

KLINICKÁ ONKOLOGIE

NÁDORY PRSU

SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY V ONKOLOGII

MUDr. Jana Zitterbartová

Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU Brno

KLINICKÁ ONKOLOGIE

NÁDORY PRSU

SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY V ONKOLOGII

MUDr. Jana Zittlerová

Klinika radiační onkologie, LF MU Brno

S Rakem



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



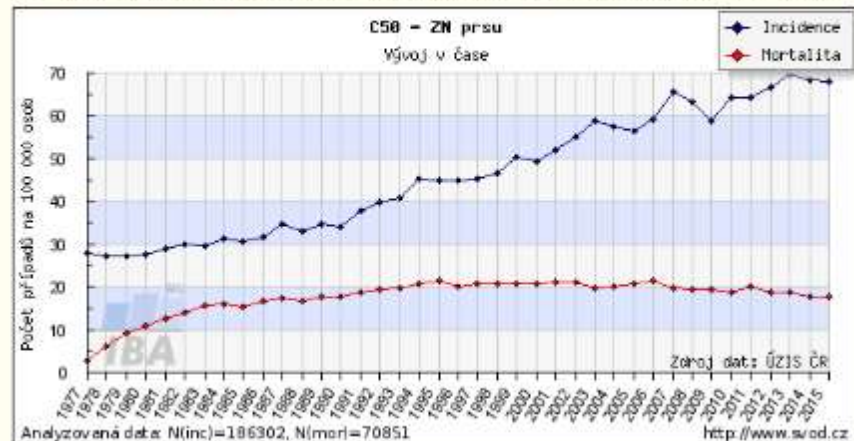
EPIDEMIOLOGIE

- Incidence 72/100 000 žen v ČR, mortalita 14/100 000 k roku 2015, incidence u mužů 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

Incidence u mužů je 1% toho co u žen

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.



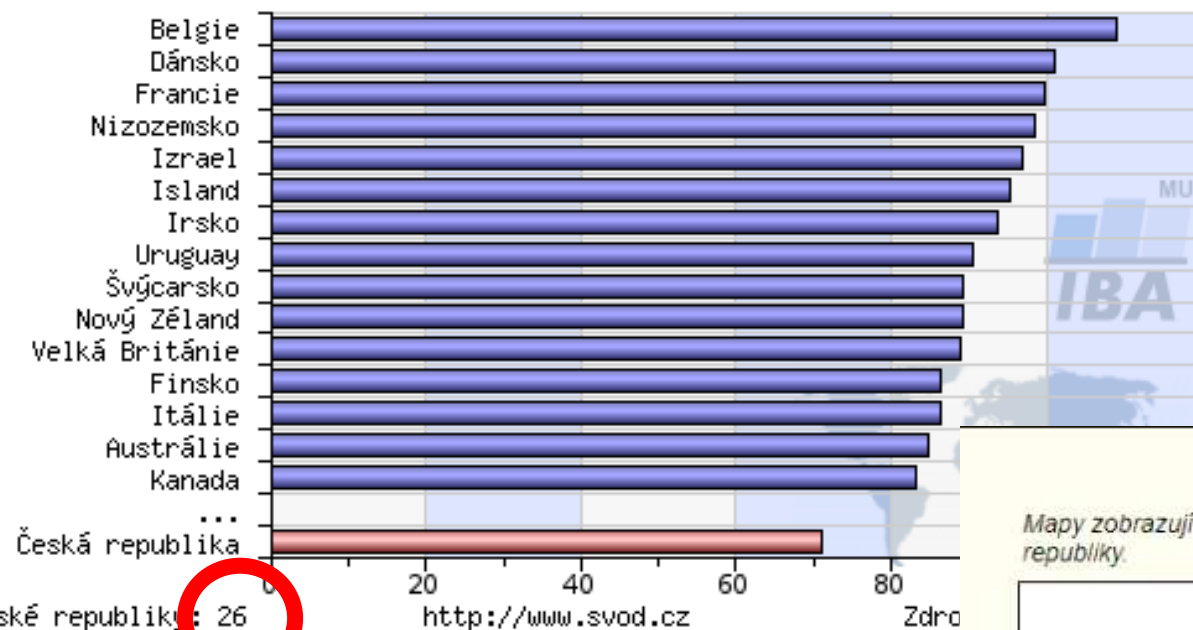
Věková struktura pacientů

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).



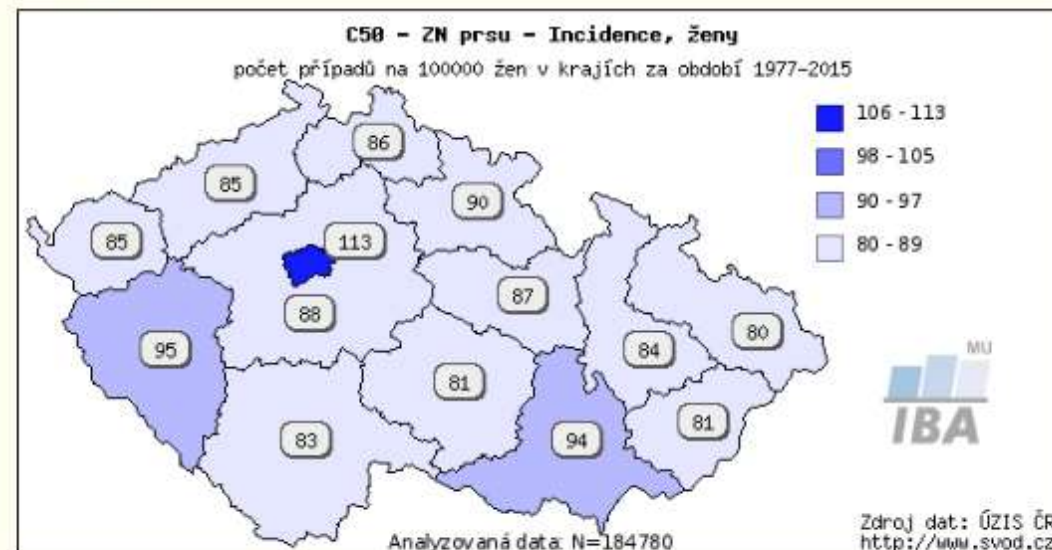
C50 - Prs, ženy

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



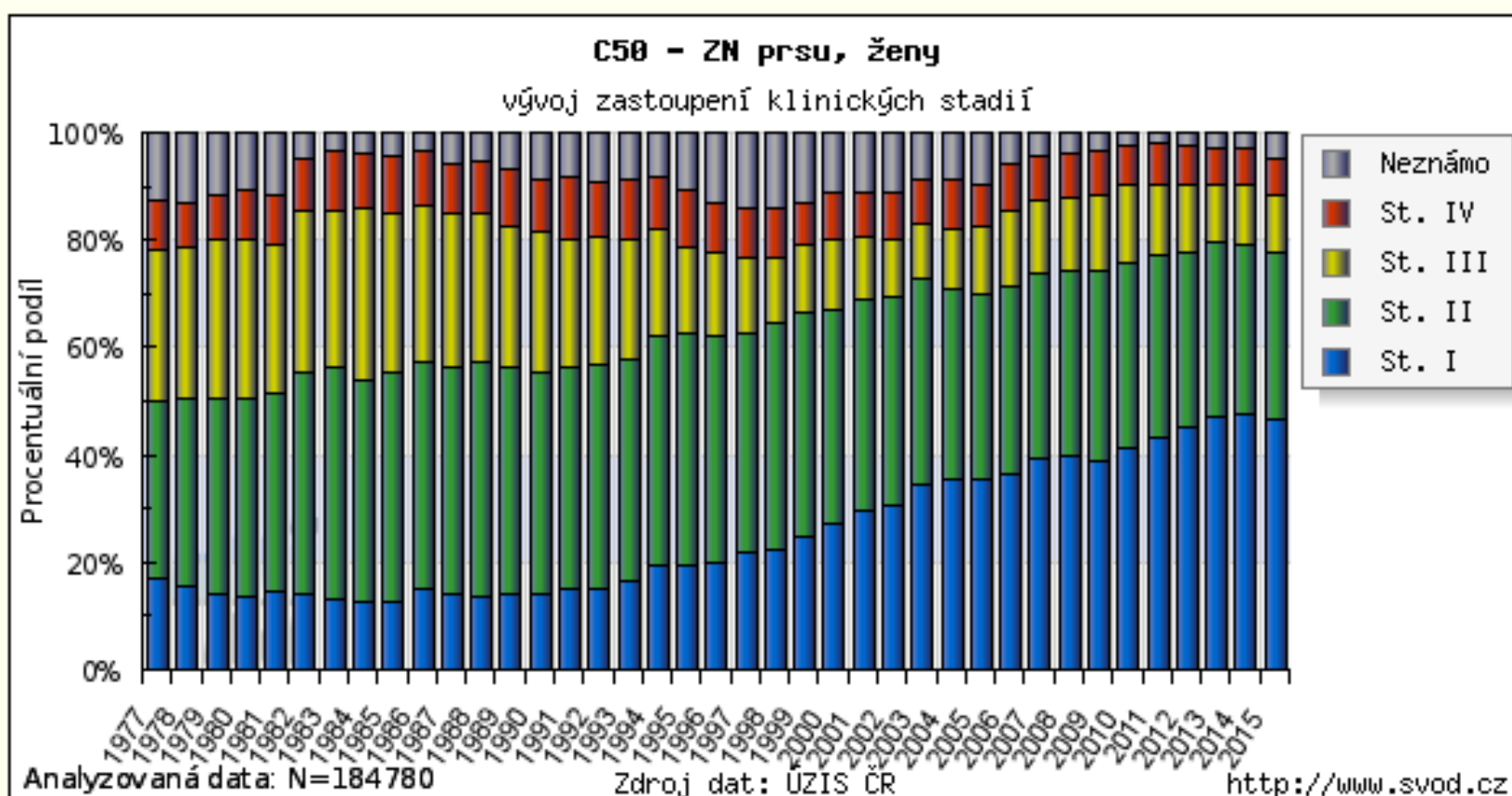
Regionální přehled - Hrubá incidence - ženy

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

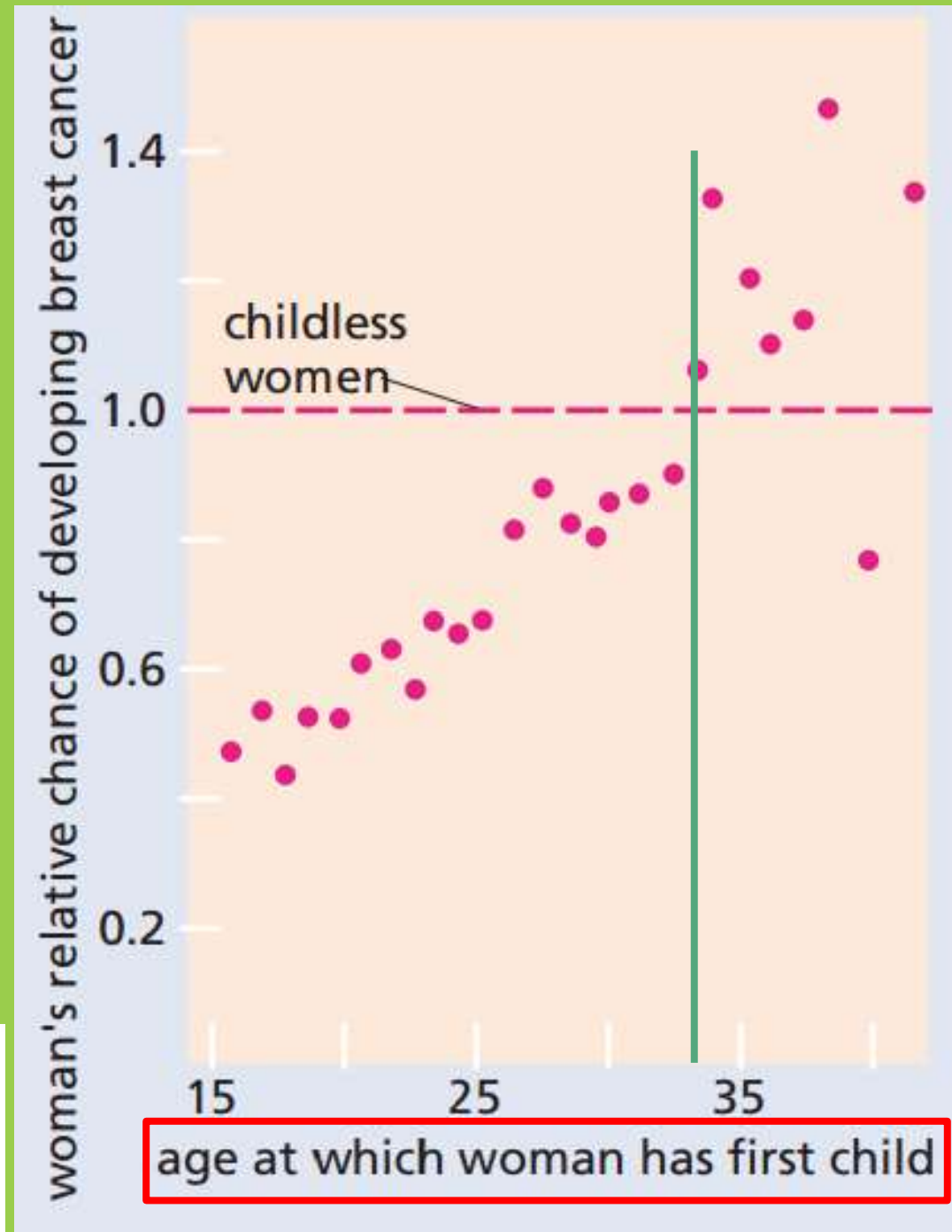
- **Genetické faktory** – 5-10 % ca mammae podmíněno geneticky, mutace BRCA1, BRCA2, Liův Fraumeniho syndrom – mutace tumor supresorového genu p53 – odlišné biologické chování, agresivita
- **Familiární výskyt** bez průkazu uvedených genů – zvýšené riziko při osobní a rodinné anamnéze (matka, sestra, 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 !!!

Meh,
moc ne

- Těhotenství má ochranný vliv před nádory prsu 😊

- **Teorie:**

- V prsu jsou SCs
- Při každém těhotenství se část z nich použije na tvorbu ductů a alveolů pro tvorbu mléka
- Čím víc těhotenství, tím méně nediferenc. SCs
- Možná právě tyto SCs jsou citlivé k onkogenní transformaci – vznikají z nich nádory



J Natl Cancer Inst. 1969 Mar;42(3):455-68.

Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women.

Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK.

Abstract

PIP: To clarify the role of marital status in human carcinogenesis, a 1968 Cancer Institute study analyzed the cancer mortality experience of 31,658 white Catholic nuns from 41 religious orders in the U.S. from 1900-1954. The national white female population was used for cause-specific comparison and both groups were assigned cohorts depending upon the year of birth. When examined by 10-year age groups, rates for cancer at all sites was generally lower for nuns than for controls aged 59 or 69 but were substantially higher at older ages. Postmenopausal nuns (aged 69 and over) displayed a higher rate (38.6%) of cancer of the large intestine than did controls (22.6%) but had a lower proportion of deaths from cancer of the biliary passages and liver (13.0% vs. 22.6%). Nuns displayed a striking excess in breast cancer mortality over the age span of 40-74 years and had consistently higher rates than controls for each age group above 39 years. Lower cervical cancer rates for nuns (10.8%) than for controls (56.6%) seemed related to coital factors. Cancer of the uterus accounted for 63% of the genital cancer deaths among sisters. Overall, the genital cancer mortality rates for nuns were consistent with high mortality rates for the single, white female population of the U.S. The increased risk of breast cancer and cancers of the corpus uteri and ovary would seem to reflect an established link with infertility. Combination of these factors with the excess incidence of cancer of the large intestine among postmenopausal nuns suggests a common pathogenic mechanism of a hormonal nature operating in some women.



- Rizikové faktory

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 <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> LCIS
Nulliparity	<i>CHEK2</i> mutation	Atypical hyperplasia
Estrogen plus progesterone HRT	Age older than 35 y for first birth Proliferative breast disease	Radiation exposure before age 30 y
Alcohol use	Mammographic breast density	
Postmenopausal obesity		



- **BRCA - mechanizmus**



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

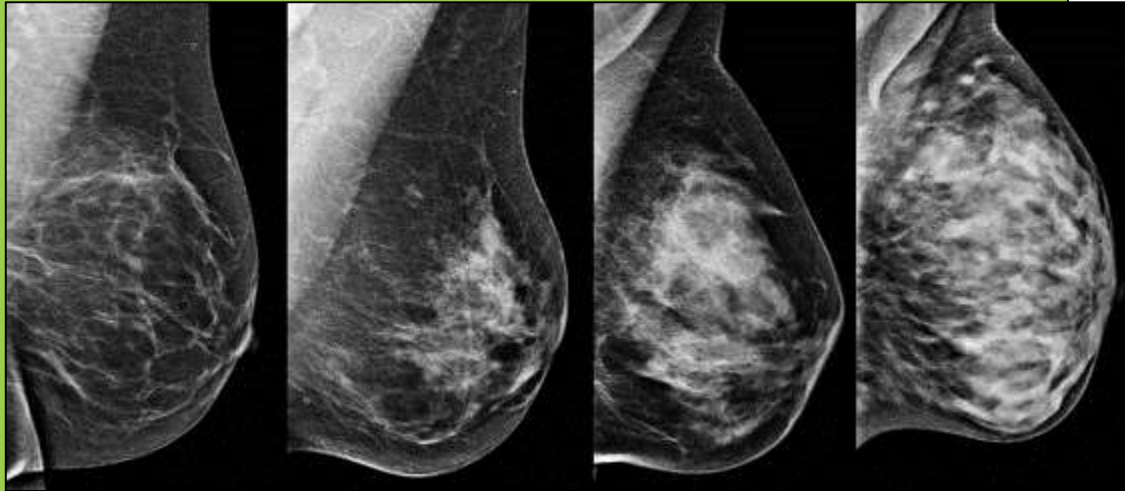
Breast tumours in Rembrandt's paintings

Marek Kucharzewski



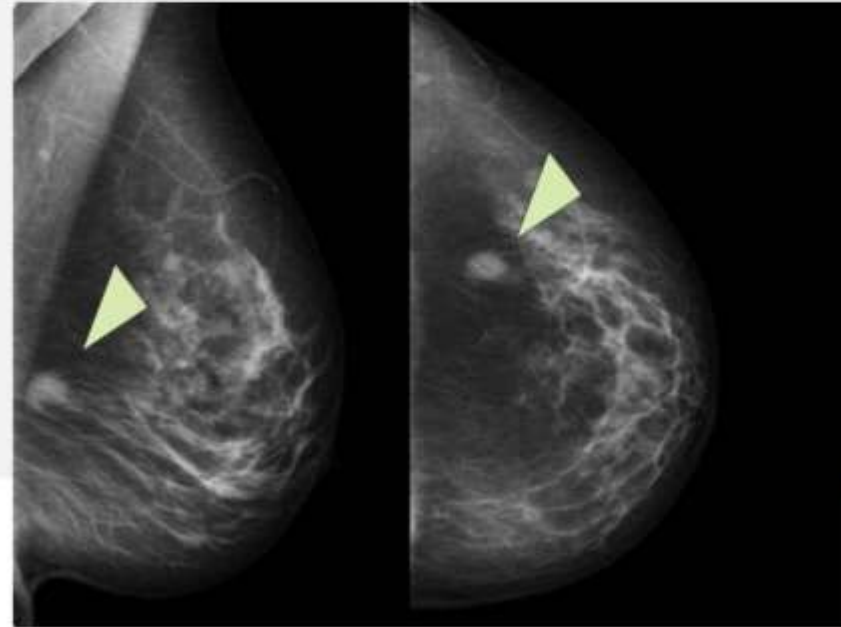
DIAGNOSTIKA

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



Stupně denzity mléčné žlázy

mammografie



www.st-anna.nl



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



EASY
PEASY
LEMON
SQUEEZY



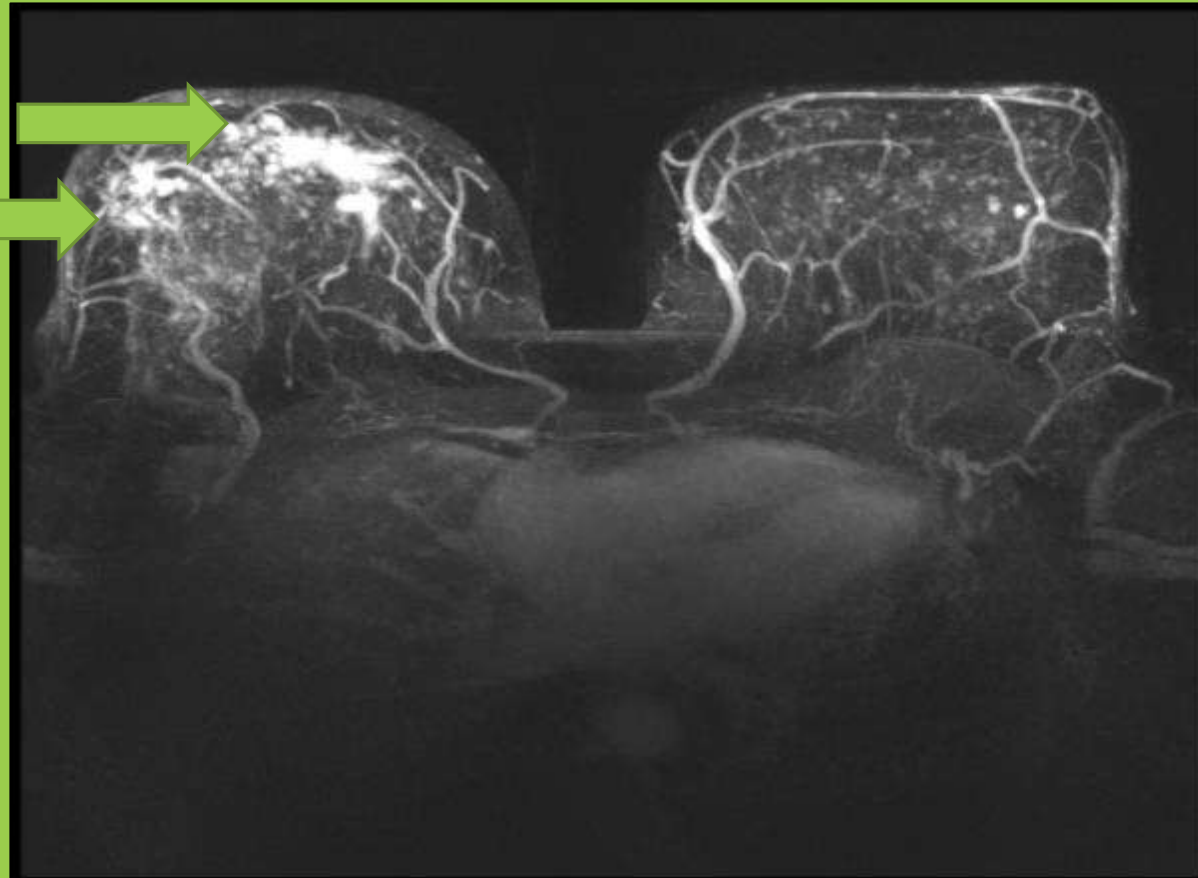
SELENIA
Dimensions

EASY
PEASY
LEMON
SQUEEZY

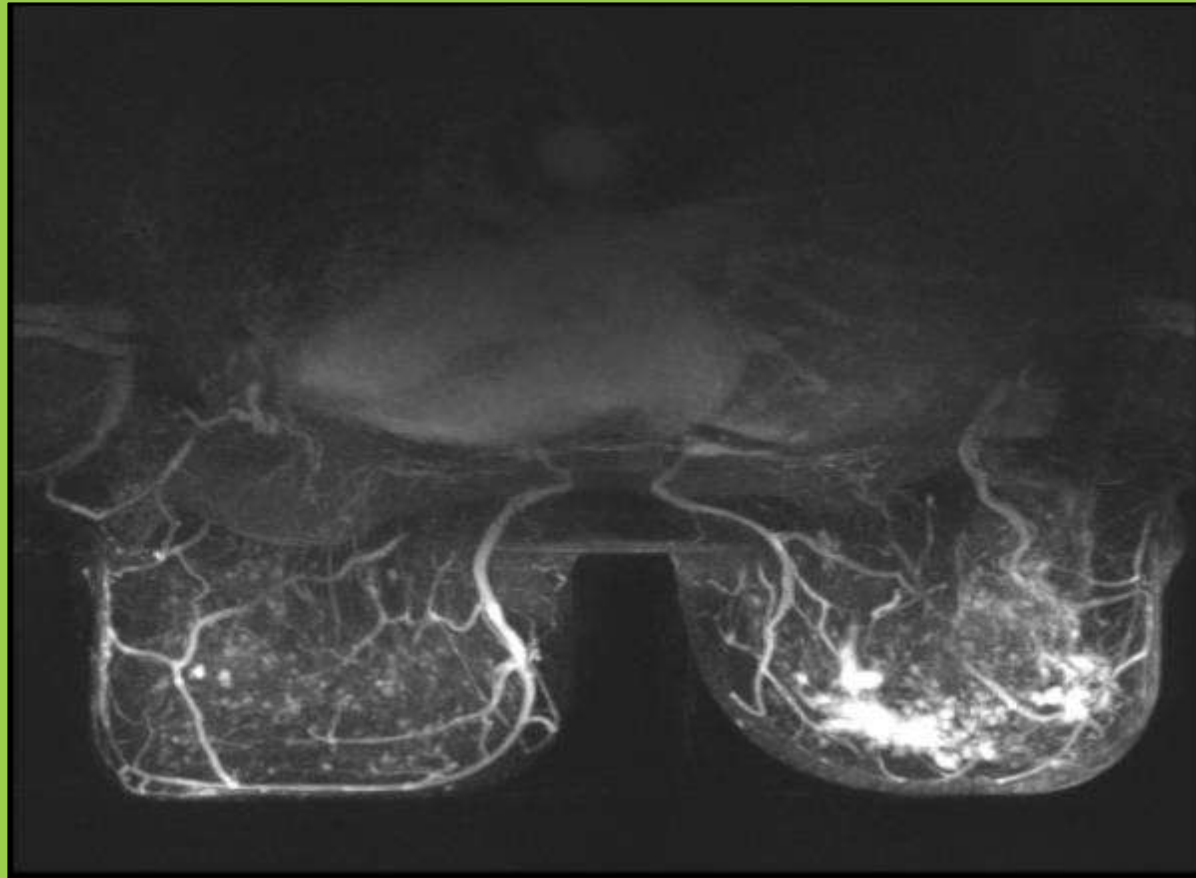


- **Magnetická rezonance prsu MRI** – rutinní vyšetření u žen s vysokým rizikem ca prsu, vyloučení multifokality, multicentricity, recidivy v jizvě, hodnocení léčebné odpovědi po neoadjuvantní léčbě

Multicentrický nádor



- **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



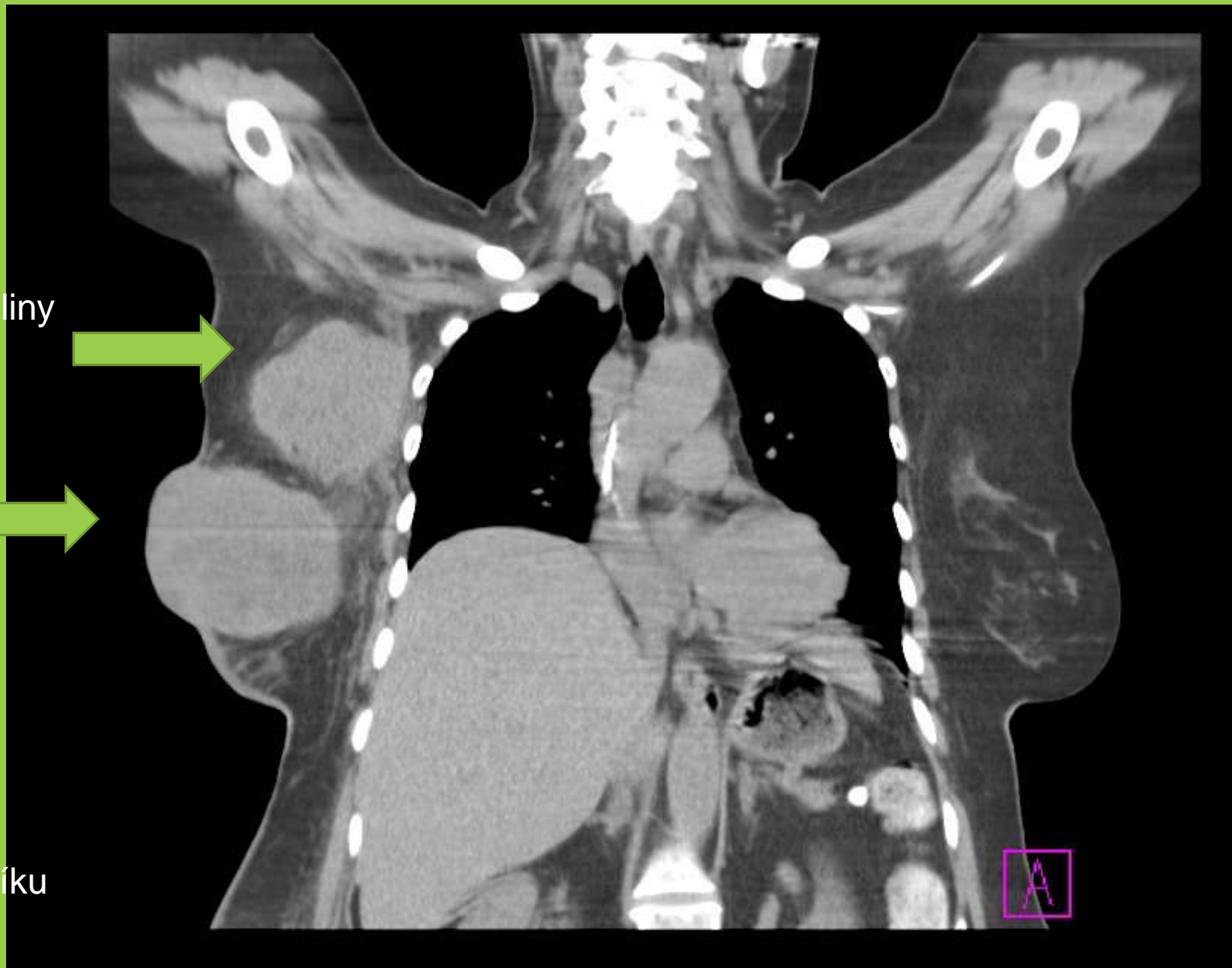
Axilární uzliny

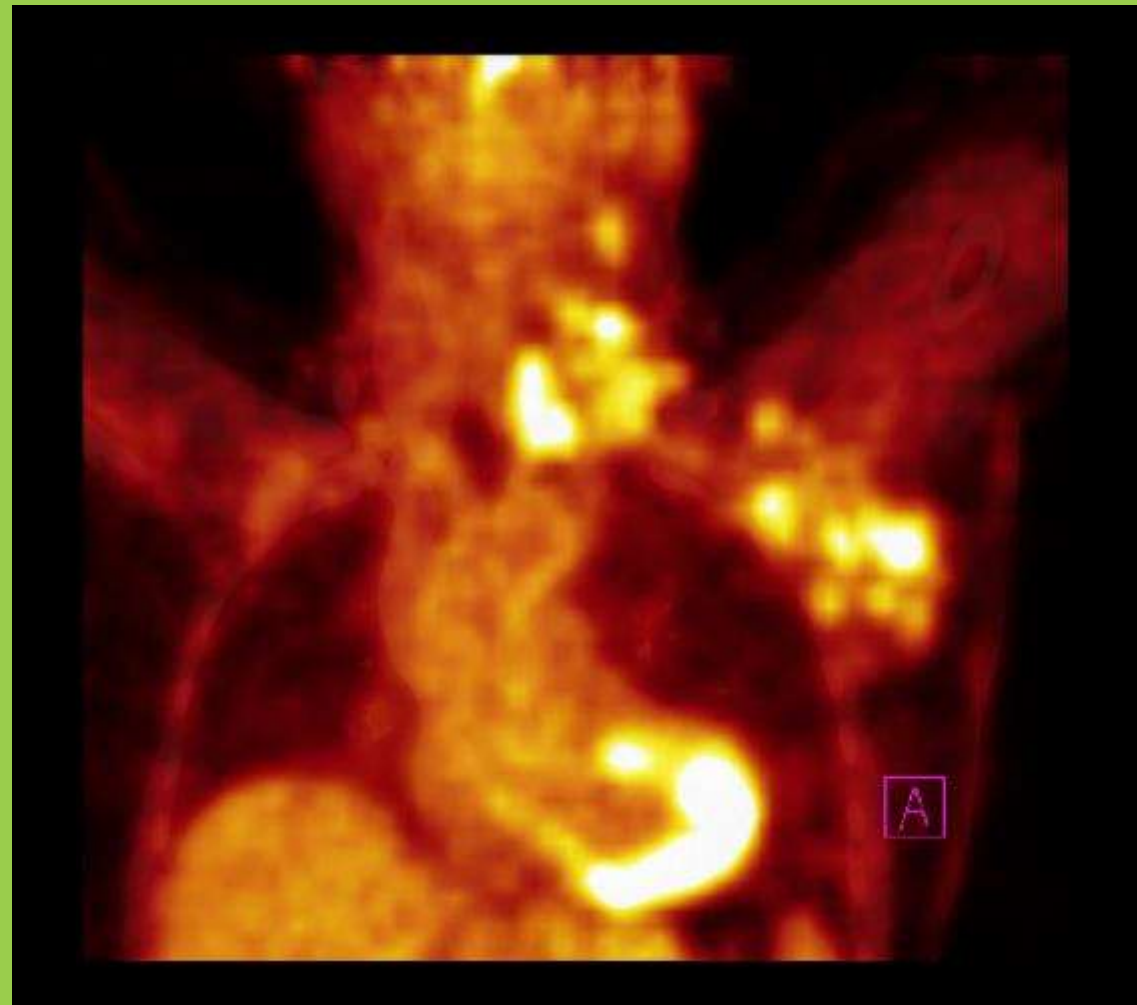


Primární tumor



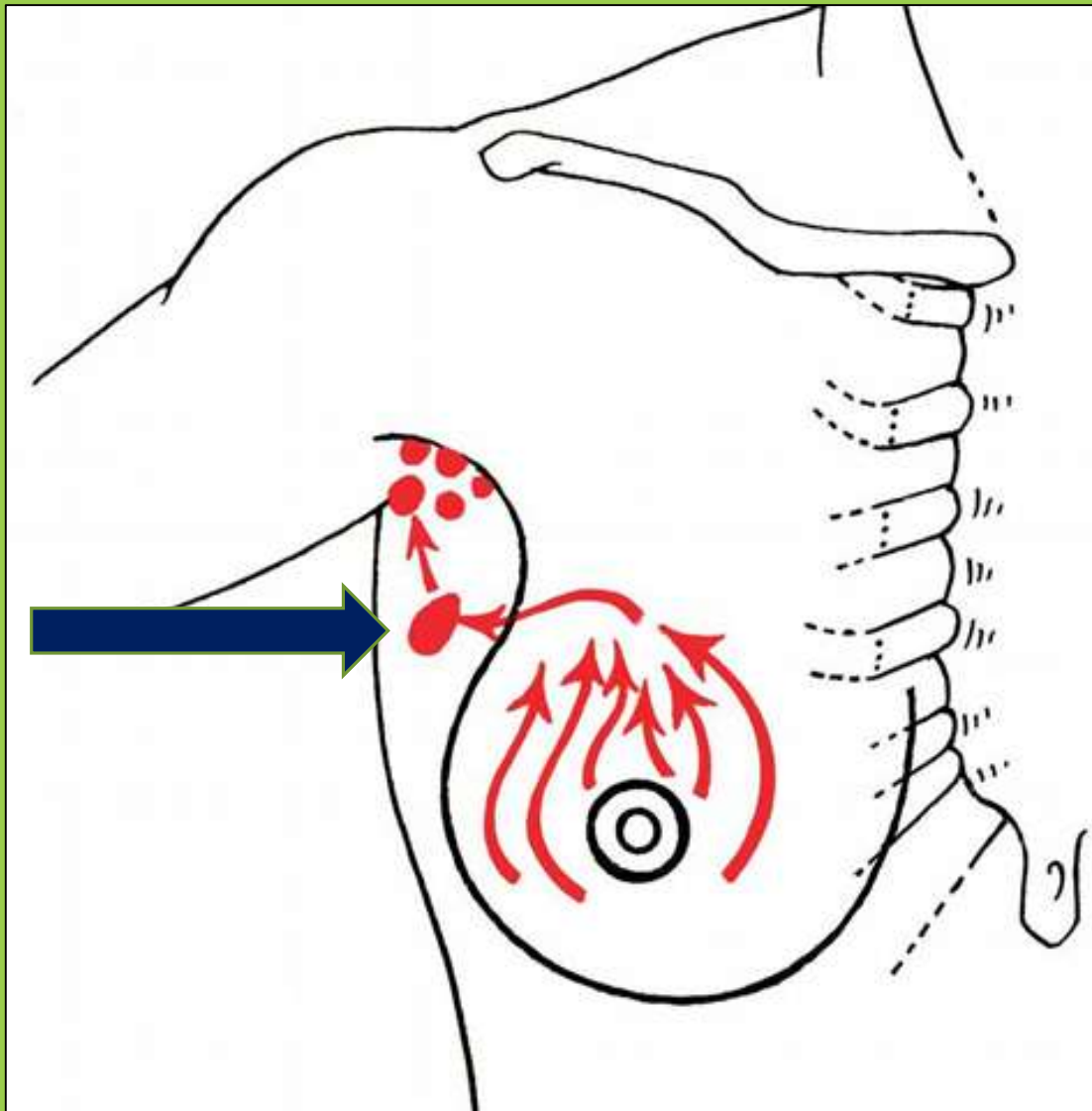
CT hrudníku





CT a PET vyšetření pro axilární a nadklíčkovou lymfadenopatii

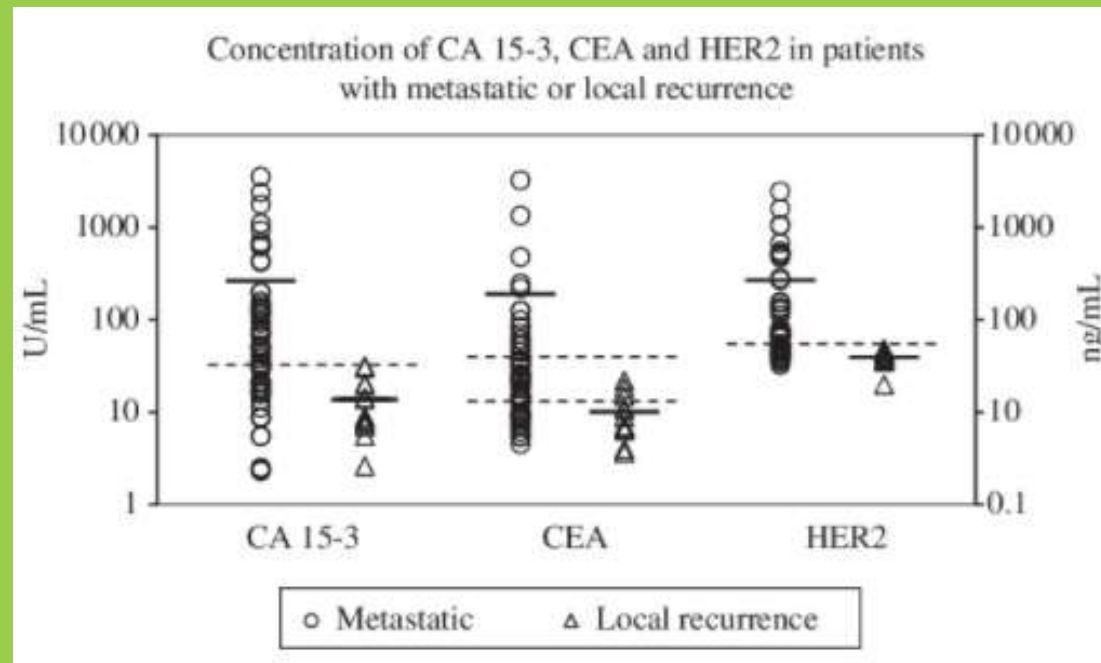
Sentinelová uzlina



Šíření tumoru lymfatickou cestou

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

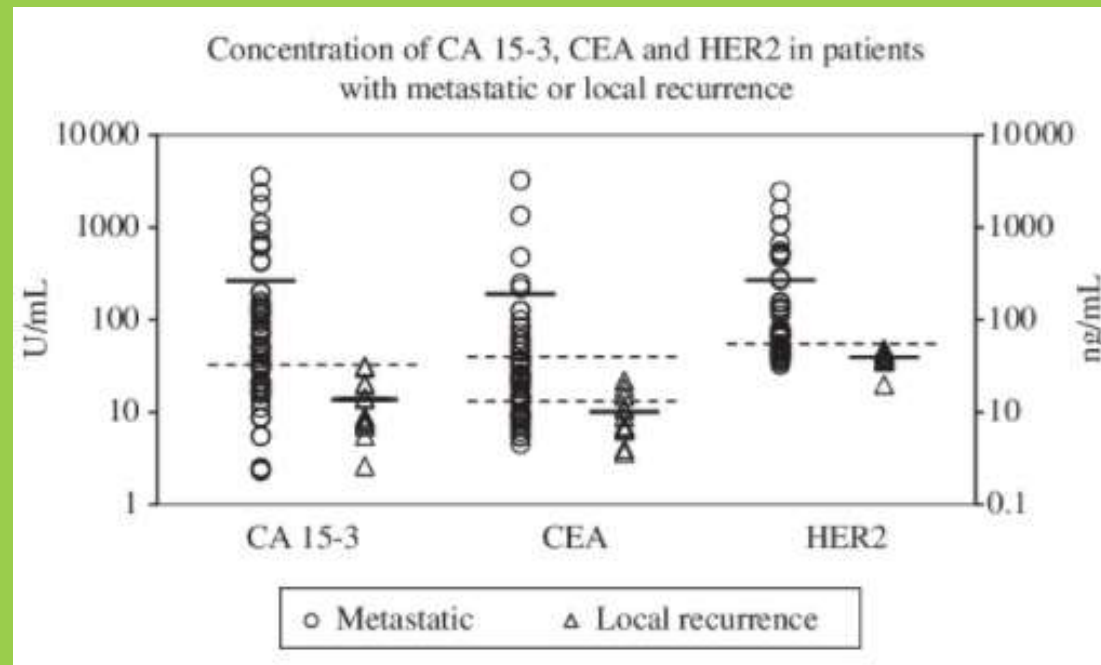
Nádorové markery – Ca 15-3 (cancer antigen), CEA onkofetální protein karcinoembryonální antigen (pravděpodobně se účastní v procesu buněčné adheze)



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)

Nedůležité ...



Klasifikace nádoru dle velikosti, rozsahu postižení dle platné TNM klasifikace

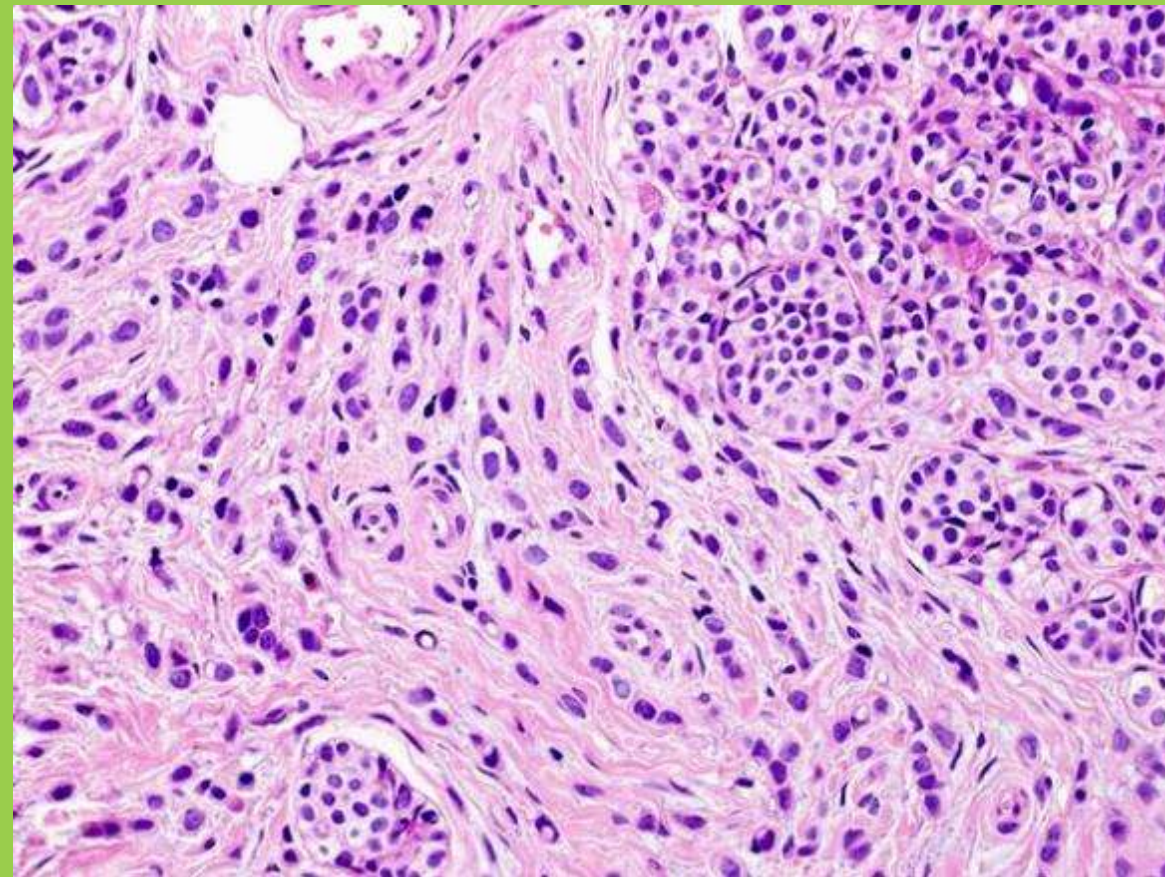
Histologické ověření malignity – core cut biopsy

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

www.mamma.cz

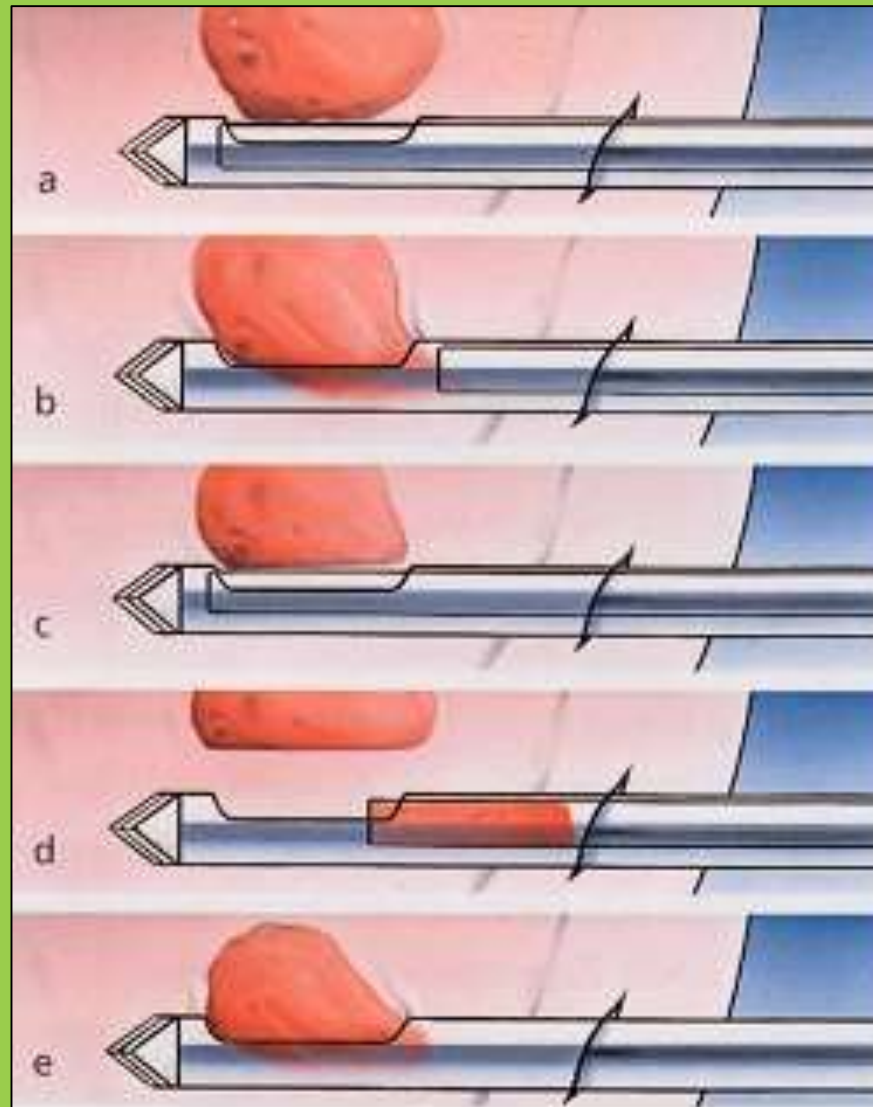
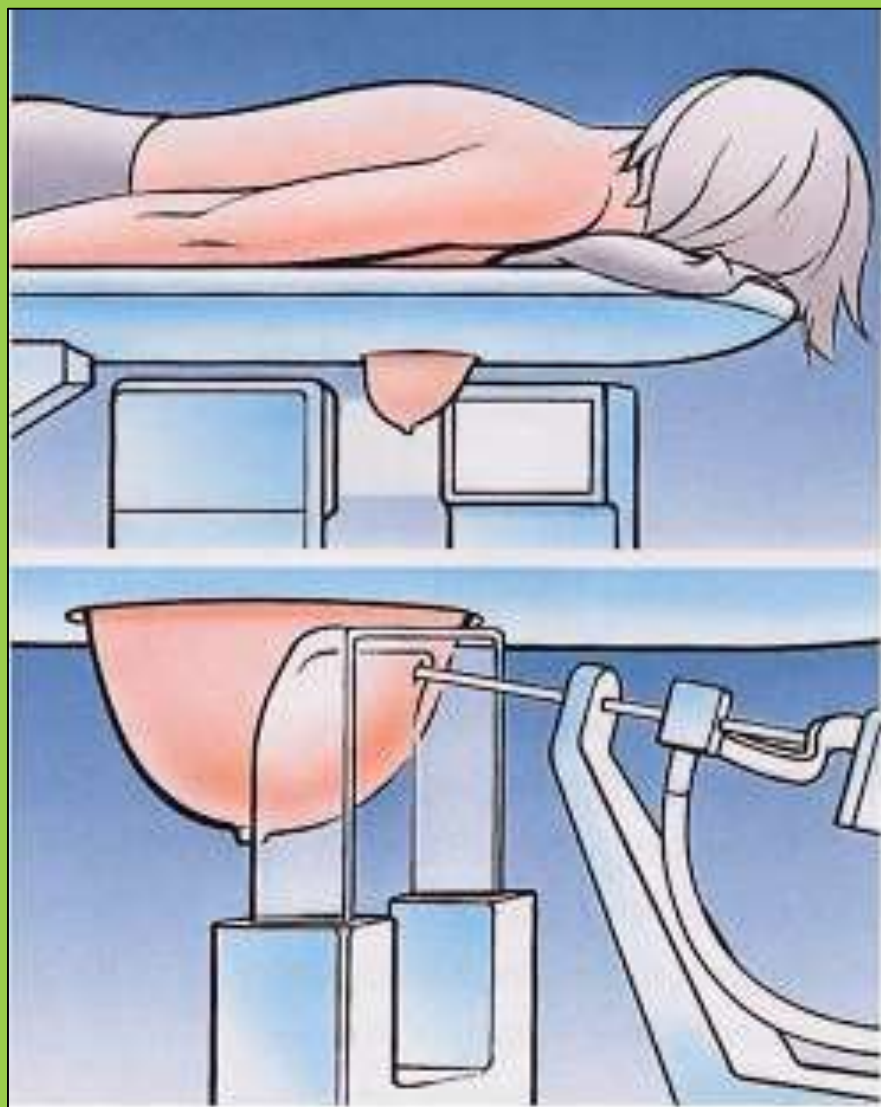


Invazivní duktální ca



Invazivní lobulární ca

Stereotakticky navigovaná biopsie při mammografii, core cut biopsy



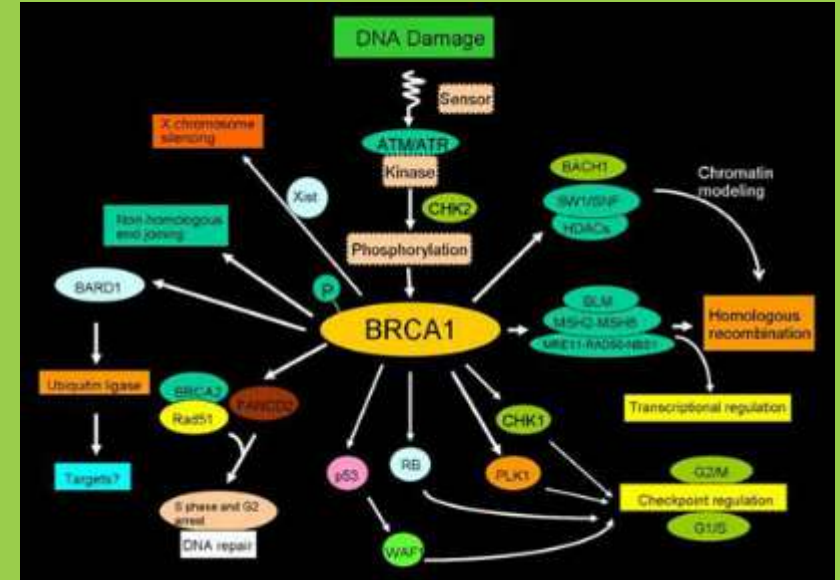
HEREDITÁRNÍ FORMY KARCINOMU PRSU

- **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

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** – vyšetření žen bez jakýchkoli příznaků onemocnění prsu **co nejčasnějším stadiu** onemocnění. Screening vychází z předpokladu, že onemocnění prsu v časném stadiu lze léčit účinněji a vede k vyšší kvalitě a vyšší délce života pacientek.

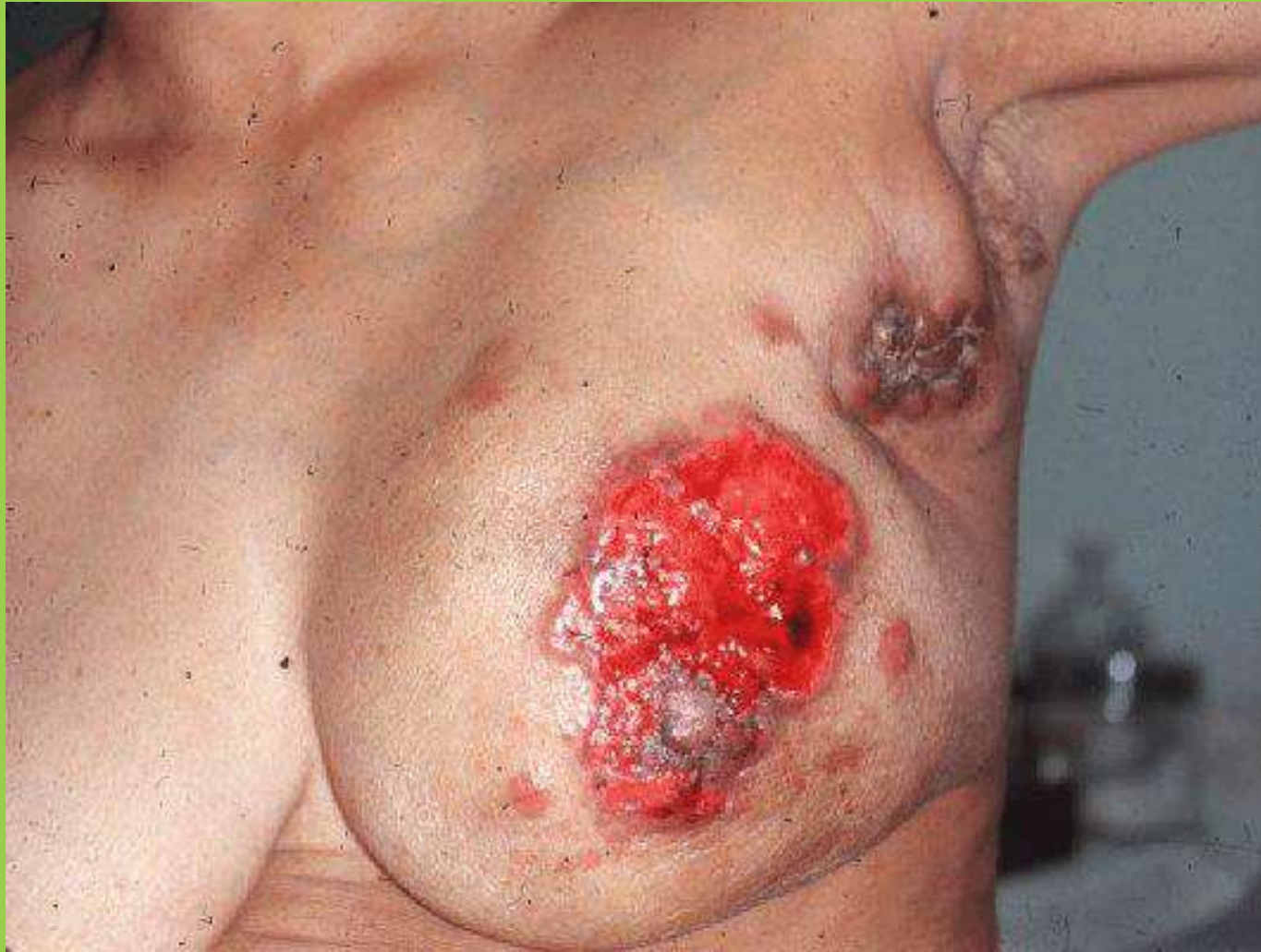
K čemu je screening a u jakých onemocnění?

- **Od 45 let screeningové vyšetření mammografií á 2 roky, ADRESNÉ ZVANÍ**
- **V mezidobí preventivní samovyšetření prsu – návod pro ženy na www.mamo.cz**



Smutný obrázek....





Většinou historie



HUMAN ERA



Rise of Civilization

Úspěšná
onkologická léčba

10,000 BCE

Recorded History

Common Era



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

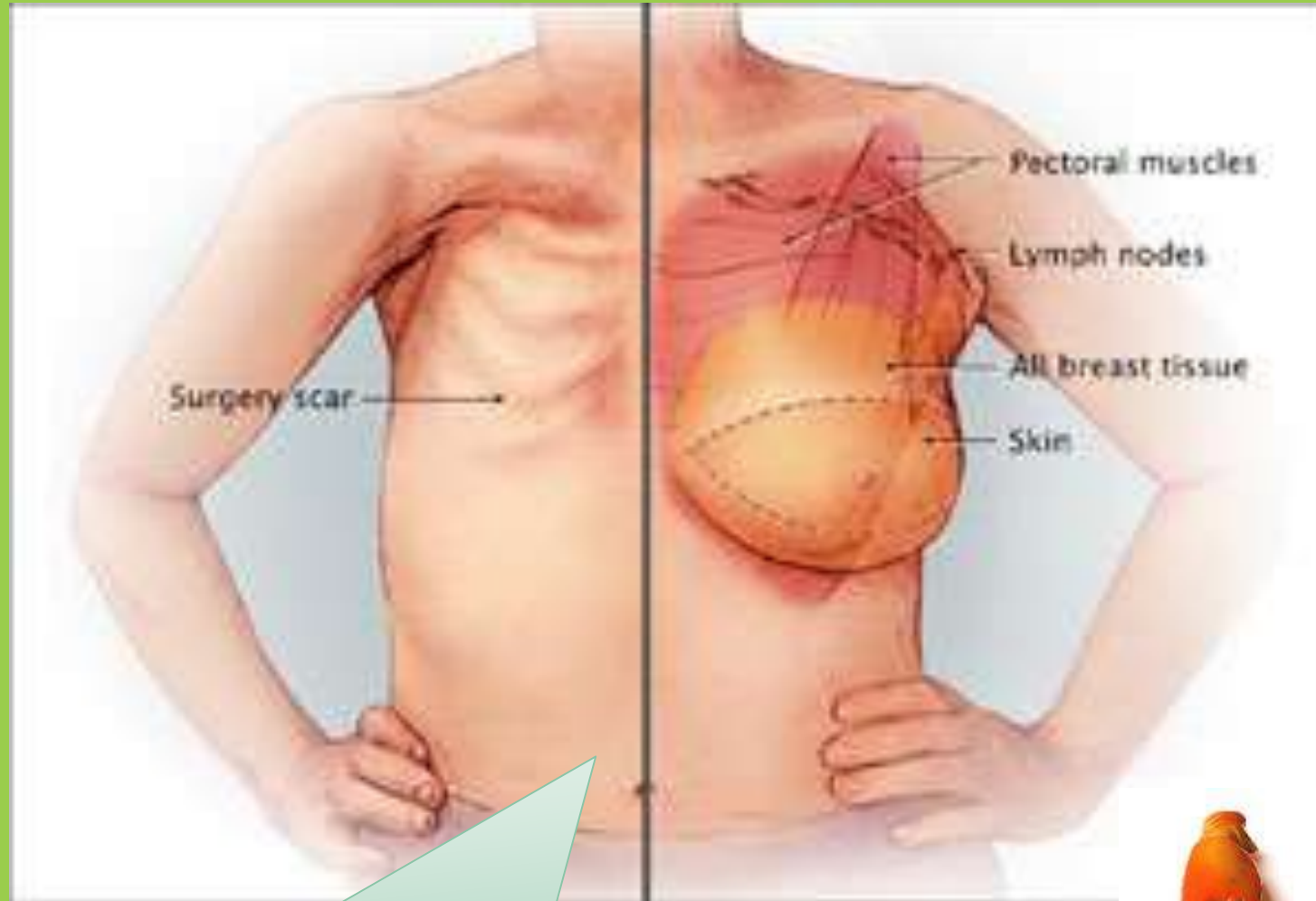
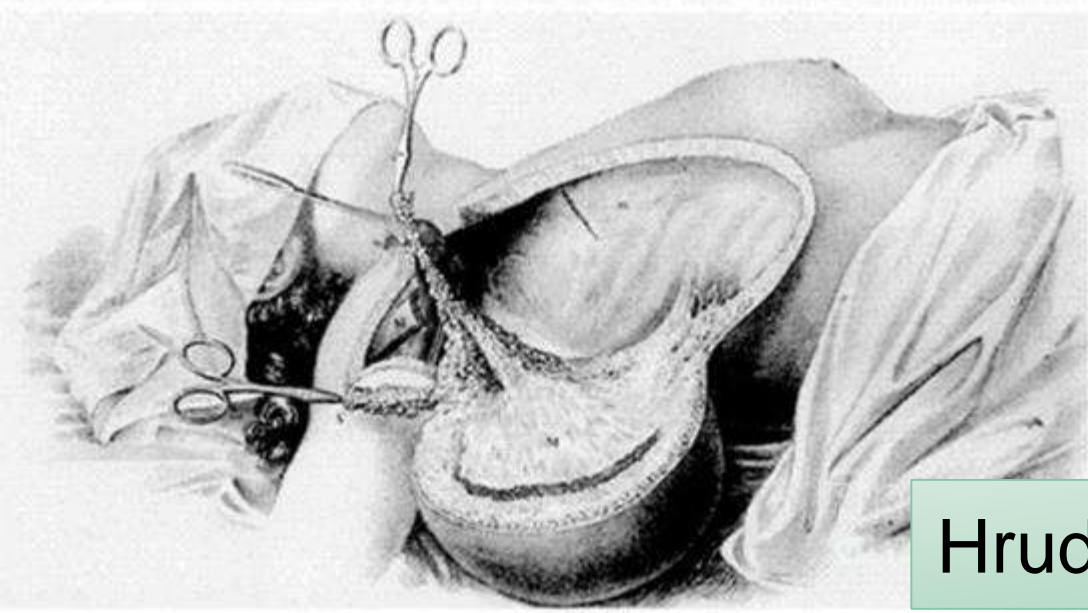
LÉČBA NÁDORŮ PRSU

- 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**

RADIKÁLNÍ MASTEKTOMIE



Hrudní svaly – benchpress!



- Radikální mastektomie – Halsted (1894)

Lokální kontrola ≈ vyléčení; čím radikálnější, tím lepší

„Despite the advances of radiotherapy, the **most usual and most effective treatment is surgery. Radical mastectomy**, which involves block removal of the **breast with the overlying skin** together with the **pectoral muscles and axillary lymph nodes**, is the **operation of choice** in the majority of cancer institutes“

Clinical Oncology - A Manual for Students and Doctors
1973



Celkové přežití ...

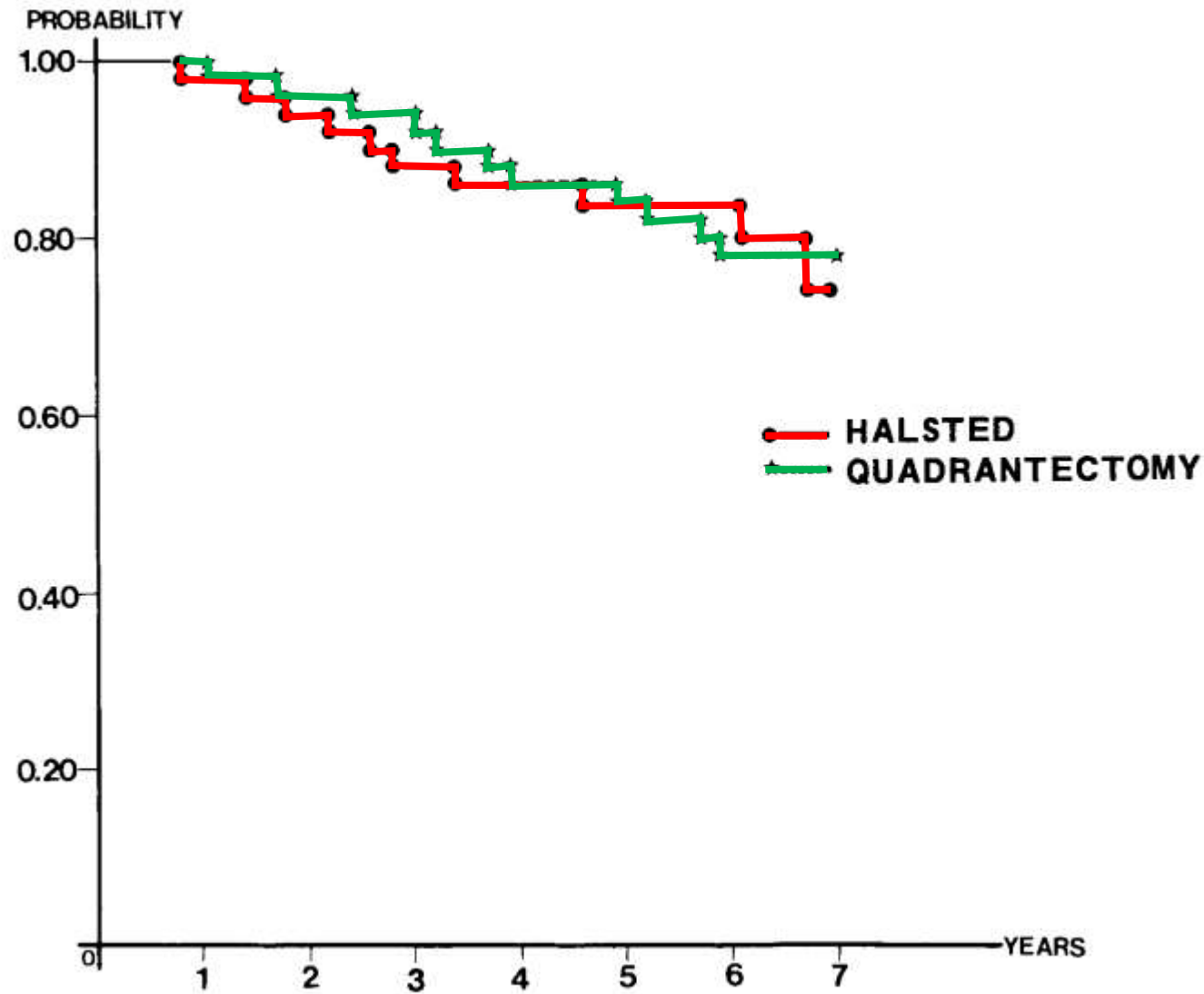
Radikální
mastektomie

Simplexní
mastektomie



- COMPARING **RADICAL-MASTECTOMY WITH QUADRANTECTOMY, AXILLARY DISSECTION, AND RADIOTHERAPY** IN PATIENTS WITH SMALL CANCERS OF THE BREAST
- RCT, Milán, 1973 - 1980
- Ca prsu T1 (<2 cm) N0, n = 701
- **Radikální mastektomie** vs **quadrantectomy + axill. disekce + RT (50+10 Gy)**





Stejné riziko recidivy
+ stejná OS (neukázáno)

*...radical mastectomy appears to involve **unnecessary mutilation** in patients with carcinoma of the breast less than 2cm without palpable axillary nodes.*

Figure 2. Actuarial Disease-Free Survival in Patients Treated with Halsted Mastectomy or with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy (Log-Rank Test: Overall Chi-square, 0.38 with 1 Degree of Freedom; P = 0.54).



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

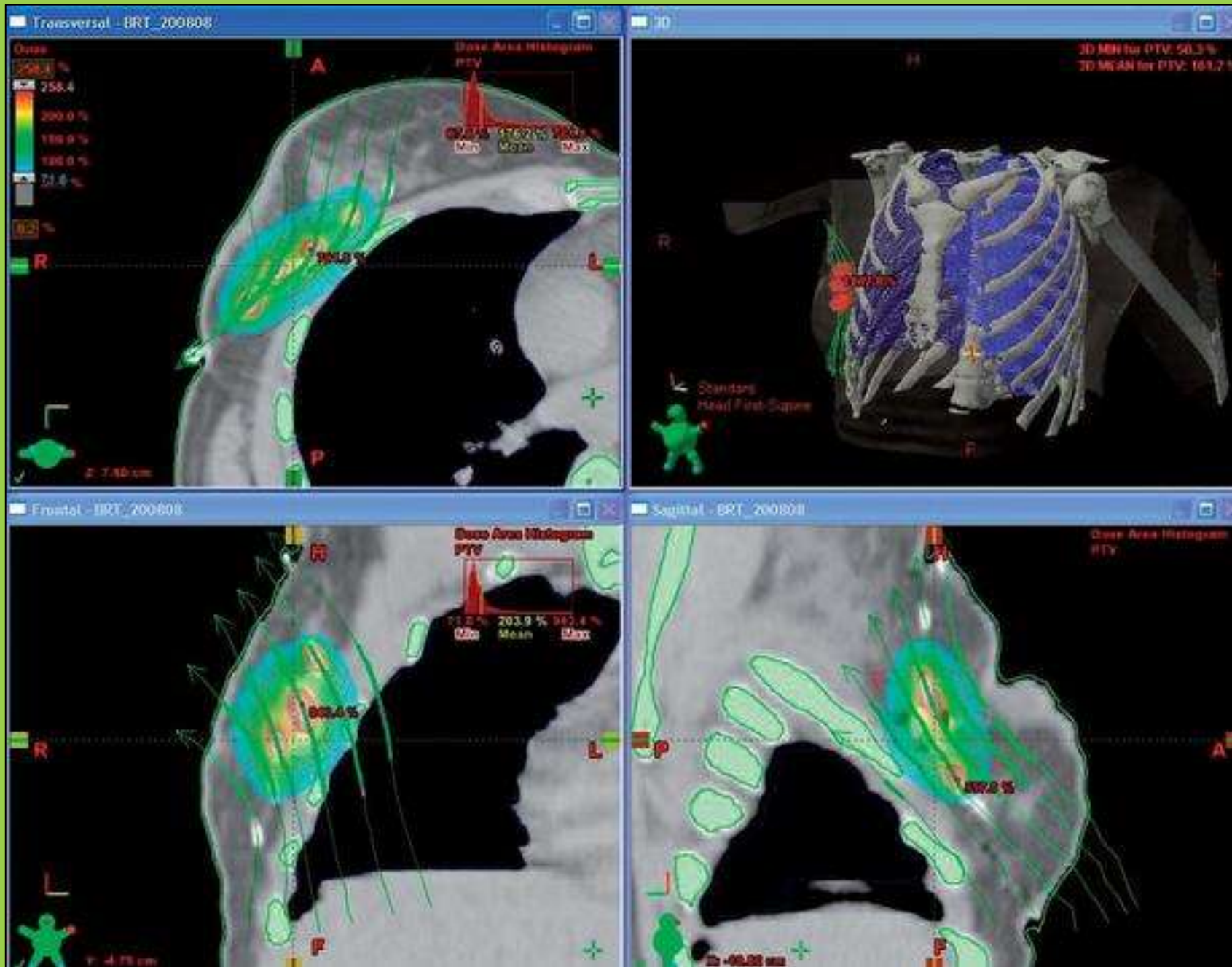
- **Adjuvantní léčba** po provedení parciálního výkonu na prsu, snížení rizika lokální recidivy
- RT na oblast celého prsu s cíleným doozařením lůžka tumoru (tzv. boost)
- RT na oblast prsu a svodné lymfatické oblasti (axilární uzliny)
- RT na oblast hrudní stěny po totální mastektomii +/- regionální 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

RADIOTERAPIE









APBI

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



Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study

Anthony Lucci, Carolyn S Hall, Ashutosh K Lodhi, Anirban Bhattacharyya, Amber E Anderson, Lianchun Xiao, Isabelle Bedrosian, Henry M Kuerer, Savitri Krishnamurthy

Summary

Lancet Oncol 2012; 13: 688–95

Published Online

June 6, 2012

DOI:10.1016/S1470-

2045(12)70209-7

See [Comment](#) page 653

Department of Surgical Oncology (Prof A Lucci MD, C S Hall PhD, A K Lodhi MD, A Bhattacharyya MD, A E Anderson BS, I Bedrosian MD, Prof H M Kuerer MD), Department of Pathology (Prof S Krishnamurthy MD), and Department of Biostatistics (L Xiao MS), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Correspondence to: Prof Anthony Lucci, Department of Surgical Oncology, Unit 444, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd, Houston, TX 77030, USA
alucci@mdanderson.org

Background The identification of circulating tumour cells correlate with poor prognosis in metastatic breast cancer, but **there are few data describing the importance of circulating tumour cells in patients with non-metastatic disease.** Our aim was to establish if circulating tumour cells predicted worse outcome in patients with non-metastatic breast cancer.

Methods We prospectively collected data on circulating tumour cells at the time of definitive surgery from chemo-naïve patients with stage 1–3 breast cancer from February, 2005, to December, 2010. We deemed eligible all patients with operable breast cancer presenting at The University of Texas MD Anderson Cancer Center (Houston, TX, USA). Patients were ineligible if they had bilateral breast cancer or any other malignancy within 5 years of the diagnosis of the present cancer. We measured circulating tumour cells with the CellSearch System (Veridex, Raritan, NJ). We correlated findings of circulating tumour cells with standard tumour characteristics, including tumour size and grade; oestrogen and progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status; and axillary lymph node status with χ^2 or Fisher exact tests. We assessed outcomes at a median follow-up of 35 months. Log-rank test and Cox regression analysis was applied to establish the association of circulating tumour cells with progression-free and overall survival.

Findings No patients reported adverse events or complications from blood collections. We identified one or more circulating tumour cells in 73 (24%) of 302 patients. Detection of one or more circulating tumour cells predicted both decreased progression-free survival (log-rank $p=0.005$; hazard ratio [HR] 4.62, 95% CI 1.79–11.9) and overall survival (log-rank $p=0.01$; HR 4.04, 1.28–12.8).

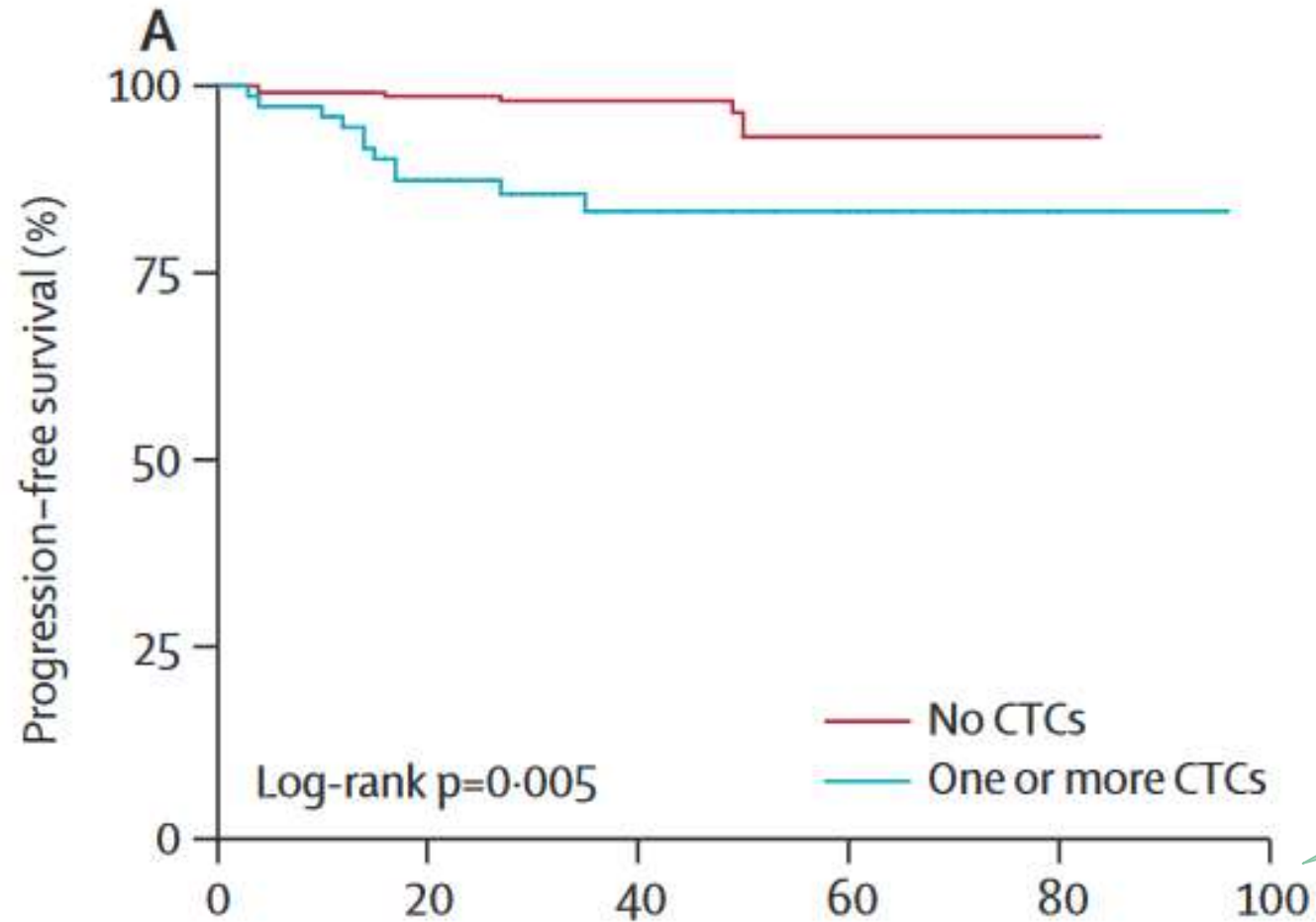
Interpretation The presence of one or more circulating tumour cells predicted early recurrence and decreased overall survival in chemo-naïve patients with non-metastatic breast cancer. These results suggest that assessment of circulating tumour cells might provide important prognostic information in these patients.

Funding Society of Surgical Oncology, Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Program, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, and the State of Texas Rare and Aggressive Breast Cancer Research Program.



!!!





měsíce

Number at risk

No CTCs	229	183	88	36	12	0
One or more CTCs	73	57	32	23	5	0



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
-
- **Doporučena terapie dle výsledků recurrence score (RS):**
 - – RS < 18 – podat pouze adjuvantní hormonoterapie (HRT),
 - – RS 18–30 – adjuvantní HRT ± CHT,
 - – RS ≥ 31 – adjuvantní HRT + CHT.

TABLE 79.5

Association of Clinicopathologic Features of Breast Cancer with Intrinsic Subtype

Intrinsic Subtype	Luminal A	Luminal B	<i>HER2</i> Enriched	Basal-Like
ER/PR expression	Positive—strong	Positive—variable	Positive or negative	Negative
<i>HER2</i> amplification	Rare	Rare though small percentage positive	Common	Negative
Grade	Low to intermediate	Intermediate to high	Intermediate to high	High
<i>P53</i> 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 <i>HER2</i> 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* 2010; 464: 191–196.



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

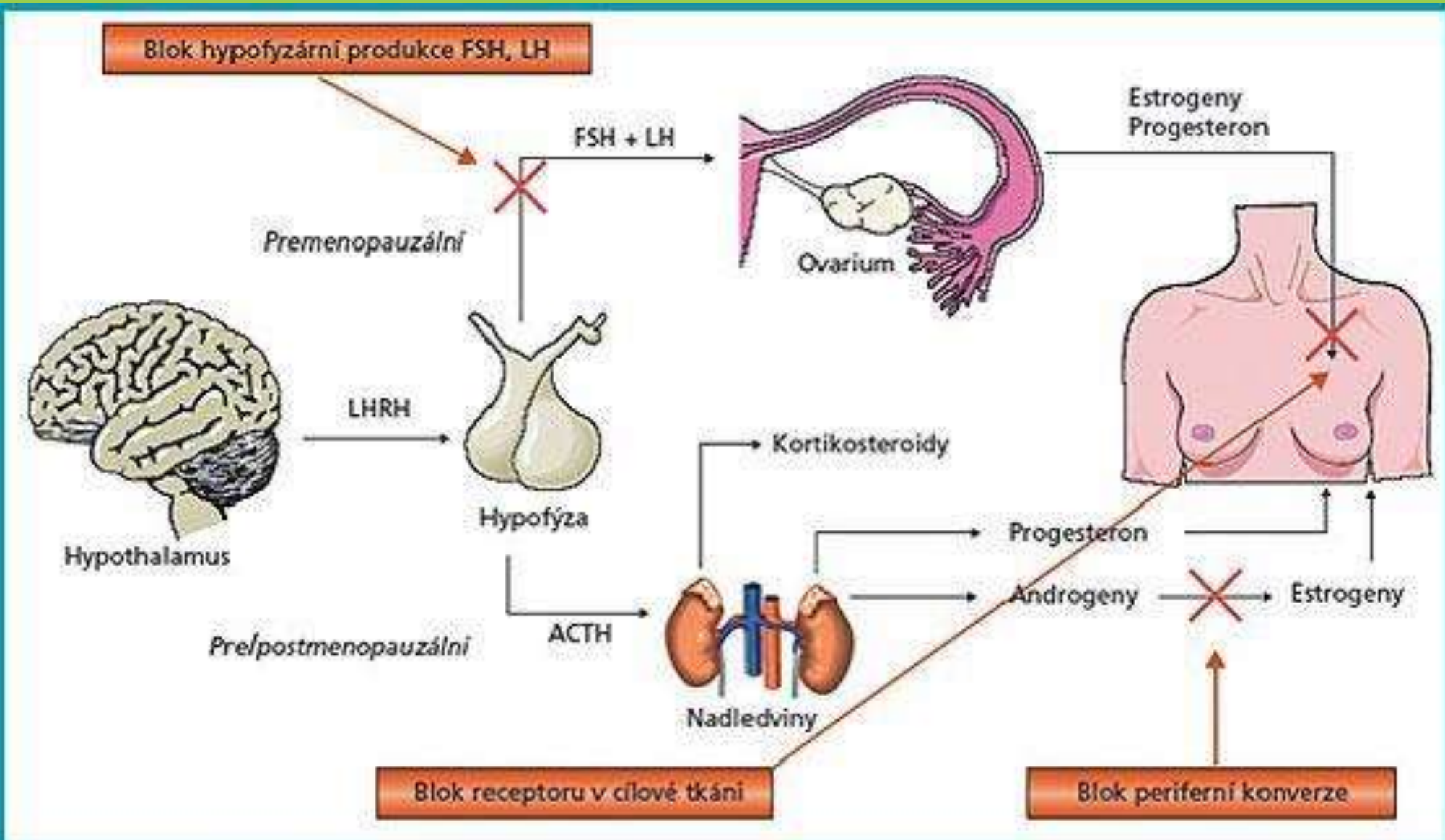
$$\begin{aligned} \text{RS} = & + 0.47 \times \text{HER2 Group Score} \\ & - 0.34 \times \text{ER Group Score} \\ & + 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} \\ & + 0.10 \times \text{Invasion Group Score} \\ & + 0.05 \times \text{CD68} \\ & - 0.08 \times \text{GSTM1} \\ & - 0.07 \times \text{BAG1}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

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

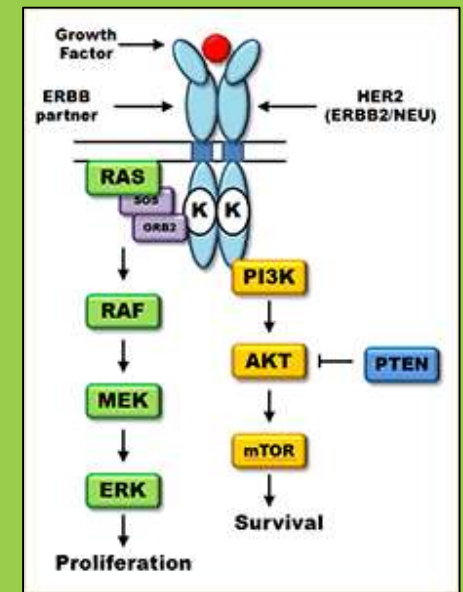


Obr. 1 – Místa zásahu hormonální léčby

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

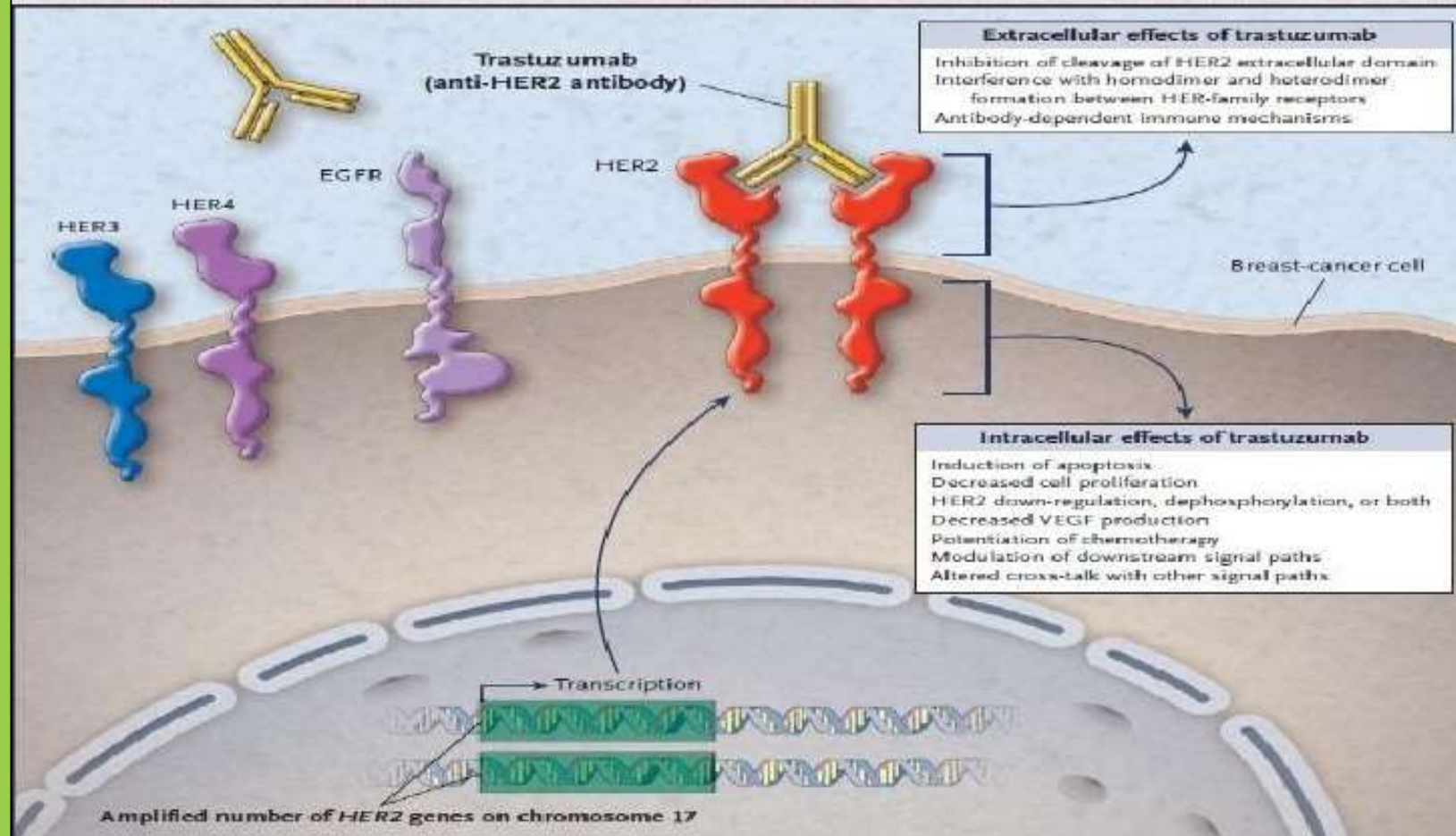
Tastuzumab (Herceptin) monoklonální Ab proti HER2 receptoru (kardiotoxicita)

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

Lapatinib selektivní reverzibilní duální inhibitor HER1 a 2 receptorů, působí intracelulárně jako tyrosinkinasy 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

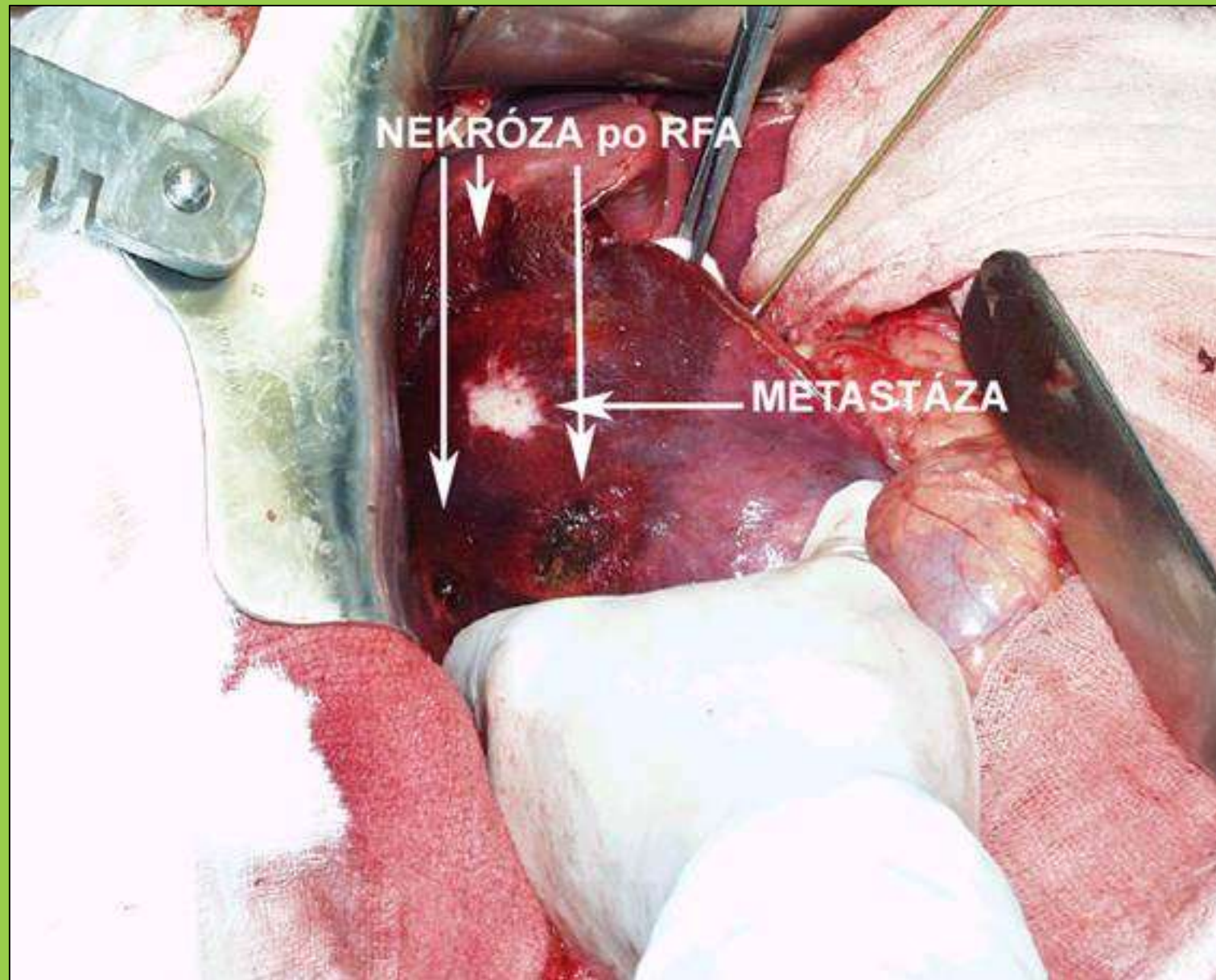
- Abláčn  techniky
- Regionální hypertermick  perfuze končetiny
- Léčba radioizotopy- vybran  indikace

ABLAČNÍ TECHNIKY

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

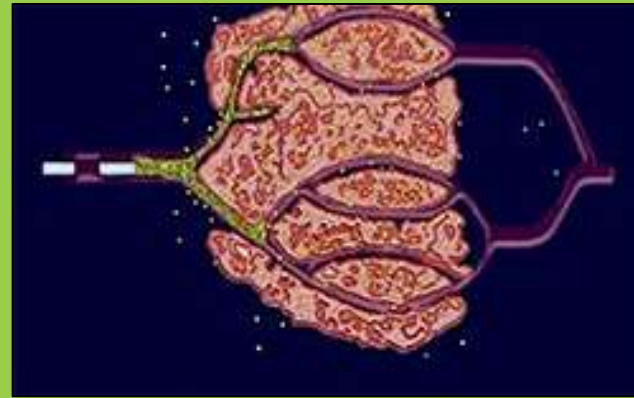
RADIOFREKVENČNÍ ABLACE

- 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



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

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 %



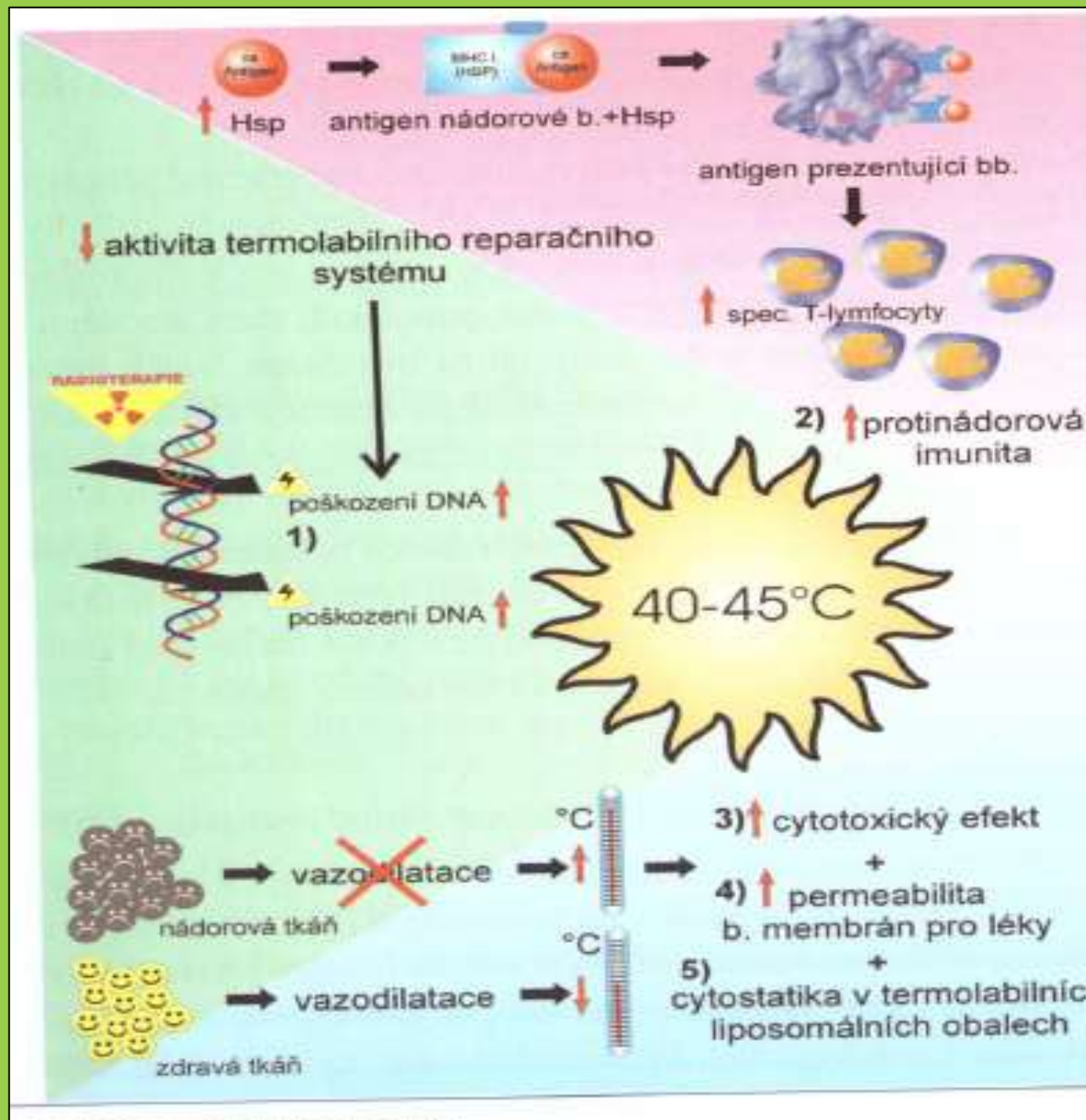
- **Proč hypertermie ?**

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**

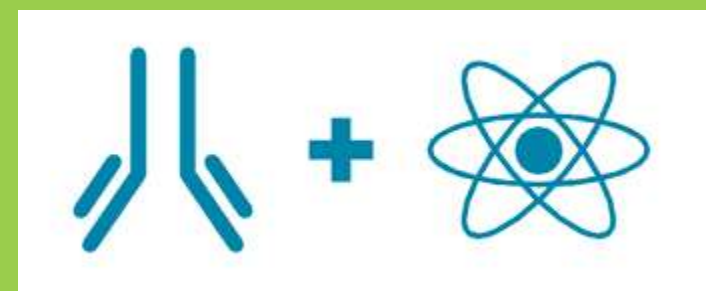
Přímé poškození buněk teplem- denaturace proteinů, inhibice reparace DNK zejm. BER, tvorba heat shock proteinů Hsp –stimulace imunitního systému, přímá aktivace NK buněk

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
- **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)





Tak kde je to jaro?

Děkuji za pozornost