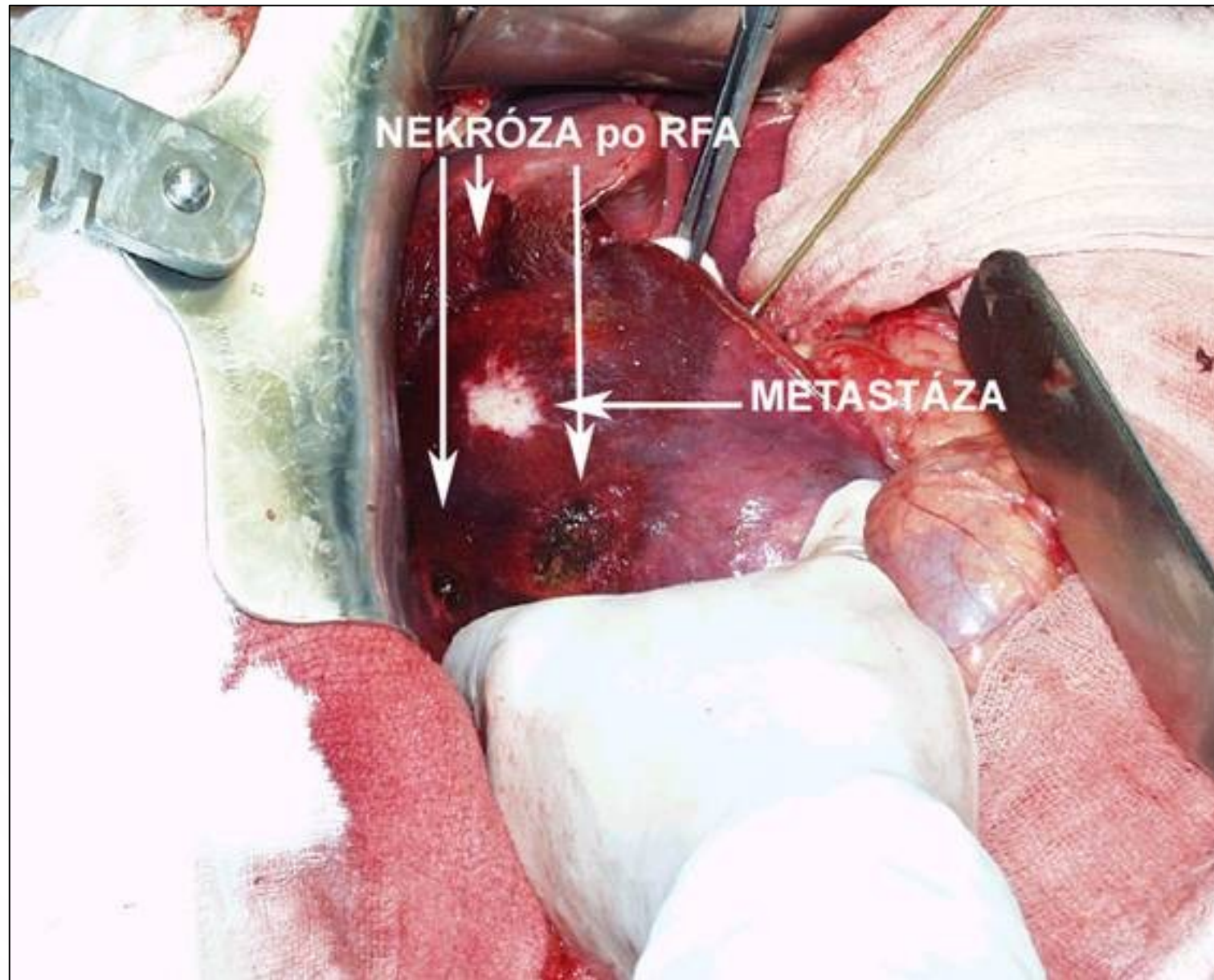
- Abláční techniky
- Regionální hypertermická perfuze končetiny
- Léčba radioizotopy- vybrané indikace

ABLAČNÍ TECHNIKY

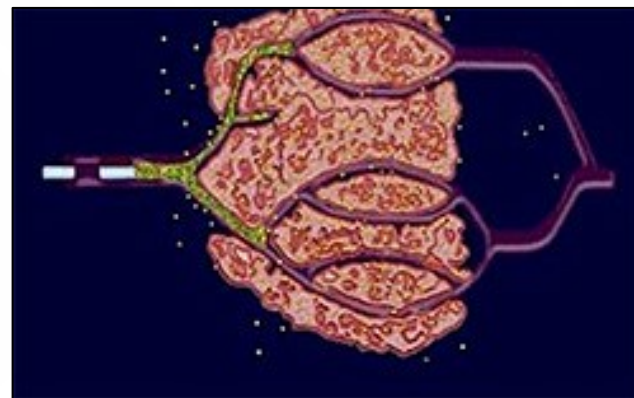
- Radiofrekvenční ablace RFA
- Transarteriální chemoembolizace TACE
- Perkutánní alkoholizace jaterních ložisek PEI
- Kryoterapie, kaogulace mikrovlnami
- Radioembolizace mikrosférami s Ytrem 90
- Stereotaktická extrakraniální radioterapie

RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

- Malé nádory jater eventuálně metastázy jaterní, u nichž je **kontraindikováno chirurgické řešení**, také v případě, že není indikována transplantace jater u hepatocelulárního karcinomu HCC
- Velikost 2-5 cm, max 3 ložiska
- Paliativní efekt, ovšem přínos stabilizace nemoci
- Provedení- pod UZ či CT kontrolou perkutánně, při operaci pod zrakovou kontrolou



CHEMOEMBOLIZACE



- Ovlivnění přes arteriální zásobení nádoru - např. u hepatocelulárního ca
- Kombinace regionální intraarteriální CHT + embolizace
- Výhody-mnohonásobně vyšší koncentrace CHT (doxorubicin, cisplatina, mitomycin C) s pomalým poklesem koncentrace
- Ischemie tumoru embolizací zvyšuje protinádorový efekt CHT
- Embolizace- Lipiodol (olejová kontrastní látka), želatinová pěna, v současnosti kalibrované mikrokuličky z biokompatibilního hydrogelu (DC-BEAD)
- Kontrola efektu na CT – mizí vysycování ložiska

REGIONÁLNÍ HYPERTERMICKÁ PERFÚZE KONČETINY S MELFALANEM U MALIGNÍHO MELANOMU

- Inoperabilní nález na končetinách, intranzitní metastázy bez celkové diseminace nemoci
 - Končetina napojena na mimotělní oběh,
 - probíhá ohřev na 39-40 °C
- a po dobu 1 hodiny je promývána CHT
- Četnost odpovědí je 70-80 %



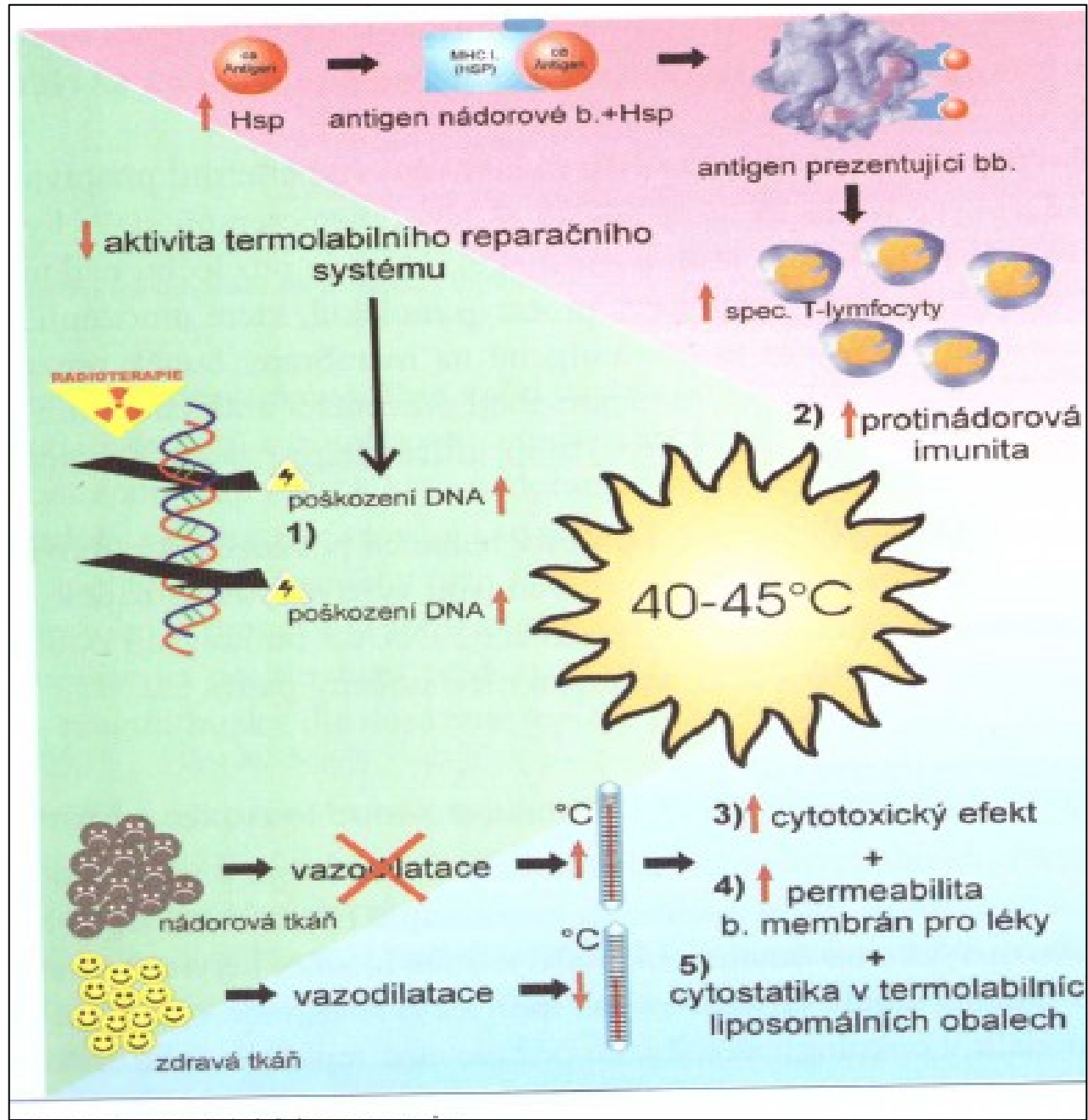
• Proč hypertermie ?

Princip – nádorové tkáně reagují na prohřívání jinak než zdravé, rozdíl je v cévním zásobení – **nádorové cévy funkčně nedokonalé**, kumulace tepla

Vyšší teplota vede k poškození endotelu, agregaci erytrocytů i trombocytů, úniku tekutin – **zpomalení průtoku krve nádorem, prohloubení hypoxie, acidózy**

Přímé poškození buněk teplem- denaturace proteinů, inhibice reparace DNK zejm. BER, tvorba heat shock proteinů Hsp –stimulace imunitního systému, přímá aktivace NK buněk

Změna permeability membrán pro cytostatika, vyšší působení ionizujícího záření



LÉČBA RADIOIZOTOPY

- **Kurativní léčba**- papilární karcinom štítné žlázy vychytávání izotopů iodu I121 v tumoru i metastázách
- **Intratumorální aplikace** – Ytrium retinoblastom, nádory mozku
- **Návázání radioizotopu na cílené léčivo** - lék Zevalin k léčbě non-hodgkinských lymfomů- návázání Ytria na antiCD20+ moAb
- **Paliativní léčba** – samarium, stroncium k léčbě kostních metastáz, nově nyní i léčba radiem (Xofigo)





Tak kde je to jaro?

Děkuji za pozornost