

Karcinom prsu

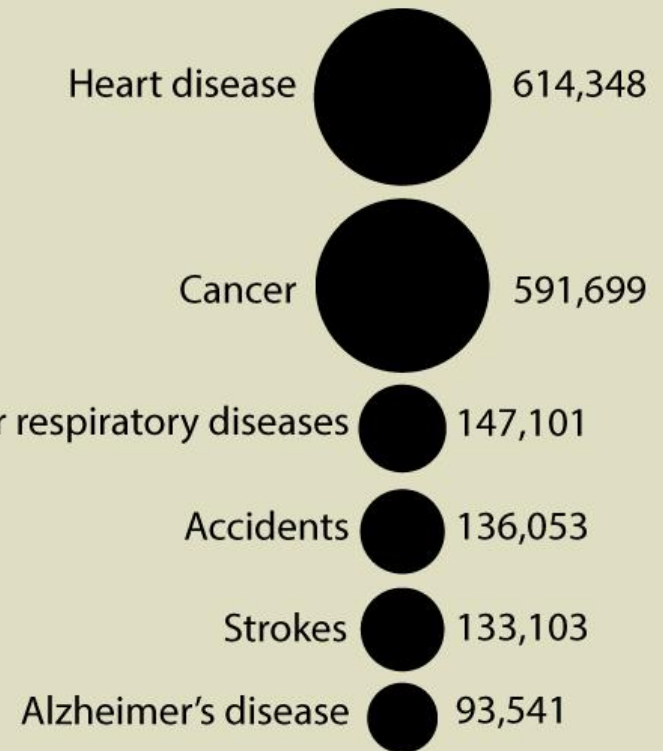
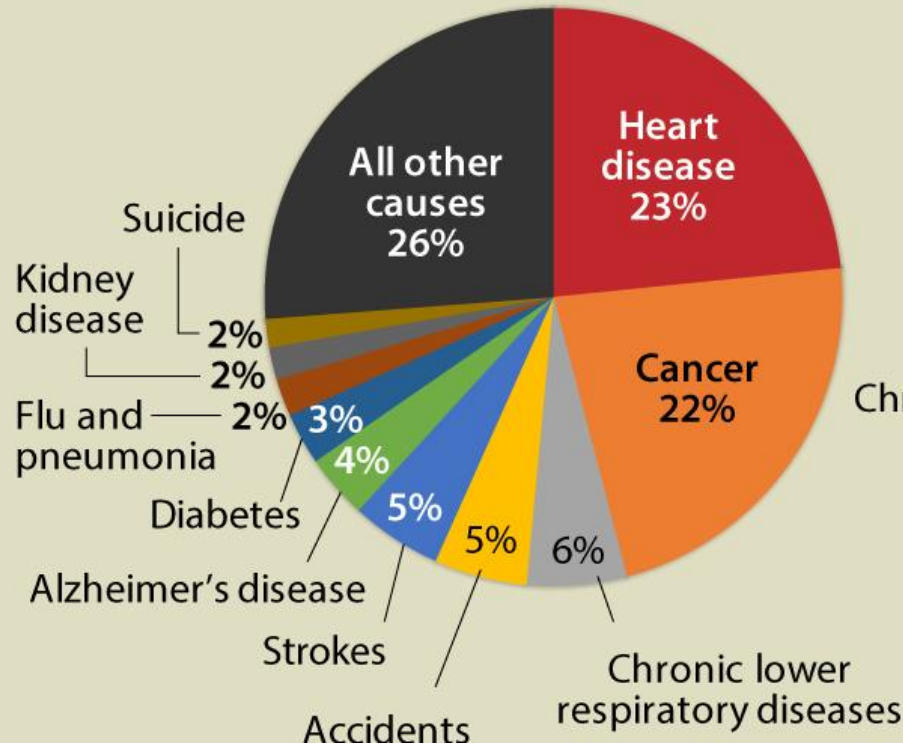


Peter Grell, Miloš Holánek

Masarykův onkologický ústav
Klinika komplexní onkologické péče,
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

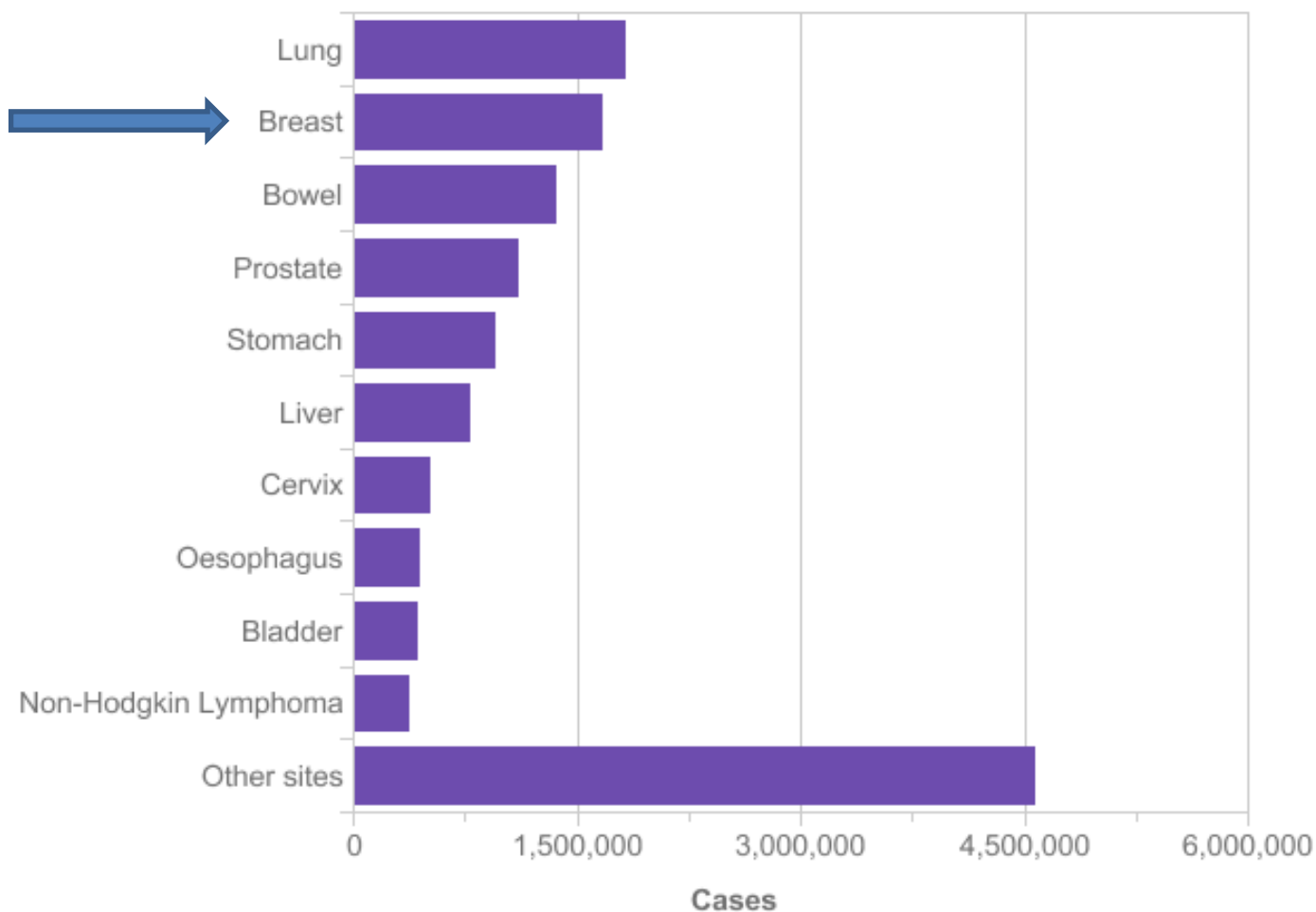
TOP KILLERS - 2014

In 2014, 2,626,418 people (out of a total U.S. population of 318,857,056) died of all causes. Here is the breakdown of the top 10 killers:



The 10 Most Commonly Diagnosed Cancers: 2012 Estimates

Total Number and Percentage of New Cases Diagnosed per Year, Worldwide



Bowel including anus ICD-10 C18-C21

Please include the citation provided in our Frequently Asked Questions when reproducing this chart: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/>

Prepared by Cancer Research UK

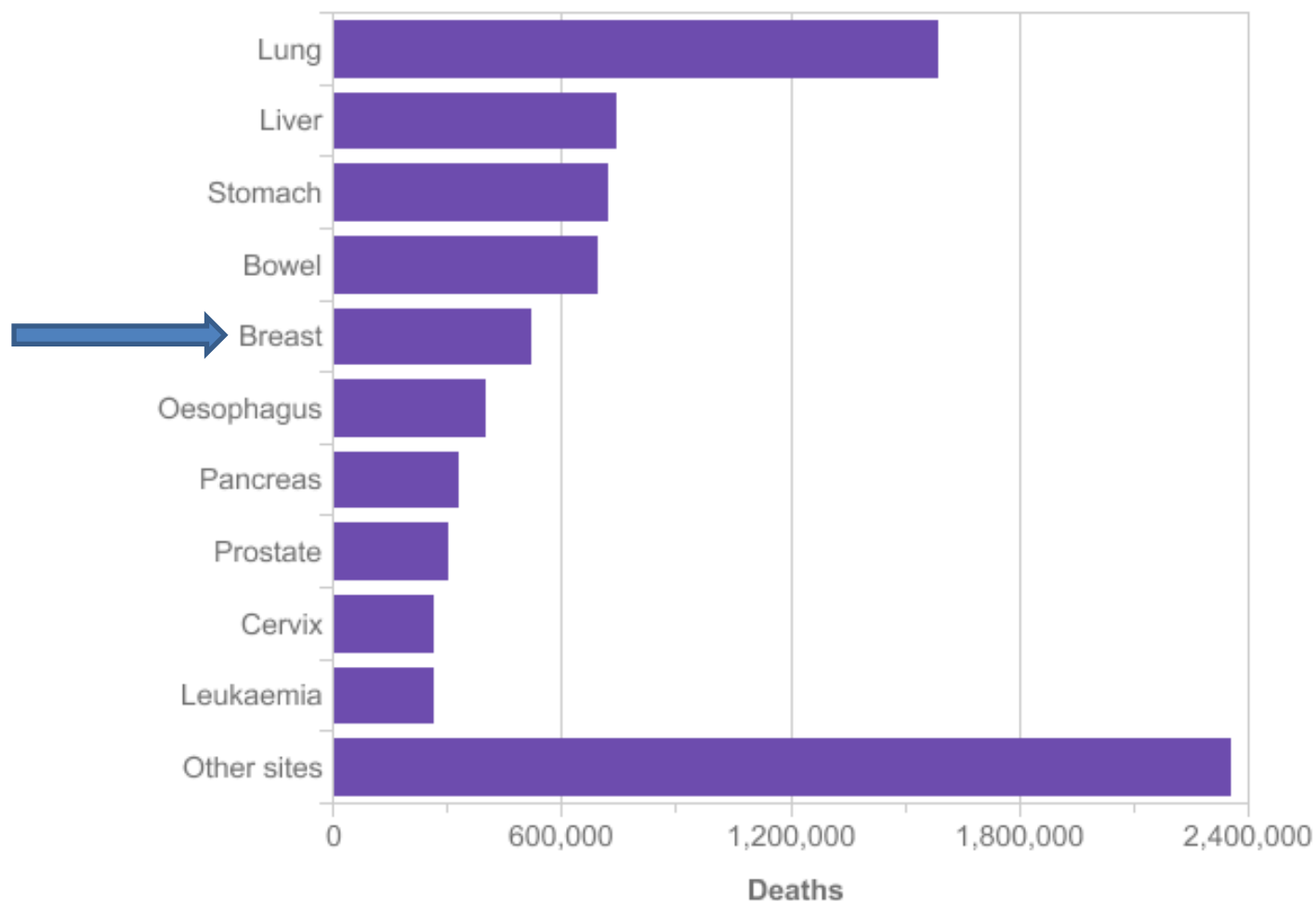
Original data sources:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2014.



The 10 Most Common Causes of Cancer Death: 2012 Estimates

Total Number and Percentage of Deaths from Cancer per Year, Worldwide



Bowel including anus, ICD 10 C18-C21

Please include the citation provided in our Frequently Asked Questions when reproducing this chart: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>

Prepared by Cancer Research UK

Original data sources:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats> accessed on 16/01/2014.



Incidence nádorů v České republice



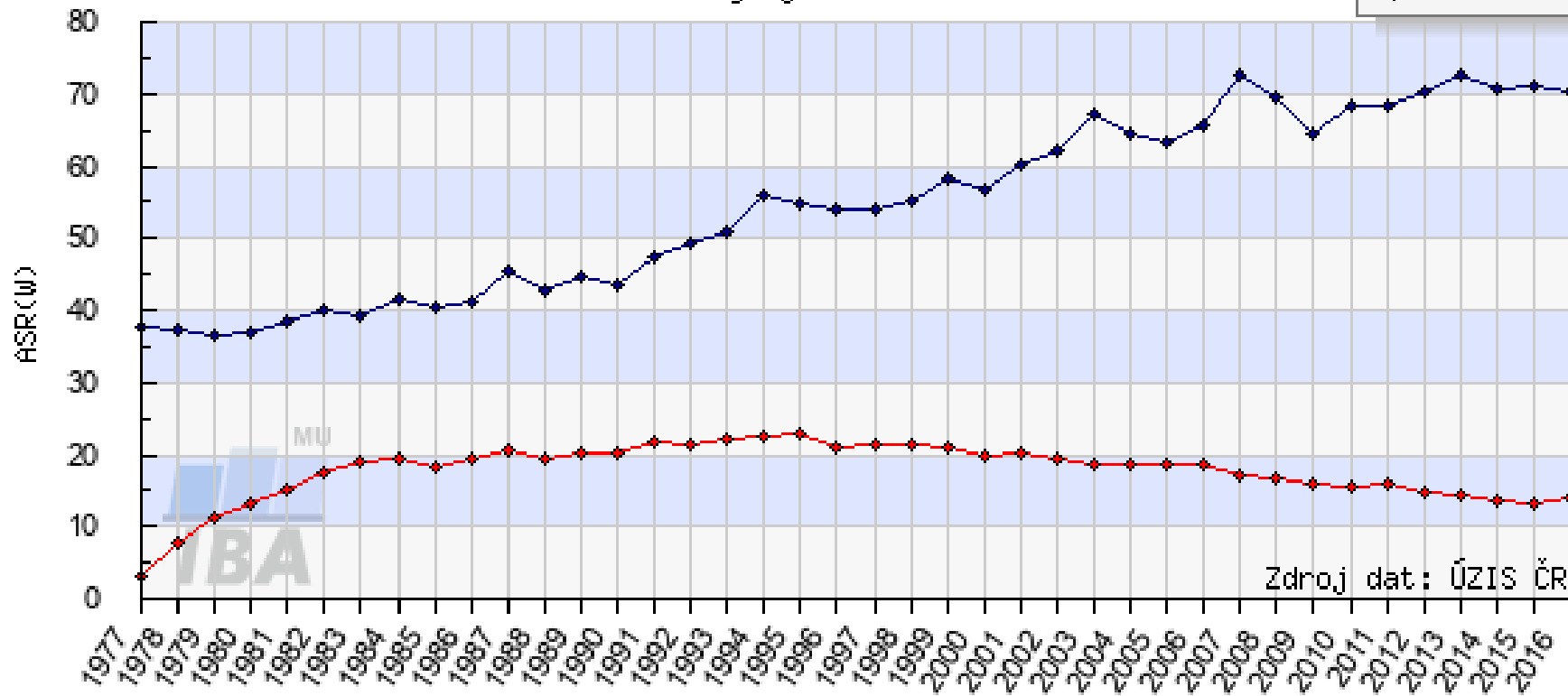
Celoživotní riziko karcinomu prsu u žen v České republice je **cca 10%**

Incidence a mortalita karcinomu prsu v České republice

C50 - ZN prsu, ženy

Vývoj v čase

- ◆ Incidence
- ◆ Mortalita



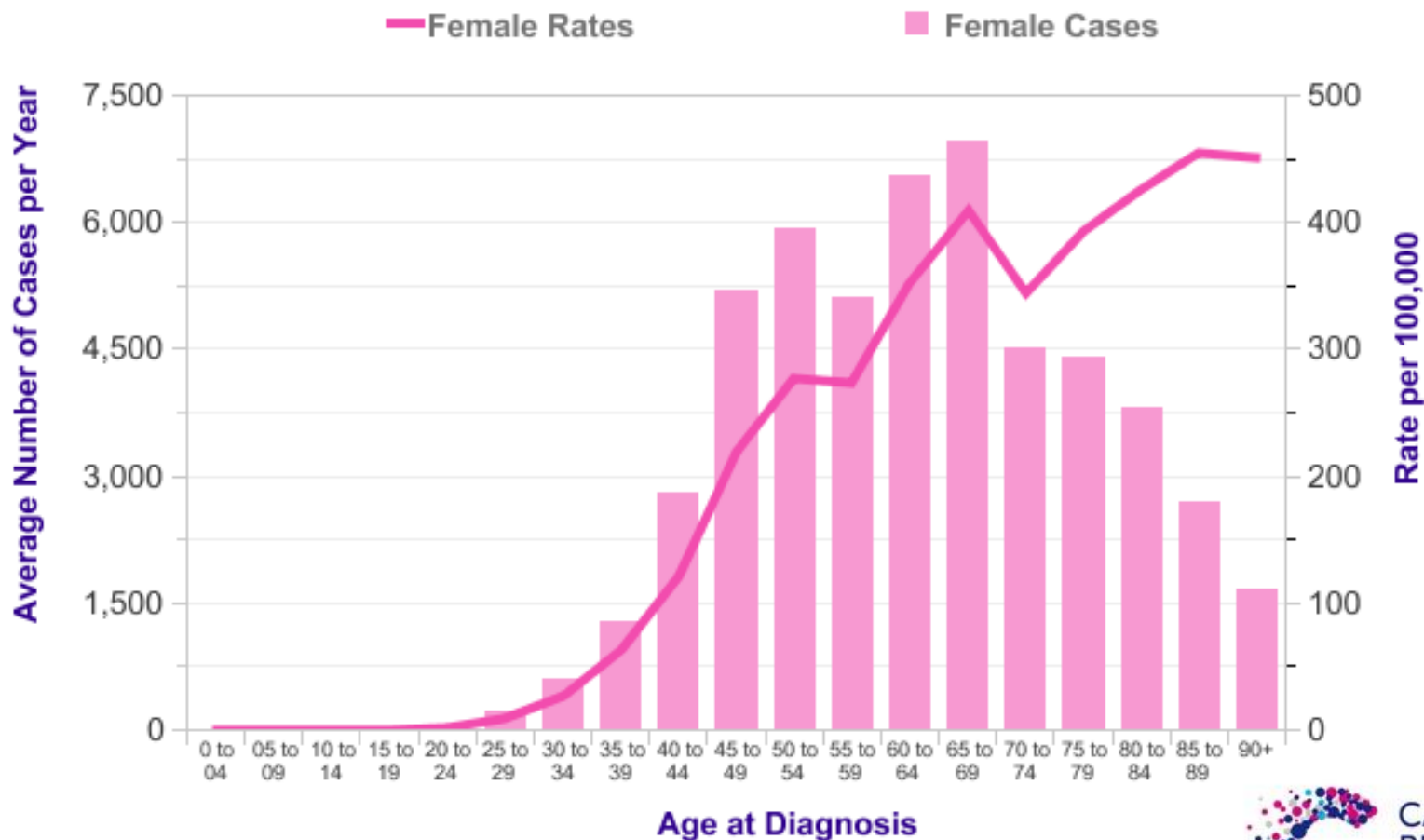
Analyzovaná data: N(inc)=192157, N(mor)=72182

<http://www.svod.cz>

Incidence karcinomu prsu dle věku

Breast Cancer (C50): 2011-2013

Average Number of New Cases Per Year and Age-Specific Incidence Rates per 100,000 Population, Females, UK



Source: cruk.org/cancerstats
You are welcome to reuse this Cancer Research UK statistics content for your own work.
Credit us as authors by referencing Cancer Research UK as the primary source.
Suggested style: Cancer Research UK, full URL of the page, Accessed [month] [year].



Klinické příznaky

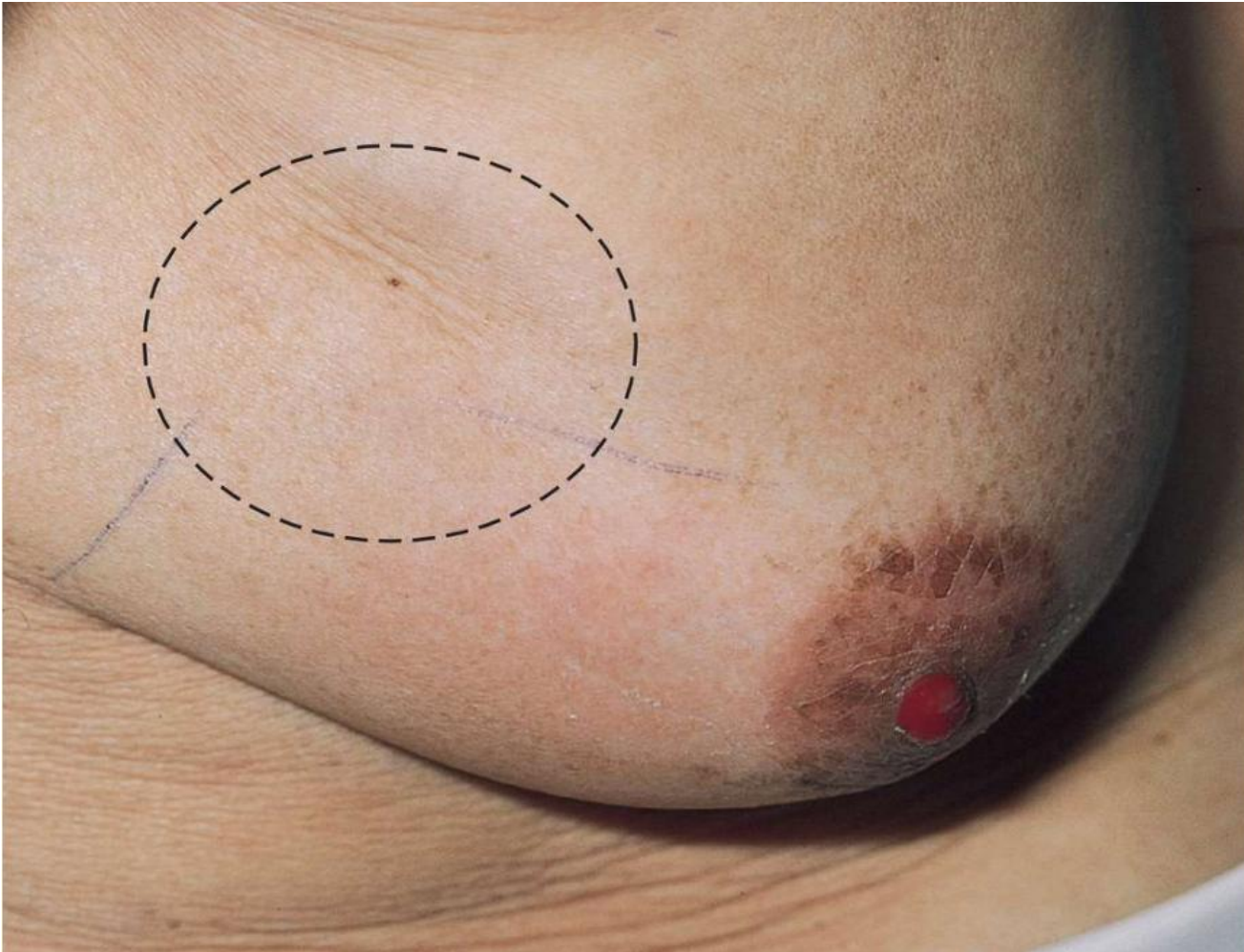
aneb

s čím pacientka přichází??

Klinické příznaky

- Rezistence v prsu
 - nejčastěji v horním laterálním kvadrantu
- Otok kůže
- Erytém kůže
- Retrakce kůže, ulcerace
- Inverze bradavky
- Většinou nebolestivé afekce
- Celkové příznaky – únava, hubnutí, dušnost

Ložisko



Rozsáhlá rezistence



Retrakce kůže



Otok kůže a erytém



Inverze bradavky





Rizikové faktory

aneb

co můžu dělat abych nádor nedostala?

Rizikové faktory

- **Pozitivní rodinná anamnéza:** nádor prsu u příbuzného prvního stupně
 - jeden příbuzný RR 1,5 - 2,0
 - dva příbuzní RR 5,0
- **Časný nástup menarche:** dříve než ve 12 letech
- **Pozdní menopauza:** po 55 letech
- **Nuliparita**
- **Kombinovaná hormonální substituce**
- **Kouření, nedostatek pohybu, alkohol (práce ve směnách?)**
- **Benigní afekce v prsu:** Atypická duktální hyperplasie
- **Genetické faktory** zodpovědné za 5-10% nádorů prsu

Genetické rizikové faktory

- BRCA1 a BRCA2 geny – zodpovědné za DNA reparaci - homologní rekombinace
- Riziko nádoru prsu u **BRCA1** mutace je 80%, ovariálního karcinomu 60%, u **BRCA2** mutace 70%, resp. 25%
- Jedinou prevencí je bilaterální mastektomie + salpingo-oophorektomie

Likelihood of a 25-year-old woman surviving to age 70
(without screening or medical interventions to prevent cancer)

Group	Percentage surviving to age 70
<i>BRCA1</i> mutation	53
<i>BRCA2</i> mutation	71
Typical woman	84

Diagnostika

aneb

Jak na to přijdeme??

?



?

Iniciální diagnostika

- 62-letá žena
- nová rezistence v levém prsu (horní zevní kvadrant)
- celkově v dobrém stavu

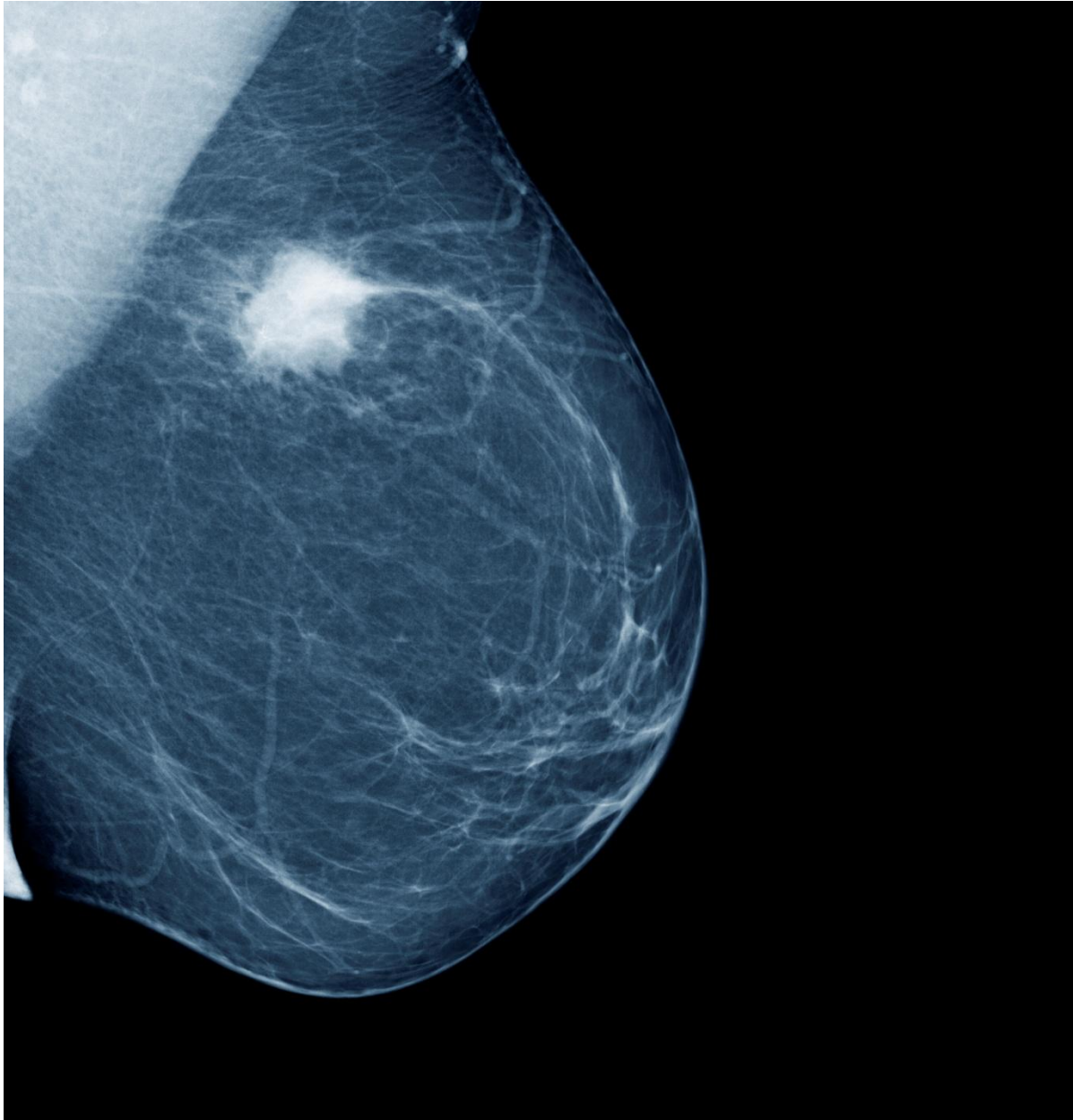
- Jaké vyšetření doporučíme??
- TNM staging

Mamografie

- Screeningová a diagnostická metoda pro nádory prsu
- Velice senzitivní a specifická pro nádory prsu
- Levná, bezpečná

- Hodnocení velikosti nádoru (v mm)
 - T stage
- Diagnostika spádových lymfatických uzlin
 - N stage

- Vždy doplňujeme ultrazvuk prsu, někdy i MRI



Staging karcinomu prsu

T klasifikace	Velikost tumoru, charakteristika
T0	Bez evidence primárního tumoru
T1	Tumor ≤ 20 mm v největším rozměru.
T1a	Tumor > 1 mm ale ≤ 5 mm v největším rozměru.
T1b	Tumor > 5 mm ale ≤ 10 mm v největším rozměru.
T1c	Tumor > 10 mm ale ≤ 20 mm v největším rozměru.
T2	Tumor > 20 mm ale ≤ 50 mm v největším rozměru.
T3	Tumor > 50 mm v největším rozměru.
T4	Tumor jakékoliv velikosti s přímým postižením na hrudní stěnu a/nebo na kůži (ulcerace nebo kožní uzly)
T4a	Prorůstání na hrudní stěnu, ne jenom infiltrace musculus pectoralis.
T4b	Ulcerace a/nebo otok (včetně peau d'orange) kůže, mimo kritérií pro inflamatorní karcinom
T4c	Obě T4a and T4b.
T4d	Inflamatorní karcinom.

Zjištění vzdálených metastáz

- TNM
- Vyšetření:
 - Hrudník: RTG plic, CT
 - Břicho a pánev: ultrazvuk, CT
 - Celotělové vyšetření – PET nebo PET/CT, wb CT
 - Kosti – scintigrafie
 - Mozek – MRI nebo CT

Staging karcinomu prsu

Stádium	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	Any N	M0
IIIC	Jakékoliv T	N3	M0
IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

Stádium	5-leté přežití
I	95%
IIA	85%
IIB	80%
IIIA	67%
IIIB	41%
IIIC	49%
IV	15%

Kazuistika

- 62-letá žena
- Karcinom prsu vlevo - 22mm - T2
- 2 patologické lymfatické uzliny v levé axile – N1
- bez vzdálených metastáz – M0

- TNM: T2 N1 M0
- Stádium IIB

- Co dál ?

Histologie

aneb

s čím máme co do činění??

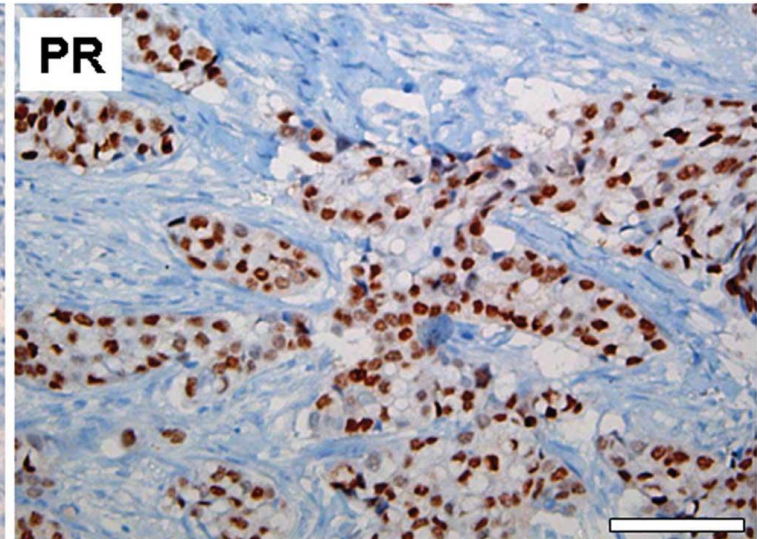
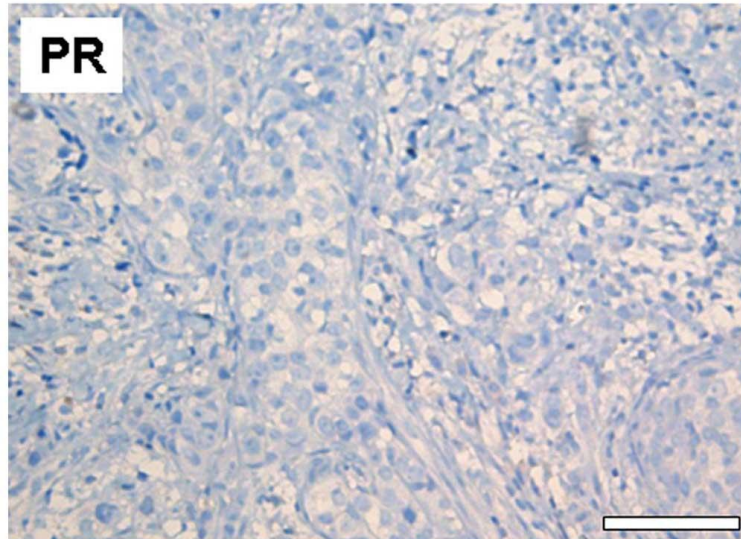
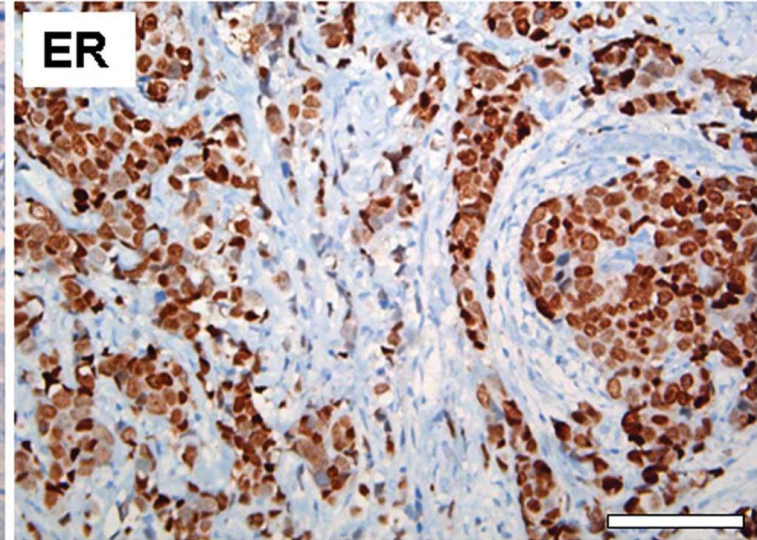
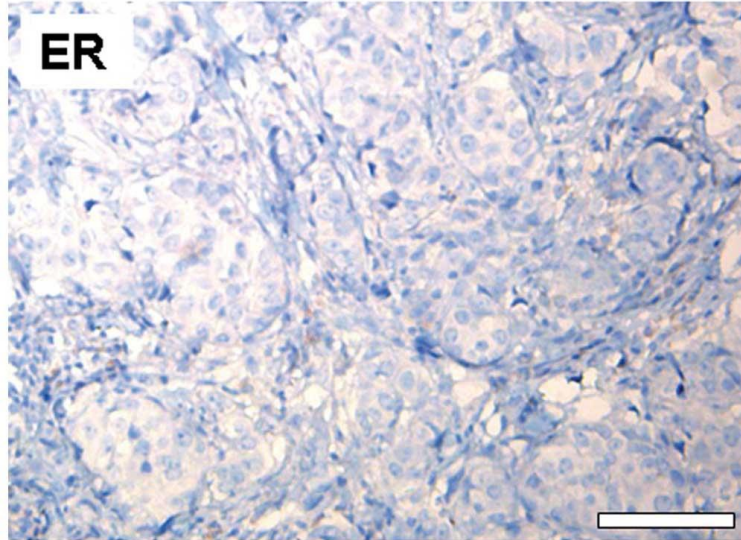
Histologie

- **Morfologie:**
 - duktální (85%), lobulární, medulární, smíšený
- **Stupeň diferenciacce**
 - grade 1 (dobrá prognóza)- grade 3 (špatná)
- **Molekulární diagnostika:**
 - **Expresce receptorů:**
 - Estrogenový receptor - ER
 - Progesteronový receptor - PR
 - HER2 receptor
 - **Ki-67** = marker proliferace

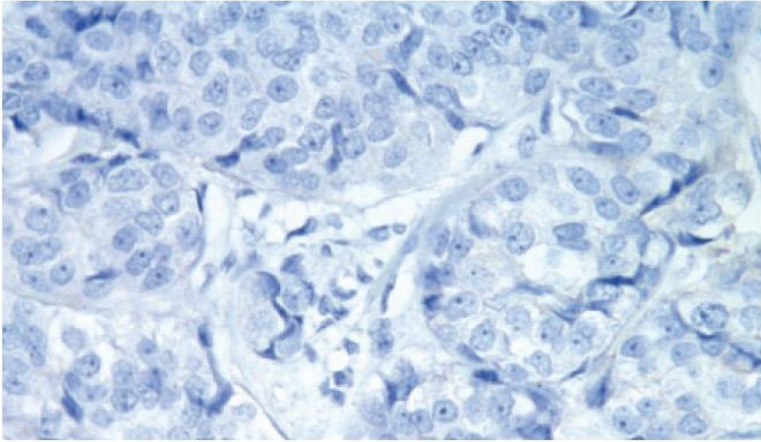
Expresse ER a PR

Negative

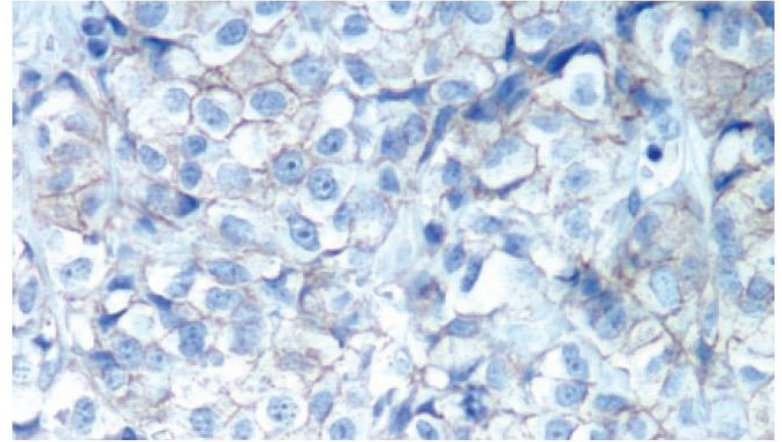
Positive



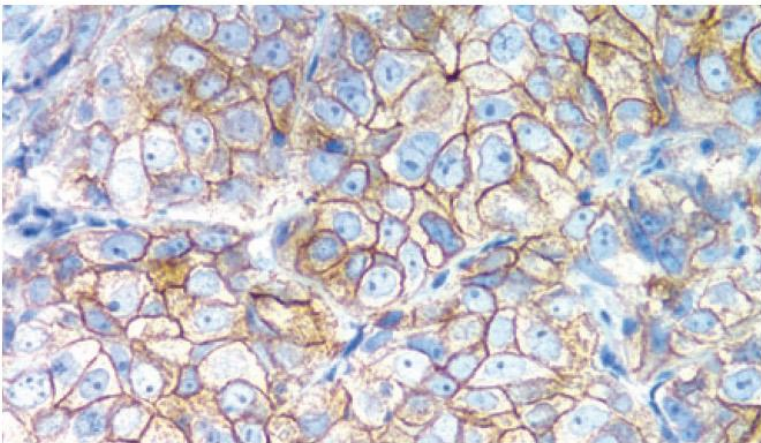
HER2 exprese



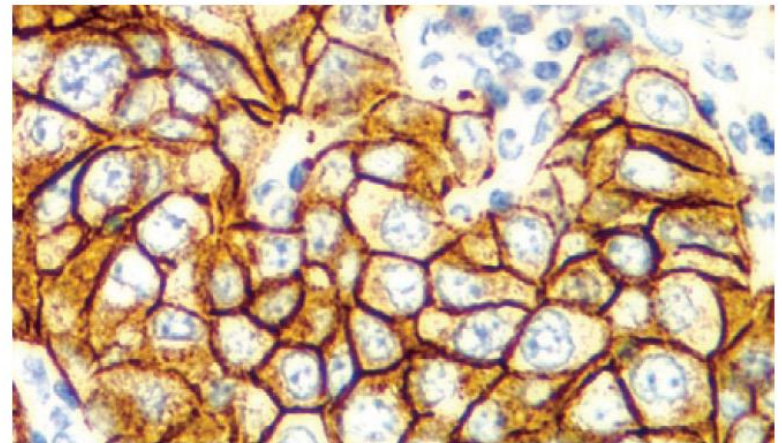
Score: **0** (40x)



Score: **1+** (40x)



Score: **2+** (40x)



Score: **3+** (40x)

Subtypy karcinomu prsu

Luminal A

ER+, PR+, HER2-, Ki67 nízké

Luminal B

ER+, HER2+ nebo -, a další rizikový faktor:
PR negativní, Ki67 vysoké

Triple negative

ER-, PR-, HER2 negat

HER2 overexpresse (amplifikovaný)

Subtypy karcinomu prsu

- medián přežití u metastatického karcinomu prsu dle subtypu:

	<u>OS (měsíce)</u>	<u>obvyklá diseminace</u>
– luminal A	26,4	kosti, játra
– luminal B	19,2	kosti, játra, plíce
– luminal/HER2+	15,6	kosti, játra, CNS
– HER2+	8,4	kosti, plíce, játra, CNS
– Triple-negativní	6,0	plíce, CNS

($p < 0,001$)

Terapie

aneb

**jak vyléčíme pacienta?
A když to není možné, jak mu
prodloužíme život ?**

Principy onkologické terapie

- **U lokalizovaného nádoru – můžeme pacienta vyléčit**
 - **Resekce primárního nádoru** – jediná kurativní léčba
 - Někdy **neoadjuvantní** terapie – léčba před operací – chemoterapie nebo hormonoterapie
 - Cílem je zmenšení nádoru a možnost menšího chirurgického výkonu
 - **Adjuvantní** léčba – léčba po operaci
 - Snižuje riziko relapsu onemocnění
 - Toxicita (dočasná) není zásadní problém
- **U metastatického onemocnění – dokážeme prodloužit život**
 - **Systémová** terapie – chemoterapie, hormonální terapie, cílená léčba
 - Pozor na toxicitu !!
 - Důraz na kvalitu života

Operace

aneb

pryč s tím pokud to lze !!!

Mastektomie

Totální mastektomie – odstranění celého prsu



Mastektomie

Totální mastektomie – odstranění celého prsu



Mastektomie

Parciální mastektomie

- prs-zachovávající operace odstraňující nádor a menší množství okolní tkáně
- cílem je resekce co nejmenšího množství tkáně aby si prs zachoval svůj původní tvar

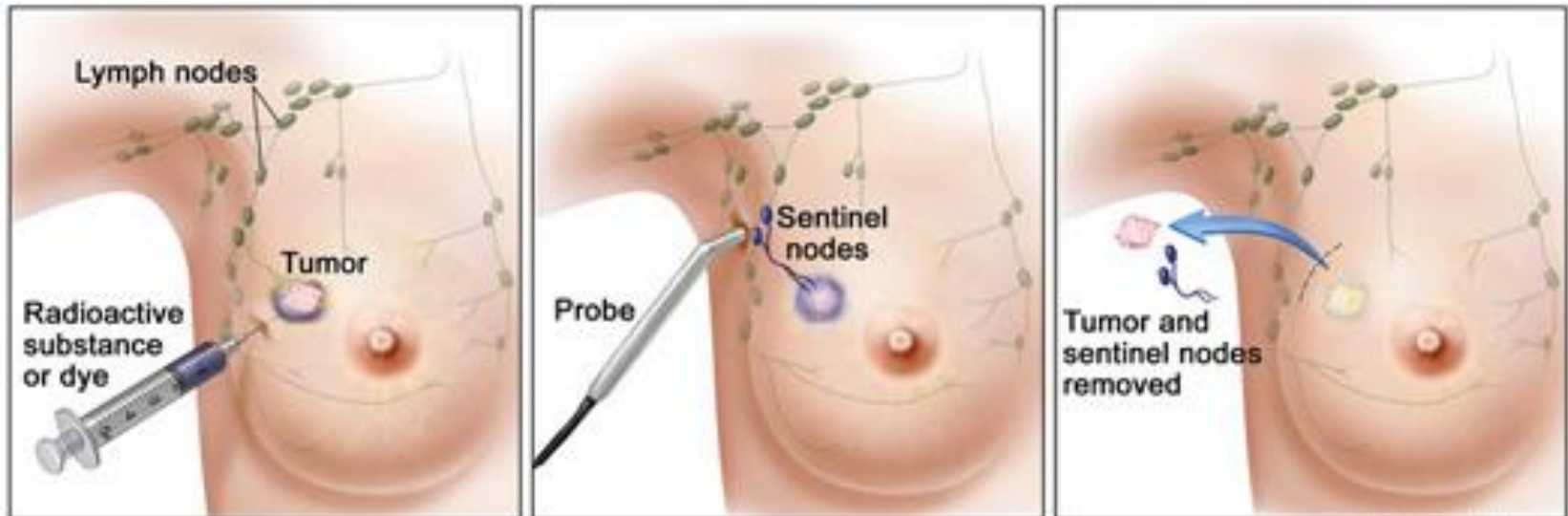


Operační výkon v podpaží

- **Axilární disekce - ALND**

- řez v podpaží a odstranění 10–40 uzlin úrovně I a II
- provádí se u všech pacientů s pozitivními uzlinami
- riziko lymfedému

- **Sentinelová biopsie – SNB**



Adjuvantní léčba

zabránit návratu nemoci!!



Adjuvantní léčba

- léčba **po** operaci
- snižuje riziko relapsu onemocnění (návratu onemocnění)
- multimodální léčba:
 - Chemoterapie – 4-5 měsíců
 - Cílena léčba (u HER2 pozit.) – 1 rok
 - Radioterapie – 5 týdnů
 - Hormonální terapie (u ER/PR pozit.) – 5 – 10 let

Chemoterapie u karcinomu prsu

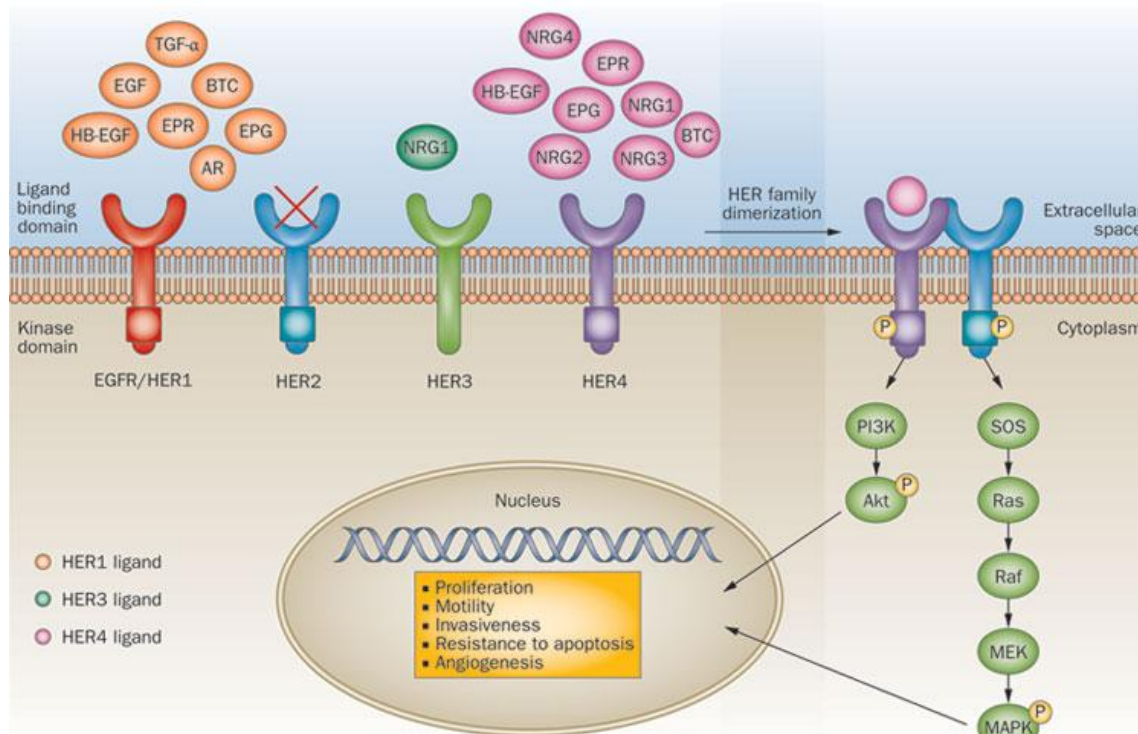
- U vybraných pacientů s rizikovými nádory:
 - velký primární nádor
 - pozitivní lymfatické uzliny
 - biologicky agresivní onemocnění
(triple-negative, HER2 pozitivní)

Chemoterapie u karcinomu prsu

- Nejčastěji používaná cytostatika:
 - **Antracykliny - Doxorubicin, Epirubicin**
 - **Taxány - Paklitaxel, Docetaxel**
 - Cyklofosfamid, Fluorouracil – pouze v kombinaci
- Kombinace v adjuvantní léčbě:
 - AC – doxorubicin + cyklofosfamid
 - AC a následně paklitaxel
 - FAC – flurouracil + doxorubicin + cyklofosfamid
 - FEC – flurouracil + epirubicin + cyklofosfamid
 - TAC – docetaxel + doxorubicin + cyklofosfamid
 - CMF – cyklofosfamid + metotrexát + flurouracil
- U metastatického onemocnění:
 - většinou monoterapie – paklitaxel, epirubicin, vinorelbin, capecitabin

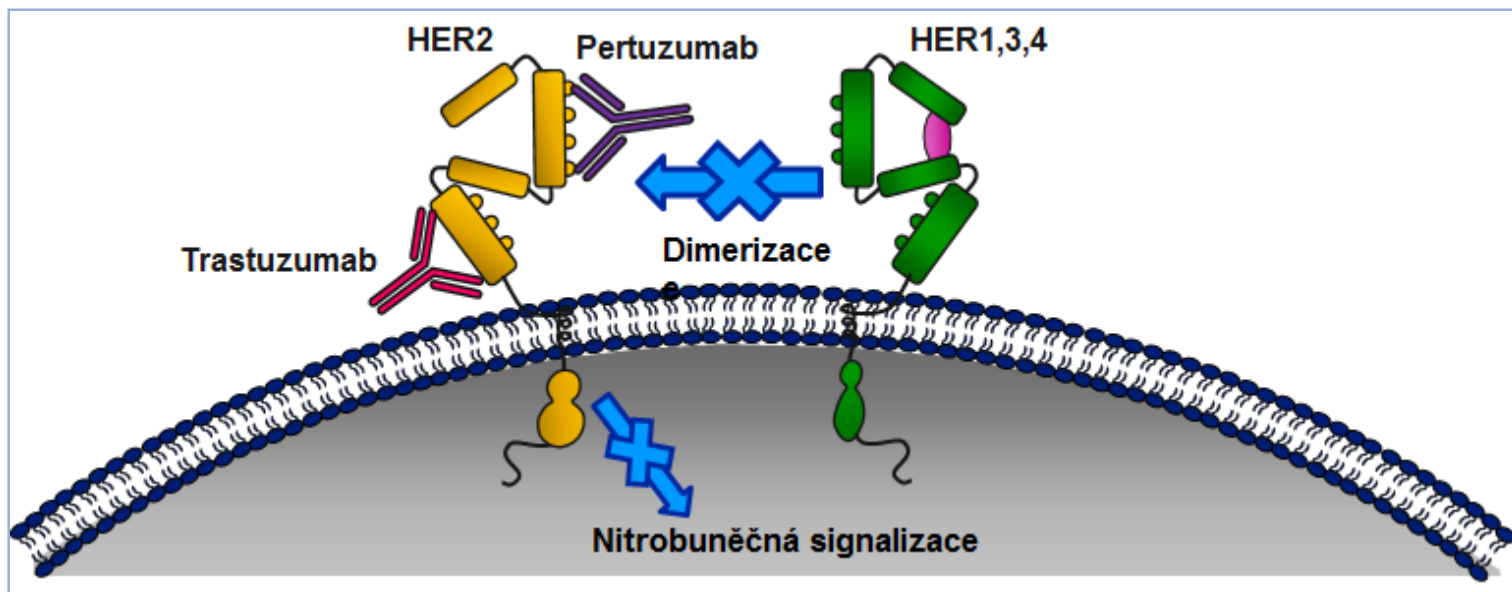
Cílená terapie

- používaná u **HER2** pozitivních nádorů prsu, **přibližně 15% pacientek**
- HER2 – transmembránový receptor z receptorů HER rodiny
- aktivace vede k delšímu přežívání buňky, metastazování, rezistenci na terapii



HER2 pozitivní nádor prsu

- anti-HER2 terapie = **monoklonální protilátky** proti HER2 receptoru
- první používaná terapie - **trastuzumab** (Herceptin)
- novější generace – **pertuzumab, T-DM1**
- přidání anti-HER2 léčby k chemoterapii zlepšuje efekt léčby



Hormonální terapie

- přibližně **70 %** nádorů prsu **exprimuje hormonální receptory** (estrogenový nebo progesteronový receptor) = hormonálně senzitivní nádor
- často **středně nebo málo agresivní nádory** (Luminal A a B)

Hormonální léčba:

- **Tamoxifen** (Selective Estrogen Receptor Modulator - SERM)
- **Inhibitory aromatáz (AI)**
 - Nesteroidní (anastrozol, letrozol)
 - Steroidní (exemestan)
- **Přímý ER inhibitor** (fulvestrant)

Hormonální terapie

- v adjuvanci se užívá **5-10 let**
- velice efektivní u **Luminal A** subtypu nádoru prsu
- část pacientů může být ušetřena od chemoterapie a užívat pouze hormonoterapii
- **léčba s minimální toxicitou** (návaly horka, bolesti kostí a kloubů, navození menopauzy, *endometrialní karcinom u tamoxifenu*)

Radioterapie

- **Po** operaci a chemoterapii
- **Provádí se vždy po parciální mastektomii**, někdy i po totální mastektomii (rozsáhlý tumor, pozitivní uzliny)
- trvání 5 týdnů, dávka 50 Gy
- redukuje riziko lokálního relapsu ale prodlužuje i celkové přežití
- nežádoucí účinky: poradiační dermatitída, deskvamace kůže

Radioterapie



Terapie diseminovaného nevyléčitelného onemocnění

**Cíle: prodloužení života
+ zlepšení kvality života**

Terapie metastatického onemocnění

- U ER/PR pozitivního nádoru prsu (Luminal A/B subtypy) je **hormonoterapie** velice účinná
 - Tamoxifen → Inhibitory aromatáz → Fulvestrant
- pokud hormonální terapie již nefunguje nebo se jedná o ER/PR negativní onemocnění – **chemoterapie**
- u HER2 pozitivního nádoru kombinace s **cílenou terapií** (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1)

Chemoterapie

- většinou se podává v monoterapii
- pokud jeden typ chemoterapie přestane fungovat, změním režim (přejdeme na další linii léčby)
 - Antracykliny:
 - Doxorubicin
 - Epirubicin
 - liposomal doxorubicin
 - Taxány
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - Nab-paclitaxel
 - Vinca alkaloidy
 - Vinorelbin
 - Antimetabolity
 - Kapecitabin
 - Gemcitabine
 - Fluorouracil
 - Platinové deriváty
 - Karboplatina
 - Cisplatina
 - Další cytostatika
 - Cyklofosfamide
 - Metotrexát
 - Eribuline

Specifická léčba

- U kostních metastáz – bone-modifying agents (BMA)
– bisfosfonáty, denosumab
- U bolestivých kostních metastáz – radioterapie
- Při postižení CNS – radioterapie
- Při pleurálním výpotku – drenáž výpotku
- Psychologická, psychosociální a spirituální pomoc

Závěr

- Nádor prsu je častá diagnóza
- Heterogenní onemocnění – různé biologické podtypy
- Terapie je komplexní – multimodální – operace, chemoterapie, hormonální terapie, cílená terapie, radioterapie ...
- + podpůrná léčba !!!

Děkuji za
pozornost

