



# **KLINICKÁ ONKOLOGIE**

## **NÁDORY PRSU**

### **SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY V ONKOLOGII**

**MUDr. Jana Zitterbartová**

# 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**

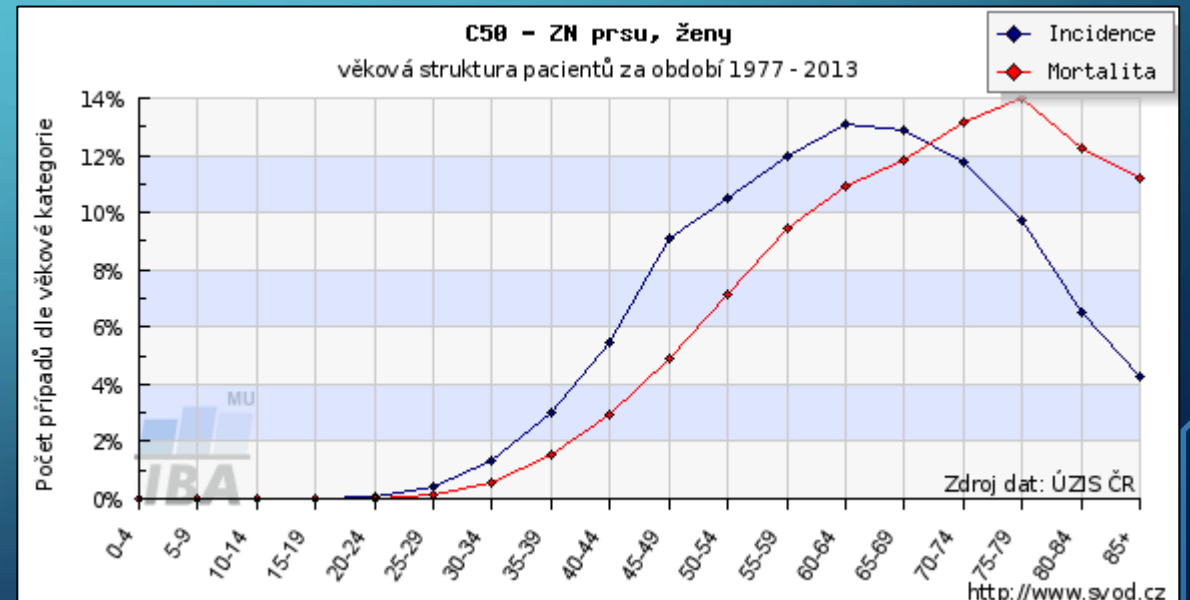
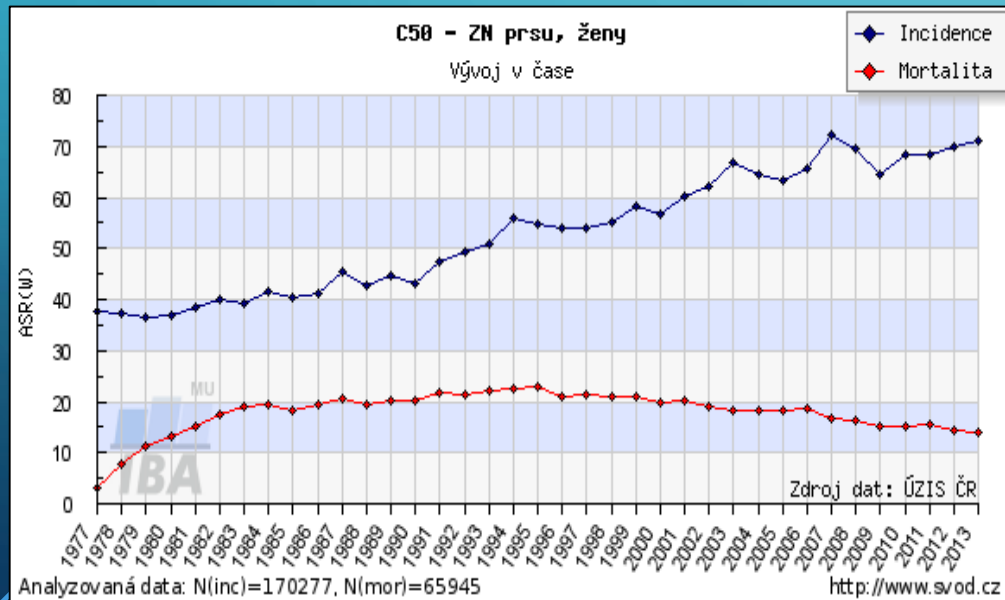
**Screeningové programy**

**Léčba nemoci a její prognóza**



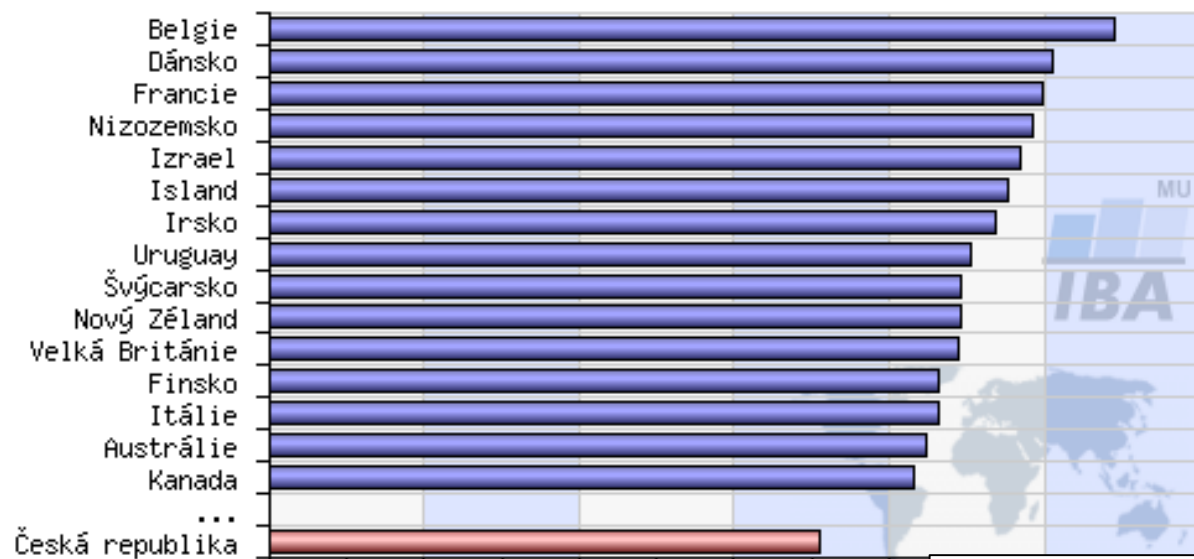
# EPIDEMIOLOGIE

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



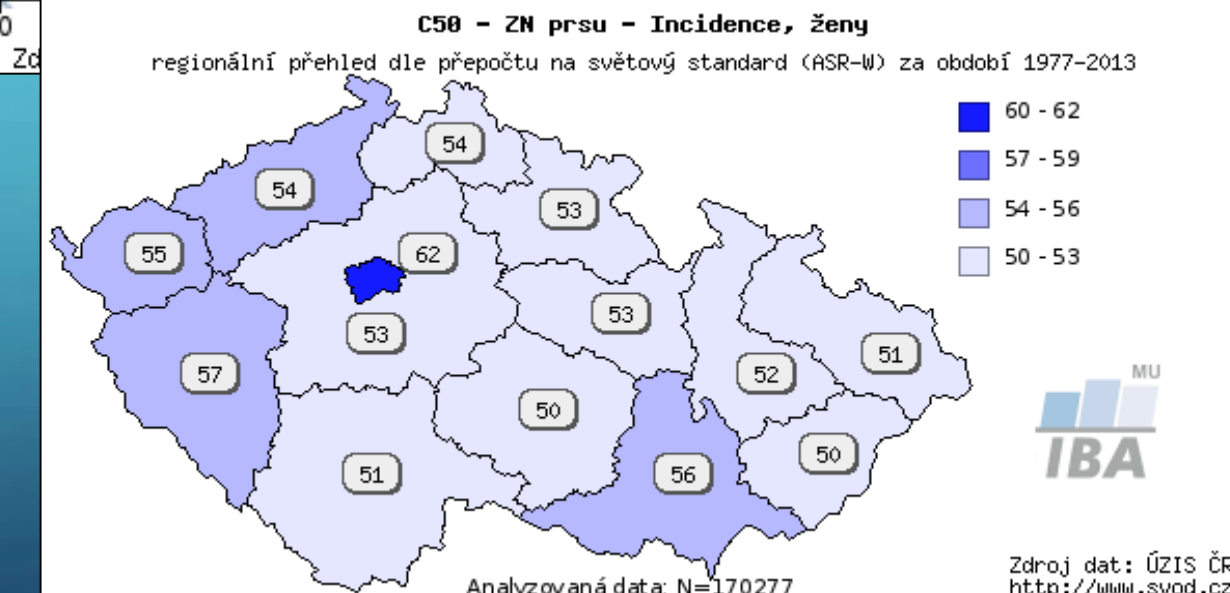
### C50 - Prs, ženy

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



Pořadí České republiky: 26

<http://www.svod.cz>



Analyzovaná data: N=170277

Zdroj dat: ÚZIS ČR  
<http://www.svod.cz>

# 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 !!!

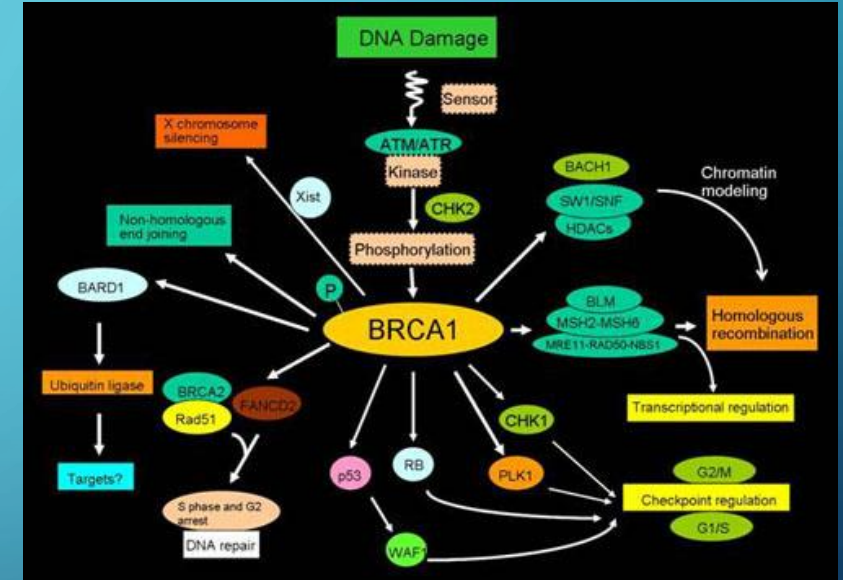
# HEREDITÁRNÍ FORMY KARCINOMU PRSU

- **Jiné biologické chování** - agresivní průběh, mladé ženy mladší 35 let, oboustranné postižení, triple neg.
- Nejčastější ztrátová mutace v BRCA genu (1,2) – účastní se 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 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, 2,5% 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](http://www.cedars-sinai.edu)

[www.brcahelp.co.uk](http://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 tu je 83 % BRCA 1, 62% u BRCA 2
- Redukce rizika – screening, chemoprevence, preventivní chirurgie
- **Profylaktická bilaterální mastektomie** – redukce nejméně o 90%,
- **Profylaktická bilaterální salpingo-ovarektomie** a antiestrogenní léčba Tamoxifenem – takéž redukce rizika karcinomu prsu o 50%
- Cave riziko osteoporózy, kardiovaskulárních potíže, ovlivnění kognitivních funkcí, vazomotorické projevy menopauzy





## Indikační kritéria k testování na BRCA mutace

- Konzultace s klinickým genetikem, osobní a rodinná anamnéza, kdy primární pravděpodobnost postižení převyšuje 10% - detekce patogenní mutace jen asi u 23% testovaných probandek
- 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

# 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](http://www.mamo.cz)

# SCREENING PRO DĚDIČNÉ FORMY CA PRSU

Věk 25-29 let: MRI a UZ střídat v 6 měsíčníci 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 1 x měsíčně, klinické vyšetření 1 x ročně od 35 let, screening tu prostaty od 40 let

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

# 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

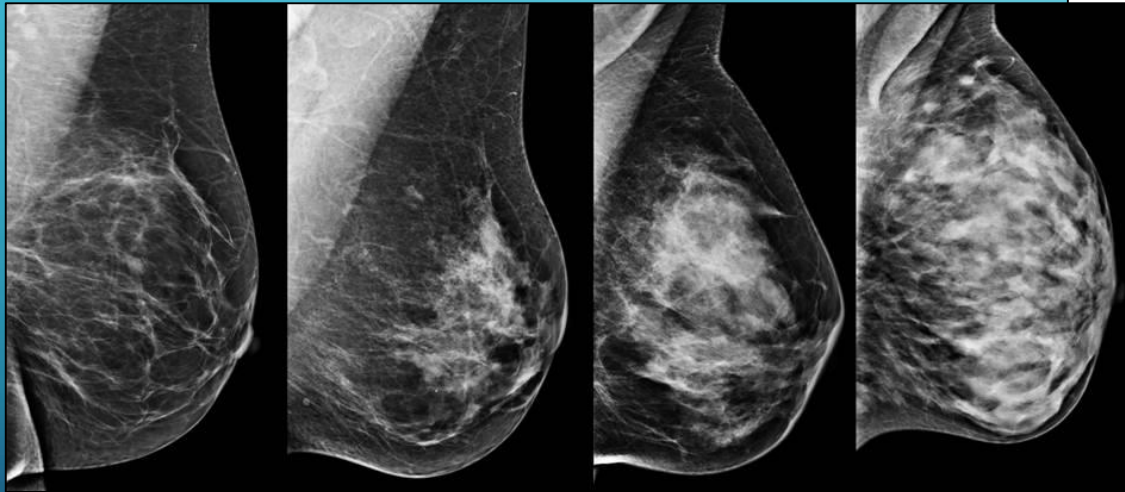
## Guzy piersi obserwowane w obrazach Rembrandta

Breast tumours in Rembrandt's paintings

Marek Kucharzewski

# DIAGNOSTIKA

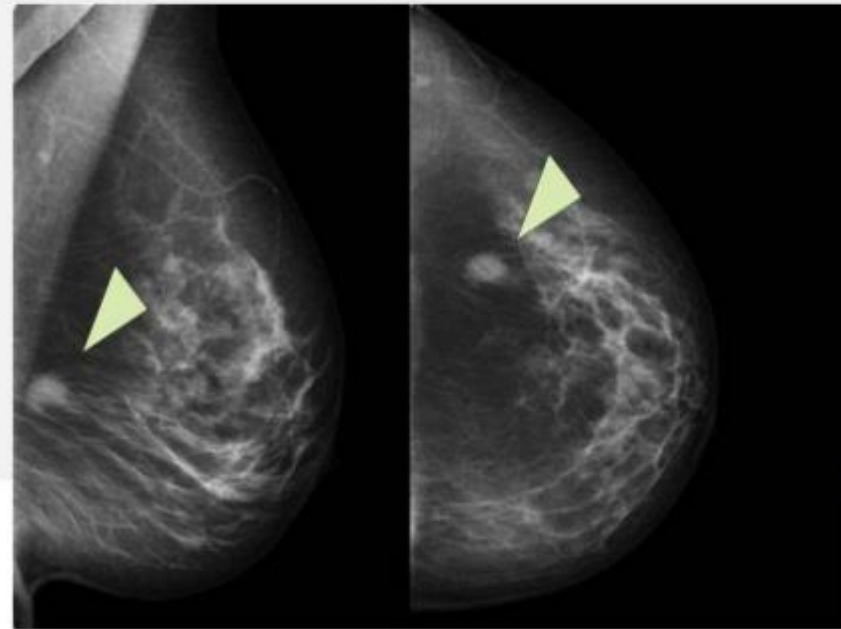
- **Mammografie** – základní vyšetření  
- výtěžnost snížena u denzní žlázy

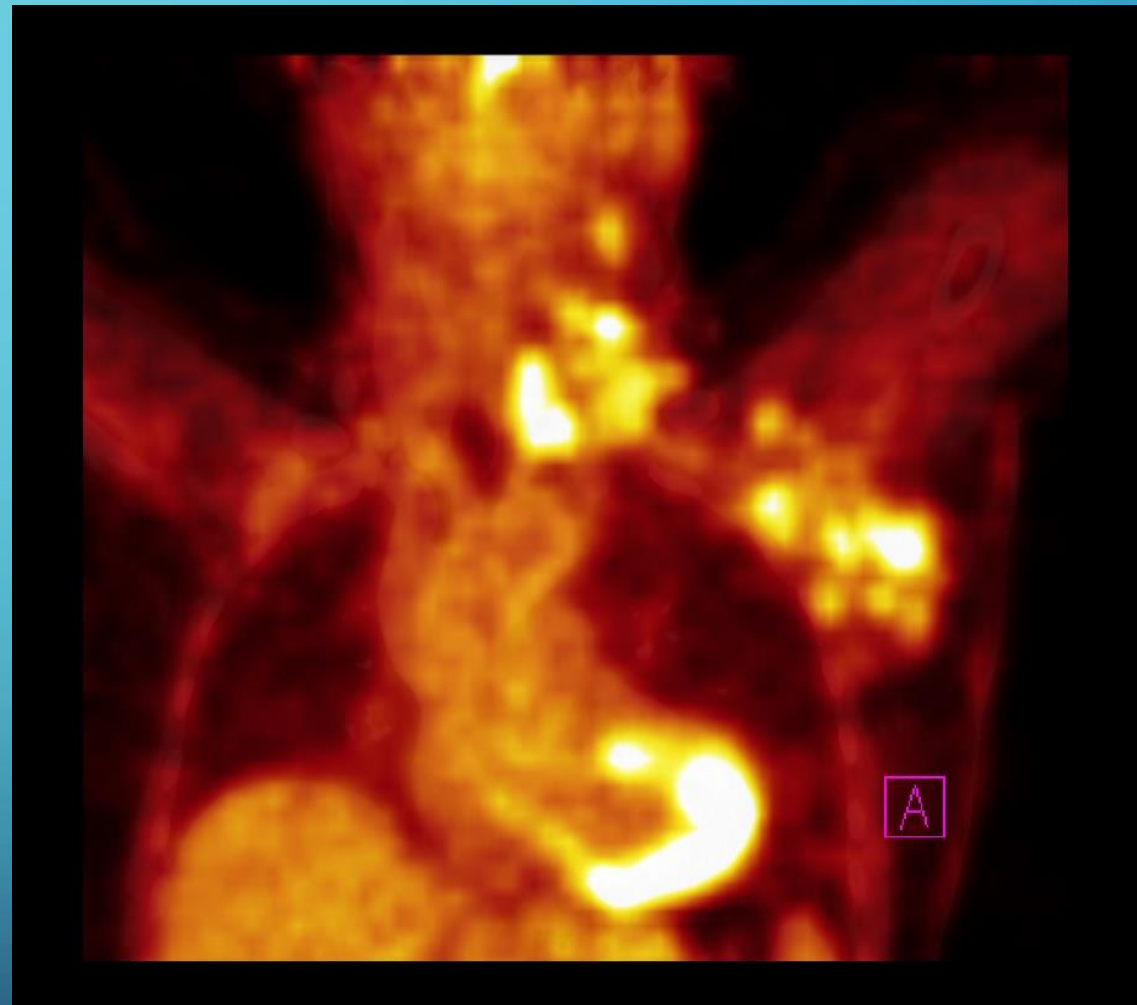
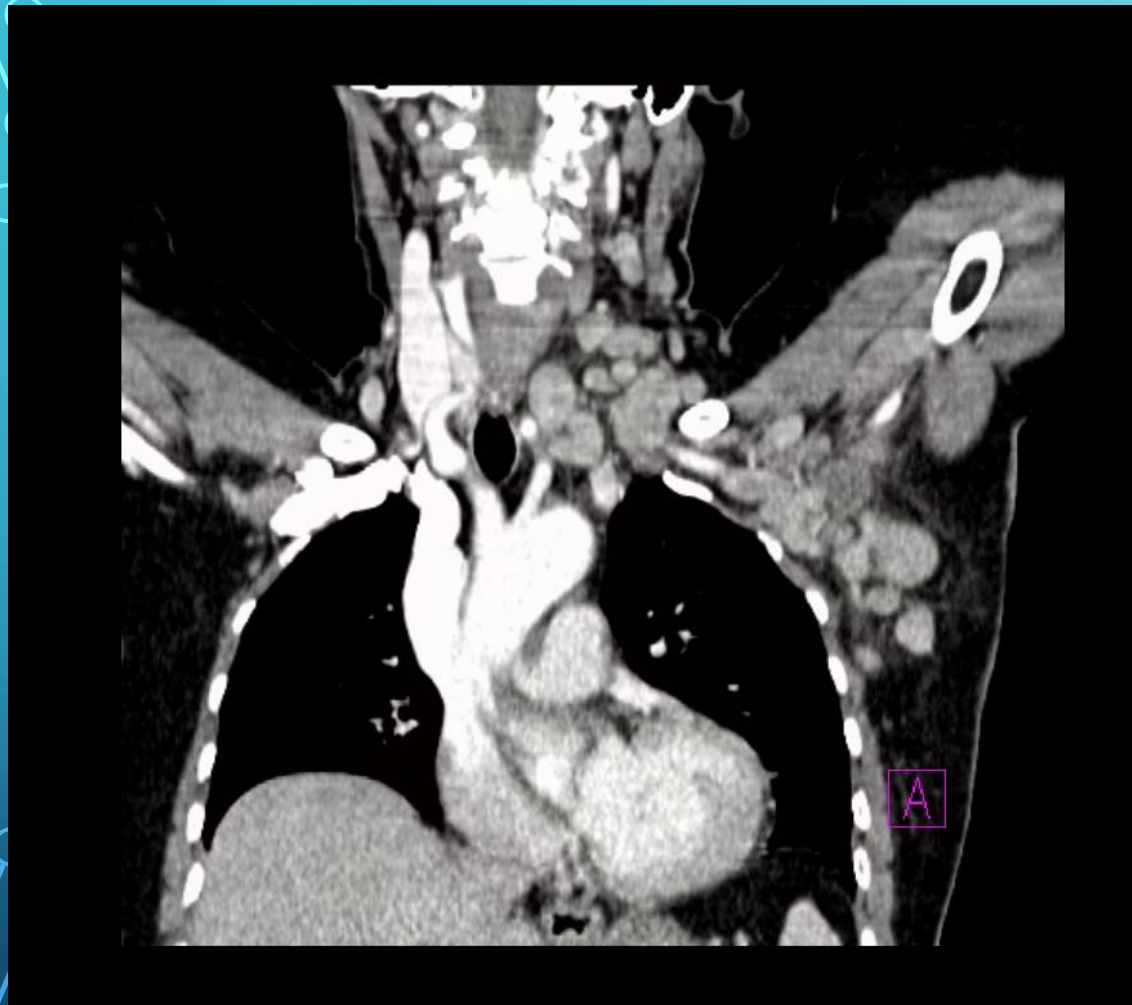


Stupně denzity mléčné žlázy

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

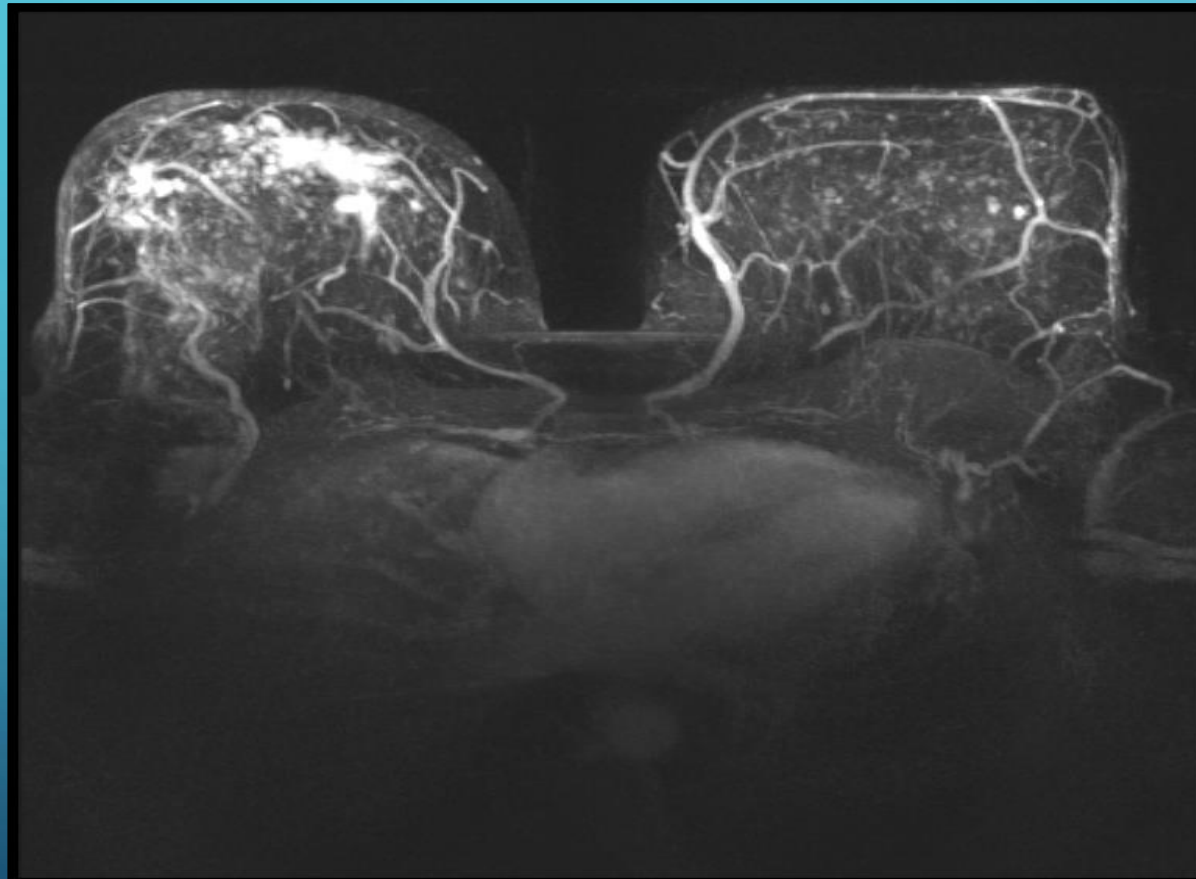
## mammografie





CT a PET vyšetření pro axilární a nadklíčkovou lymfadenopatii

- **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





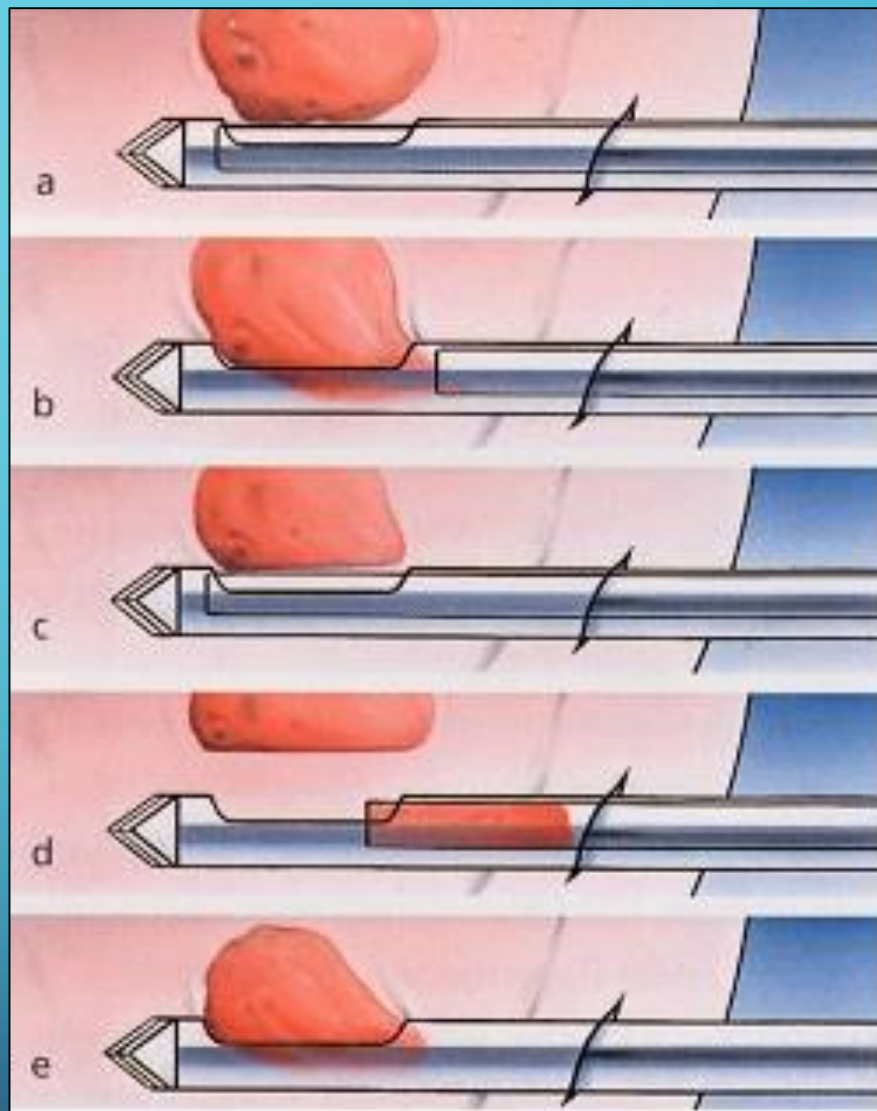
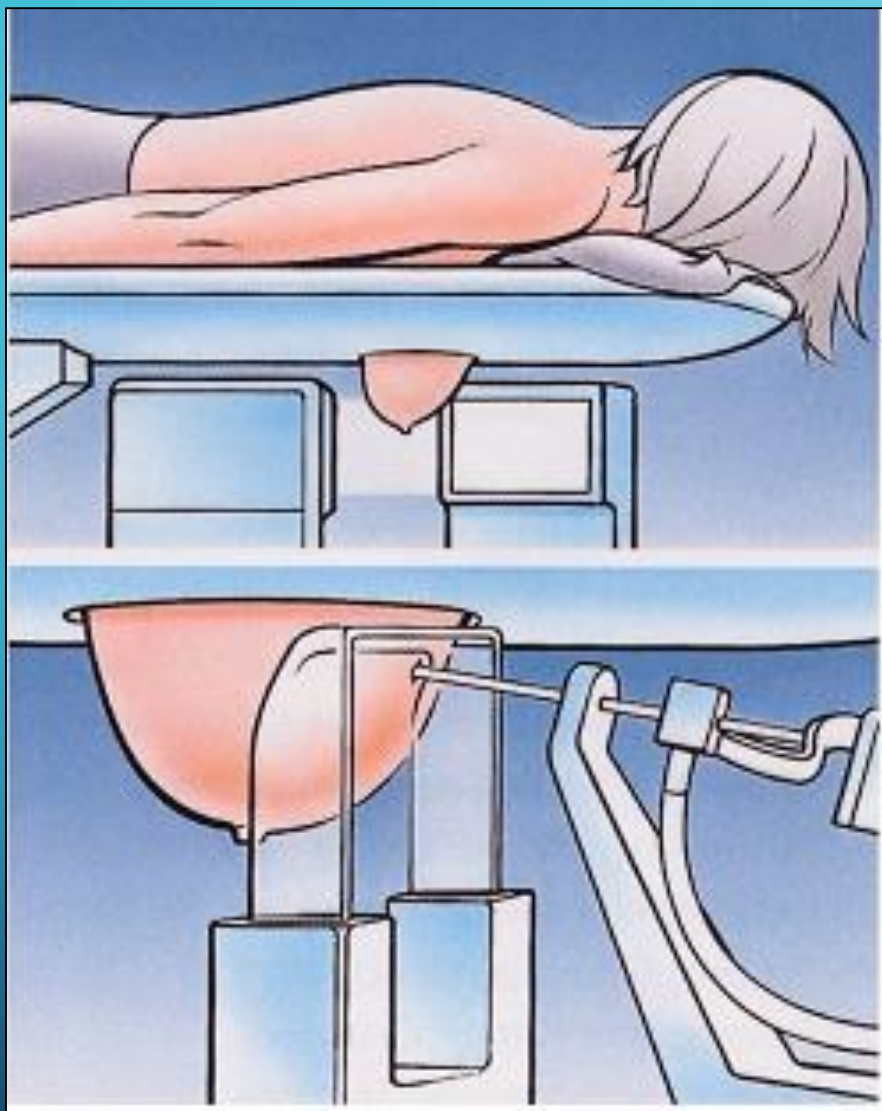
**Stagingová vyšetření – UZ jater, RTG plic, scintigrafie skeletu, PET/CT**

**Nádorové markery – Ca 15-3, CEA**

Klasifikace nádoru dle velikosti, rozsahu postižení dle platné TNM klasifikace

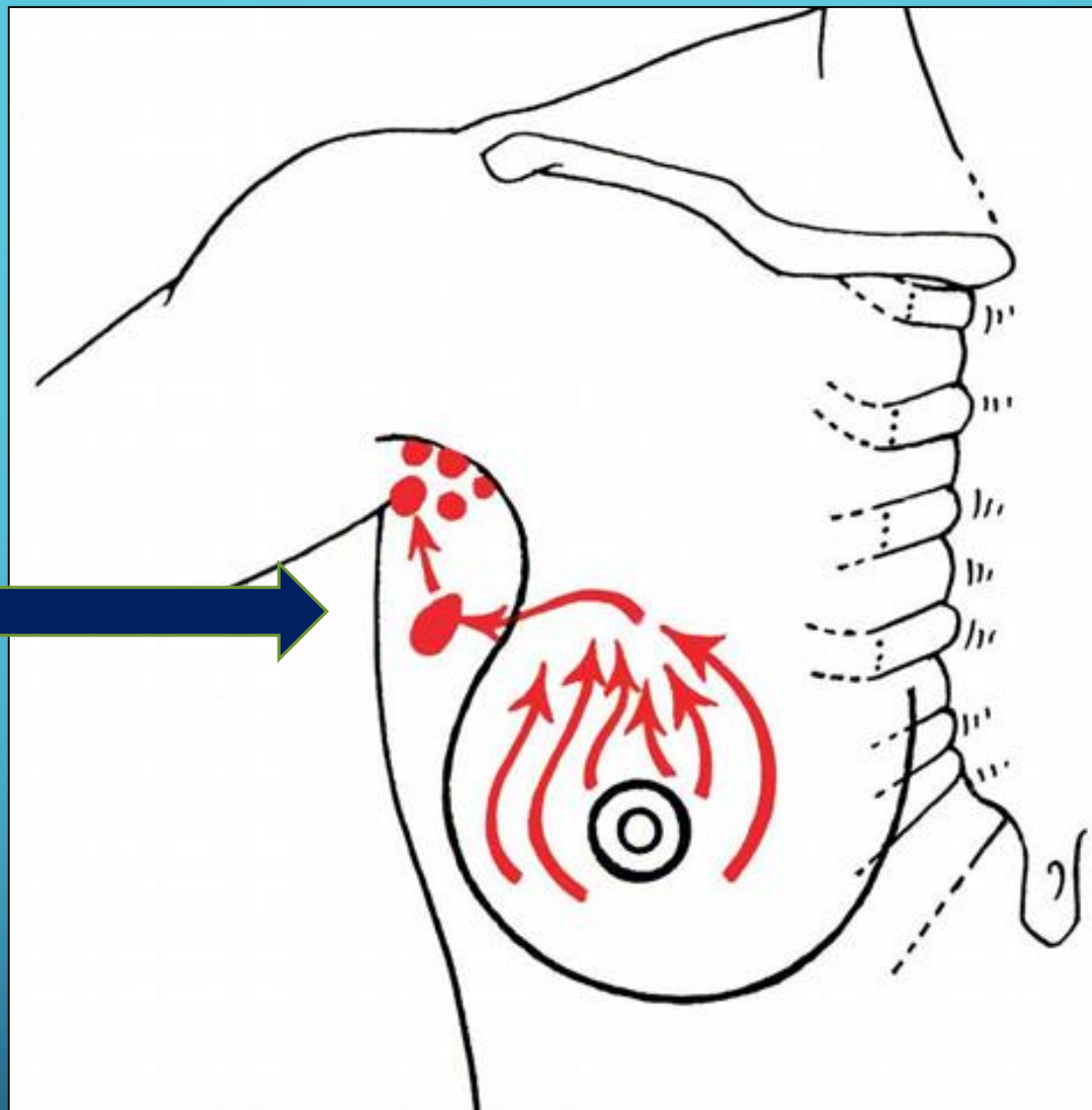
- **Histologické ověření malignity – core cut biopsy**

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



**Stereotakticky navigovaná biopsie při mammografii, core cut biopsy**

**Sentinelová uzlina**



**Šíření tumoru lymfatickou cestou**

# 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

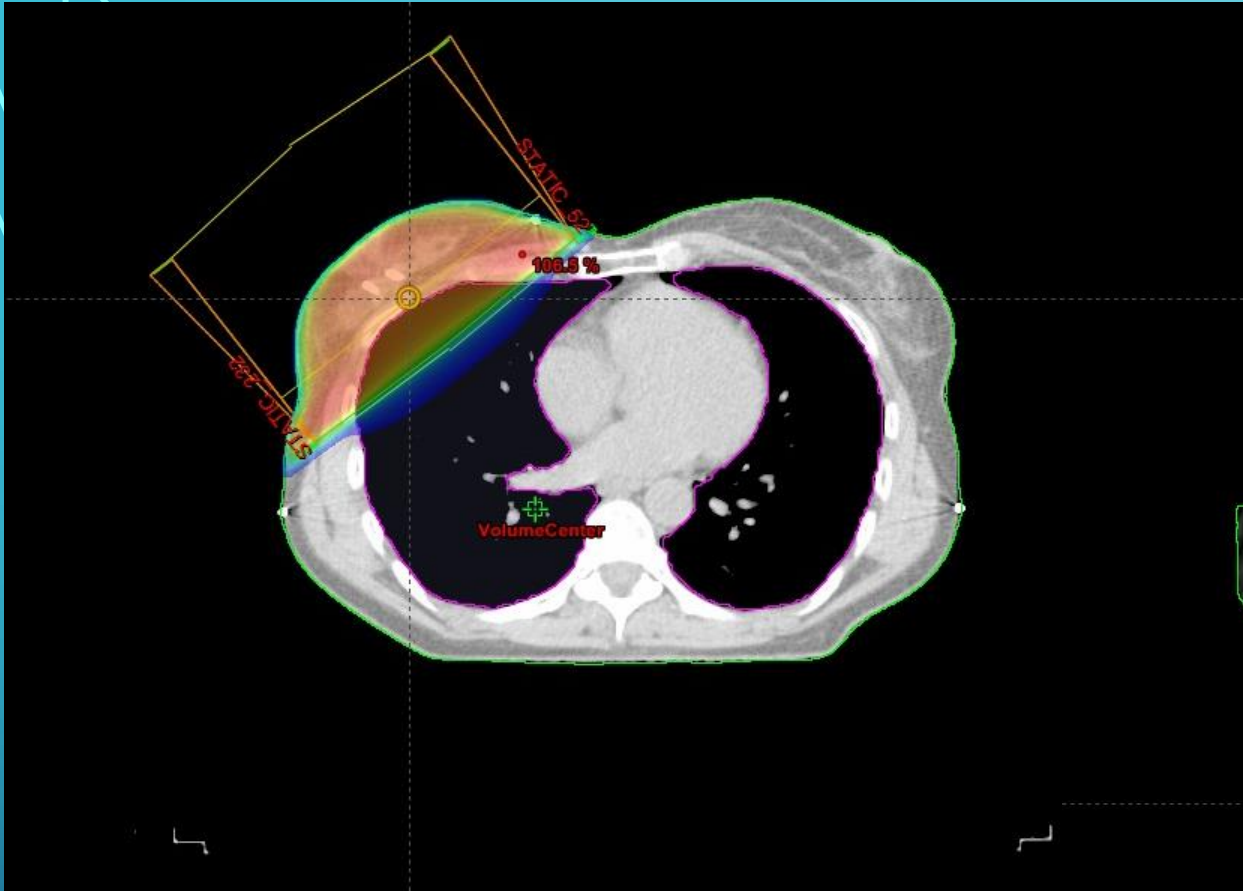
## Totální mastektomie

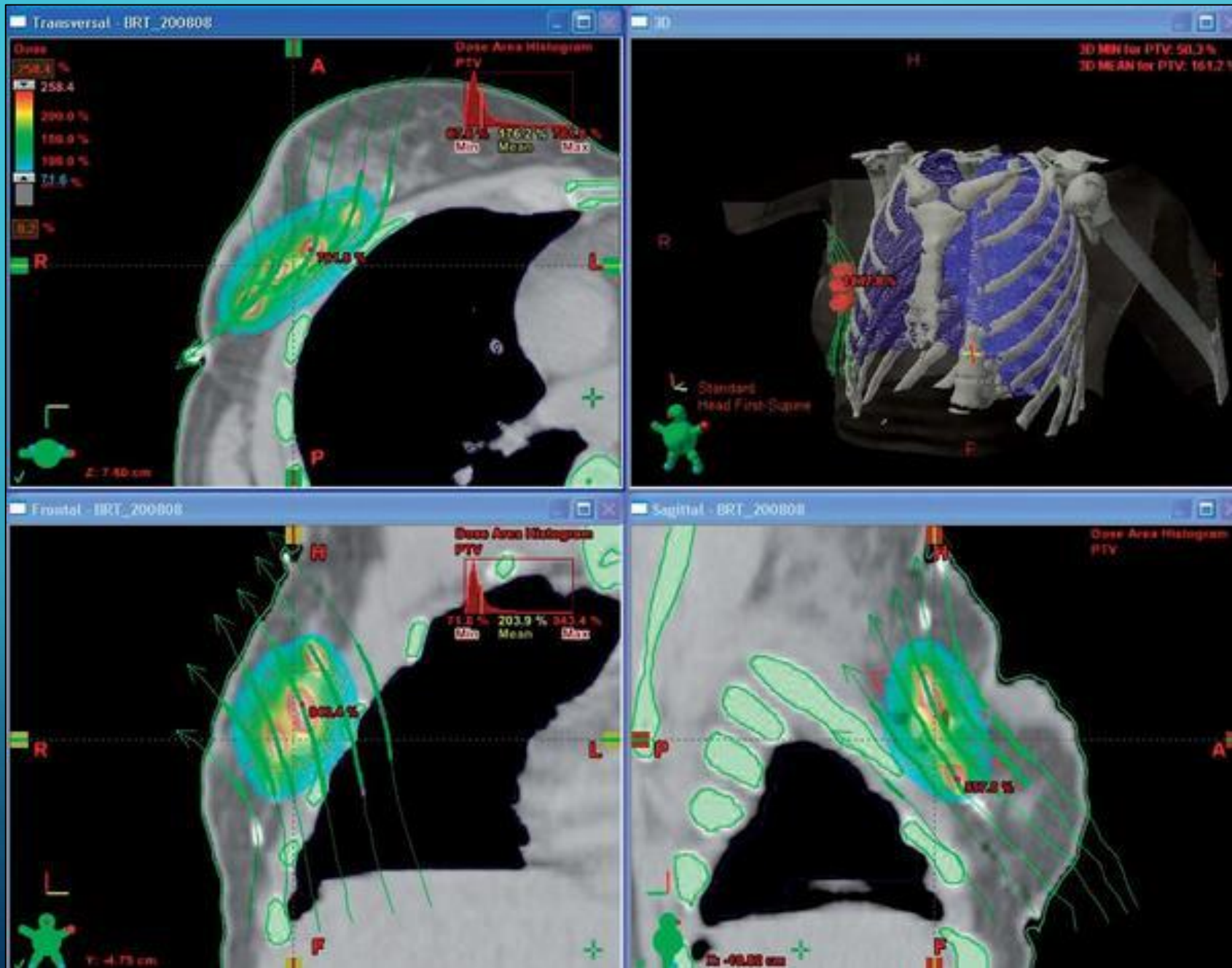
- Nádor nelze odstranit dostatečně parciálním výkonem – multicentrický nádor, nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru, mnohočetné mikrokalcifikace- DCIS, inflamatorní karcinom, lokální recidiva onemocnění,
- Pacientka nebude mít adjuvantní léčbu (kontraindikace, odmítnutí)
- Na žádost pacientky
- Profylaktická 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 totální mastektomii +/- reg. LU
- BRT na oblast lůžka nádoru – Accelerated partial breast irradiation APBI
- Kurativní RT pro inoperabilní nádory
- Intraoperační radioterapie do lůžka tumoru
- Paliativní RT v případě metastatického onemocnění







APBI

# CHEMOTERAPIE

- Systémové onemocnění i u časných stadií dochází k zakládání mikrometastáz
- Chemosenzitivní onemocnění, široká škála cytostatik- antracykiny, 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, monoterapie

# ZÁKLADNÍ PODTYPY CA MAMMAE

- **Stav estrogenových a progesteronových receptorů, proliferace nádoru, exprese 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 gene sekvenning 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
- 
- **Doporučena terapie dle výsledků recurrence score (RS):**
    - – RS  $< 18$  – podat pouze adjuvantní hormonoterapie,
    - – RS 18–30 – adjuvantní HT  $\pm$  CHT,
    - – RS  $\geq 31$  – adjuvantní HT + CHT.

# HORMONÁLNÍ LÉČBA

Exprese hormonálních receptorů nádorem – blok produkce estrogenů

Pouze HRT lze dosáhnout 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

# BIOLOGICKÁ LÉČBA

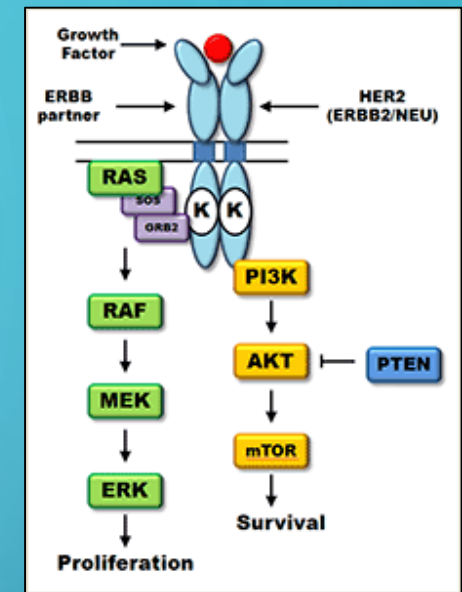
**1/ Blok signální dráhy her2 receptoru** –protoonkogen HER2 (17q),  
u 15% ca prsu je amplifikace HER2 genu a nadprodukcí receptoru

**Trastuzumab** (Herceptin) monoklonální Ab proti HER2 receptoru (kardiotoxicita)

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

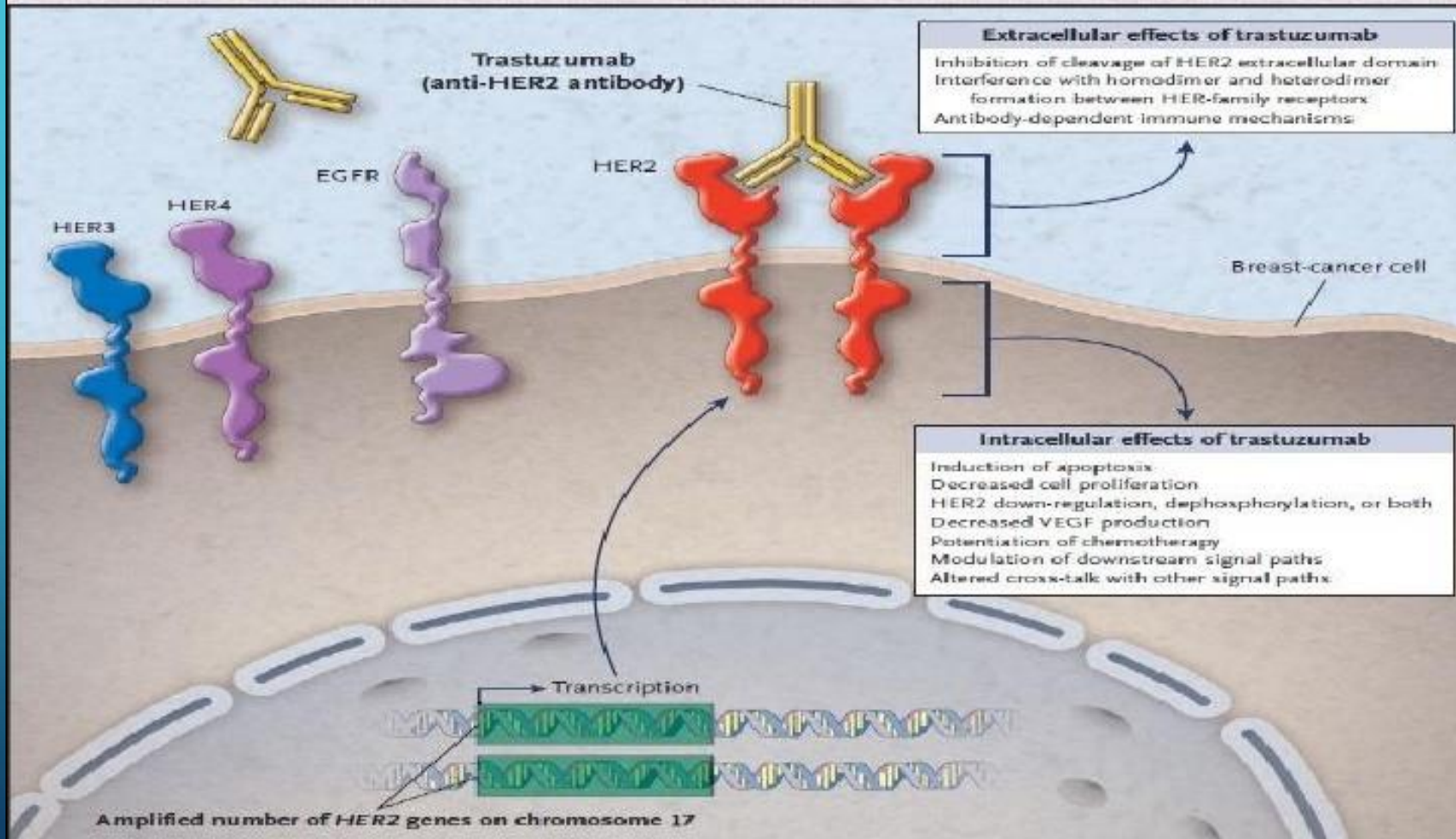
**Lapatinib** selektivní reverzibilní duální inhibitor HER1 a 2 receptorů, působí intracelulárně jako tyrosinkinasy inhibitor, proniká do CNS

**T-DM1** cytostatikum navázané na moAb –**trastuzumab+emtasin**, proniká do CNS



[www.mycancergenome.org](http://www.mycancergenome.org)

# 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 54-80 % 5-letý OS
- Lokálně pokročilé onemocnění s postižením spádových uzlin zhruba 35- 50%  
5-letý OS
- Metastatické onemocnění 10% 5-letý OS

# 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 Ytriem 90
- Stereotaktická extrakraniální radioterapie

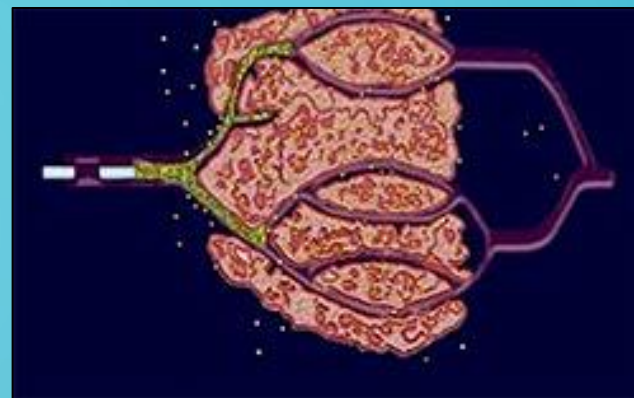
# RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

- Malé nádory jater eventuálně metastázy jaterní, u nichž je kontraindikováno chirurgické řešení, kde není indikována transplantace jater u 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



**Technika jaterních resekcí, Třeška V.**  
Chirurgická klinika FN, Plzeň, přednosta prof. MUDr. V. Třeška, DrSc.

# CHEMOEMBOLIZACE



- Ovlivnění přes arteriální zásobení nádoru - 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, intransitní metastázy bez celkové diseminace nemoci
- Končetina napojena na mimotělní oběh ohřev na 39-40 °C po dobu 1 hodiny promývána CHT melfalanem
- Četnost odpovědí je 70-80 %





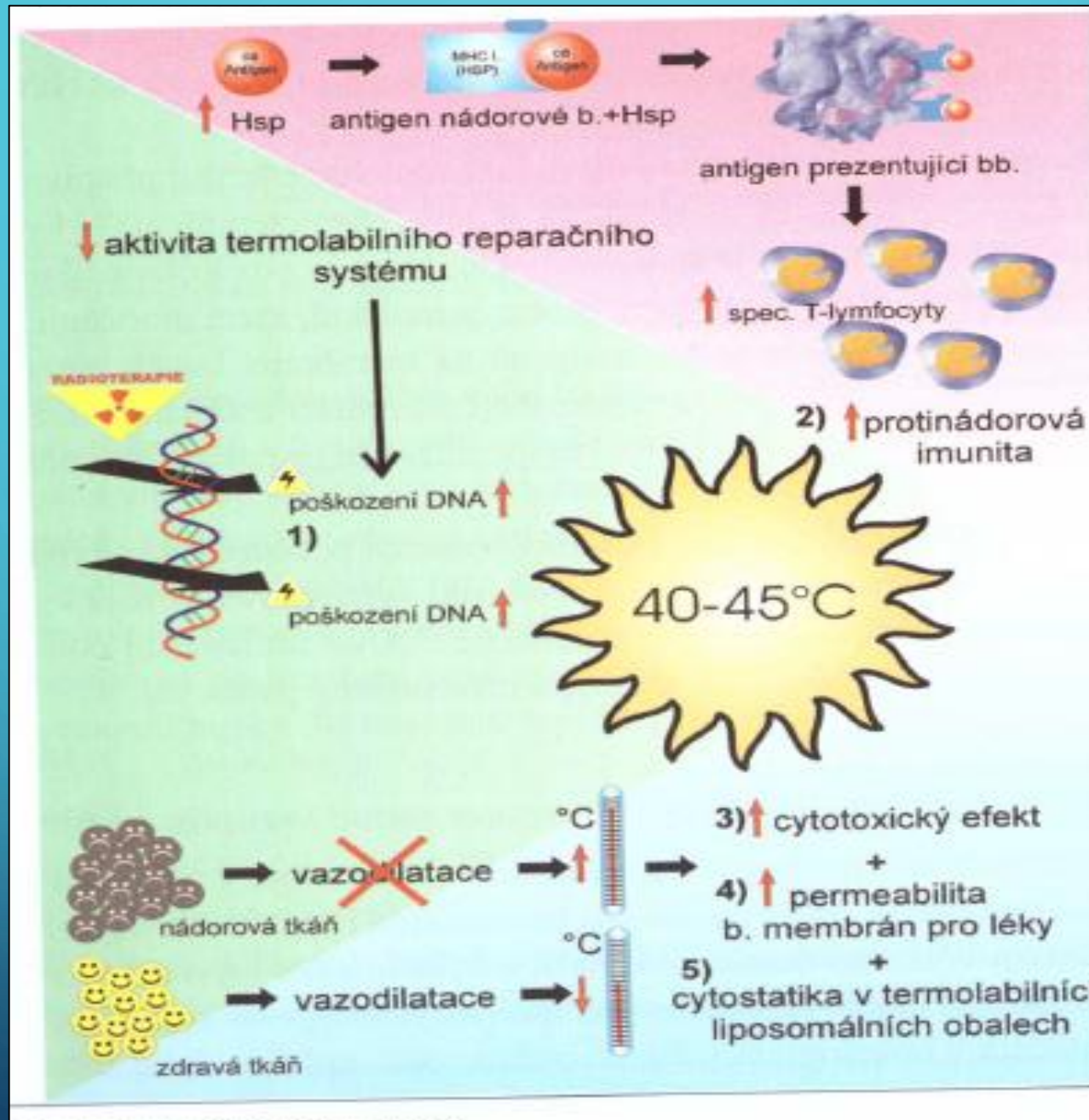
## • Proč hypertermie ?

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
- **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)