KLINICKÁ ONKOLOGIE

NÁDORY PRSU

SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY V ONKOLOGII

MUDr. Jana Maistryszinová, Ph.D.
Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU Brno

NÁDORY PRSU

Nejčastějším onkologickým onemocněním u žen na celém světě
Postihuje všechny věkové kategorie, celospolečenský problém

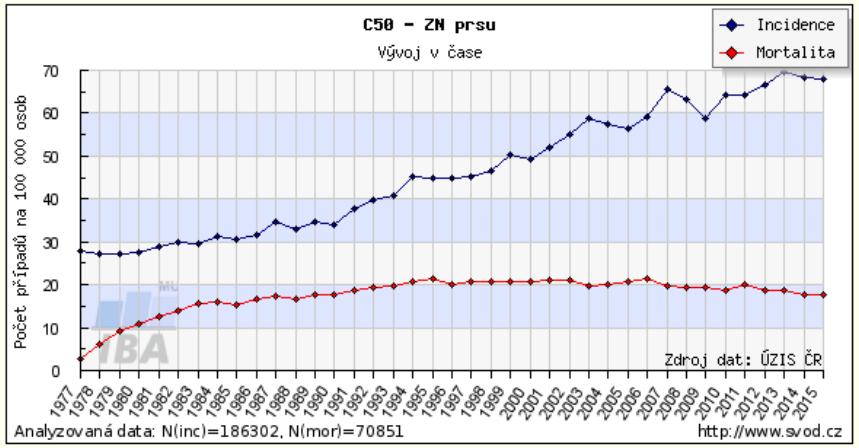
Diagnostika a její nové metody
Prognostické a prediktivní faktory
Screeningové programy
Léčba nemoci a její prognóza

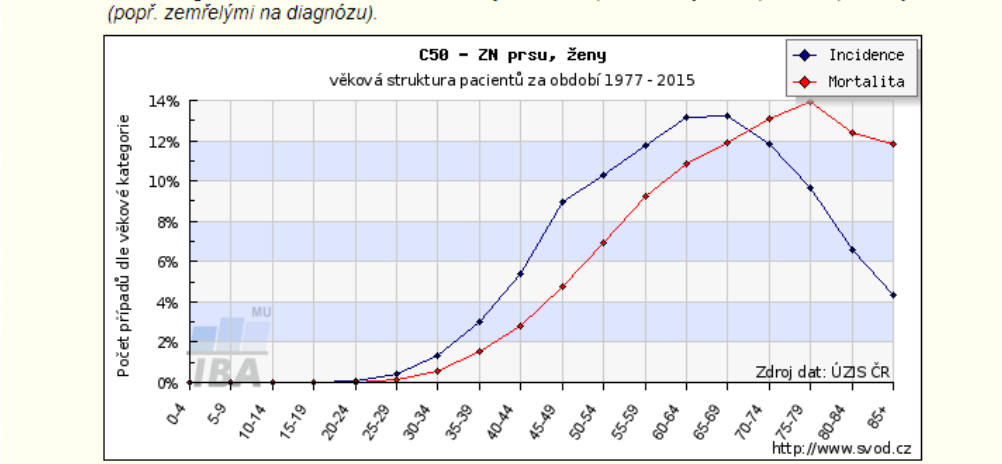
EPIDEMIOLOGIE

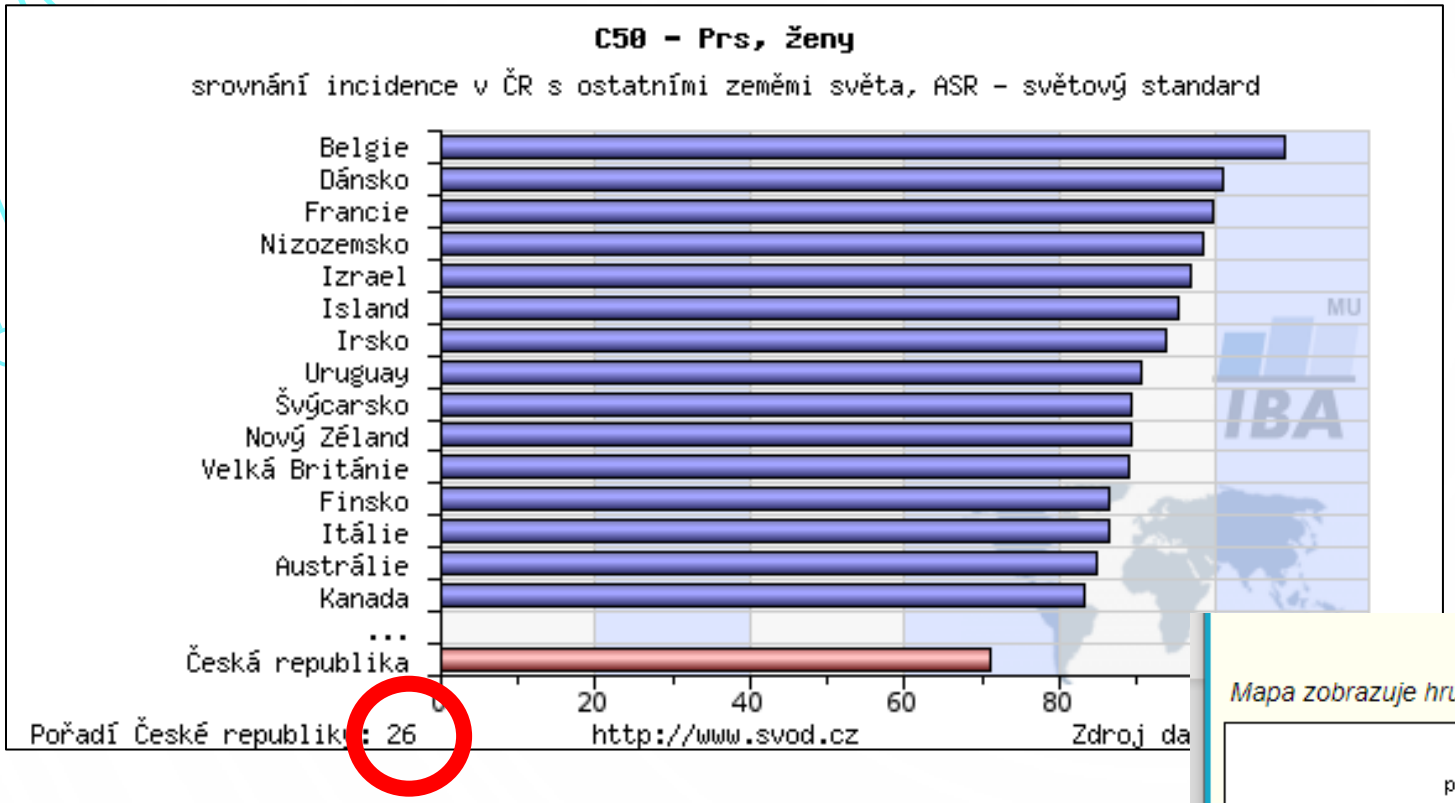
- Incidence 72/100 000 žen v ČR, mortalita 14/100 000 k roku 2013,

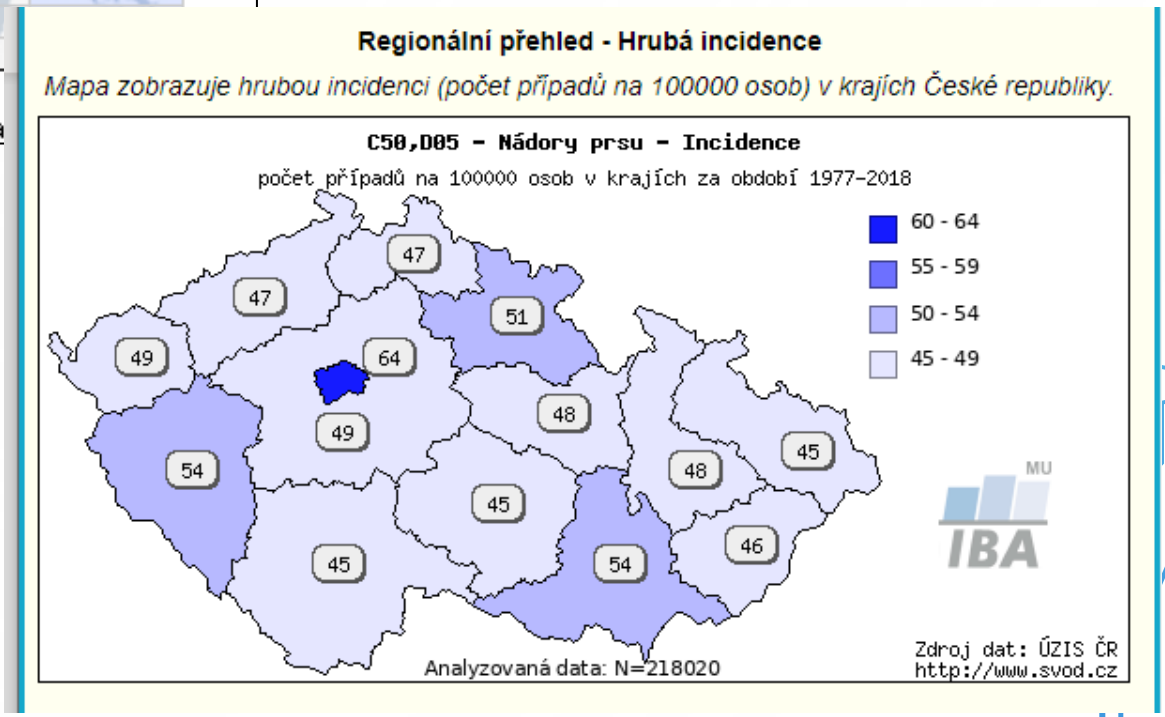
  76/100 000, mortalita 12,8/100 000 k roku 2018

- 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



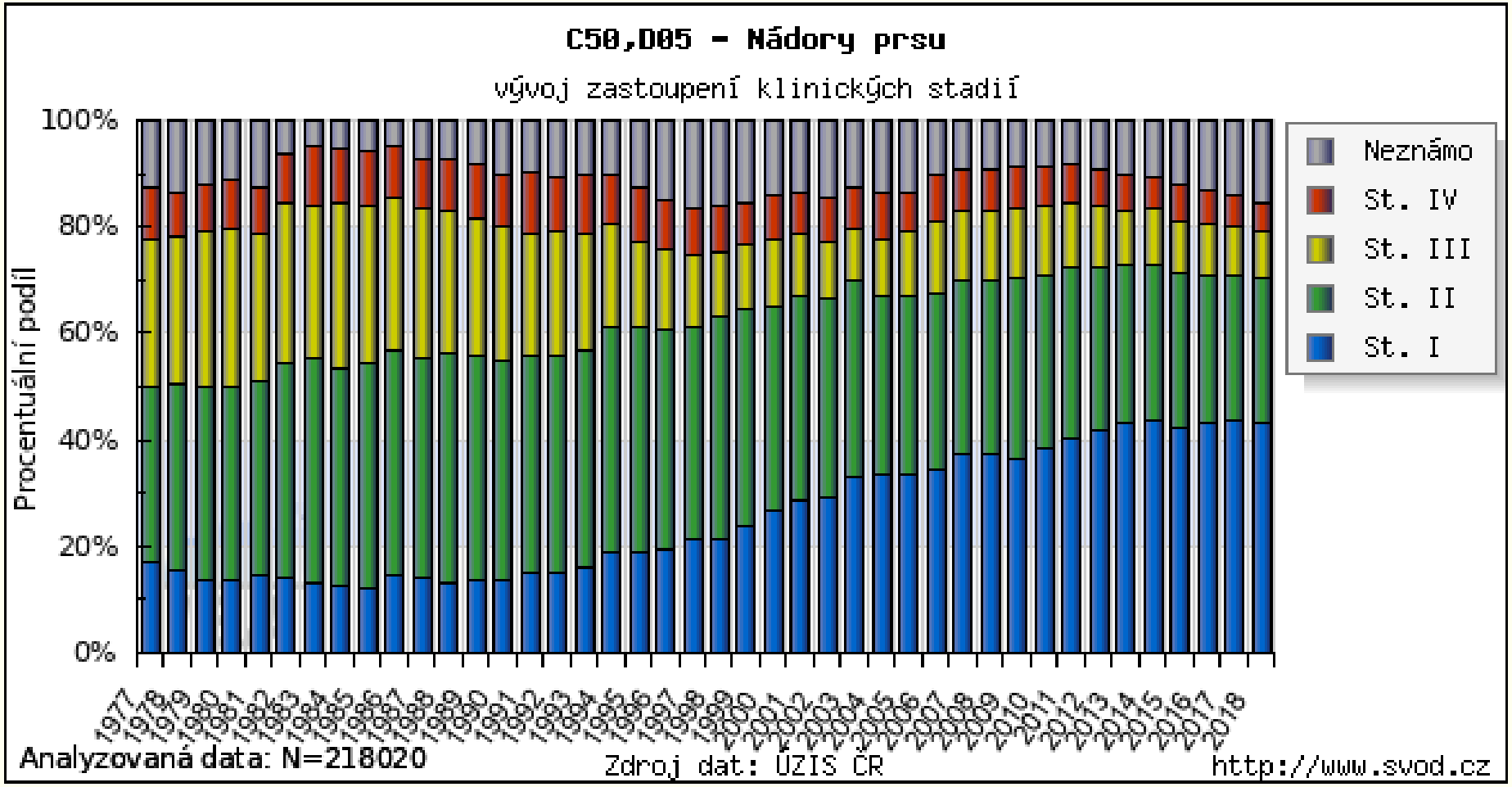



C50 - Prs, ženy
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard
Belgie
Dánsko
Francie
Nizozemsko
Izrael
Island
Irsko
Uruguay
Švýcarsko
Nový Zéland
Velká Británie
Finsko
Itálie
Austrálie
Kanada
...
Česká republika
0
20
40
60
80
Pořadí České republiky: 26
http://www.svod.cz
Zdroj da


Regionální přehled - Hrubá incidence
Mapa zobrazuje hrubou incidenci (počet případů na 100000 osob) v krajích České republiky.
C50,D05 - Nádory prsu - Incidence
počet případů na 100000 osob v krajích za období 1977-2018
60 - 64
55 - 59
50 - 54
45 - 49
47
47
51
49
64
48
49
45
54
48
45
45
54
46
Analyzovaná data: N=218020
Zdroj dat: ÚZIS ČR
http://www.svod.cz

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 !!!

TABLE 79.2

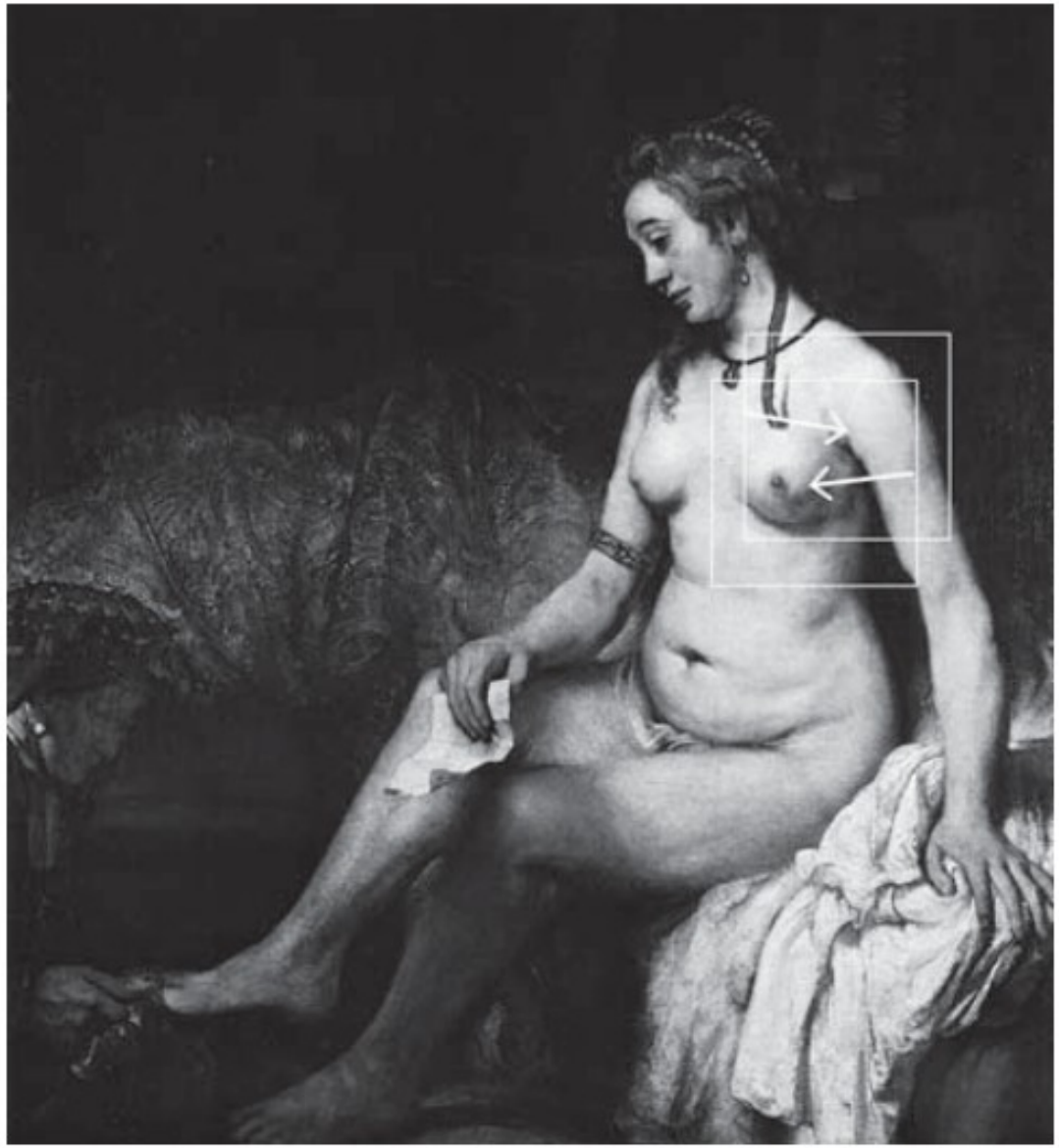
Magnitude of Risk of Known Breast Cancer Risk Factors

Relative Risk <2	Relative Risk 2–4	Relative Risk >4
Early menarche Late menopause	One first-degree relative with breast cancer	Mutation *BRCA1* or *BRCA2*
		LCIS
Nulliparity	*CHEK2* mutation	Atypical hyperplasia
Estrogen plus progesterone	Age older than 35 y for first birth	Radiation exposure before age 30 y
HRT	Proliferative breast disease	
Alcohol use	Mammographic breast density	
Postmenopausal obesity		

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



ANNALES ACADEMIAE MEDICAE SILESIENSIS

PRACA POGLĄDOWA

Guzy piersi obserwowane w obrazach Rembrandta

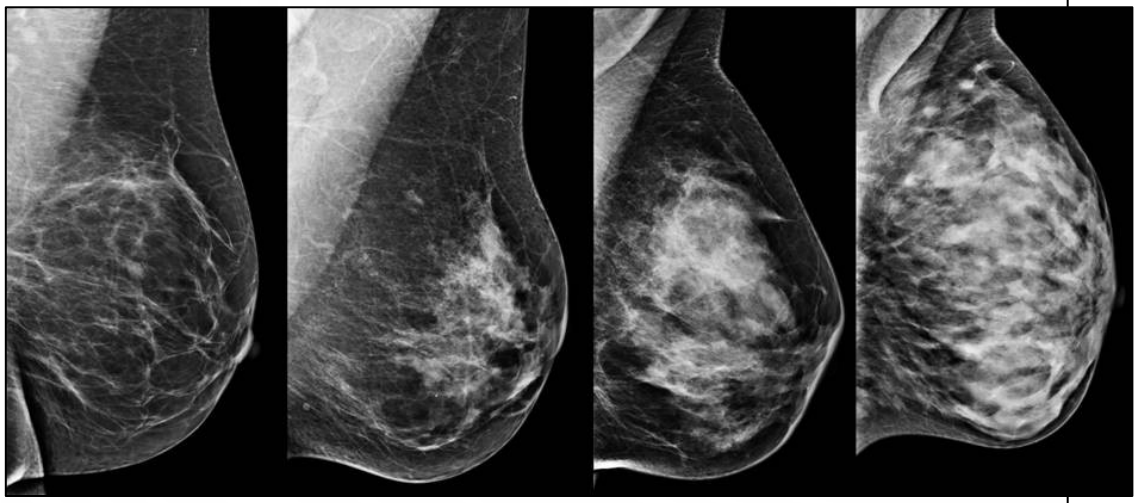
Breast tumours in Rembant's paintings

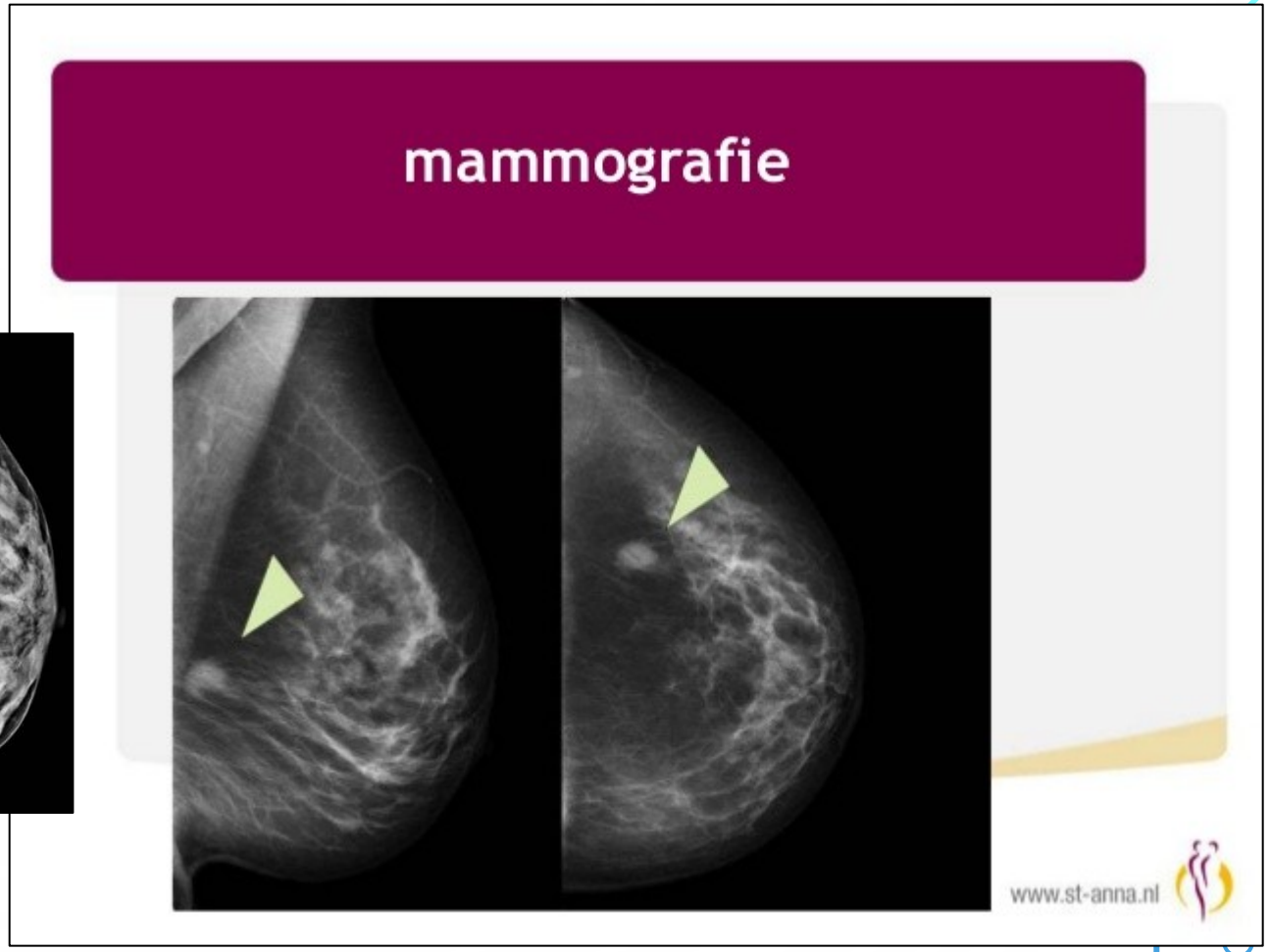
Marek Kucharzewski

DIAGNOSTIKA

- **Mammografie** – základní vyšetření

- výtěžnost snížena u denzní žlázy

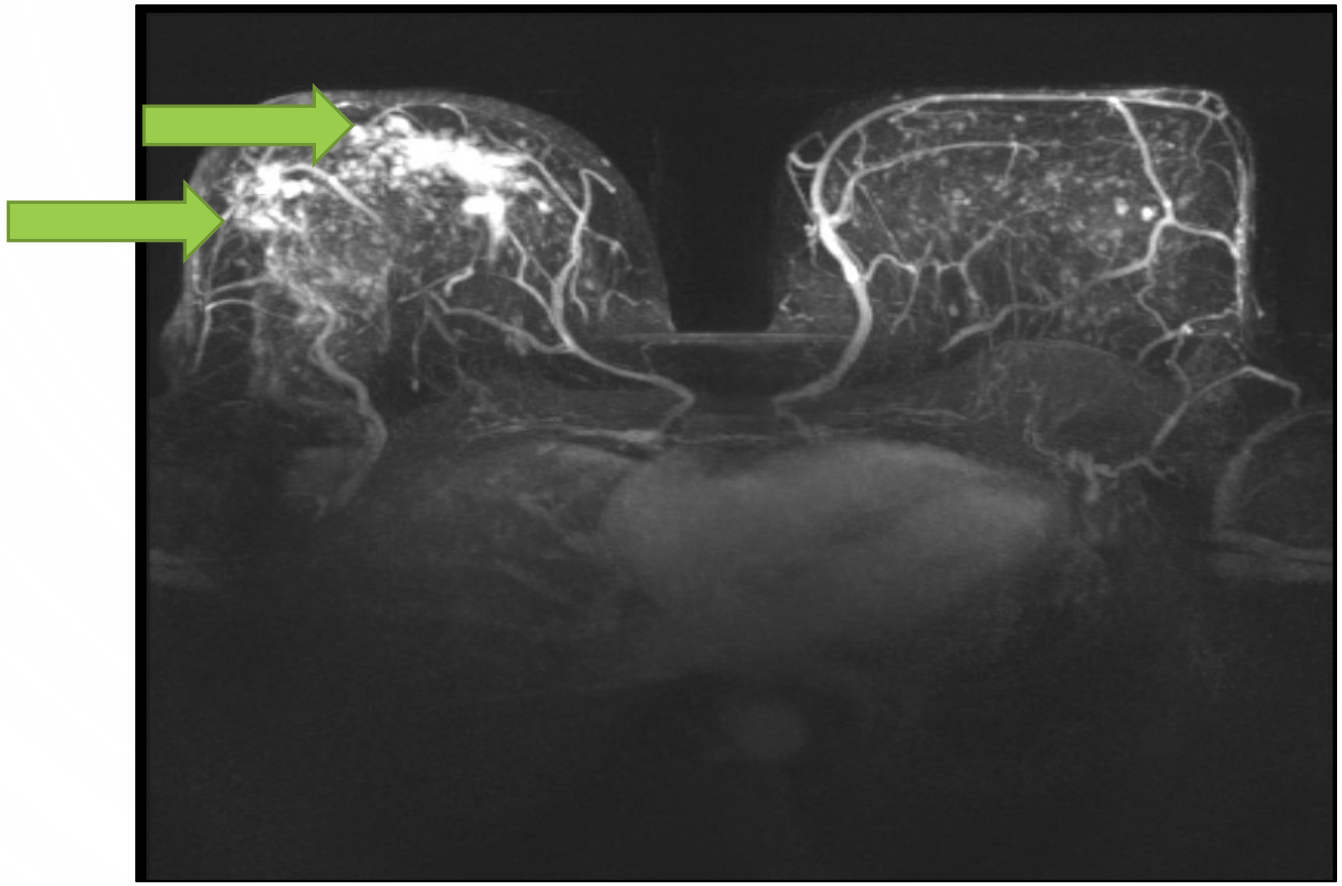


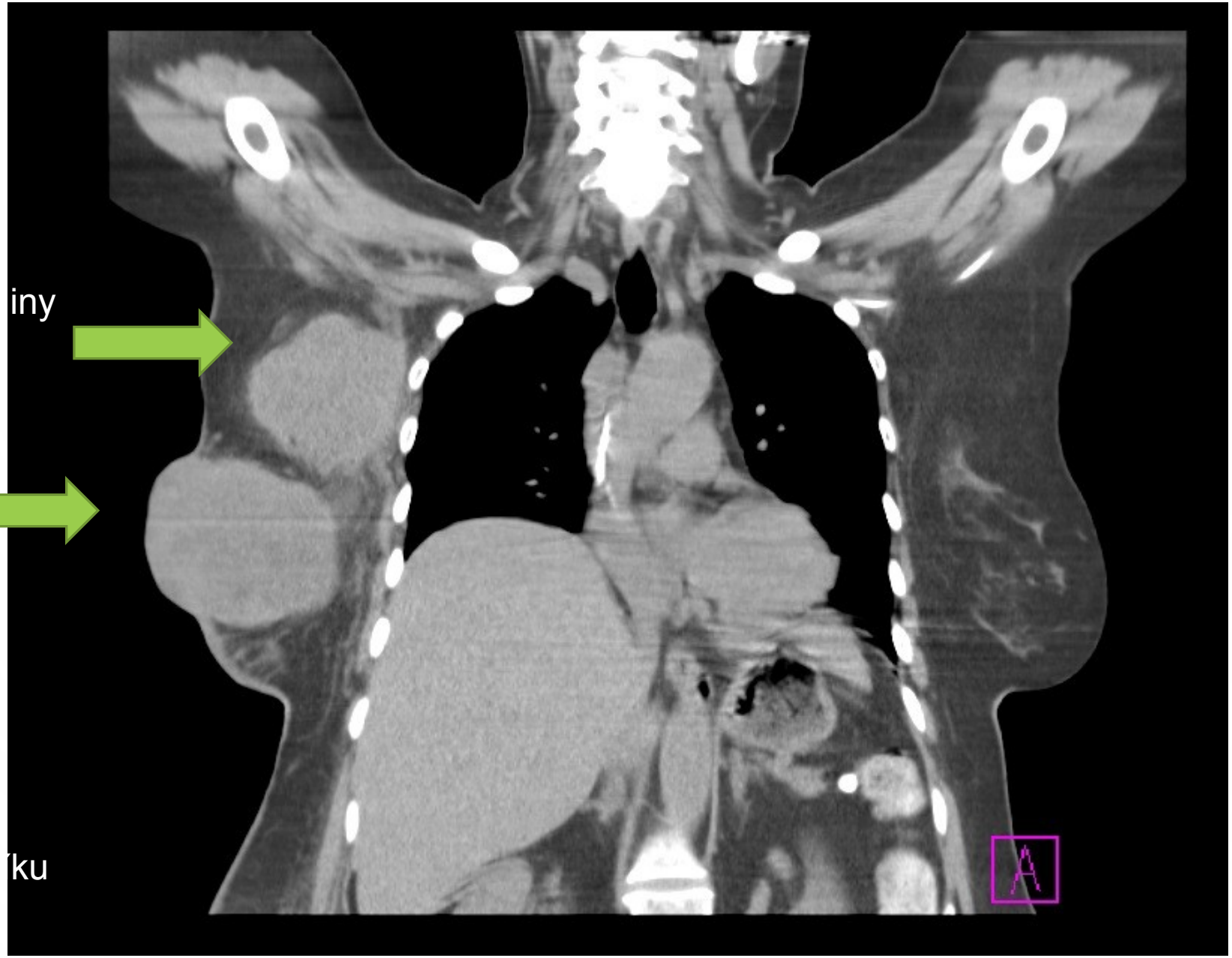


- **Ultrazvukové vyšetření prsu** – ženy mladé, těhotné, kojící, doplněk mammografie

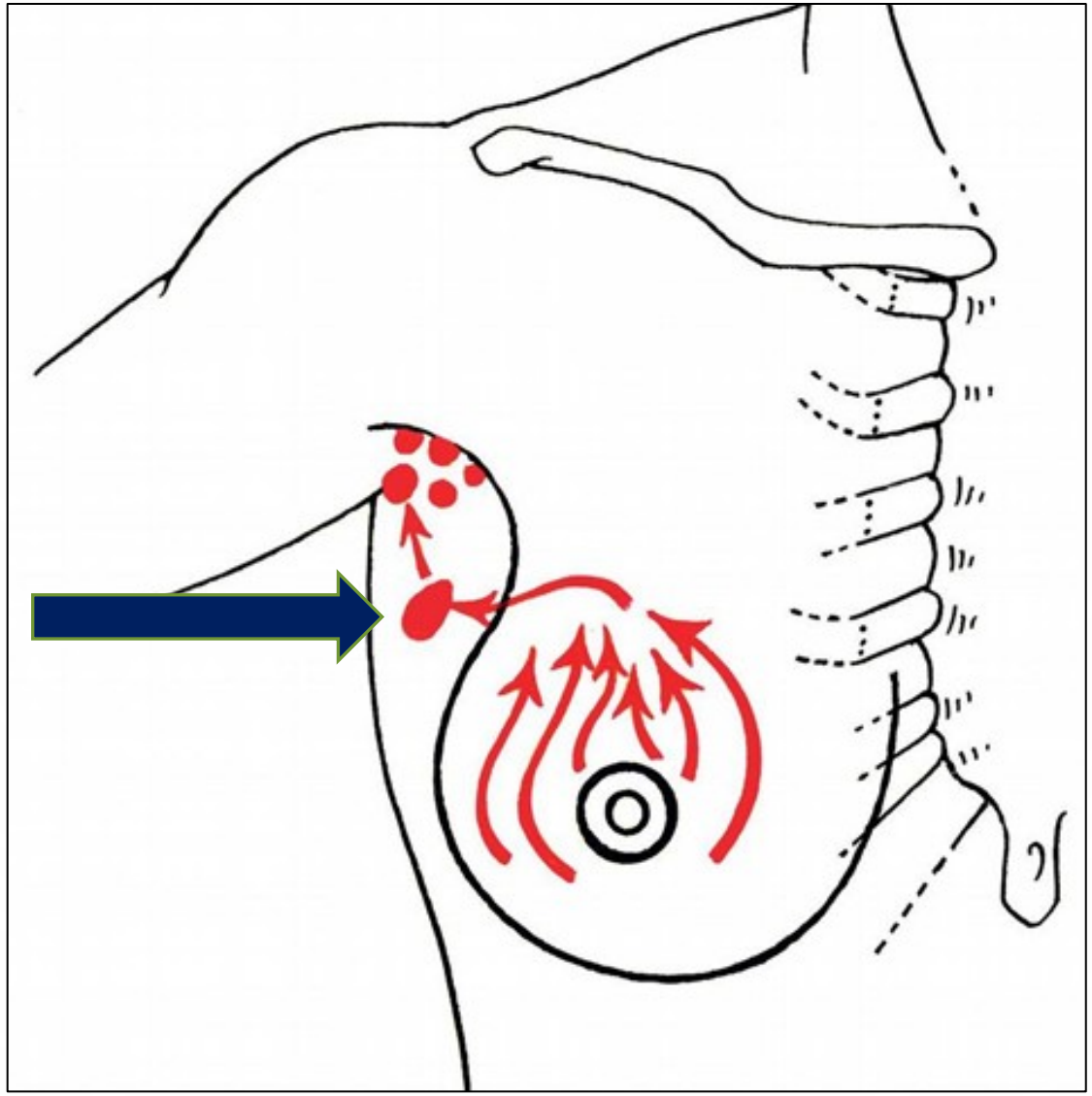
SELENIA
Dimensions

- **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

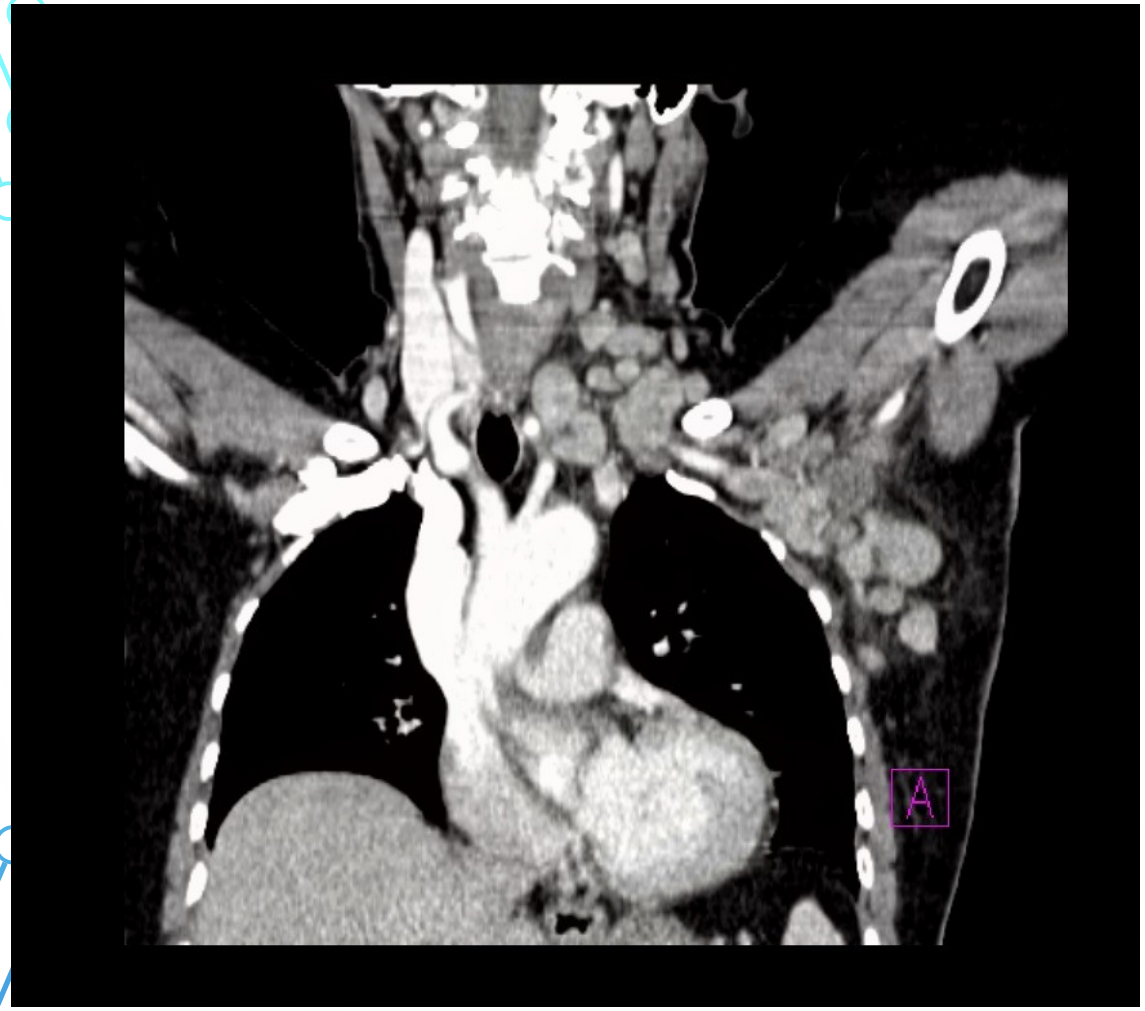


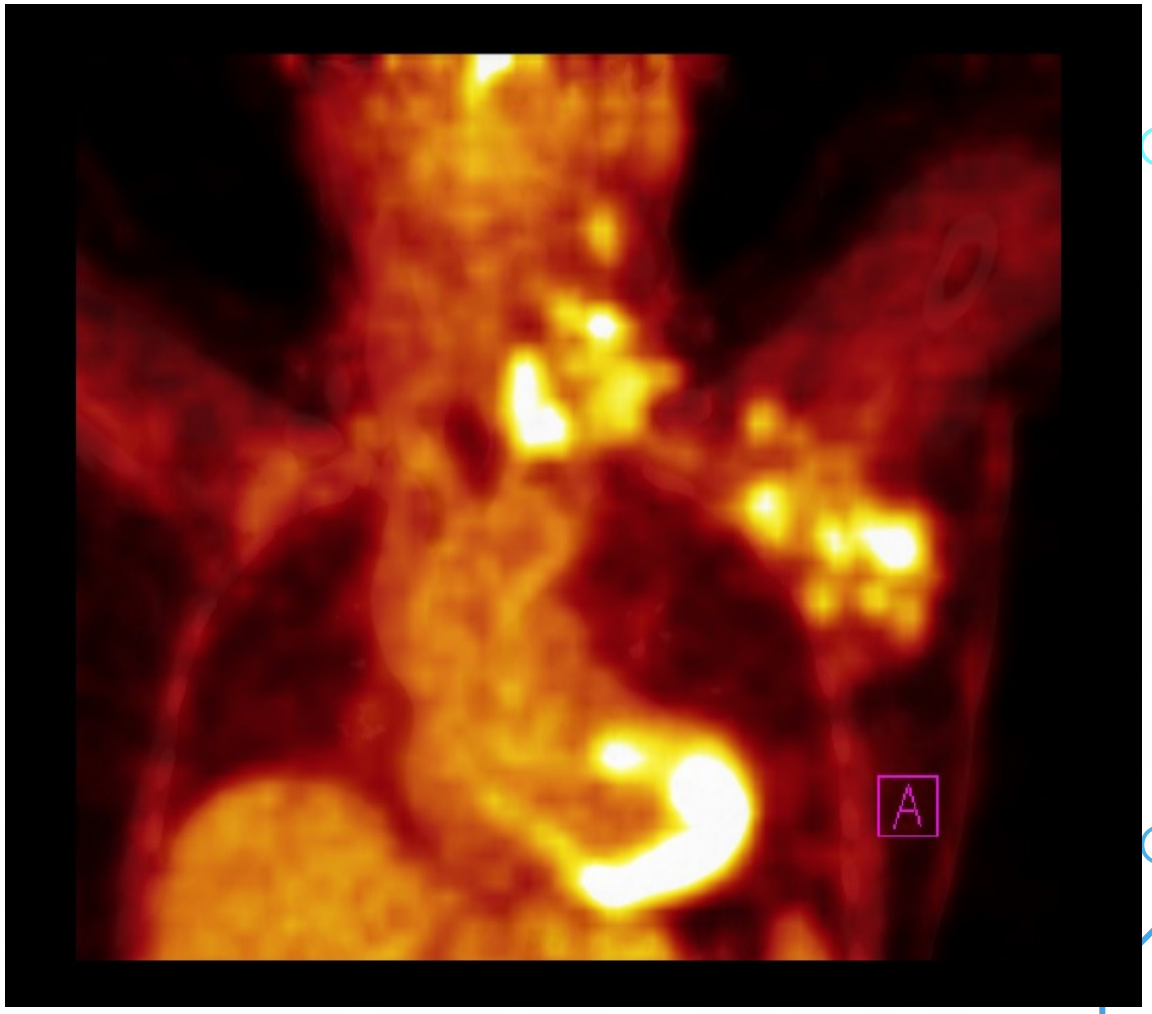

iny
Primární tumor
ku
A

Sentinelová uzlina



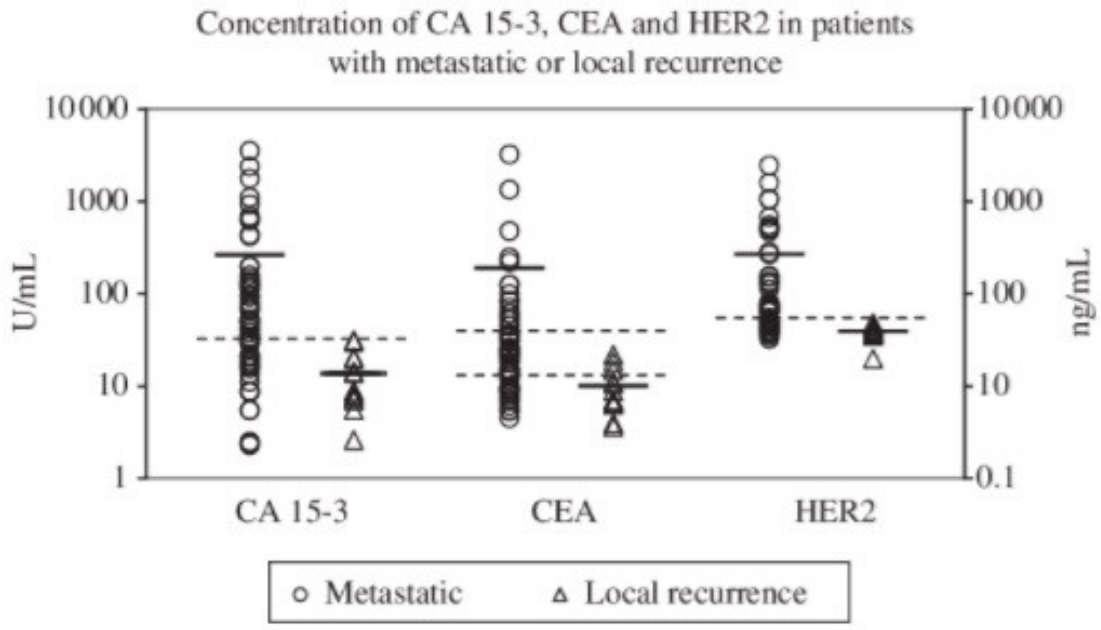
Šíření tumoru lymfatickou cestou


A


A

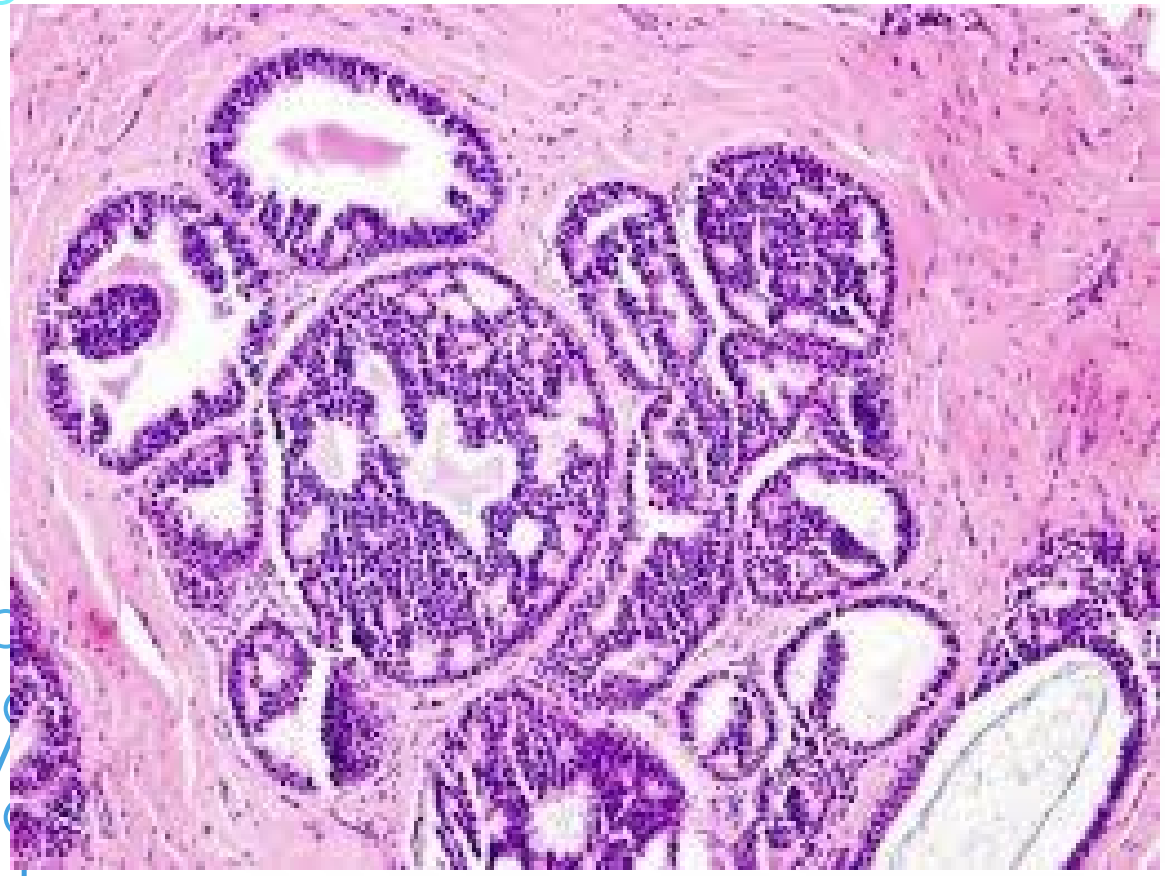
Stagingová vyšetření – UZ jater, RTG plic, scintigrafie skeletu, PET/CT

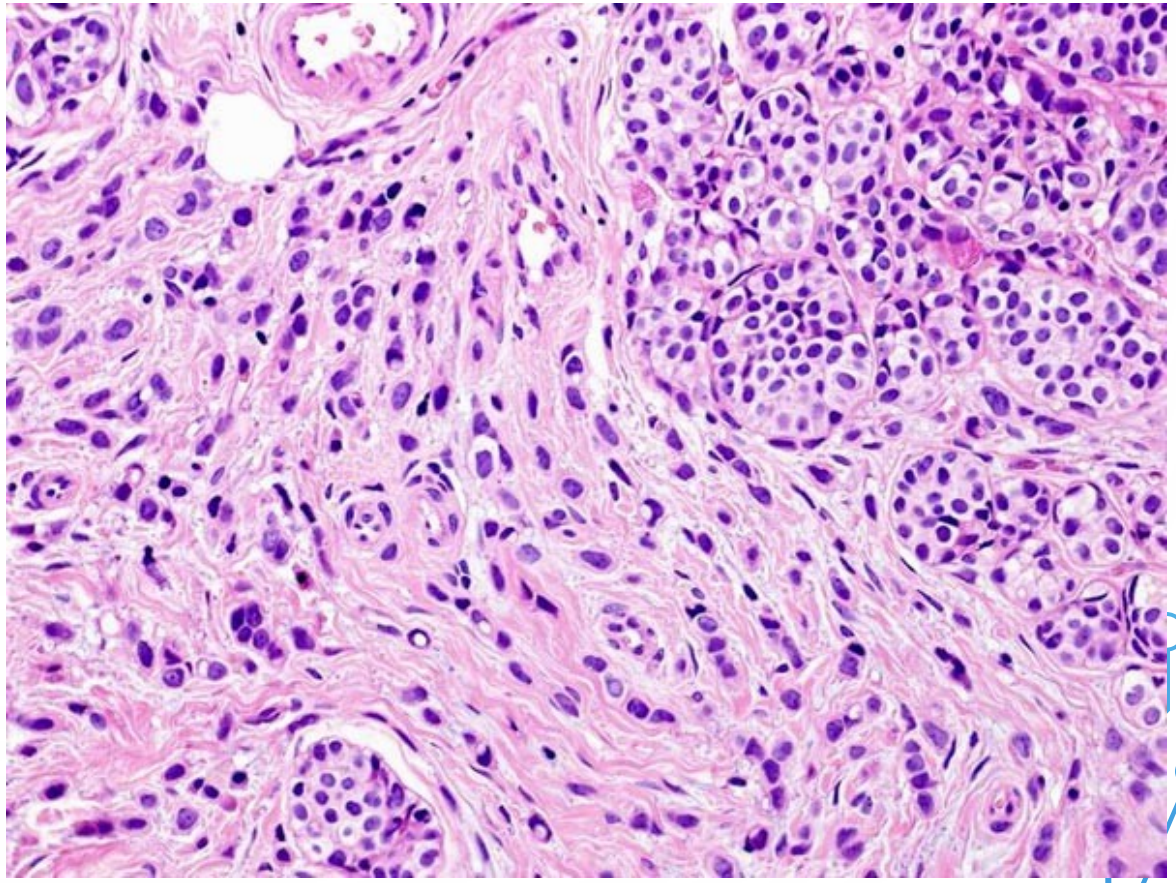
Nádorové markery – Ca 15-3 (cancer antigen), CEA onkofetální protein karcinoembryonální antigen (pravděpodobně se účastní v procesu buněčné adheze)



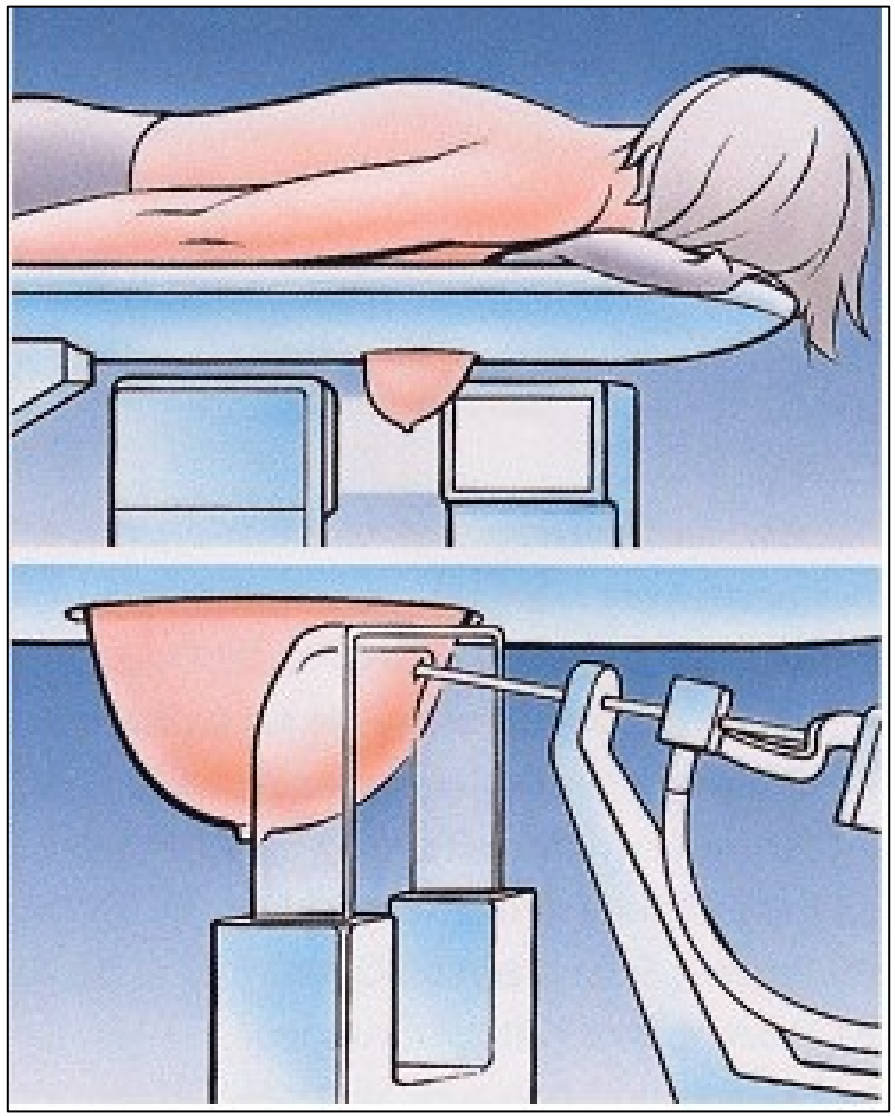
Klasifikace nádoru dle velikosti, rozsahu postižení dle platné TNM klasifikace

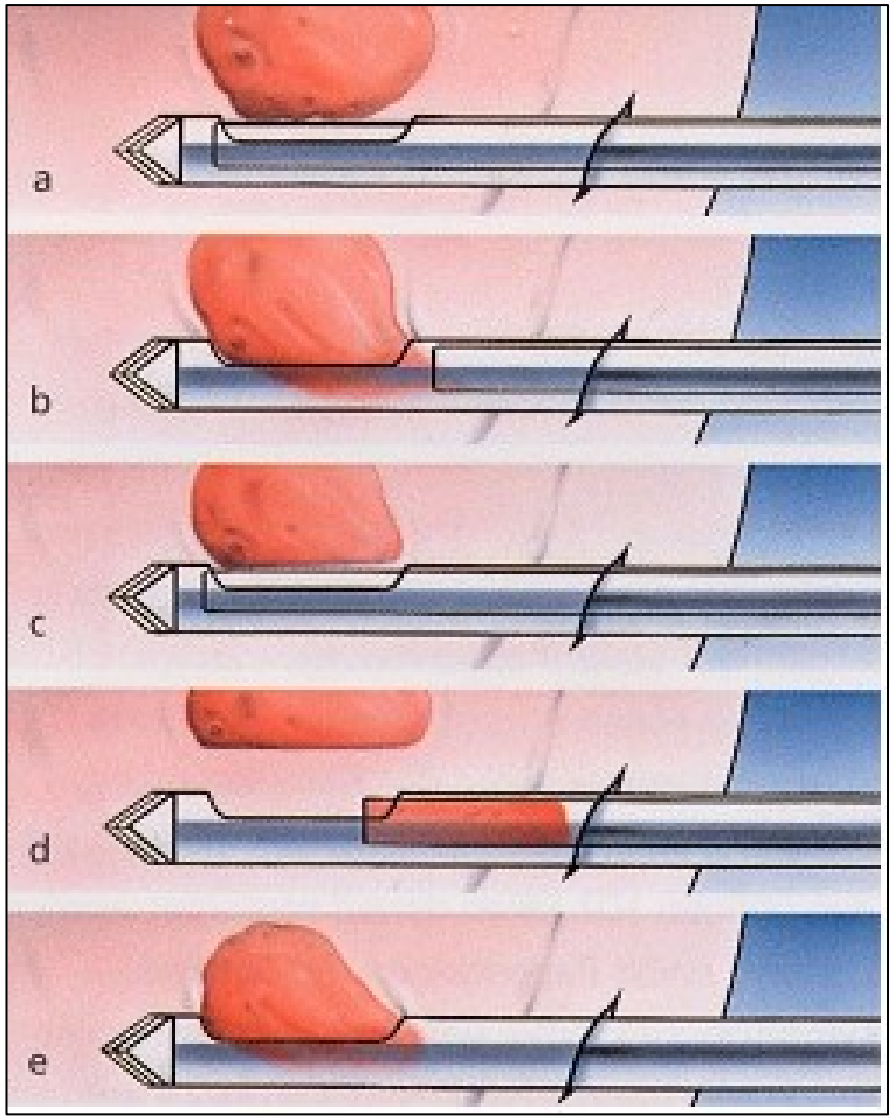
Histologické ověření malignity – core cut biopsy
(typy inazivní duktální karcinom, lobulární, tubulární, kribriformní atd.)





Stereotakticky navigovaná biopsie při mammografii, core cut biopsy





www.roentgen-institut.ch

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 učastní homologní rekombinace, reparačních procesů, aktivace transkripce, remodelace chromatinu
- **autosomálně dominantní dědičnost** s různou penetrací, u obou pohlaví, **ale i *de novo* *mutace***
- u ½ 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)

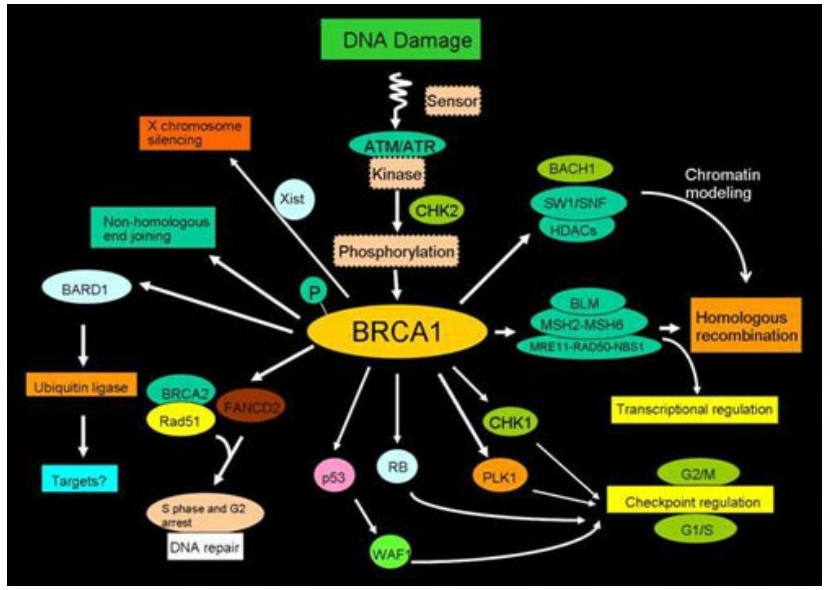
  5x vyšší riziko tu žlučníku a žlučových cest, 3,5x vyšší riziko tu pankreatu, 2,5x tu žaludku a melanomu

HEREDITÁRNÍ FORMY BRCA 1 A BRCA 2

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

Gene	*BRCA1*	*BRCA2*
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.brcahelp.co.uk



www.cedars-sinai.edu

- 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 redukce rizika karcinomu prsu o 50%
- Cave riziko osteoporozy, 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 secquencing (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 časné 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**

PARCIÁLNÍ MASTEKTOMIE

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

TOTÁLNÍ MASTEKTOMIE

Obr. 9.10 *Kosmeticky příznivý výsledek šikmé totální mastektomie*

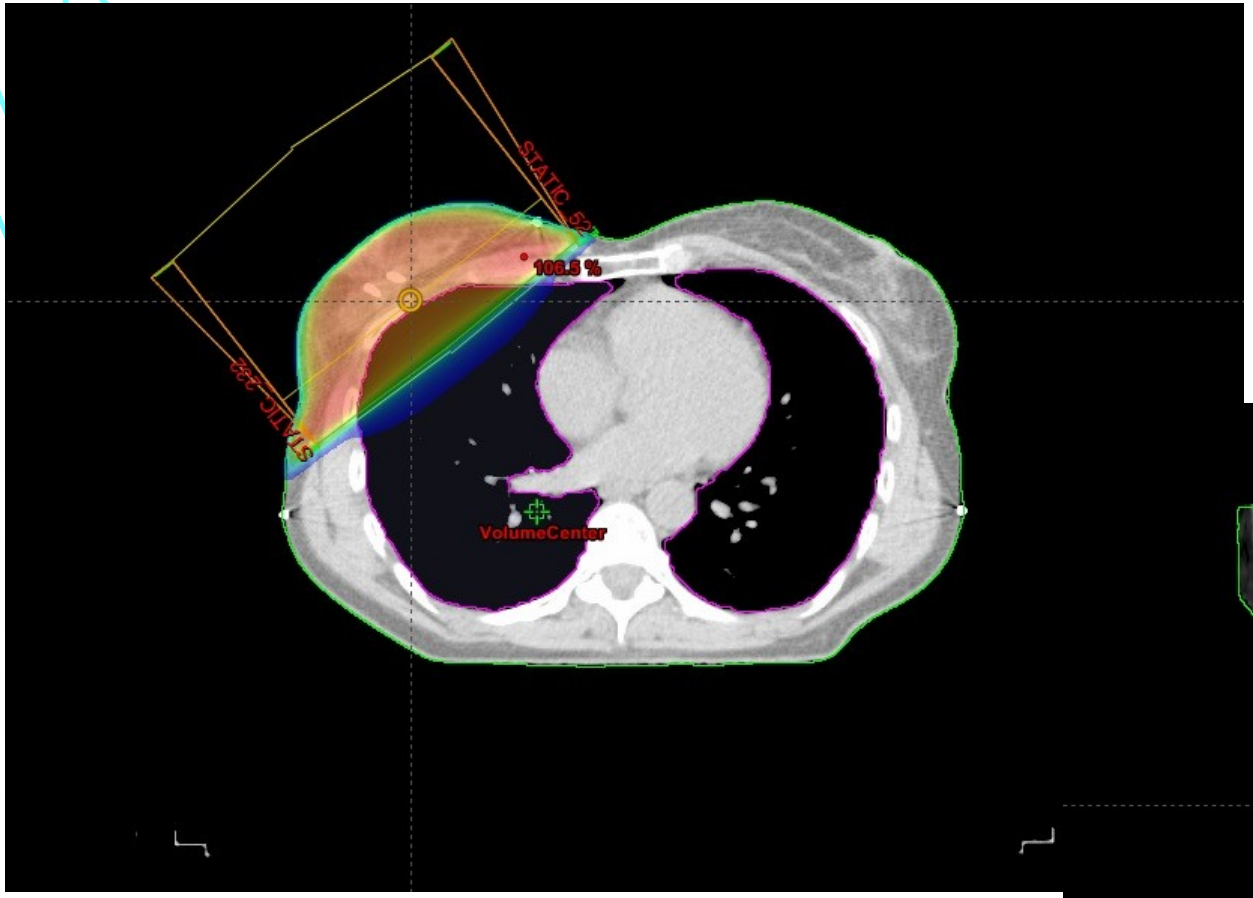
Totální mastektomie

- 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

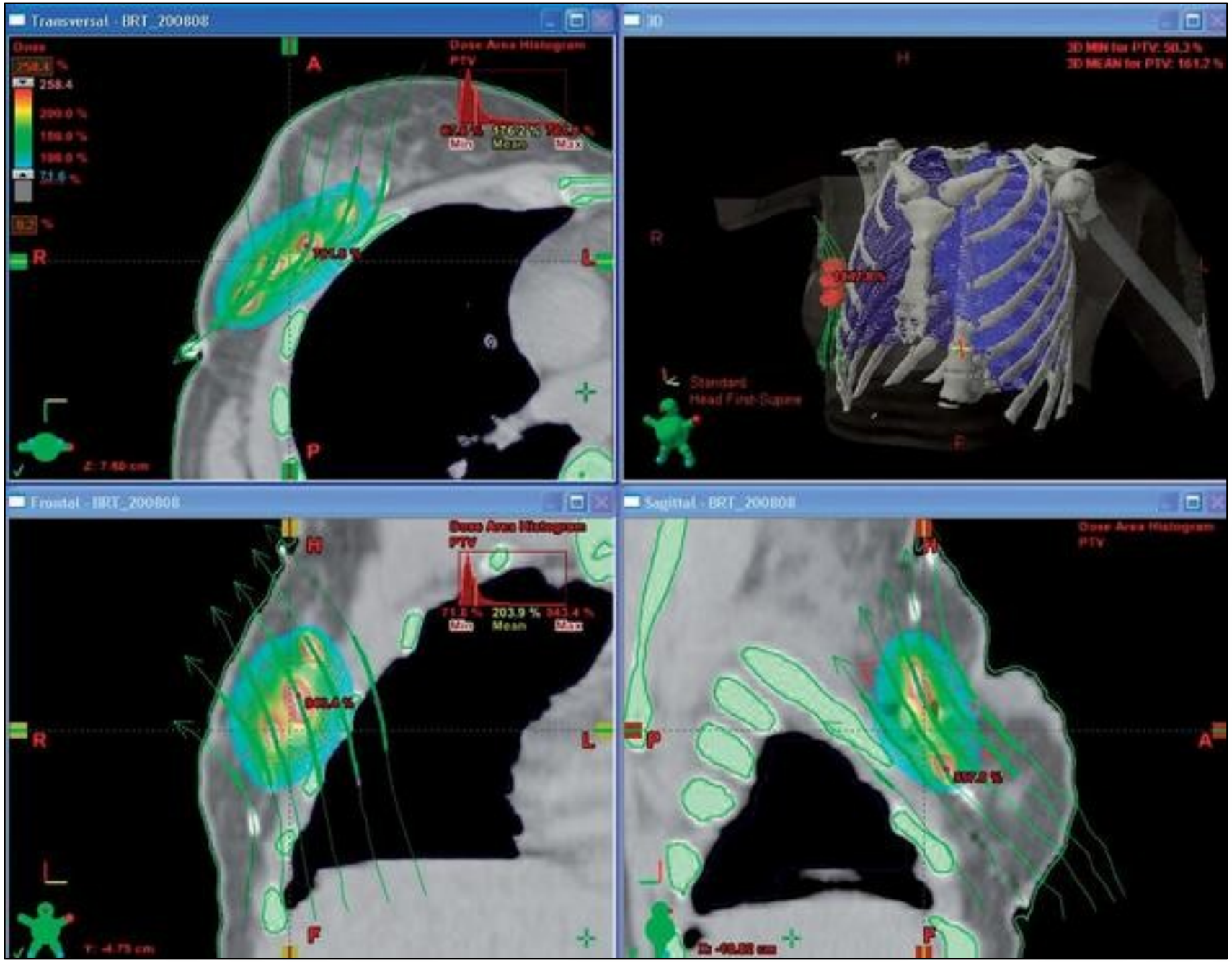
- Klasická mastektomie, kůži šetřící mastektomie, subkutánní mastektomie zůstává zachován areolomammilární komplex, **radikální modifikovaná mastektomie s disekcí axily** vs **simplexní mastektomie** bez uzlin

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


STATIC_52
STATIC_288
106.5 %
VolumeCenter

3D MEAN for
105.1 %
INVIVO NADKL
VolumeCenter
andard


Transversal - BRT_200808
Dose Area Histogram
PTV
Min
Mean
Max
A
P
R
L
3D
3D MIN for PTV: 50.3 %
3D MEAN for PTV: 161.2 %
Standard
Head First-Supine
Frontal - BRT_200808
Dose Area Histogram
PTV
203.9 %
Min
Mean
Max
R
L
F
Sagittal - BRT_200808
Dose Area Histogram
PTV
H
F
P
A

CHEMOTERAPIE

- Jedná se o systémové onemocnění, úvaha- 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.**

TABLE 79.5

Association of Clinicopathologic Features of Breast Cancer with Intrinsic Subtype

Intrinsic Subtype	Luminal A	Luminal B	*HER2* Enriched	Basal-Like
ER/PR expression	Positive—strong	Positive—variable	Positive or negative	Negative
HER2 amplification	Rare	Rare though small percentage positive	Common	Negative
Grade	Low to intermediate	Intermediate to high	Intermediate to high	High
P53 mutation	Rare	Uncommon	Common	Common
Ki67	Low	Intermediate to high	High	High
DNA copy number	Diploid	Aneuploid	Aneuploid; high genomic instability	Aneuploid; high genomic instability
mRNA expression signature	High ER cluster, low proliferation	Lower ER cluster, high proliferation	High *HER2* amplicon, high proliferation	Basal signature, high proliferation

ER, estrogen receptor; mRNA, messenger RNA; PR, progesterone receptor.
Adapted from Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 20

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

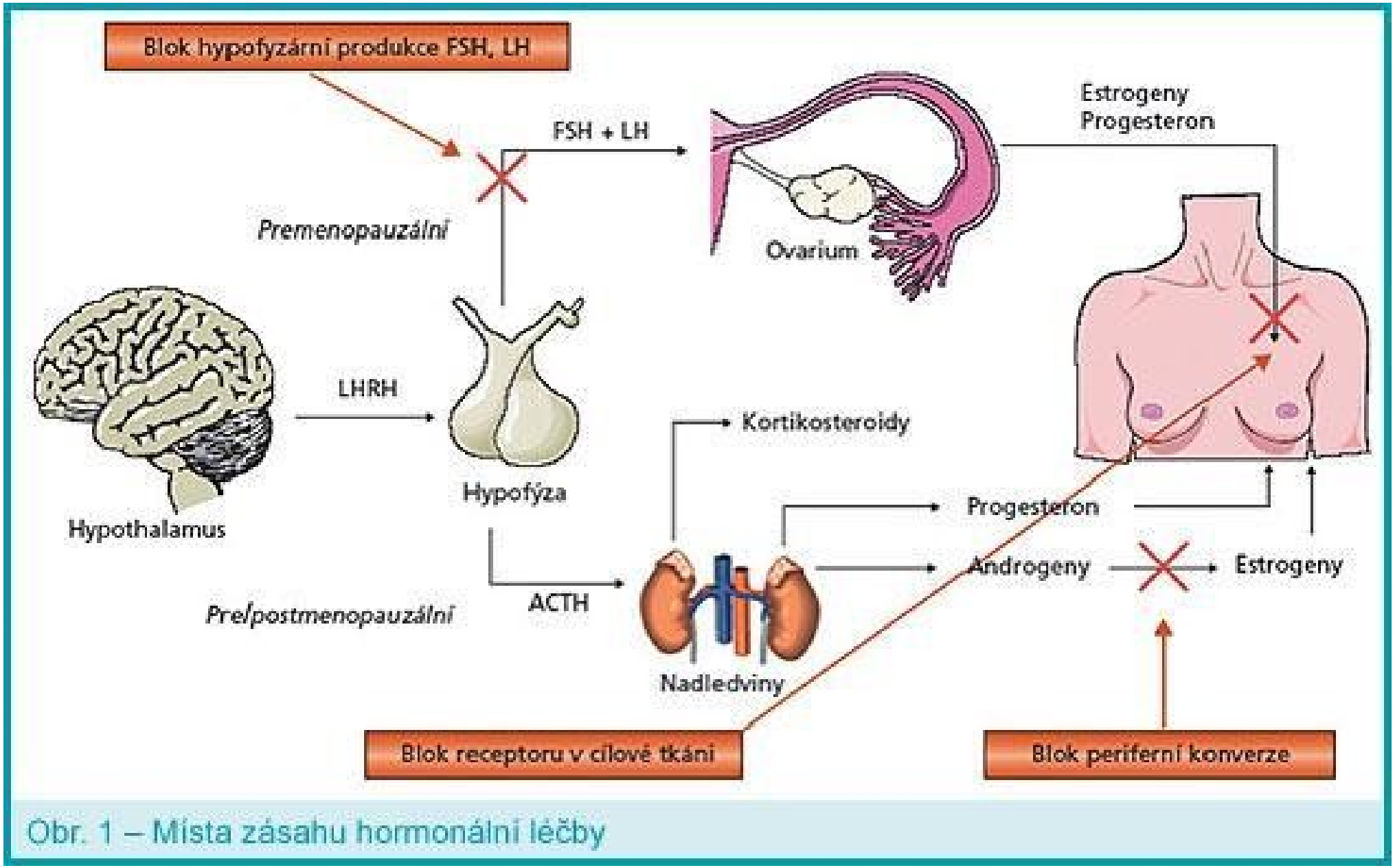
RS =
+ 0.47 x HER2 Group Score
- 0.34 x ER Group Score
+ 1.04 x Proliferation Group Score
+ 0.10 x Invasion Group Score
+ 0.05 x CD68
- 0.08 x GSTM1
- 0.07 x BAG1

HORMONÁLNÍ LÉČBA

Je-li přítomna exprese hormonálních receptorů nádorem – blokujeme produkci estrogenů

Pouze pomocí HRT lze dosáhnout až u 30 % pacientek remise, u 40 % zastavení progrese

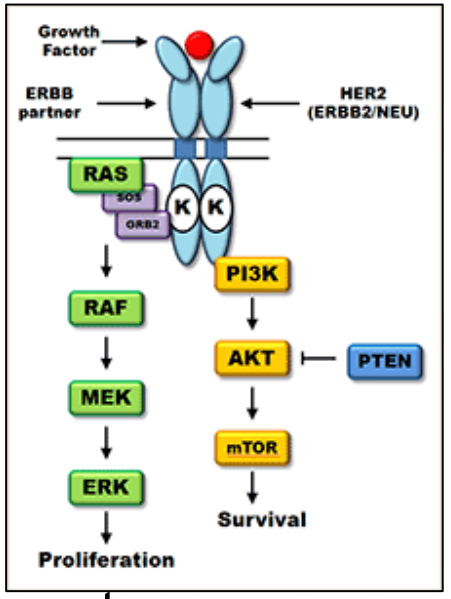
- **Ablativní HRT** – kastrace u premenopauzálních pacientek, adnexektomie-chirurgicky, radiační či farmakologická kastrace (agonisté gonadoliberinů v hypofýze)
- **Kompetitivní HRT** – kompetice o vazebné místo na estrogenové receptory na buňce
- **Inhibiční HRT** – blokáda biosyntézy estrogenů



Obr. 1 – Místa zásahu hormonální léčby

Postgraduální medicína 5/2007, Zdraví Euro - Euro.cz

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

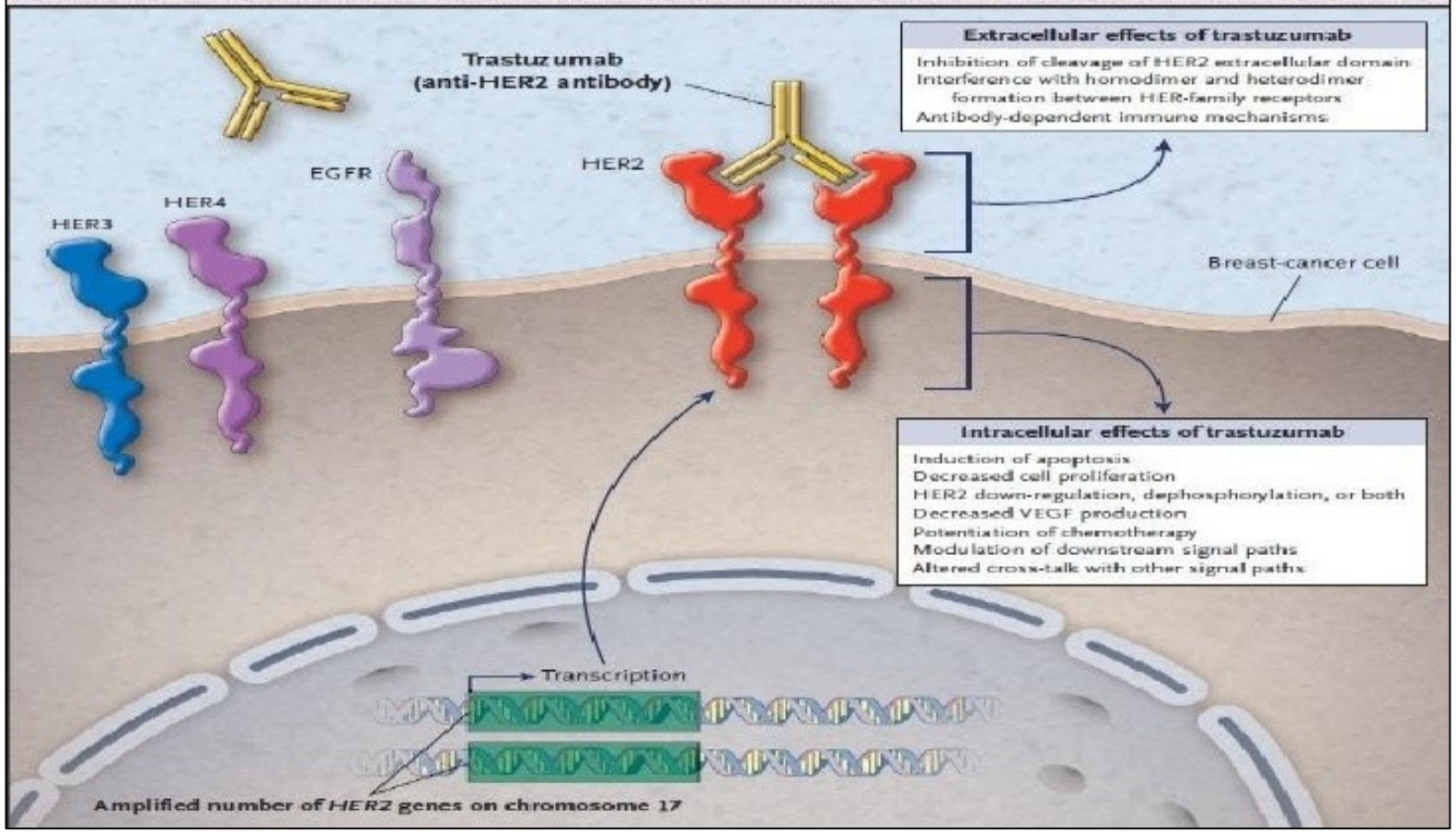
Tastuzumab (Herceptin) monoklonální Ab proti HER2 receptoru (kardiotoxicita)

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

Lapatinib selektivní reverzibilní duální inhibitor HER1 a 2 receptorů, působí intracelulárně jako tyrosinkinasovy 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 VGFR (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

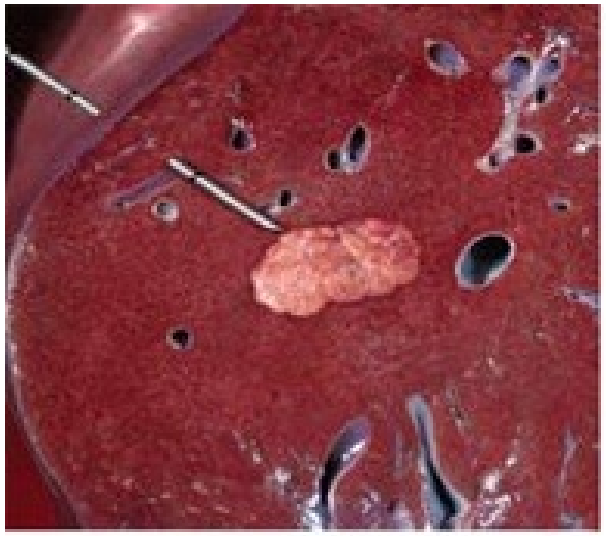
- Ablační techniky
- Regionální hypertermická perfuze končetiny
- Léčba radioizotopy- vybrané indikace

ABLAČNÍ TECHNIKY

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

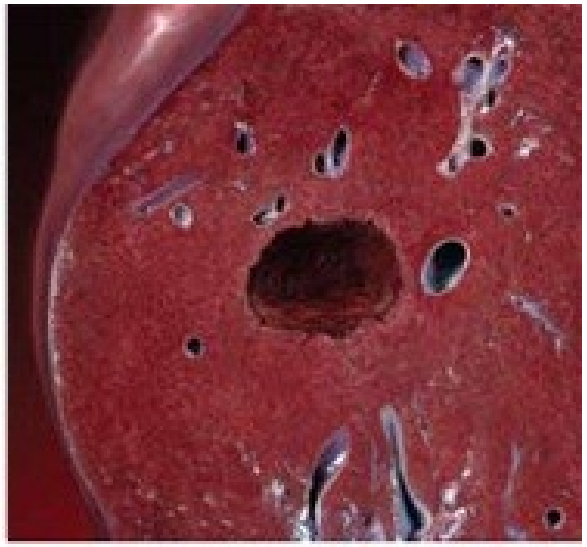
RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

- 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



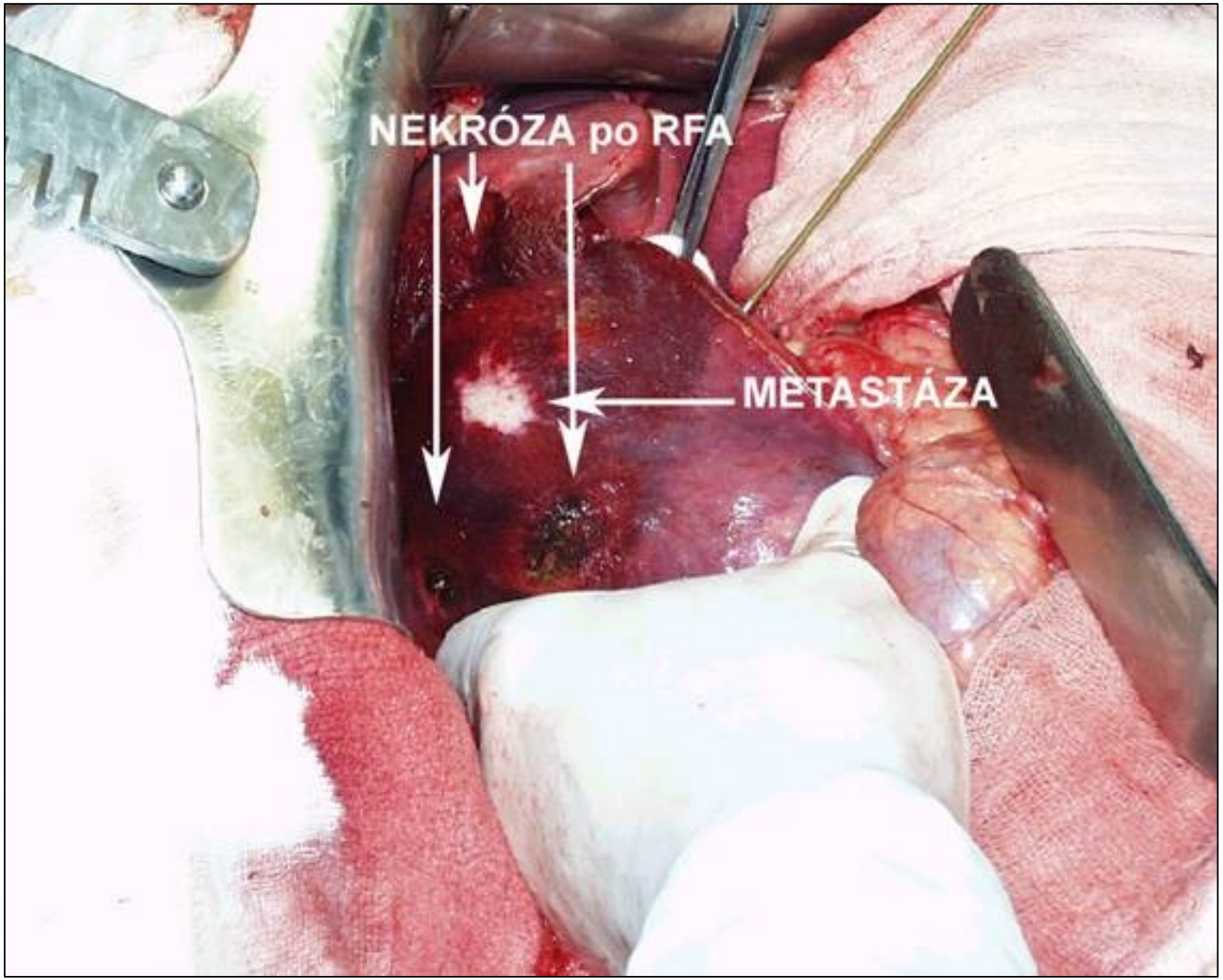
The radiofrequency probe is inserted into the liver tumor.

The surgeon deploys electrodes from the probe which deliver radiofrequency energy. This high heat causes death of tumor cells.

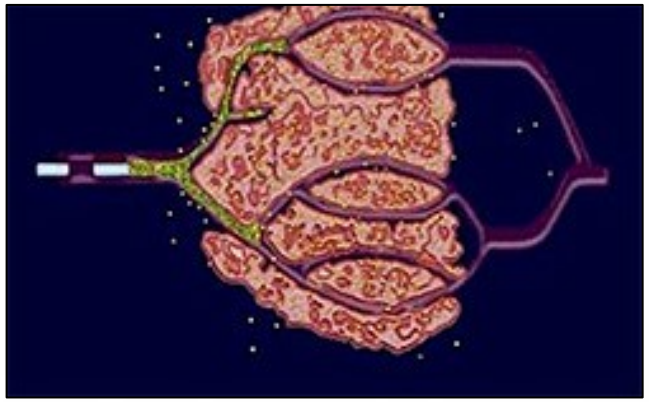


Following the procedure, the tumor cells are destroyed and will eventually be replaced by scar tissue.

Radiofrequency Ablation (RFA)

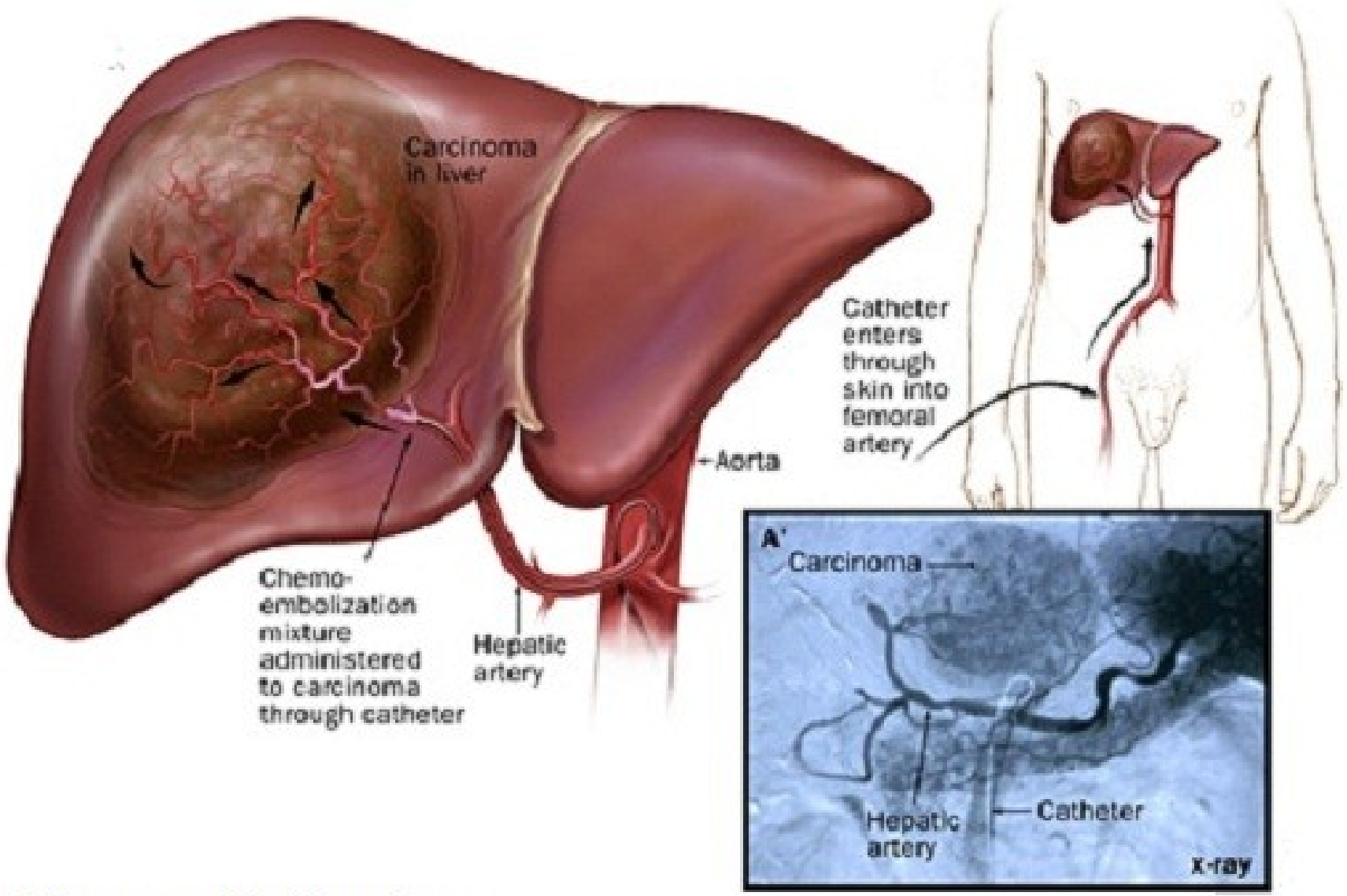

NEKRÓZA po RFA
METASTÁZA

CHEMOEMBOLIZACE

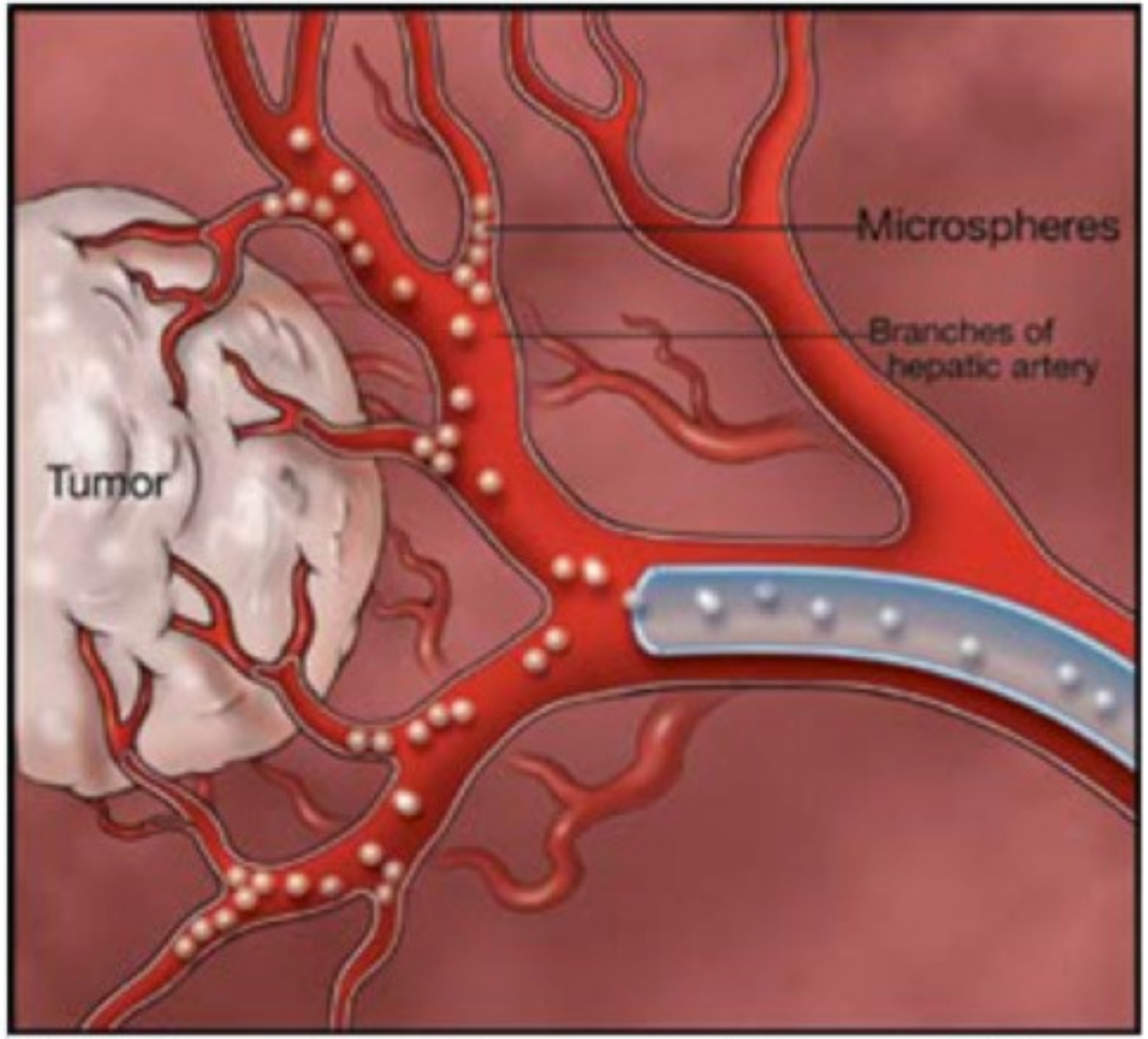


- Ovlivnění přes arteriální zásobení nádoru - např. u hepatocelulárního ca
- Kombinace regionální intraarteriální CHT + embolizace
- Výhody-mnohonásobně vyšší koncentrace CHT (doxorubicin, cisplatina, mitomycin C) s pomalým poklesem koncentrace
- Ischemie tumoru embolizací zvyšuje protinádorový efekt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

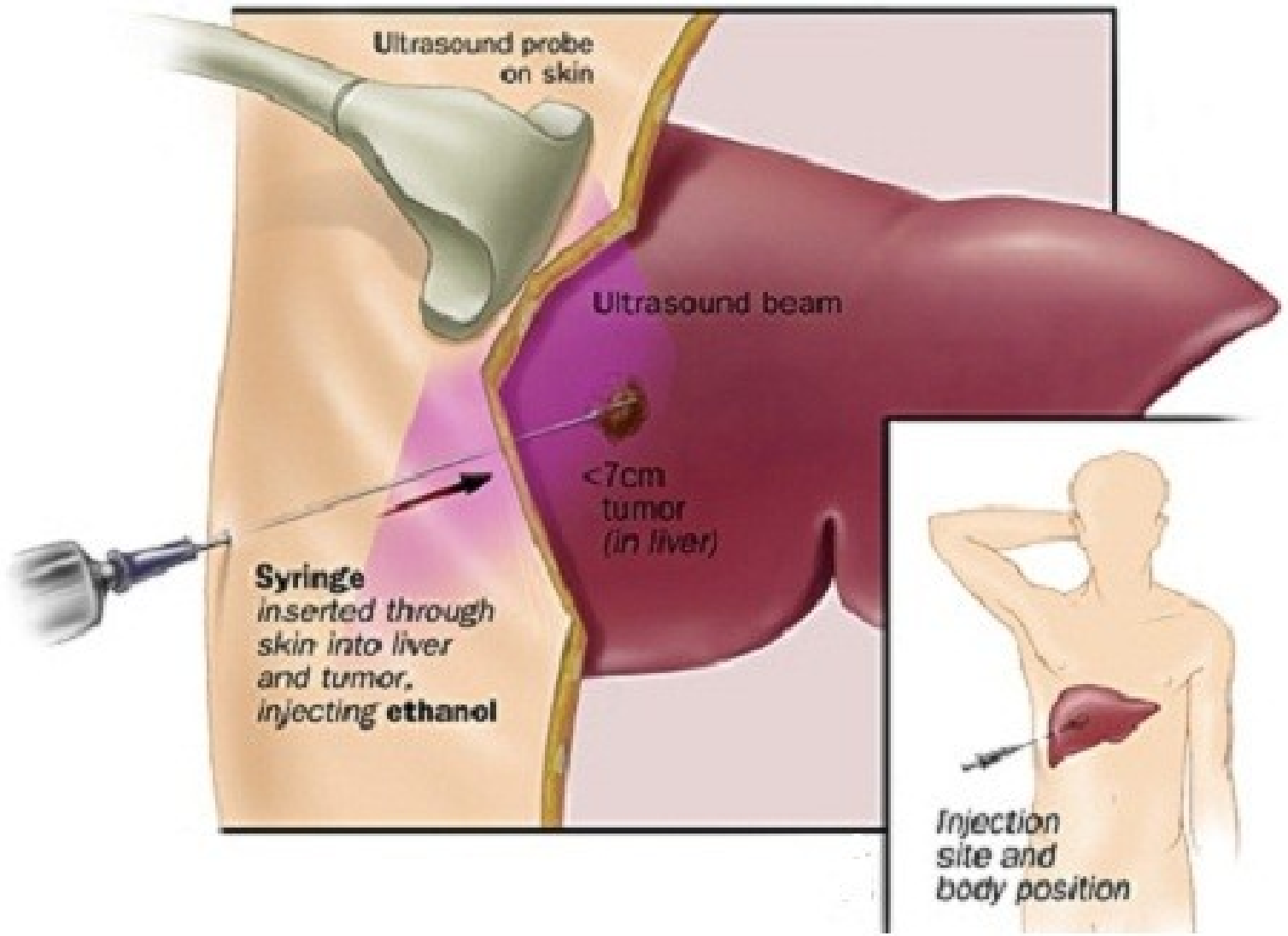
www.linkos.cz/nadory-jater-a-zlucniku-c22-24/o-nadorech-jater/



Chemoembolization



Microspheres injected during transarterial therapy "lock in" chemotherapy and block the blood supply to the tumor.



Percutaneous ethanol or acetic acid ablation

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 %

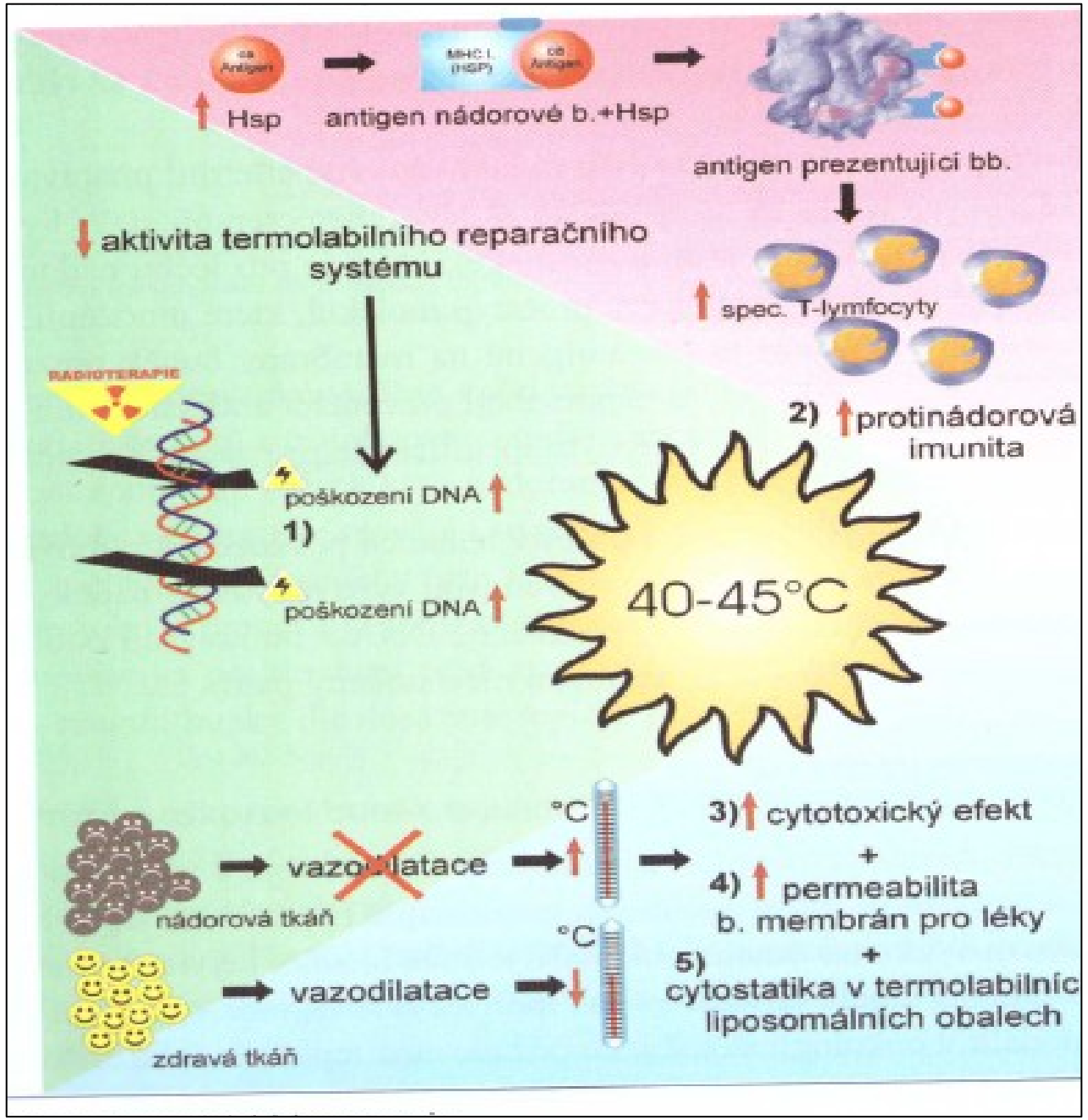
- **Proč hypertermie ?**

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


Hsp
antigen nádorové b.+Hsp
antigen prezentující bb.
spec. T-lymfocyty
aktivita termolabilního reparačního systému
RADIOTERAPIE
poškození DNA
1)
poškození DNA
40-45°C
2) protinádorová imunita
°C
vazodilatace
nádorová tkáň
3) cytotoxický efekt
+
4) permeabilita b. membrán pro léky
+
5) cytostatika v termolabilních liposomálních obalech
°C
vazodilatace
zdravá tkáň

LÉČBA RADIOIZOTOPY

- **Kurativní léčba**- papilární karcinom štítné žlázy vychytávání izotopů iodu I121 v tumoru i metastázách
- **Intratumorozní 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)