

Základy klinické onkologie

09 – Karcinom prsu

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



Epidemiologie

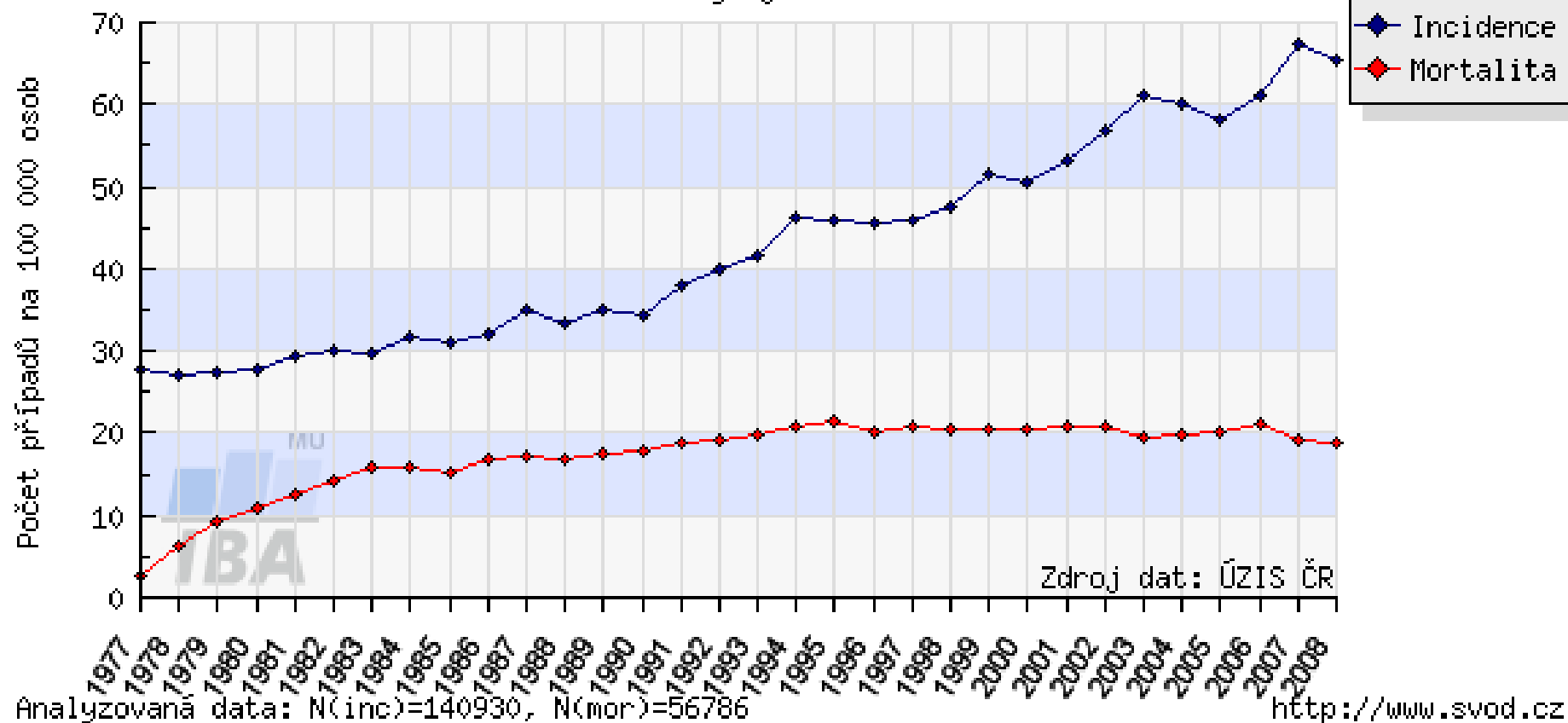
- Nejčastější onemocnění zhoubným nádorem u žen
- 1999 diagnostikováno na světě 796 000 nových případů
- Incidence roste o 1-2% za rok

Epidemiologie

- Spolu s nádory kůže patří k nejčastějším zhoubným novotvarům u žen
- Epidemiologie: Incidence 66 / 100tis. žen r. 2008
- Mortalita 18 / 100tis. žen r. 2008
- **absolutní incidence / absolutní mortalita v ČR 6500 / 1680 případů (r. 2007)**
- Incidence stoupající tendence, mortalita v posledních letech klesá
- Největší výskyt u žen starších 45 let

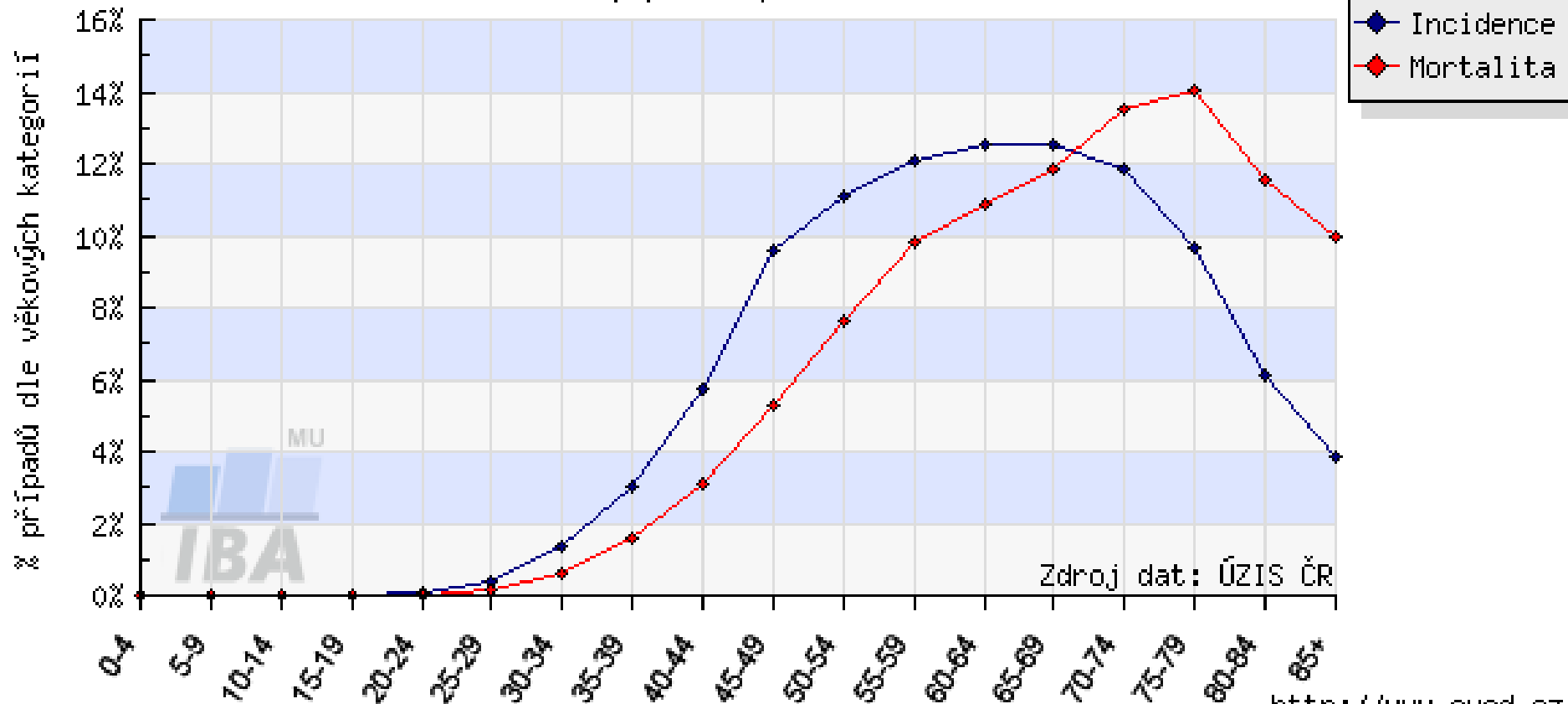
C50,D05 - Nádory prsu

Vývoj v čase



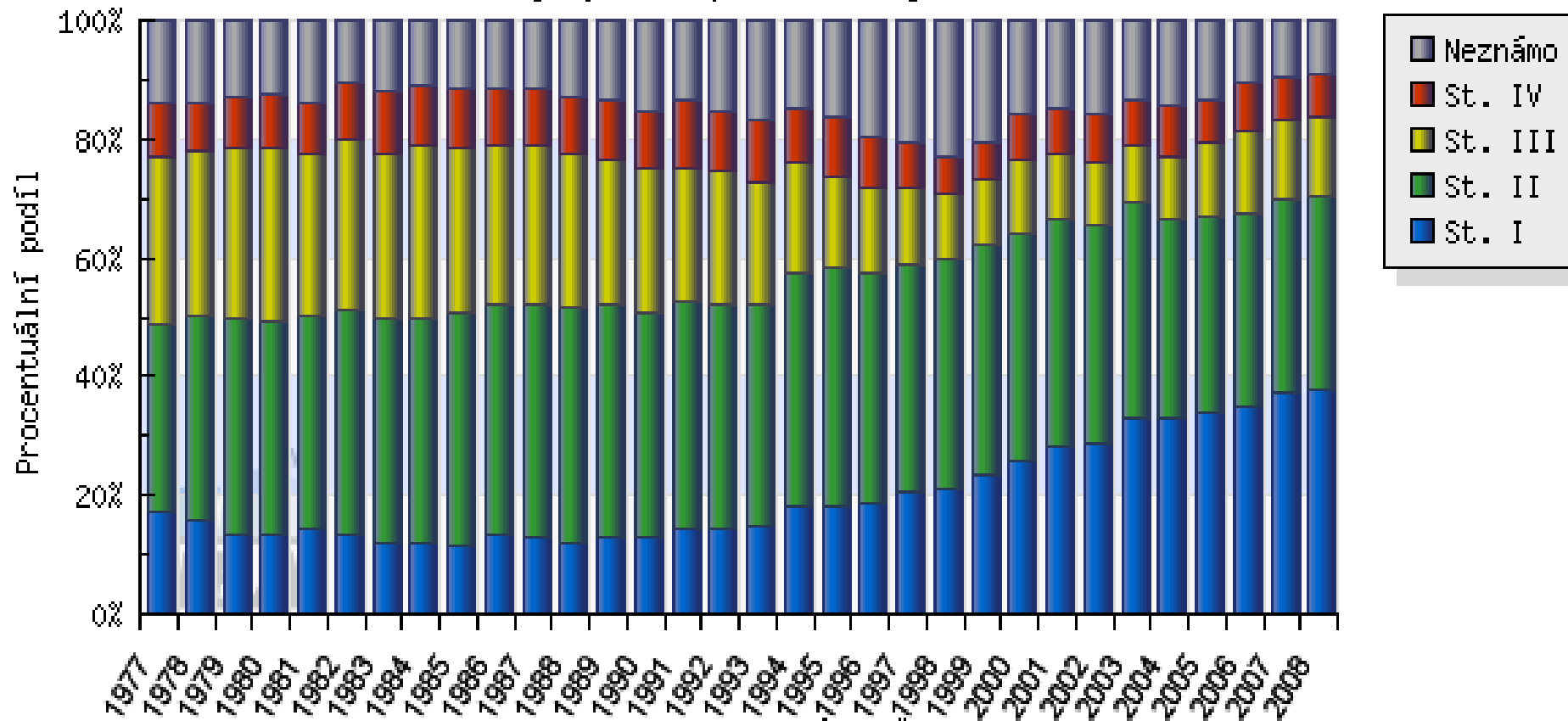
C50,D05 - Nádory prsu

věková struktura populace pacientů za období 1977 - 2008



C50,D05 - Nádory prsu

vývoj zastoupení klinických stadií



Analyzovaná data: N=140930

Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

**heterogenní skupina nádorů s odlišnou biologií,
prognózou a léčebnými možnostmi**

nejdůležitější prognostické / prediktivní faktory

- ◆ **stage (axilární uzliny, vzdálené metastázy)**
- ◆ **resekční linie při konzervativním výkonu**
- ◆ **velikost / grade tumoru**
- ◆ **histologický typ**
- ◆ **biologické parametry - ER/PR, Her2/neu, EGFR ?**

Rizikové faktory

- Silné - expozice ionizujícímu záření (m.Hodgkin)
- Věk prvního těhotenství (riziko stoupá s věkem prvního těhotenství)
- Rodinná anamnéza (u prvostupňových příbuzných)
- Časný nástup menarché (před 12. rokem)
- Pozdní nástup menopauzy (po 50. roce)
- Slabé –
- Hormonální substituční léčba (estrogen+progesteron)
- Alkohol, zvýšený příjem tuků ve výživě

Klinika

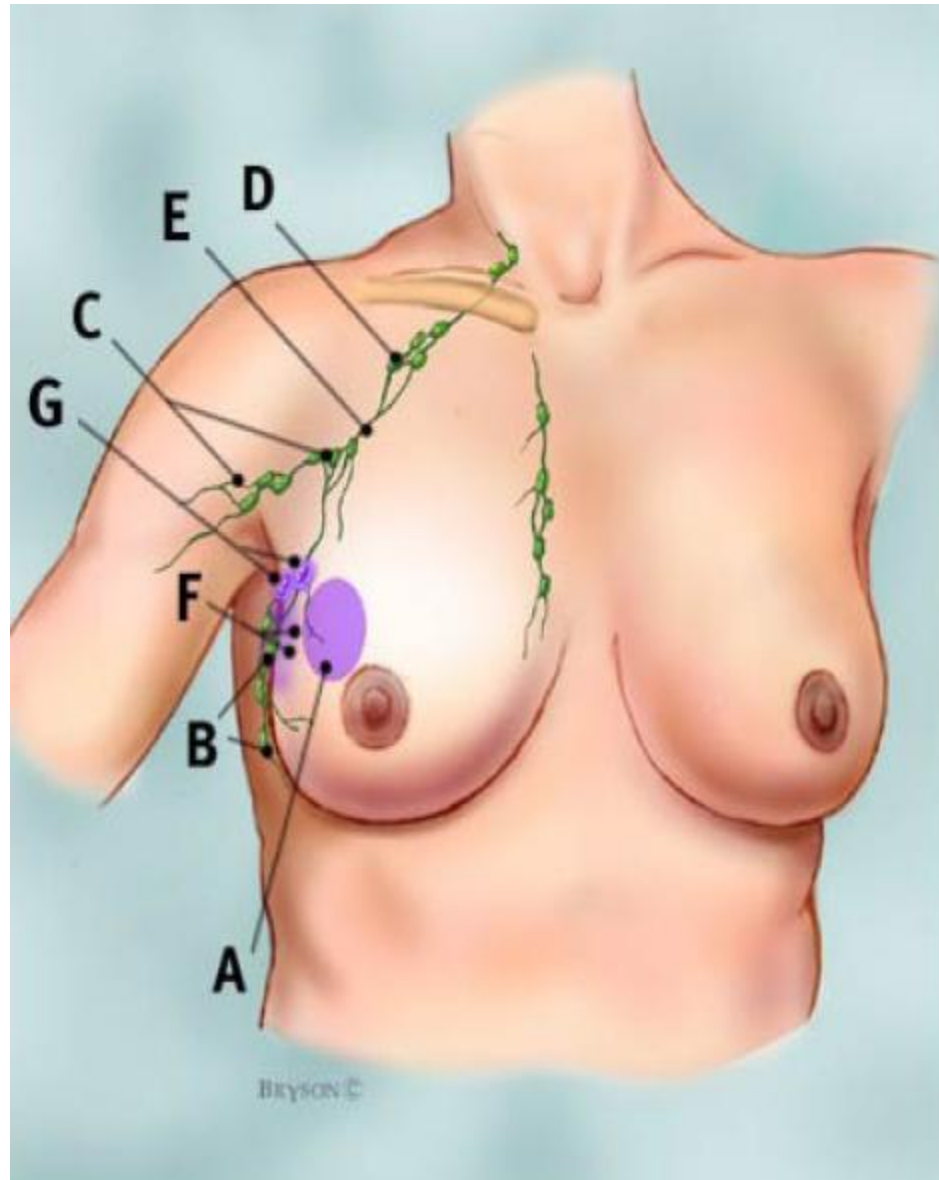
- Hmatná bulka
- Příznaky velmi nenápadné
- Systémové příznaky u disseminace
- Paraneoplastické projevy

Diagnostika

- Klinické vyšetření – palpačně hmatné ztužení v oblasti prsu, změna tvaru prsu, vtažení, peau d'orange, ulcerace, patologický výtok z bradavky, ekzematozní změny dvorce (m. Paget), hmatné lymfatické uzliny v podpaží a nadklíčku
- Mammografie, UZ prsu a svodné lymfatické oblasti
- Obligátní vyšetření- rtg plic, UZ jater, scintigrafie skeletu
- MRI prsu, CT, PET, PET/CT

Diagnostika

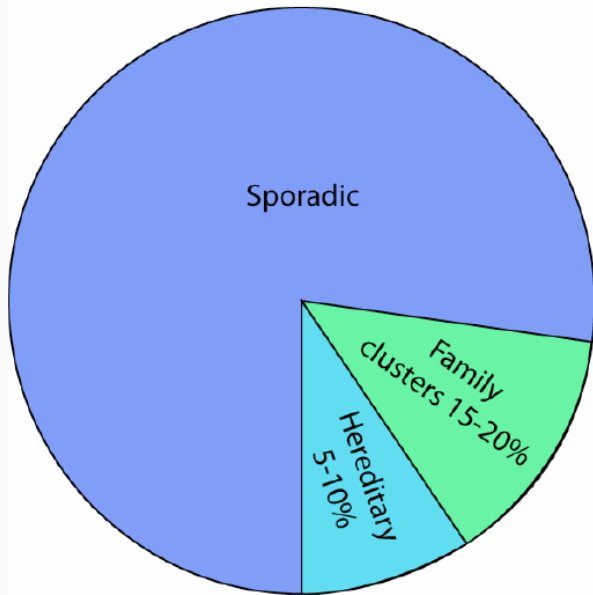
- Předoperační tru-cut biopsie, core-cut biopsy
- Stereotaktická vakuem asistovaná mammotomie-cílená biopsie podezřelého ložiska mikrokalcifikací, není –li možná běžná biopsie jehlou, umožňuje také trvalou lokalizaci ložiska pomocí vložení kontrastního klipu – lokalizace při chirurgickém výkonu, RT
- Peroperačně vyhledání **sentinelové uzliny** pomocí barviva aplikovaného do oblasti tumoru, resp. scintigraficky



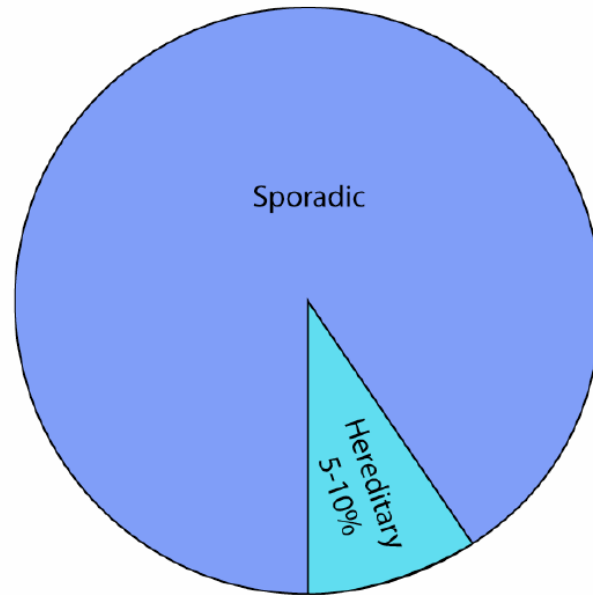
Mammografický screening

- Ženy nad 45 let
- Dvouletý interval
- Hrazeno pojišťovnou
- V 95% odhalí mammografie nádor, v 10-15% musí být doplněn UZ
- Ženy nad 40 let – možnost MG jako samoplátci, UZ věkově neomezen
- Probíhá v ČR pouze v akreditovaných centrech – v Brně 4 centra

Breast Cancer



Ovarian Cancer

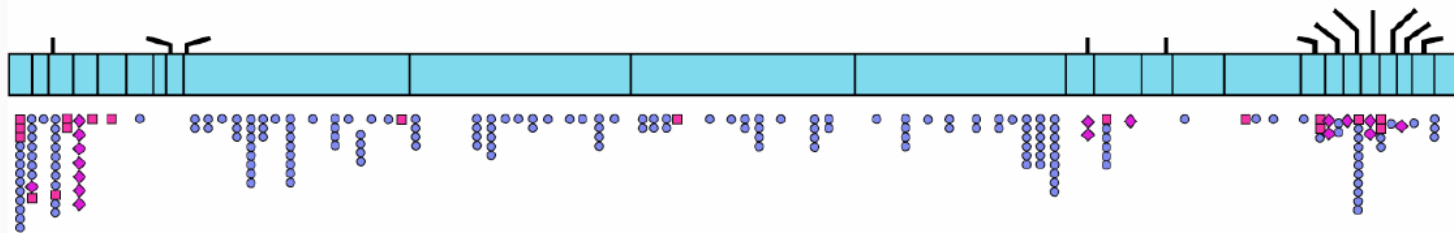


Gene	Contribution to Hereditary Breast Cancer
BRCA1	20–40%
BRCA2	10–30%
TP53	<1%
PTEN	<1%
Undiscovered genes	30–70%

BRCA1

- Tumor suppressor gene on chromosome 17
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~500 different mutations reported

Breast Cancer Information Core



- Nonsense
- Missense
- ◆ Splice-site

Mutace BRCA1, BRCA2

- Zárodečná mutace v jedné poškozené alele BRCA1 nebo BRCA2 genu je dostatečná k vyvolání nádorové predispozice.
- Náhodná somatická inaktivace standardní alely BRCA1 nebo BRCA2 genu pak způsobuje narušení reparačních procesů v postižené buňce, dochází ke kumulaci následných mutačních změn a může vyústit až v maligní zvrhnutí buňky

Riziko nosičů mutace genu BRCA1 – 10x vyšší riziko ca prsu, 30x vyšší riziko vzniku ca ovaria než v běžné populaci, nádory v mladším věku, 4x vyšší riziko ca tlustého střeva, 3x vyšší riziko ca prostaty u mužů

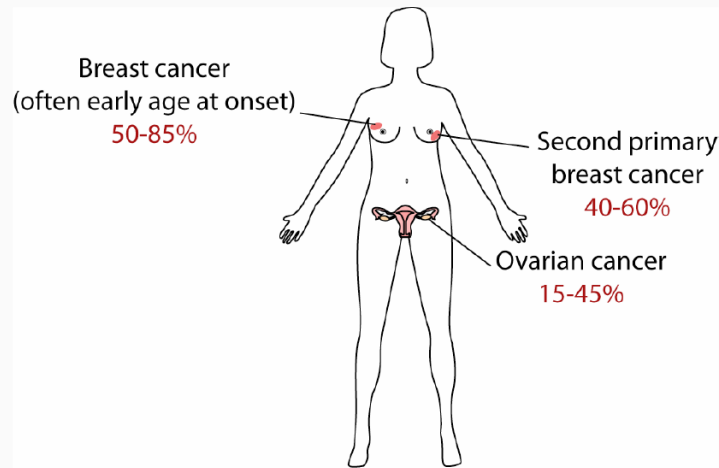
Riziko druhostranného nádoru prsu až 60%

Riziko nosičů mutace BRCA2 - 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví, 5x riziko nádorů žlučníku a žlučových cest, 3,5x slinivky, 2,5x žaludku, 2,5x melanomu a 4,5x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů. Vyšší je i riziko vzniku nádoru prsu u muže.

- Features that indicate increased likelihood of having BRCA mutations
 - Multiple cases of early onset breast cancer
 - Ovarian cancer (with family history of breast or ovarian cancer)
 - Breast and ovarian cancer in the same woman
 - Bilateral breast cancer
 - Ashkenazi Jewish heritage
 - Male breast cancer

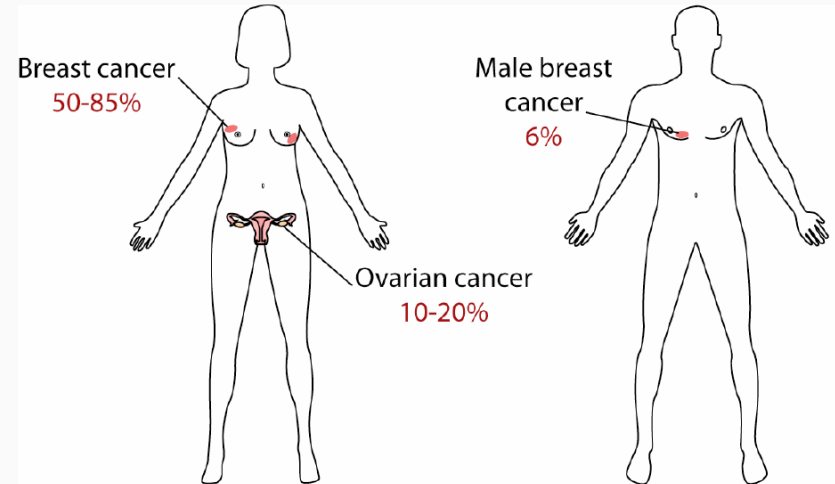
BRCA1

- Possible increased risk of other cancers (e.g., prostate, colon)



BRCA2

- Increased risk of prostate, laryngeal, and pancreatic cancers (magnitude unknown)



Genetické testování

- Ca prsu ve věku do 35 let
- Ca prsu u muže jakéhokoliv věku
- Duplicita- ca vaječníku a prsu
- Bilaterální ca prsu ve věku do 50 let
- Medulární ca do 50 let
- Prognosticky nepříznivý typ s nepřítomností hormonálních receptorů (triple neg.- PR-, ER-, c-erbB2 neg.)
- Přítomnost tumoru u příbuzenstva – dva přímí příbuzní

Zdravé nosičky mutace:

- *Samovyšetření prsů každý měsíc, po skončení menstruace*
- *• U mužů je také vhodné si prsa pravidelně kontrolovat, především u nosičů BRCA2*
- *mutace*
- *• Celkovou prohlídku lékařem, onkologem, po půl roce včetně prohlídky prsů*
- *pohmatem a kožní prohlídky*
- *• Ultrazvuk prsů od 21 let po půl roce, magnetická resonance prsů po roce*
- *• Mamografi e prsů od 30 let každoročně (kvalitu obrazu a možnost použití posoudí*
- *lékař, radiodiagnostik, někdy je možné použití mamografi e až v pozdějším věku)*
- *• V jakémkoliv věku je možné ke snížení rizika onemocnění provést preventivní*
- *odstranění prsních žláz (mastektomii) a rekonstrukci prsů na plastické chirurgii*
- *• Gynekologické vyšetření včetně transvaginalního ultrazvuku po půl roce*
- *• Od 35 do 40 let je vhodné provedení preventivní gynekologické operace s odstraněním vaječníků a vejcovodů (rozsah doporučí gynekolog)*
- *• Vyšetření nádorových markerů CEA, CA 15.3, CA 125 (u žen od 21 let), u mužů CEA*
- *a PSA (od 40 let)*
- *• Ultrazvuk všech břišních orgánů každoročně*
- *• Hemokult test ke zjištění krve ve stolici od 40 let každoročně*
- *• Kolonoskopie (vyšetření tlustého střeva optickým přístrojem) od 40-45 let po 2-3*
- *letech*
- *• U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie po 3 letech od 45 let*
- *• U mužů od 45 let prohlídka prostaty urologem každoročně*

Pro ženy, které se již s nádorem prsu nebo ovaria léčily a jsou nosičkami mutace:

- *U žen po operaci nádoru prsu:*
- *• Pravidelně celkové kontroly onkologem, včetně kožní kontroly*
- *• Kontroly prsů po půl roce včetně ultrazvuku*
- *• Mamografi e prsů po roce*
- *• Vhodné je použití magnetické resonance v prevenci karcinomu prsu každoročně*
- *• Je možná preventivní mastektomie i druhého prsu a rekonstrukce obou prsů na*
- *plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí onkolog dle celkového stavu)*
- *• Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa*
- *• Gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku po půl roce*
- *• Po 35 roce vhodné provedení preventivní gynekologické operace, odstranění*
- *vaječníků a vejcovodů (rozsah preventivní operace určí gynekolog)*
- *• Hemokult test od 40 let každoročně*
- *• Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech*
- *• U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie (vyšetření žaludku optickým přístrojem) po 3 letech od 45 let*

U žen po operaci nádoru vaječníků:

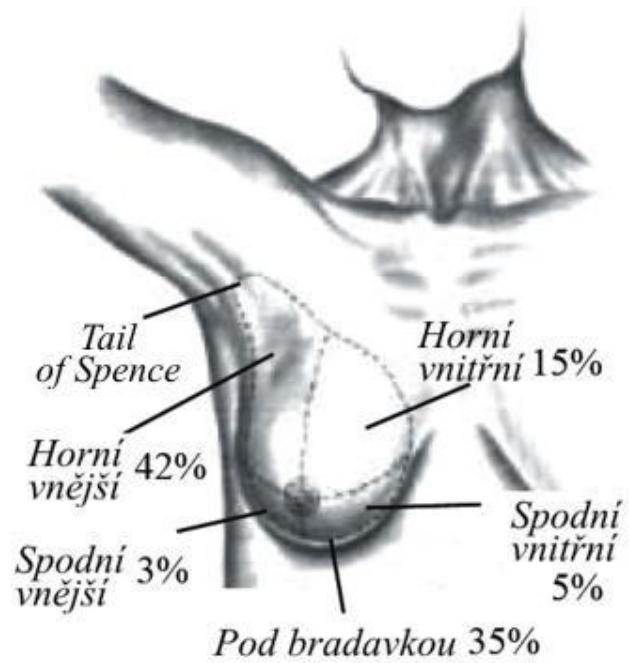
- *• Pravidelně celkové kontroly gynekologem, včetně kožních kontrol*
- *• Kontroly prsů onkologem po půl roce včetně ultrazvuku*
- *• Mamografi e prsů po roce*
- *• Vhodné je použití magnetické resonance v prevenci karcinomu prsu každoročně*
- *• Je možná preventivní mastektomie prsů a rekonstrukce na plastické chirurgii*
- *(zda je tento zákrok vhodný určí gynekolog a onkolog dle celkového stavu)*
- *• Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa*
- *• Hemokult test od 40 let každoročně*
- *• Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech*
- *• U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie po 3 letech od 45 let*

Patologie

- Neinvazivní karcinomy
 - duktální karcinom in situ
 - lobulární karcinom in situ

Invazivní karcinomy

- Infiltrující lobulární – 10%
- Infiltrující **duktální** – nejčastější 75%,
 - tubulární 5% dobrá prognoza
 - medulární 7% - mladší ženy, ER-
 - mucinozní 3% - pomalu roste, velký
 - papilární 2% - multifokální, ER+
 - komedonový – vysoký maligní potenciál



Oblasti ňadra, kde se nejčastěji vytvoří nádor

Biologické chování invazivních karcinomů

Lokální šíření, lymfatické, hematogenní

- Uzliny
- Plíce, játra, kosti, kůže, mozek, ovária

Terapie

- Chirurgická
- Radioterapie
- Chemoterapie
- Hormonoterapie
- Biologická léčba
- Symptomatická léčba

Léčba karcinomu prsu

- v léčbě se uplatňuje multimodální přístup - kombinace lokální (chirurgická léčba, radioterapie) a systemové terapie (chemoterapie, hormonální a biologická léčba)
- léčebný postup je volen s ohledem na rozsah onemocnění, prediktivní a prognostické faktory, celkový stav pacientky a její přidružená onemocnění a také s ohledem na přání pacientky

Chirurgická léčba

- Biopsie, event. pod kontrolou sono, stereotaktická
- Peroperační biopsie
- Parciální ablace
- Modifikovaná radikální ablace
- Metastasektomie (plíce, játra, skelet)
- Spondylochirurgie
- Rekonstrukční chirurgie

Chirurgická léčba

- Parciální mastektomie
- Totální mastektomie – klasická, kůži šetřící (pro pozdější rekonstrukci prsu)
- Současně sentinel node biopsie, nebo disekce axily v rozsahu I. a II. etáže, min. 10 odebraných uzlin
- Rekonstrukce prsu – okamžitá, či odložená dle preference pacientky a nutnosti následné RT, využití autologního tkáňového laloku či aloplastická rekonstrukce pomocí implantátů po předchozí tkáňové expanzi (postupné doplňování tekutiny do expandéru-zvýšení elasticity kůže)



**Modifikovaná radikální
mastektomie**



Prs zachovávající výkon

Adjuvantní terapie

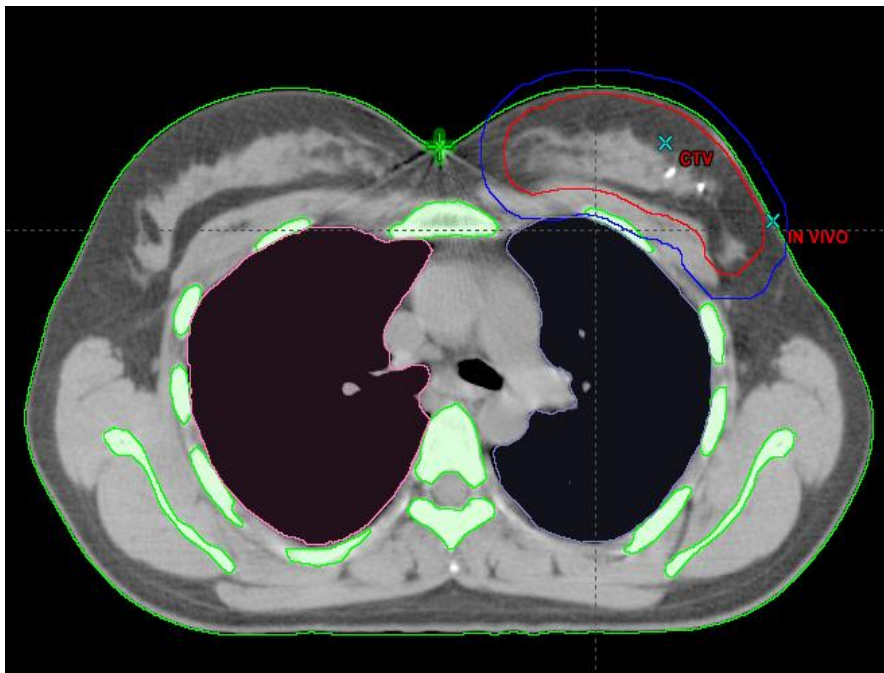
- Radioterapie, chemoterapie dle stadia onemocnění, hormonální a biologická léčba
- Adjuvantní radioterapie: zajišťuje lokální kontrolu, snižuje riziko vzniku lokálních recidiv onemocnění
- Adjuvantní chemoterapie: systémová kontrola, u všech pacientů s postižením lymfatických uzlin, u tumorů vysokého gradingu G3 (agresivně rostoucí tumory)

Radioterapie

- Adjuvantní radioterapie po parciální mastektomii
- Adjuvantní radioterapie po modifikované radikální mastektomii (T větší než 5cm a více než 4 pozitivní uzliny)
- Paliativní radioterapie – neoadjuvantní
- Paliativní radioterapie metastatického postižení
- Paliativní radioterapie lokální recidivy

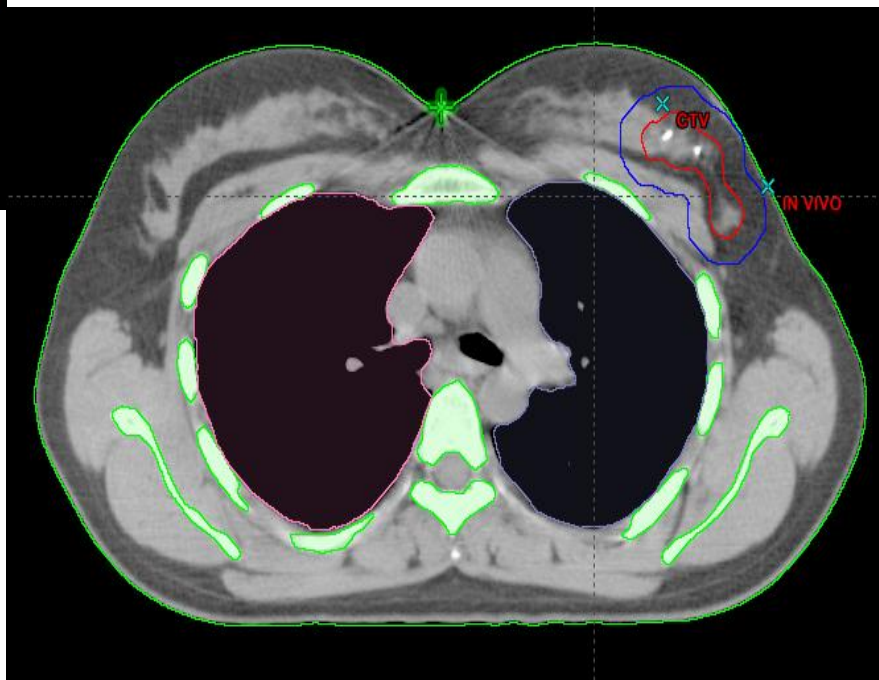
Radioterapie

- cílový objem: celý prs/hrudní stěna ± svodná lymfatická oblast (axila/3. etáž axily, nadklíček, podklíček)
- aplikovaná dávka při zevní radioterapii je obvykle 50 Gy/5x2,0 Gy/týden a v případě po parc. mastektomii je ještě cíleně doozářeno lůžko tumoru v dávce 10-20 Gy (konformní 3D technika RT s využitím plánovacího CT vyšetření)
- Lůžko tumoru označeno při chirurgickém výkonu RTG kontrastními klipy
- ve vybraných případech - kombinace zevního ozáření celého prsu a boost lůžka tumoru jednorázově pomocí BRT v dávce 9-10 Gy (intersticiální RT)
- Kurativní RT v případě inoperability tumoru



Obr. 1

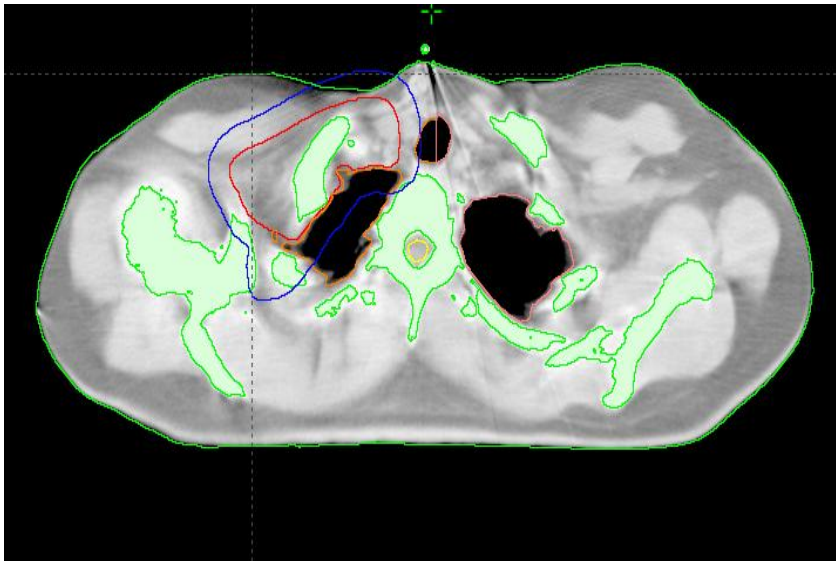
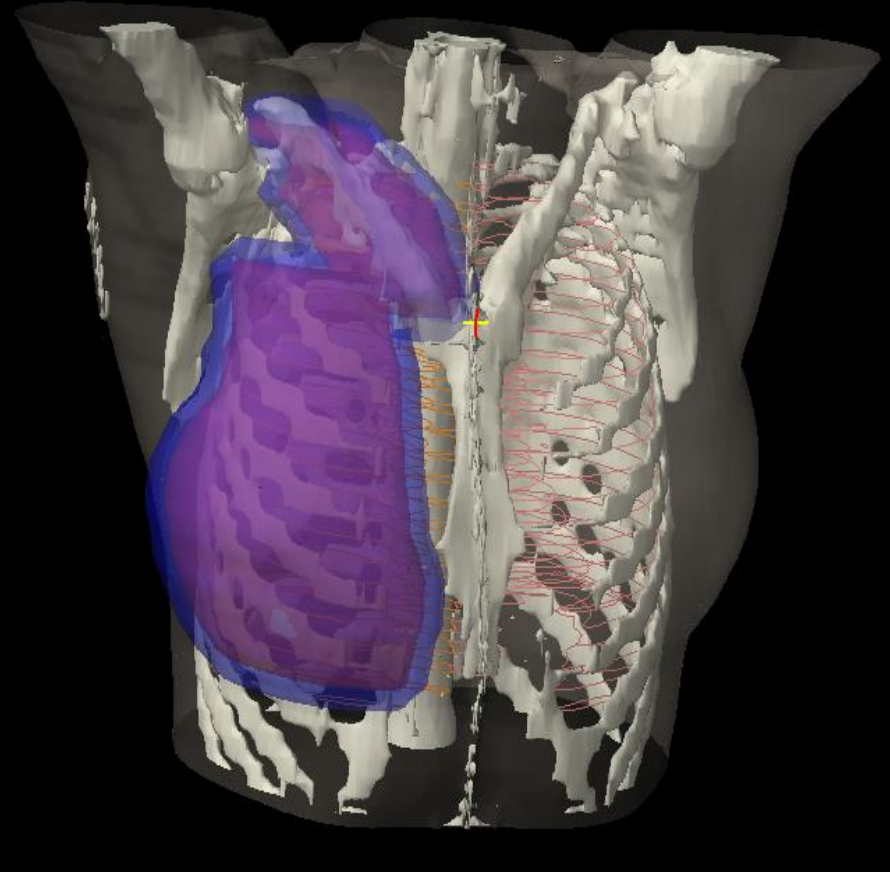
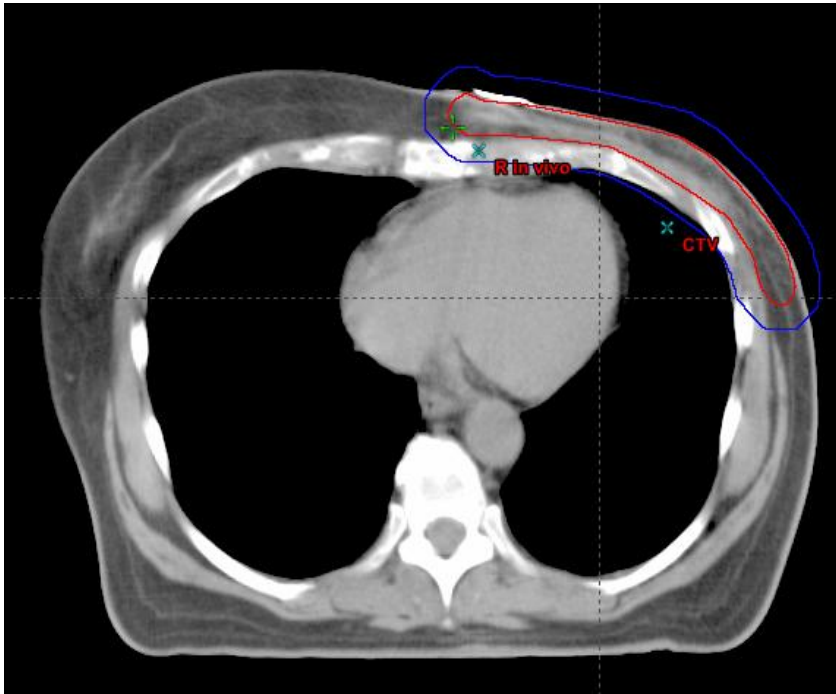
Cílový objem – mléčná žláza v celém rozsahu



Obr. 2

Boost-lůžko tumoru, RTG klipy

Ozáření hrudní stěny po
totální mastektomii



3D rekonstrukce ozařovaného objemu
– prs a svodná lymfatická oblast

Gombošová et al.

Adjuvantní hormonoterapie

- U premenopauzálních pacientek – antiestrogeny (Tamoxifen) na dobu 5 let, možno v kombinaci s ovariální ablací na 5 let (LHRH analoga, chirurgická či radiační kastrace 5x 3,0 Gy)
- U postmenopauzálních pacientek – antiestrogeny či inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol)
- Metanalýza z r.2003 (Cuzick)- tamoxifen snižuje riziko vzniku karcinomů prsu o 38%, karcinomy s hormonálními receptory snížení až o 48%

Steroid Receptors in Breast Cancer

Tumor phenotype	Phenotype frequency	Response to hormonal therapy
ER+/PR+	41%	75–80%
ER+/PR-	30%	20–30%
ER-/PR+	2%	40–45%
ER-/PR-	27%	<10%

McGuire (1978)

Chemoterapie - adjuvantní

Adjuvantní = likvidace zbytkové nemoci

- především premenopauzální
- u nemocných s tumorem nad 1cm, pozitivními uzlinami
- postmenopauzální s negativními hormonálními receptory
- základ 4 – 6 cyklů
- kombinace CMF, AC, FAC

Chemoterapie adjuvantní

Rizikové nemocné

- pozitivní uzliny (více než 3)
- velikost tumoru (více než 5cm, fixace)
- premenopauza
- hormonální receptory neg.
- anaplastický tumor, G3
- angioinvaze, lymfangioinvaze

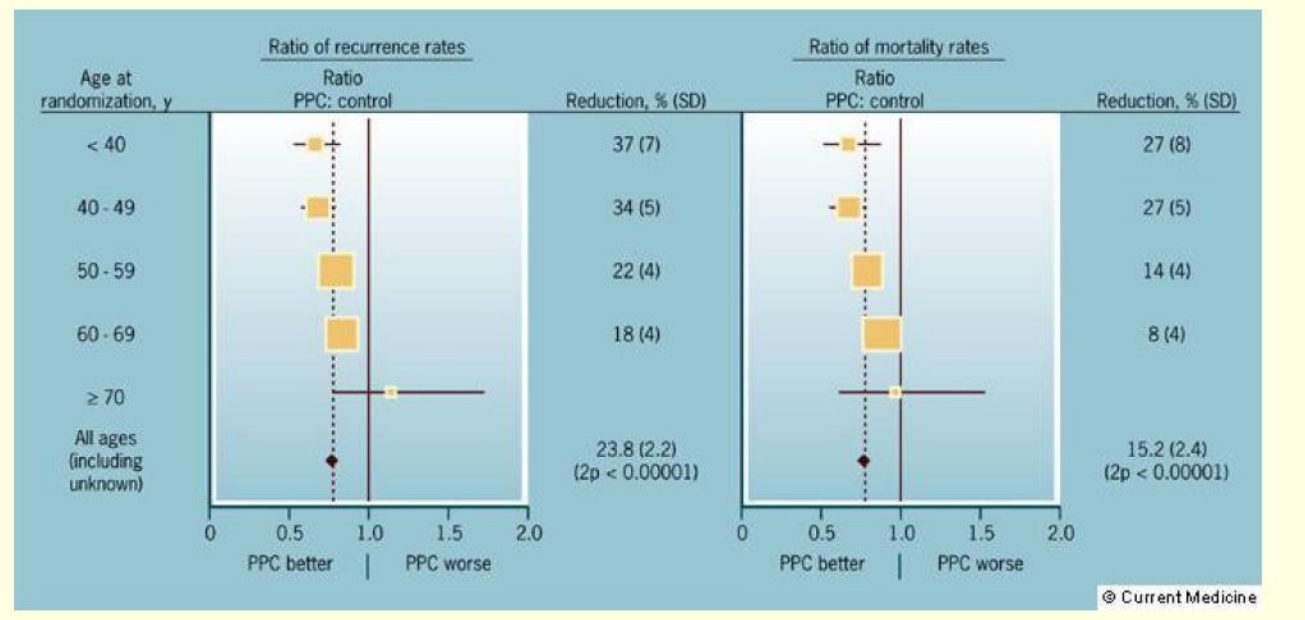
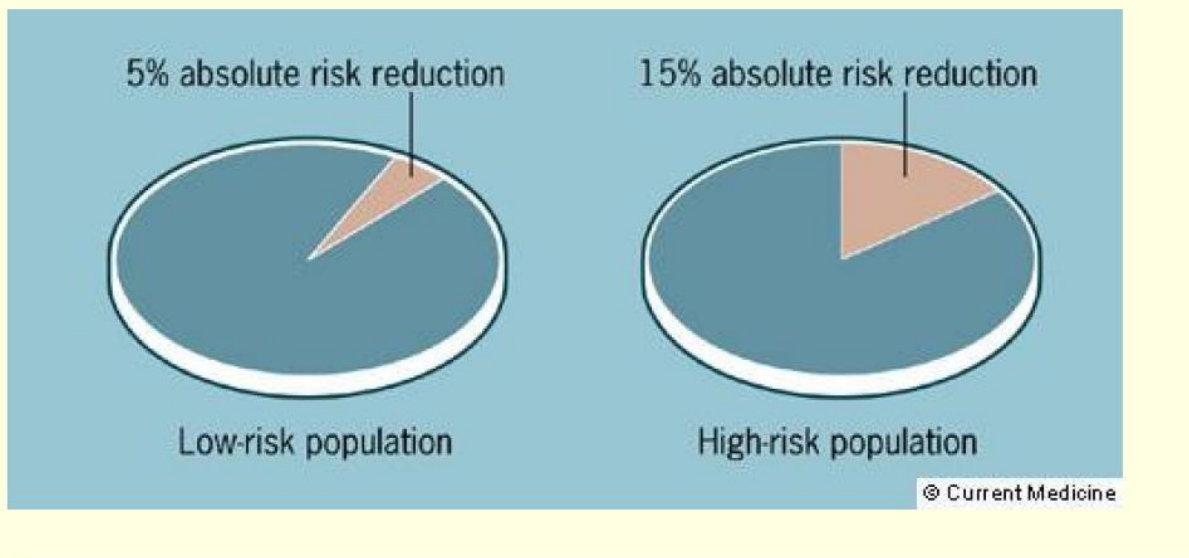
Adjuvantní chemoterapie u rizikových nemocných

- Kombinovaná chemoterapie
- Antracykliny
- Taxany
- Sekvenční terapie
- Intenzifikační režimy

Adjuvantní chemoterapie u starších nemocných

- Lokálně pokročilé onemocnění
- Rizikové pacientky
- Negativní hormonální receptory
- Věk – biologický
- Monoterapie – taxany, vinorelbin, capecitabin
- Event. Kombinovaná léčba

Redukce rizika recidivy adjuvantní chemoterapií



Neoadjuvantní chemoterapie

- Operabilní, ale lokálně pokročilý tumor
- Inoperabilní
- Cílem – down staging
- Záchovný výkon
- Kombinace FAC, AT, sekvence
- Někdy nutná radioterapie neoadjuvantní

Paliativní chemoterapie

- Kombinovaná chemoterapie
- Sekvenční režimy
- Intenzifikační režimy

**U biologicky starších nemocných sekvenčně
monoterapie**

**Není žádný zlatý standard paliativní
chemoterapie**

Karcinom prsu - fenotyp a biologie

cDNA microarray (imunohistochemie) rozčlenily podle profilů genové exprese 5 základních fenotypů karcinomu prsu s odlišnou biologií, prognózou a citlivostí k terapii

luminální (A, B) - ER +

„normal breast-like“

Her2/neu +

„basal-like“

„null-type“



triple negative (3N)

Triple negative karcinom prsu - klinika

5 - 10% všech karcinomů (duktální typ)

agresivní a prognosticky nepříznivé

častější u hereditárních karcinomů

časné vzdálené metastázy - mozek, plíce

Biologická léčba

Inhibice membránových receptorů

- protilátka proti HER-2/neu – trastuzumab
- podmínkou pozitivita FISH 3+ HER-2/neu
- samostatně nebo v kombinaci
s chemoterapií – taxany, antracykliny
- cetuximab – ve studiích
- bevacizumab (Avastin) – **antiangiogenní léčba**

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

