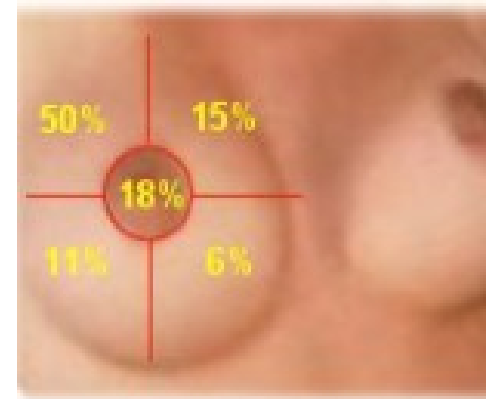


Karcinom prsu

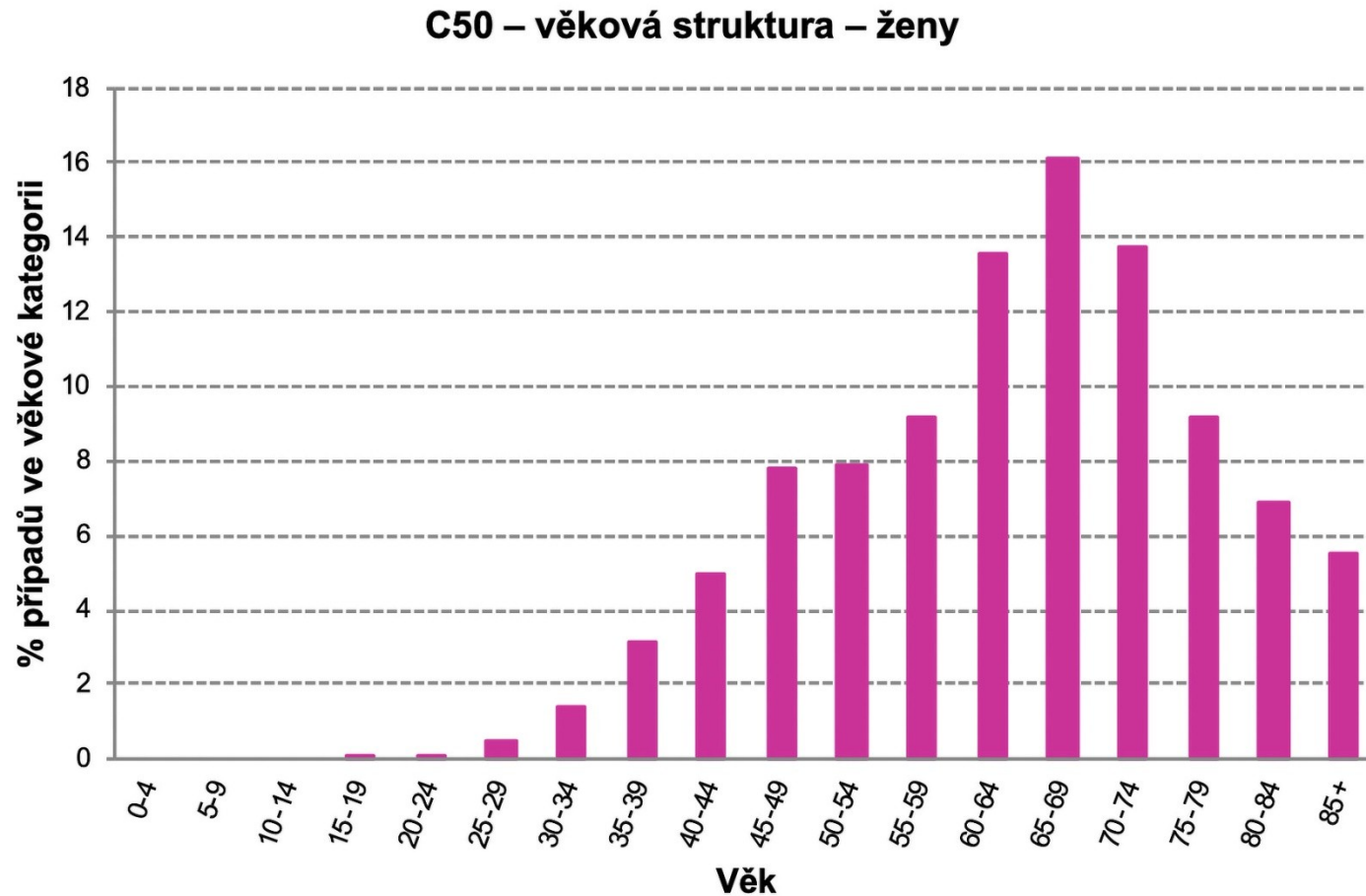
Doc. MUDR. Tomáš Grus PhD.

Karcinom prsu

- **nejčastější nádor u žen**
- 6 500 nových pacientek ročně
- nejčastější výskyt ve věku 55-69
- nádory prsu rostou ve více než 90% pomalu, proto má význam samovyšetřování prsu !!!
- incidence mezi ženami a muži je udávána cca 100:1



Epidemiologické trendy u karcinomu prsu jsou charakterizovány setrvale
rostoucí incidencí a mírně klesající mortalitou



Rizikové faktory



- **věk, hormonální faktory, rodinná anamnéza, vliv zevního záření a životní styl**
- **s obezitou** ($BMI \geq 30$ zvyšuje riziko významně) je spojeno až dvojnásobné zvýšení rizika onemocněním rakovinou prsu, zvláště u žen v postmenopauze, kdy je tuková zásoba spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů

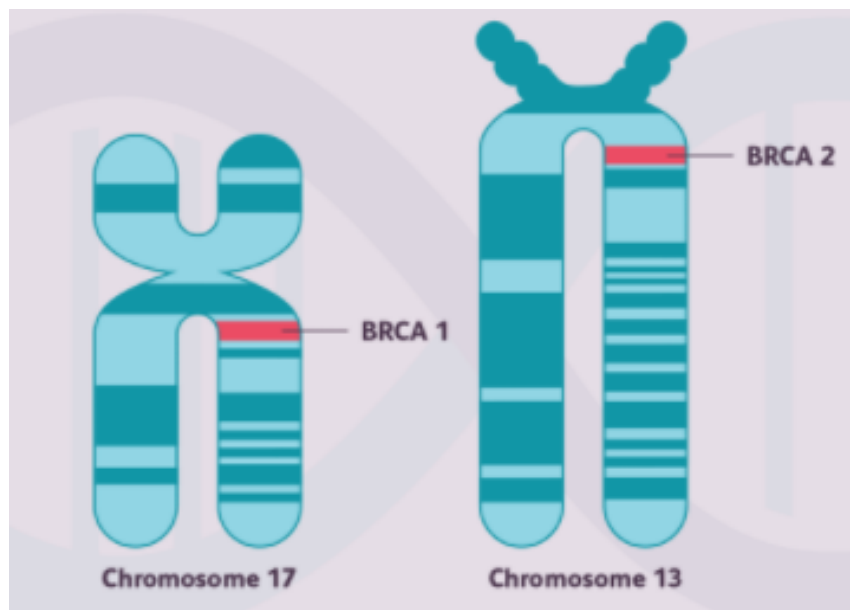


Co přivádí pacientky do ordinace

- nejčastějším klinickým projevem je **nebolestivá hmatná rezistence** (u 75 % je to první projev choroby)
- **bolest prsu** (5 %), **zvětšení prsu** (1 %)
- takzvaná **pomerančová kůže** se na **prsu** vytvoří v momentě, kdy nádorové buňky zaplní drobné lymfatické cévy



Rodinná anamnéza



- dědičná genetická abnormalita se objevuje cca v 10-15%
- příčiny této abnormality jsou zakotveny v mutacích genu BRCA1 a BRCA2
- tuhle mutaci má v Evropě každý 750. člověk
- z genetického hlediska jsou významně ohroženy ženy, u nichž příbuzná z přímé rodové linie (matka, sestra, dcera) onemocněla karcinomem prsu

Gynekologická anamnéza

- nulipara (porod před 20.rokem o 30% nižší riziko)
- menopauza (před 45.rokem o 50% nižší riziko)
- menstruace (před 11 rokem)
- kojení (diskutabilní)
- hormony (HRT, estrogeny?)

Primární prevence



správná životospráva - by bylo možné zabránit vzniku až 35% zhoubných nádorů



poruchy spánku, nedostatek odpočinku v kombinaci s ostatními riziky oslabují imunitní systém



trvalá nespokojenost s vlastním životem, je nebezpečnější než chronický stres

Sekundární prevence

- je **soubor léčebných opatření**, kterými se předchází komplikacím nemoci a zhoršení projevů nemoci
- zjišťujeme a sledujeme přednádorové stavy nebo se snažíme co nejdříve detekovat nádor.
- snažíme se tedy ovlivnit mortalitu.
- na této prevenci **se podílí nejen lékař**, ale i veřejnost (**samovyšetřování prsů**).

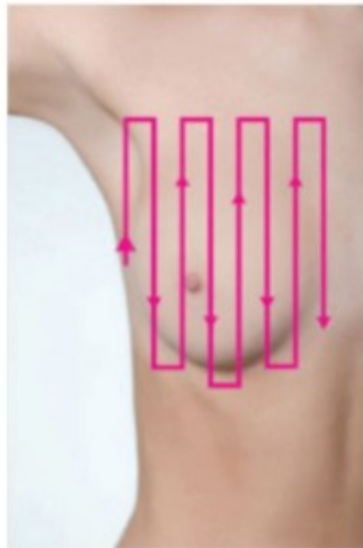
Terciální prevence

- je předcházení následkům nemoci
- pokud měla žena zhoubný nádor v jednom prsu, je vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru v druhém prsu
- pokud byla žena dříve léčena ozářením (např. ozáření uzlin v mediastinu pro lymfom), riziko karcinomu prsu se zvyšuje
- chirurgický zákrok na prsu zvyšuje riziko + pokud žena měla dvě a více prsních biopsií

Samovyšetření prsu

- provádějte každý měsíc
 1. **vestoje** před zrcadlem
 2. poté celý postup **zopakujte vleže**, kdy dojde k oploštění prsu a změně rozložení prsní tkáně

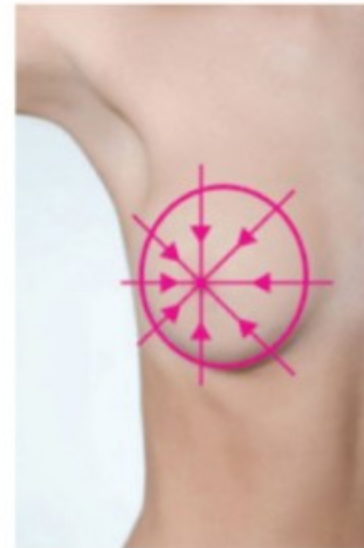
Vertikální



Krouživé



Klínovité



Klinické vyšetření

- **Pohled** (pomorančová kůže, fixace, asymetrie, akcesorní mamily, symetrie prsů, souhyby s dýcháním, pravidelnost bradavky, rozšíření žil může svědčit o aktivitě tumoru;)
- **Sekrece** (hemoragický charakter)
- **Pohmat** systematicky všechny kvadranty, velikost rezistence, pohyblivost, ohraničení, konzistenci;

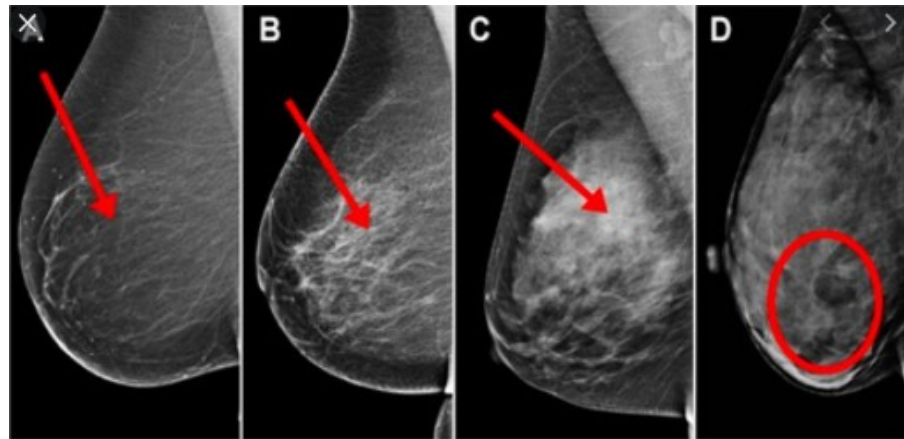
Diagnostika zobrazovacími metodami

- U **mladých žen** se využívá zejména **ultrazvukové vyšetření** a u žen nad 40 let vyšetření nativní mamografie
- u **denzního typu prsu** - to je prs, kde je hodně žlázy a vaziva, se senzitivita mamografie snižuje až na 50 %. Tento problém s nižší senzitivitou mamografie má asi 8 % žen, vhodnější je **ultrazvukové vyšetření**



Mamografický screening

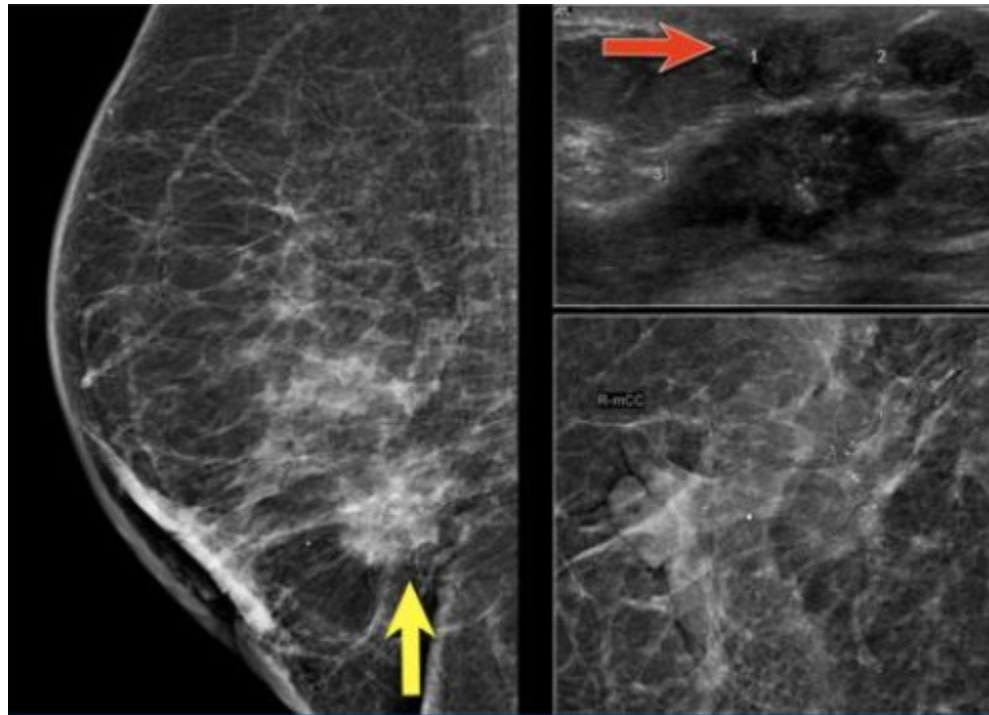
- cílené plošné vyšetření asymptomatických žen od věku 45 let, 1x za 2 roky



- Mamograf s kontrastní látkou

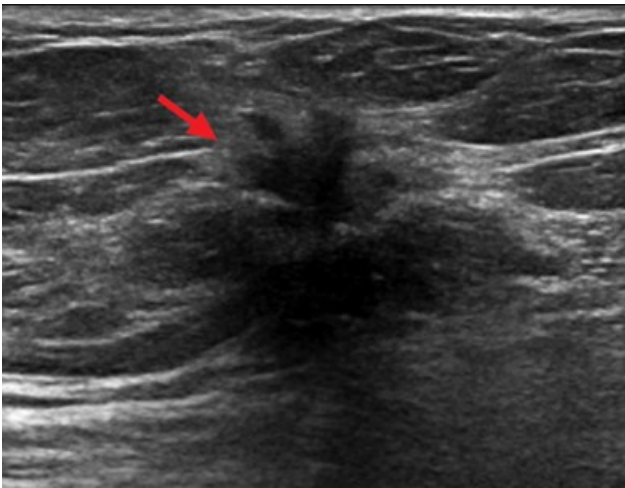


Mamografie



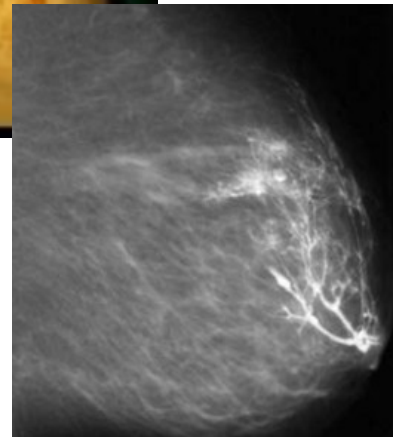
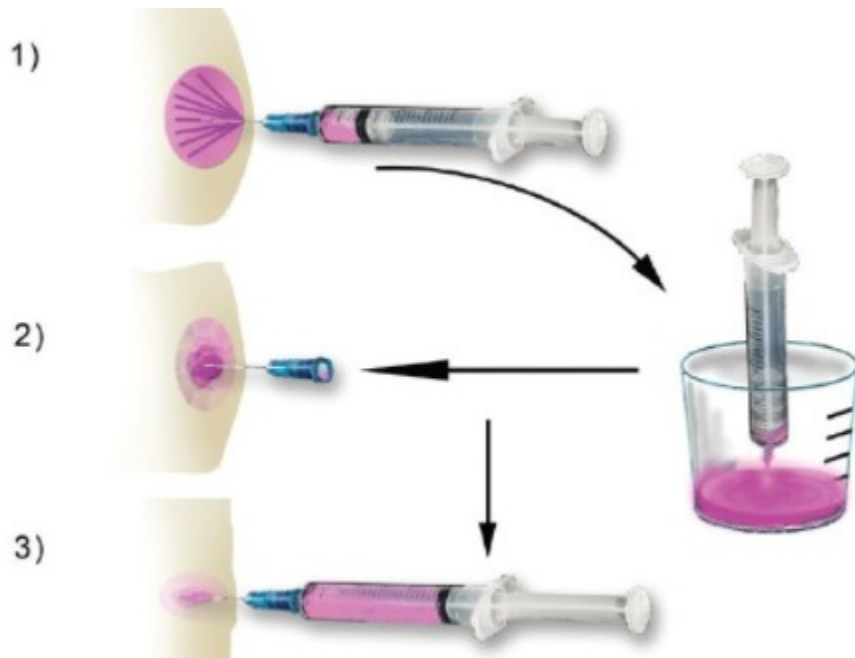
Ultrazvukové vyšetření

- zpravidla doplňkové k mamografii, má vysokou senzitivitu (95 %), ale omezenou specificitu, u žen pod 40 let má přednost;
- kontrola pooperačních stavů, kontrola léčebných odpovědí při neoadjuvantní terapii



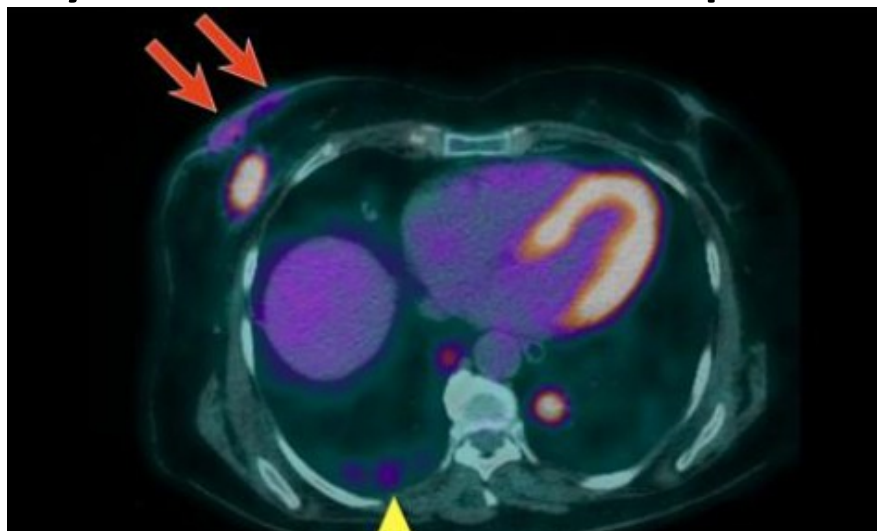
Duktografie

- ke stanovení intraduktálních lézí v prsu při patologické sekreci z bradavky (mléčná ani serózní sekrece není indikací)



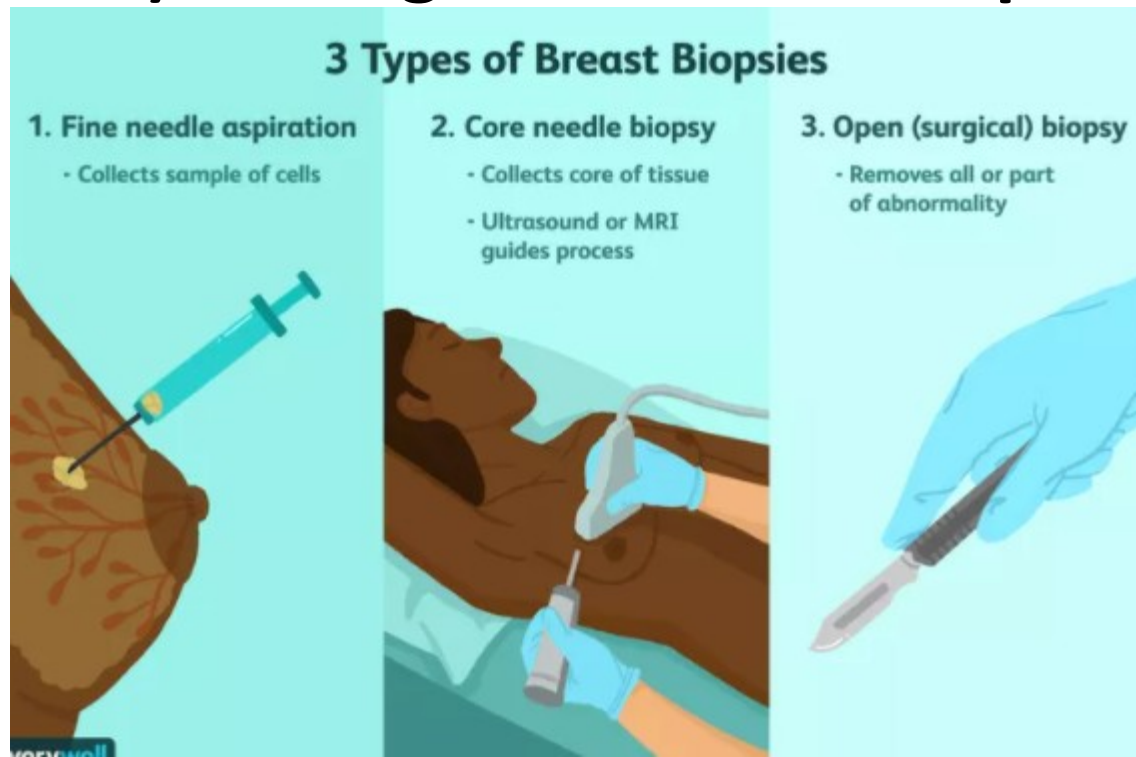
CT, PET- CT, magnetická rezonance

- dokáže zobrazit téměř všechny solidní nádory
- staging u metastatického postižení prsu
- detekce relapsu při elevaci tumorových markerů
- nádodný nálezn karcinomu prsu



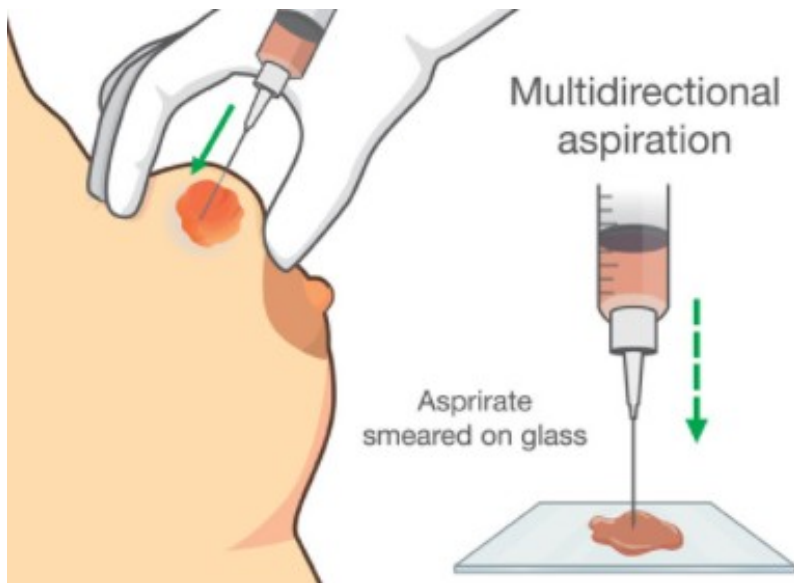
Biopsie

- 3 typy : 1) FNA
2) core- cut biopsie
3) chirurgická excize s biopsii



FNA = punkční biopsie

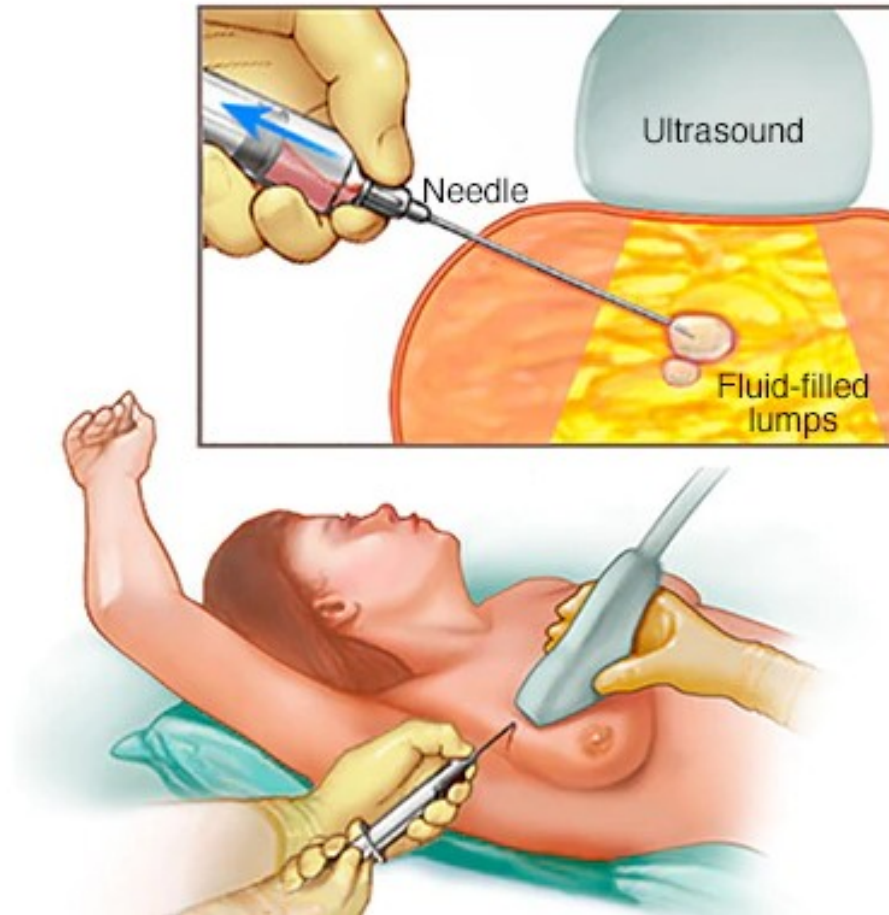
punkce tenkou jehlou



FNA = Fine Needle Biopsy

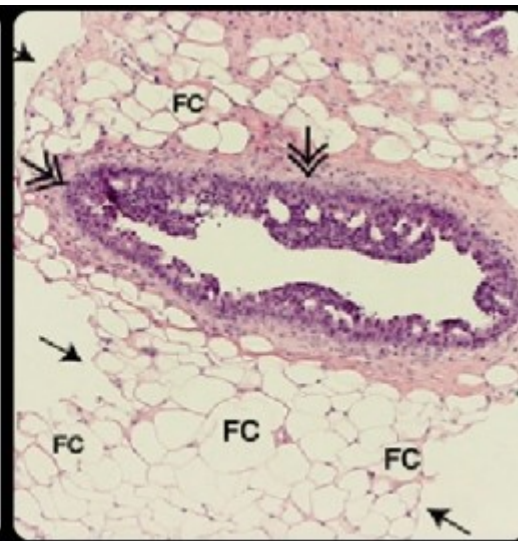
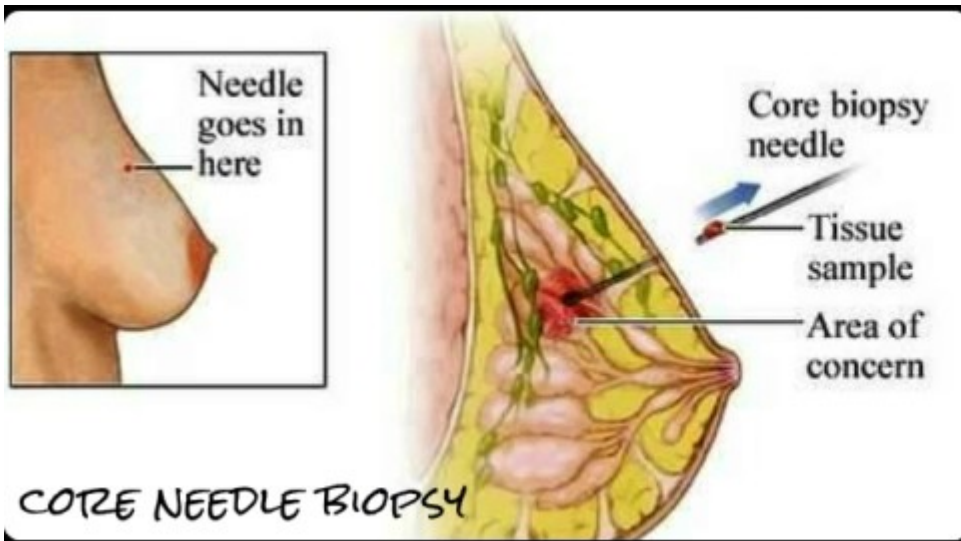
- punkce cystického útvaru a kolekce tekutin
- punkce nejasných ložisek, kde není core-cut biopsie vhodná, resp. není možná, pro umístění ložiska
- výtěžnost je nižší, protože je to jen cytologie a ne histologie

FNA = punkční biopsie

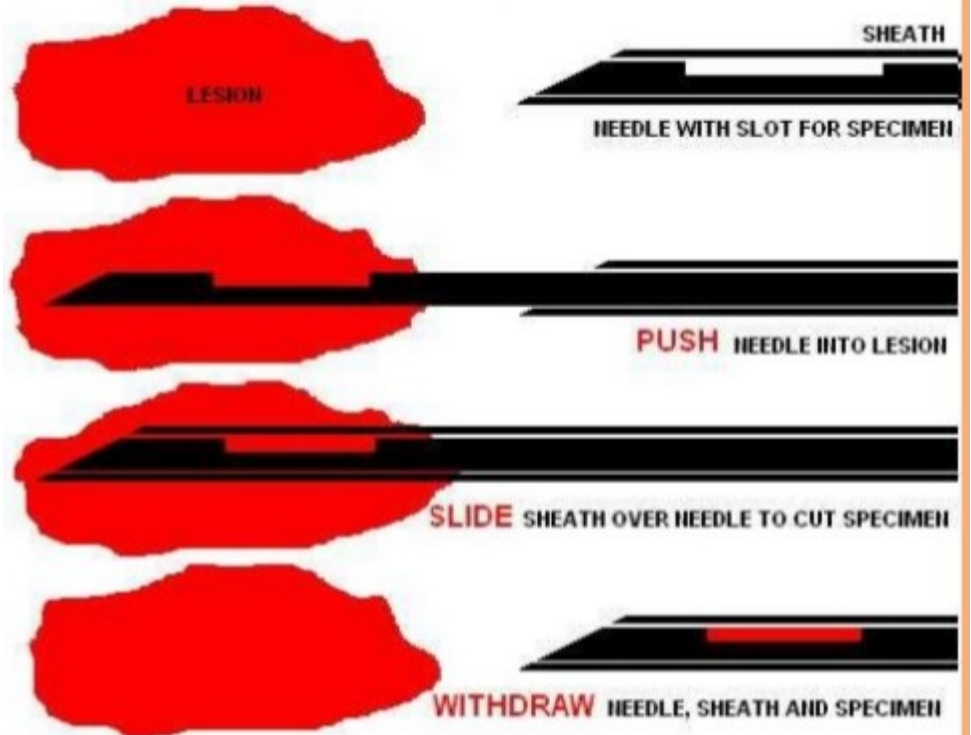


core- cut biopsie

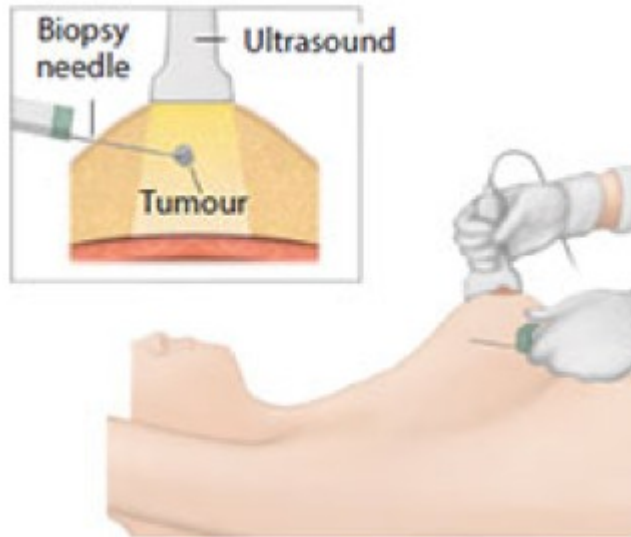
- při podezření na nádor se provádí cílená biopsie
- **core- cut biopsie**- k ověření podezřelých ložisek, ke stanovení histologického typu
- měla by být provedena před každou léčbou
- pod UZ kontrolou – z volné ruky
- Pod MG – stereotaktická – k ověření suspektních kalcifikací (+ při odběru tkáně může být využit podtlakový odběr- vakuum)



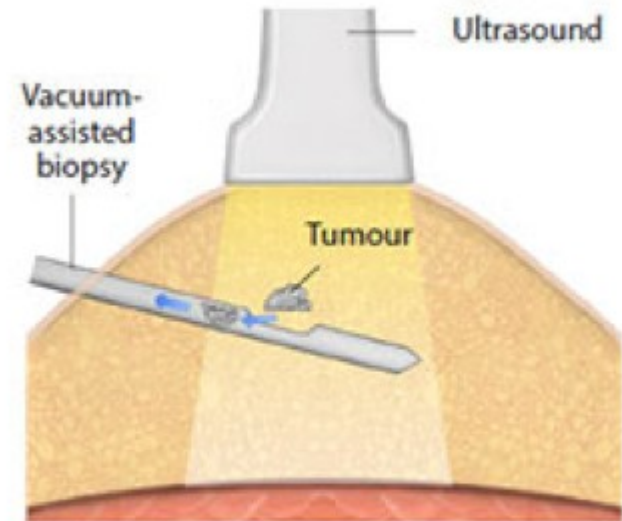
PRINCIPLE OF TRUCUT BIOPSY



pod UZ kontrolou – z volné ruky



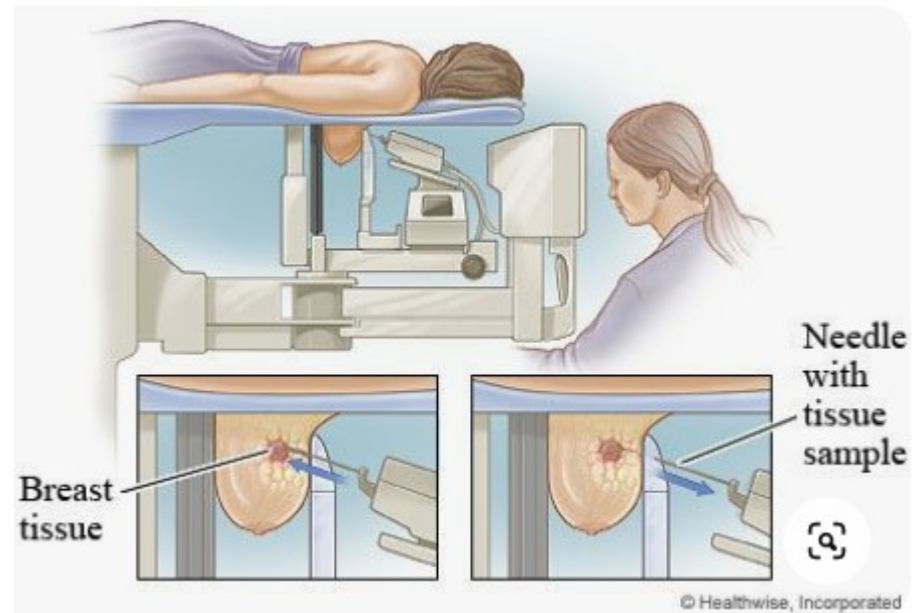
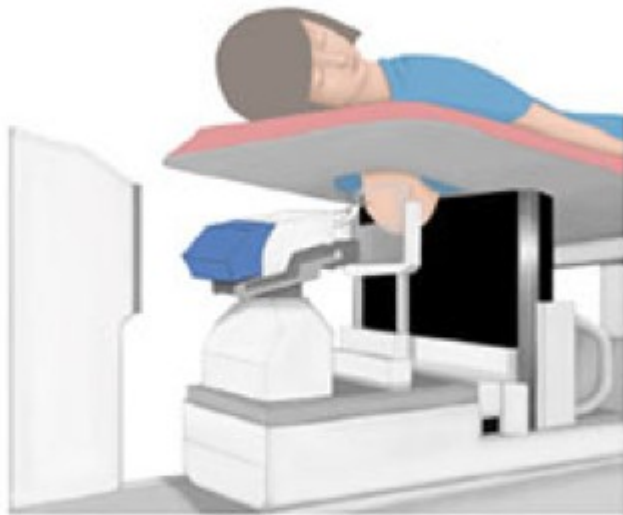
Ultrasound-guided VAB



▲ *Ultrasound-guided for lesions visible with ultrasound is performed under local anaesthesia by radiologists and surgeons.*

Pod mamografem – stereotaktická – k ověření suspektních kalcifikací

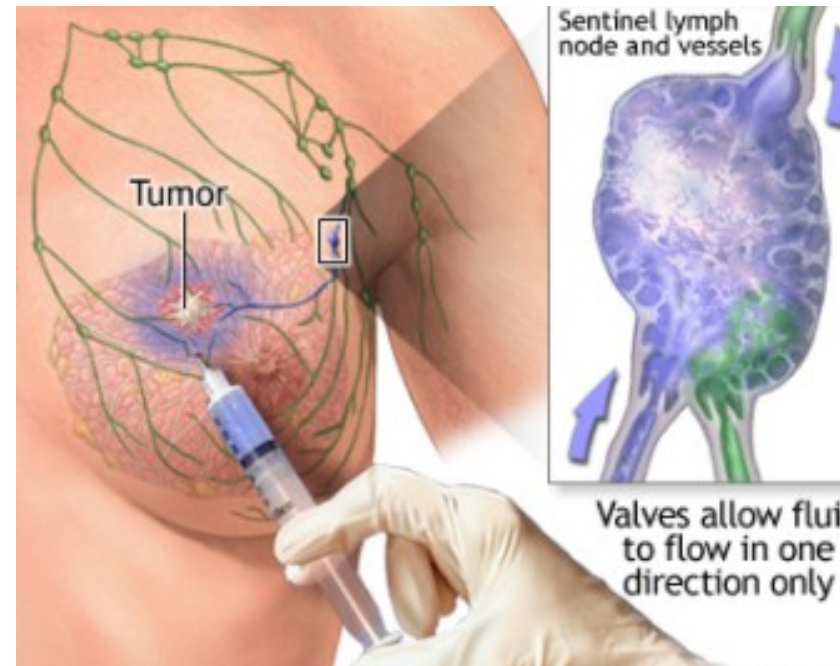
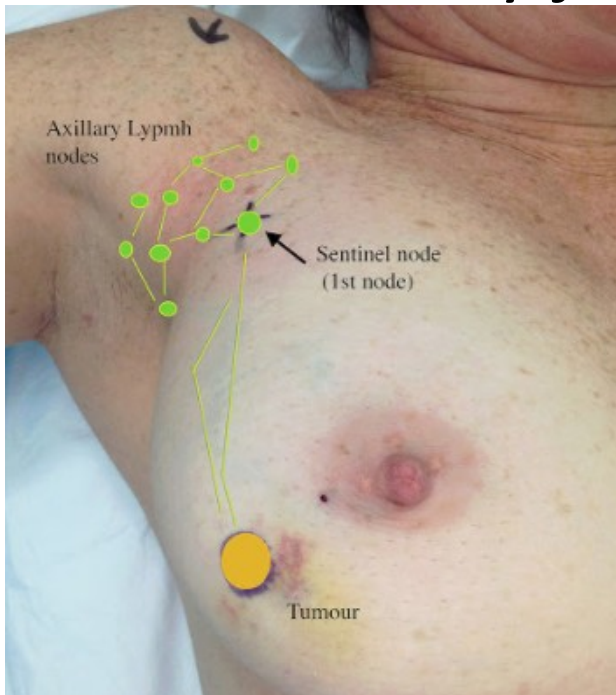
Stereotactic-guided VAB



▲ *Stereotactic (mammographic)-guided for mammographic lesions are performed under local anaesthesia by radiologists.*

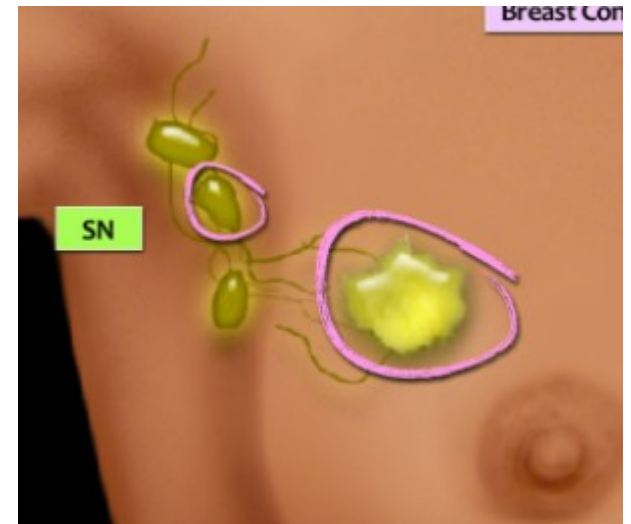
Sentinelová uzlina

- lymfatická **uzlina**, která jako první v regionálním lymfatickém systému drénuje příslušnou oblast (orgán) a do této **uzliny** se šíří nádorové buňky jako do první



Sentinelová uzlina (SN)

- Koncept disekce sentinelové uzliny podstatně zlepšuje kvalitu života žen, výrazně redukuje pooperační komplikace, protože jen v případě postižení sentinelové uzliny se provede disekce axily

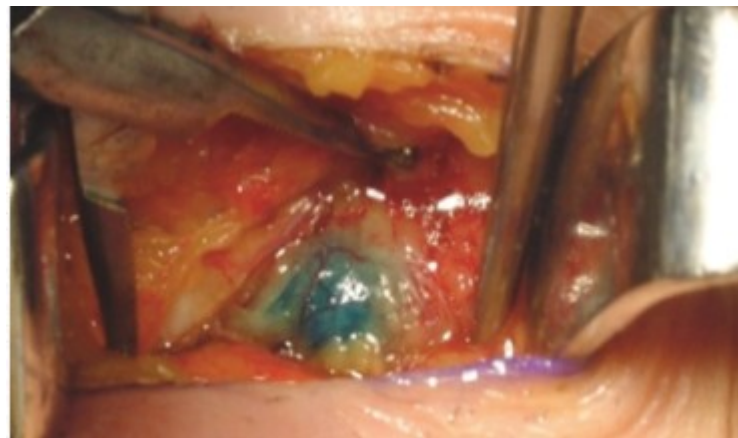


Lymfoscintigrafie

- identifikuje lymfatické uzliny, které drénují oblast rakoviny prsu.



Označení sentinelové uzliny



Histologie

Karcinom vzniká nejčastěji z terminálních lalůček žlázy nebo z vývodů (TDLU – terminal ductal lobular unit);

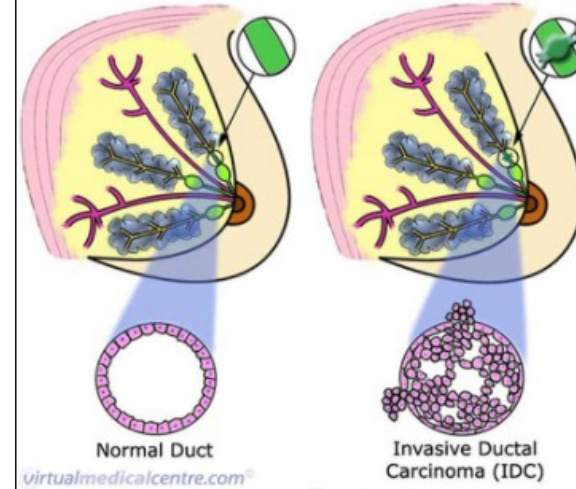
zpravidla mu předchází neinvazivní forma – *carcinoma in situ*.

Carcinoma in situ

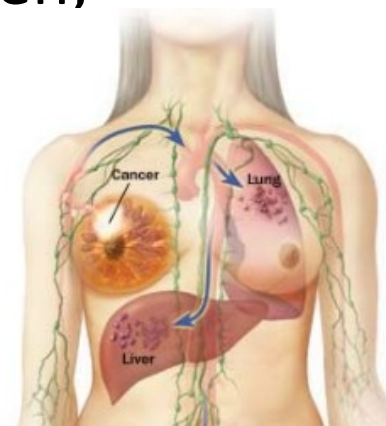
- **Lobulární carcinoma in situ** – z buněk mamárních lobulů, proliferace buněk v lalůčkách, které dilatují;
 - není detekovatelný mamograficky (na rozdíl od předchozího);
 - vzniká často multicentricky, i v kontralaterálním prsu;
 - častější u žen před menopauzou.
- **Duktální carcinoma in situ (DCIS)** – 80% DCIS je diagnostikováno pouze mamograficky na základě mikrokalcifikací, po nichž následuje vakuová biopsie. Velmi málo případů DCIS je hmatatelnou masou, může přecházet do invazivního duktálního karcinomu;
 - zvláštní forma je **Pagetův karcinom bradavky** – kdy nádorové buňky z ductů invadují do bradavky,
 - častěji u žen po menopauze.



Invazivní formy karcinomů

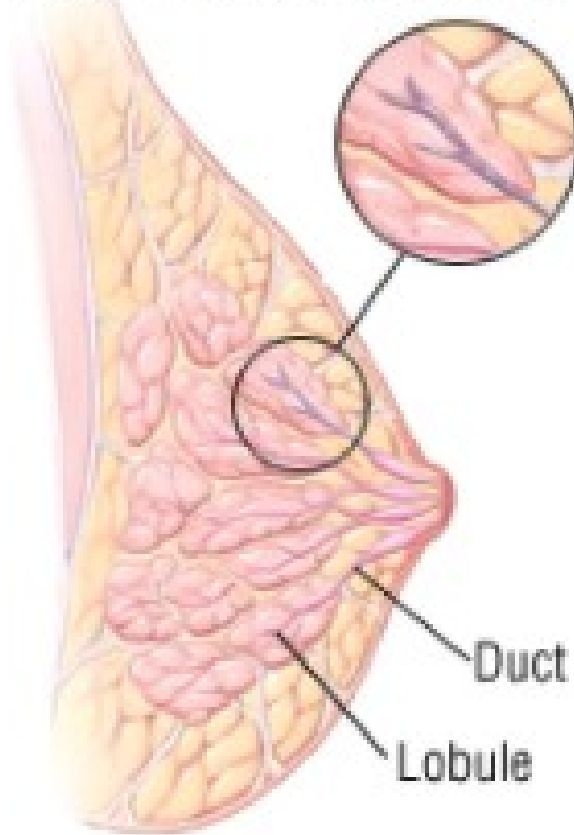


- dělí se na dvě formy:
- **Lobulární** asi 10 %, často v HZK (horní zevní kvadrant);
- často metastazuje na serózní blány, meningy, do ovaria, retroperitoneálně.
- **Duktální** nejčastější (75 %), často má tubulární uspořádání, provází ho reaktivní fibróza – tumor má tzv. skirhotickou formu, kdy je tvrdý jako kámen;
- metastazuje do kostí, jater a plic;

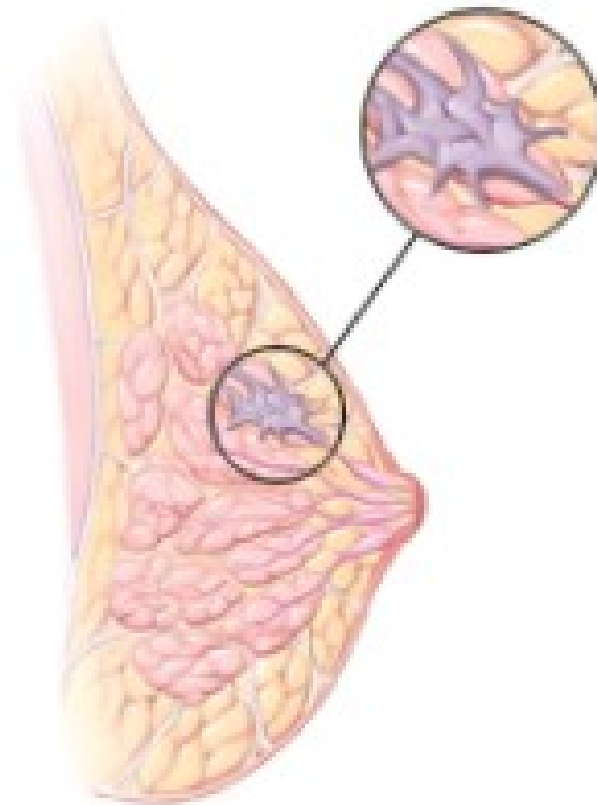


Invazivní formy karcinomů

Invasive ductal carcinoma



Invasive lobular carcinoma



Inflamatorní (erysipeloidní) karcinom

- Inflamatorní (erysipeloidní) karcinom vzácně (1–3 %), **nejagresivnější forma**;
- infiltrace celého prsu, difúzní erytém, indurace kůže (typický vzhled pomerančové kůry);
- v době diagnózy má 50–70 % tumorů metastázy v uzlinách
- bilaterální



TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i> : intraduktální karcinom nebo lobulární karcinom <i>in situ</i> nebo Pagetova choroba bradavky bez prokazatelného nádoru

Pozn: Pagetova choroba s prokazatelným nádorem se klasifikuje podle velikosti nádoru.

T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru ¹⁾
T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže

Pozn: Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis.

T4a	šíření na stěnu hrudní
T4b	edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	kriteria 4a a 4b dohromady
T4d	zánětlivý (inflamatorní) karcinom ²⁾

Pozn: 1) Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk skrze bazální membránu do okolních tkání s ložiskem ne větším než 0,1 cm v největším rozměru. Je-li více ložisek mikroinvaze, klasifikuje se pouze největší ložisko mikroinvaze. (Součet jednotlivých ložisek se neužívá). Přítomnost více ložisek by se měla zaznamenat stejně jako u nádorů s větší invazí.

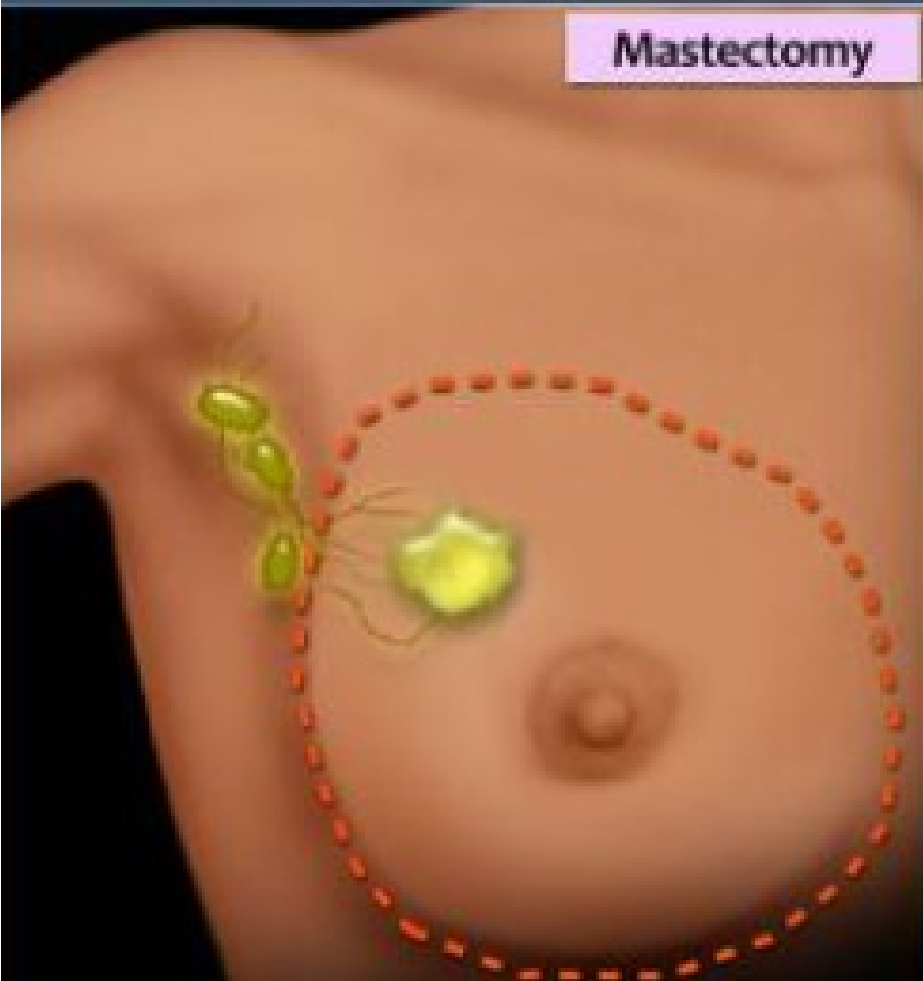
2) Zánětlivý (inflamatorní) karcinom prsu je charakterizován difusní silnou indurací kůže s eryzipeloidním okrajem, obvykle bez nádorové masy pod kůží. Je-li kožní biopsie negativní a nelze zjistit žádný lokalizovaný měřitelný primární nádor, odpovídá pak tomuto klinicky zánětlivému (inflamatornímu) karcinomu (T4d) patologická klasifikace pTX.

Vtažení kůže nebo bradavky nebo jiné kožní změny – kromě změn uvedených u T4b a T4d – se mohou objevit i u T1, T2 nebo T3, aniž by ovlivnily klasifikaci.

Chirurgická léčba

- Od r. 1882 se provádí radikální mastektomie s exenterací axily (odebíraly se pektorální svaly, nervy, ...);
- dnes se více **provádí modifikovaná radikální mastektomie** – oddělí se prs od fascie prsního svalu, uzliny se odebírají z povrchových etáží, uzliny pod m. pectoralis minor se obvykle neodstraňují;
- další varianta – sentinelová uzlina;
- záchovné výkony – **kvadrantektomie, tumorektomie**;
 - nutné doplnit radioterapií, provádí se rekonstrukční operace;
- také jako modalita hormonální léčby – **ovarektomie**;
- u BRCA se dá použít operace i jako profylaxe.

Mastectomy



Modified Radical Mastectomy



Prs šetřící operace



- Breast Conserving Treatment (BCT)
- Operace menšího rozsahu (**prs zachovávající, prs šetřící, konzervativní operace**), vhodnost takové operace se zvažuje individuálně podle řady kritérií
 - **kvadrantektomie** – odstranění čtvrtiny prsu
 - **lumpektomie, segmentektomie** – odstranění nádorového ložiska s dostatečným lemem zdravé tkáně

Mastektomie šetřící bradavky

- Nádor je > 2 cm od bradavky
- Velikost nádoru < 5 cm
- Žádná multifunkčnost
- Žádné pozitivní axilární lymfatické uzliny

Clinical staging

- Mammo, US, MRI
- phys examination

cTNM

Neoadjuvant therapy

Surgery

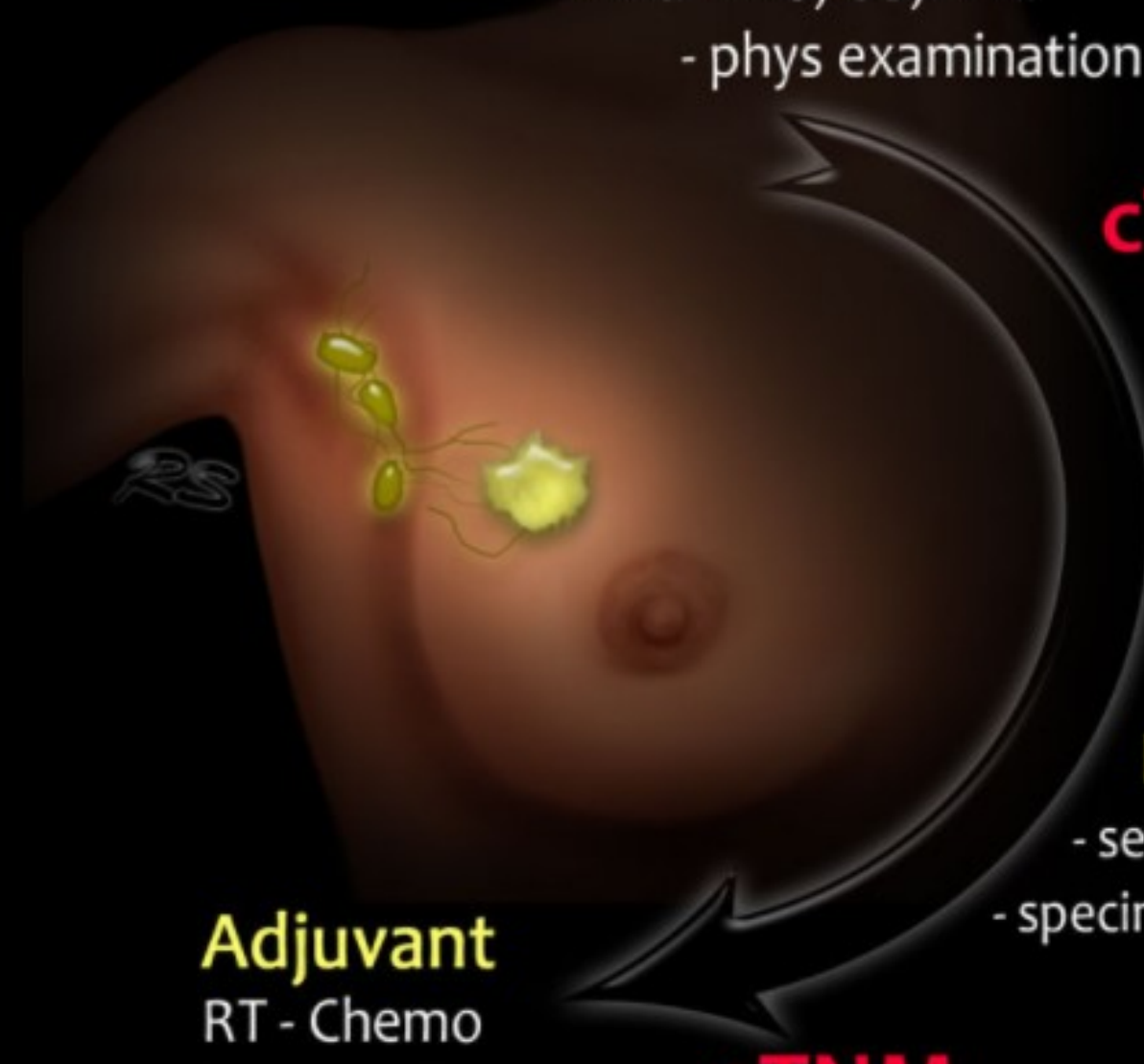
Pathology staging

- sentinal node
- specimen - resection margins

Adjuvant

RT - Chemo
hormonal

pTNM



Radioterapie

Karcinom má omezenou radiosenzitivitu;

je indikována po záchovných operacích, výsledek je pak shodný s ablací;

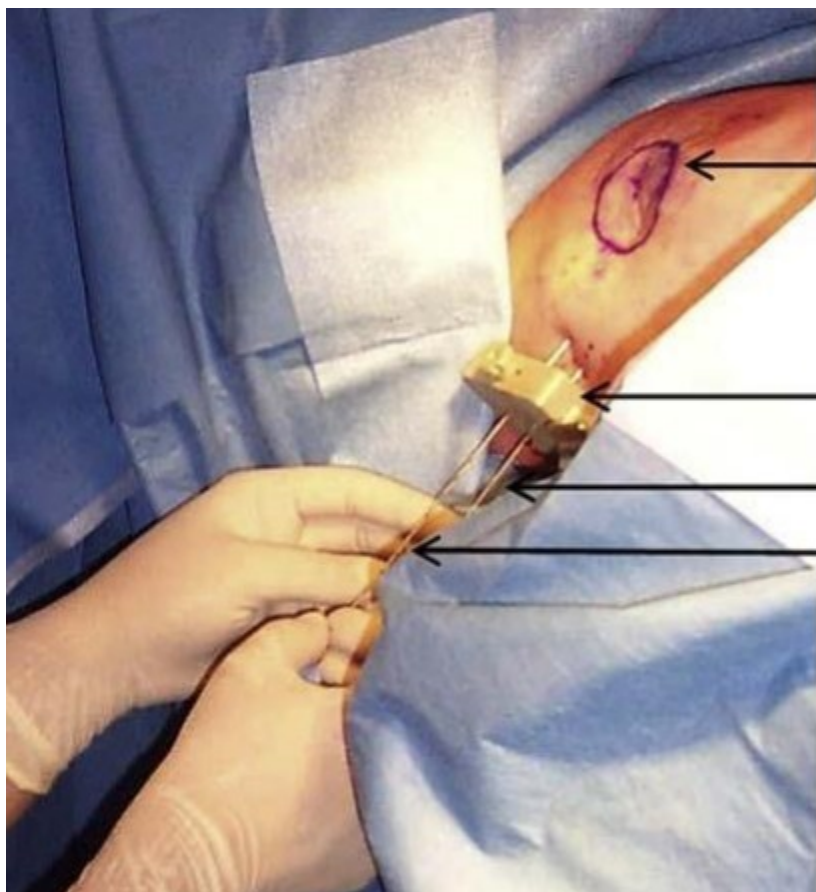
dává se tedy adjuvantně;

brachyradioterapie – aplikace iridiových drátků;

paliativní léčba – při kostních metastázách.

Brachyradioterapie

- boost nebo samostatná BRT (APBI)



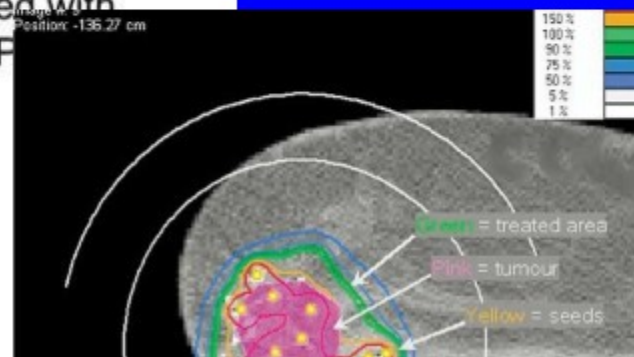
Skin projection of the PTV

Template

'Fiducial' needle

Needle loaded with
stranded ^{103}Pd

Vícekanálové aplikace



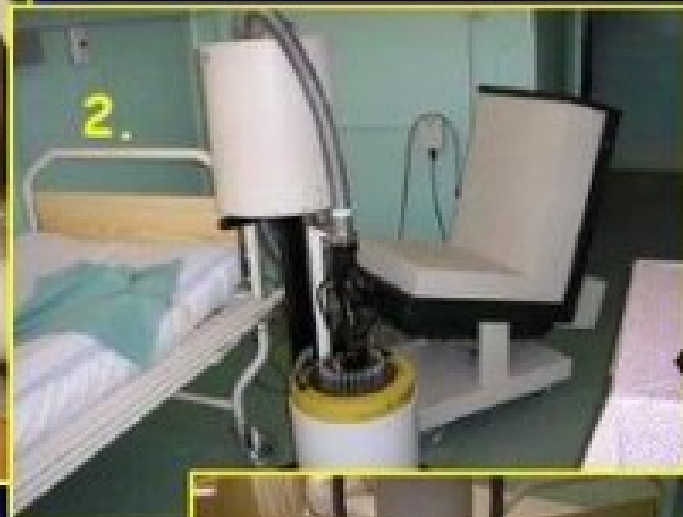
APBI

- Výhody APBI kratší celková doba léčby, větší dávka záření v lůžku tumoru, snížení dávky na kůži a v plicích, menší možnost chyby v zaměření dávky, pouze jednorázový výkon
- Po chirurgickém výkonu – zevní ozařování + doplnění dávky na oblast lůžka po tumoru =
- „BOOST“ –
 - zevní (na lůžko tumoru)
 - intersticiální brachyterapie (do tkáně)



1.

1. Rdg kontrola C ramenem



2.

2. Zásobní kontejner + terapeutický přístroj



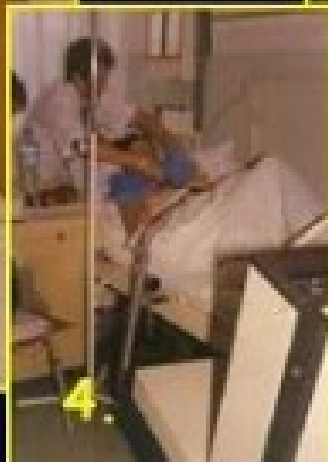
3.

3. Připojení ke zdroji



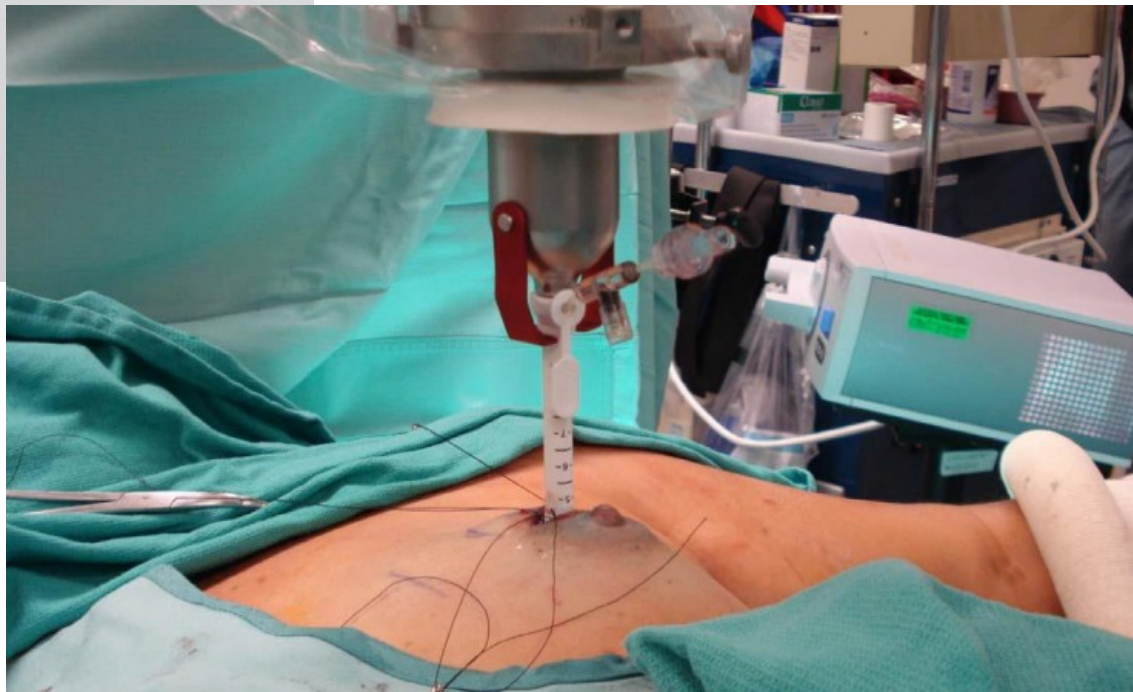
2.

4. Pacientka připravena k záření



4.

Intrabeam®



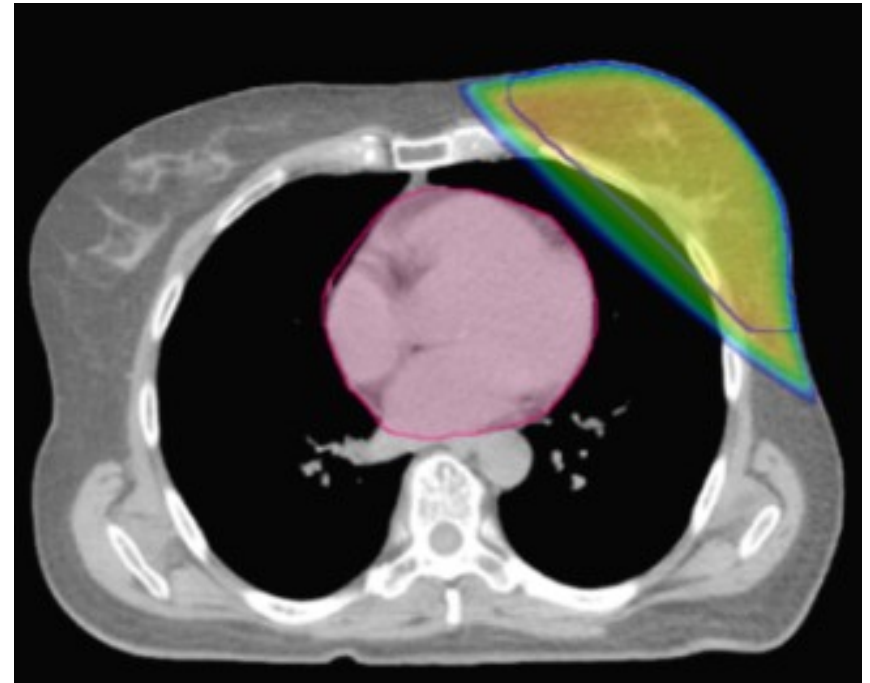
Stereotaktická radioterapie

- základním zdrojem jsou lineární urychlovače s fotonovým a elektronovým zářením
- **Radioterapie řízená obrazem (IGRT; image guided radiotherapy)** - zajišťuje přesné zaměření svazků na ozařovači. Během ozáření je kontrolována poloha pacienta pravidelným snímkováním, zda nedochází k významným odchýlkám
- **Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT; intensity modulated radiotherapy)**- kopíruje cíleně nepravidelný tvar ozařovaného objemu. Tvarováním ozařovaného pole je modulována i intenzita svazku a tak dochází k dalšímu zlepšení distribuce dávky. Zároveň lze dosáhnout i rozdílného rozložení dávky v ozařovaném objemu.

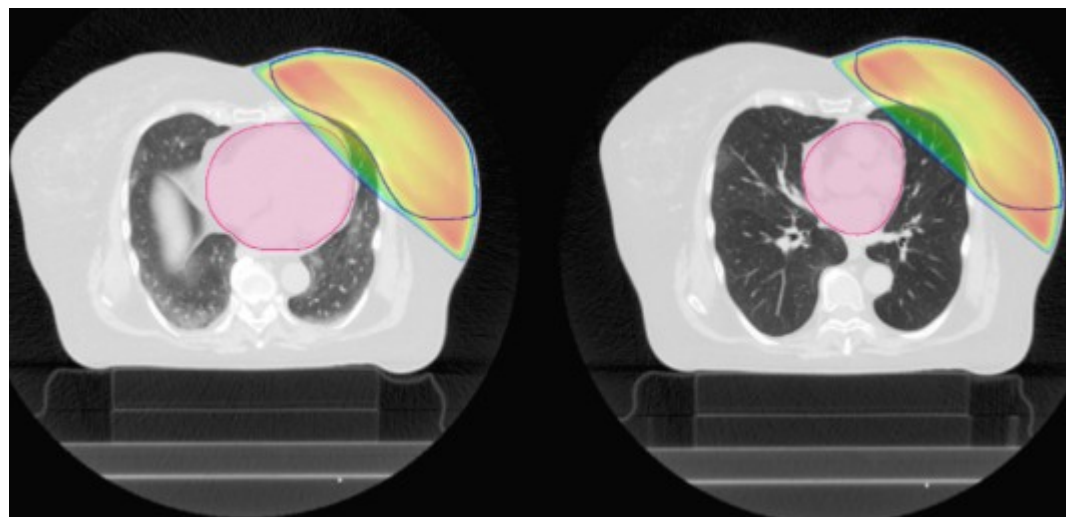


Stereotaktická radioterapie

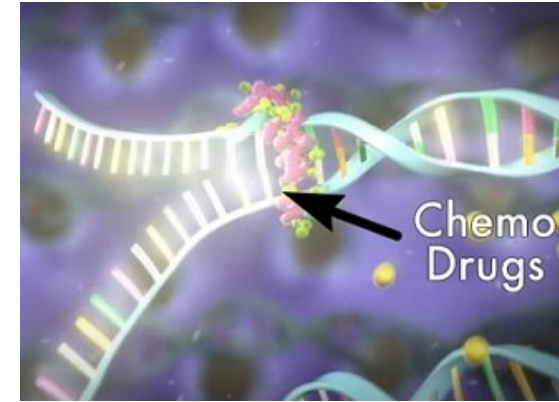
- Radioterapie se připravuje pomocí CT vyšetření, na kterém je dobře vidět umístění srdce. Lze záření zacílit tak, aby procházelo jen prsem a srdce co nejvíce minulo a tím je dávka záření v oblasti srdce tak malá, že nepředstavuje žádné riziko.



- U menší části je ale srdce blízko u prsu a část záření jím prochází. V takovém případě lze použít **ozařování v nádechu**, pomocí kterého se srdce opět dostane do bezpečné vzdálenosti. A ozařuje se pouze v nádechu; urychlovač se tedy opakovaně vypíná a spouští. Nádech (polohu hrudníku) kontroluje speciální snímací zařízení položené na hrudníku.



Chemoterapie

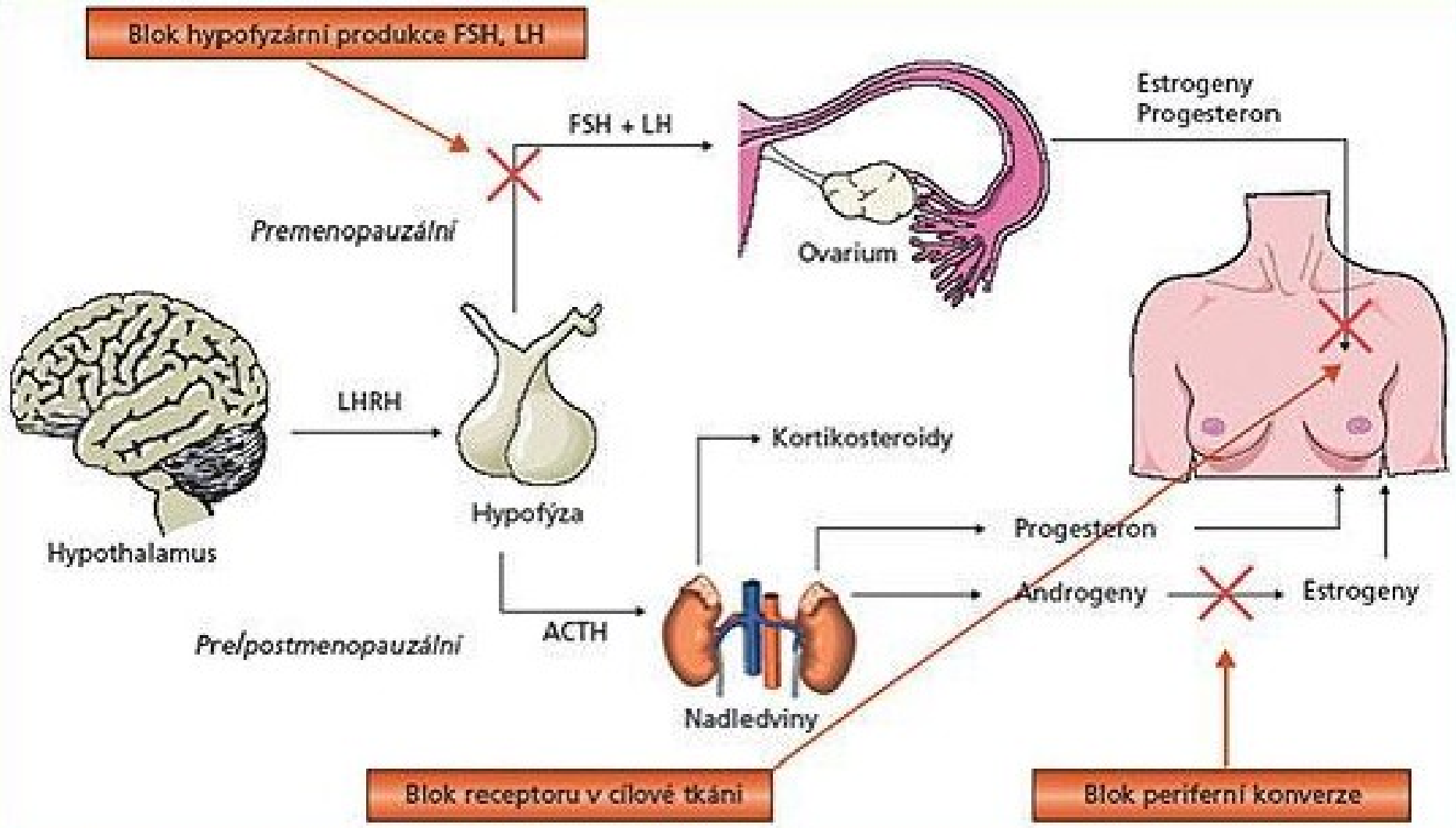


- Karcinom prsu je relativně citlivý na řadu
- cytostatik, používá se převážně kombinace;
- základní kombinace je **CFM** – cyklofosfamid, metotrexát, 5-FU, nebo kombinace s antracykliny;
- **monoterapie** – u starších žen s omezenou dřeňovou rezervou;
- adjuvantně – před menopauzou vždy při postižení uzlin, nedává se na carcinoma in situ nebo u tumoru pod 1 cm;
- neoadjuvance – u rozsáhlých tumorů;
- paliace – hlavní léčebná metoda u diseminovaného onemocnění, může značně prodloužit dobu přežití.



Hormonální léčba

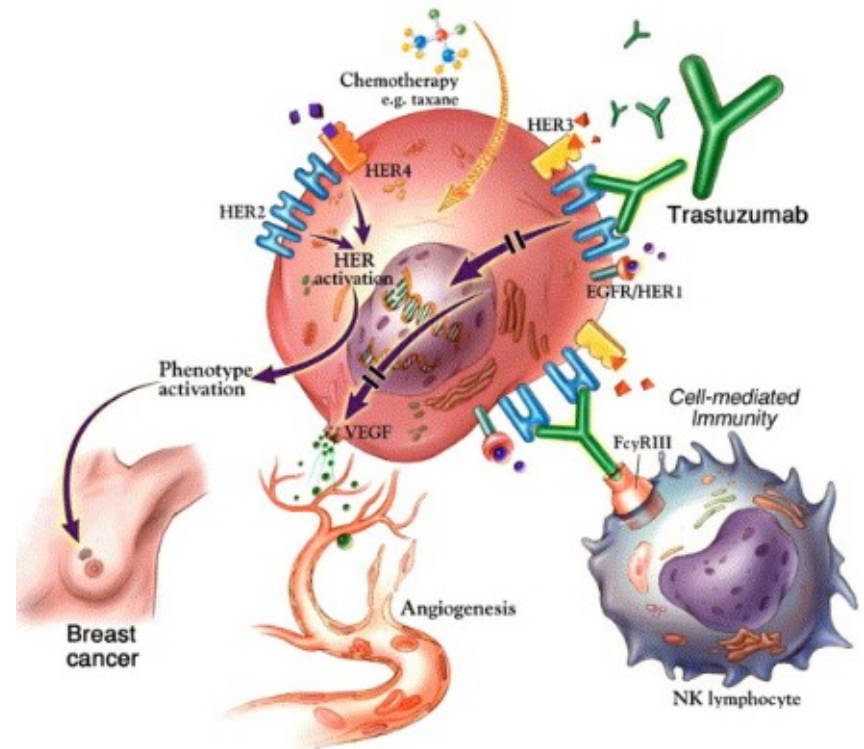
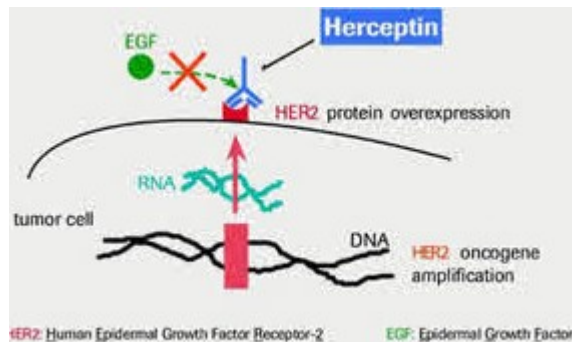
- Adjuvantně, neoadj. i paliativně;
- u premenopauzálních – kastrace – chirurgická či farmakologická.
- SERM - Tamoxifen
- Inhibitory aromatázy - redukce syntézy ženských pohlavních hormonů

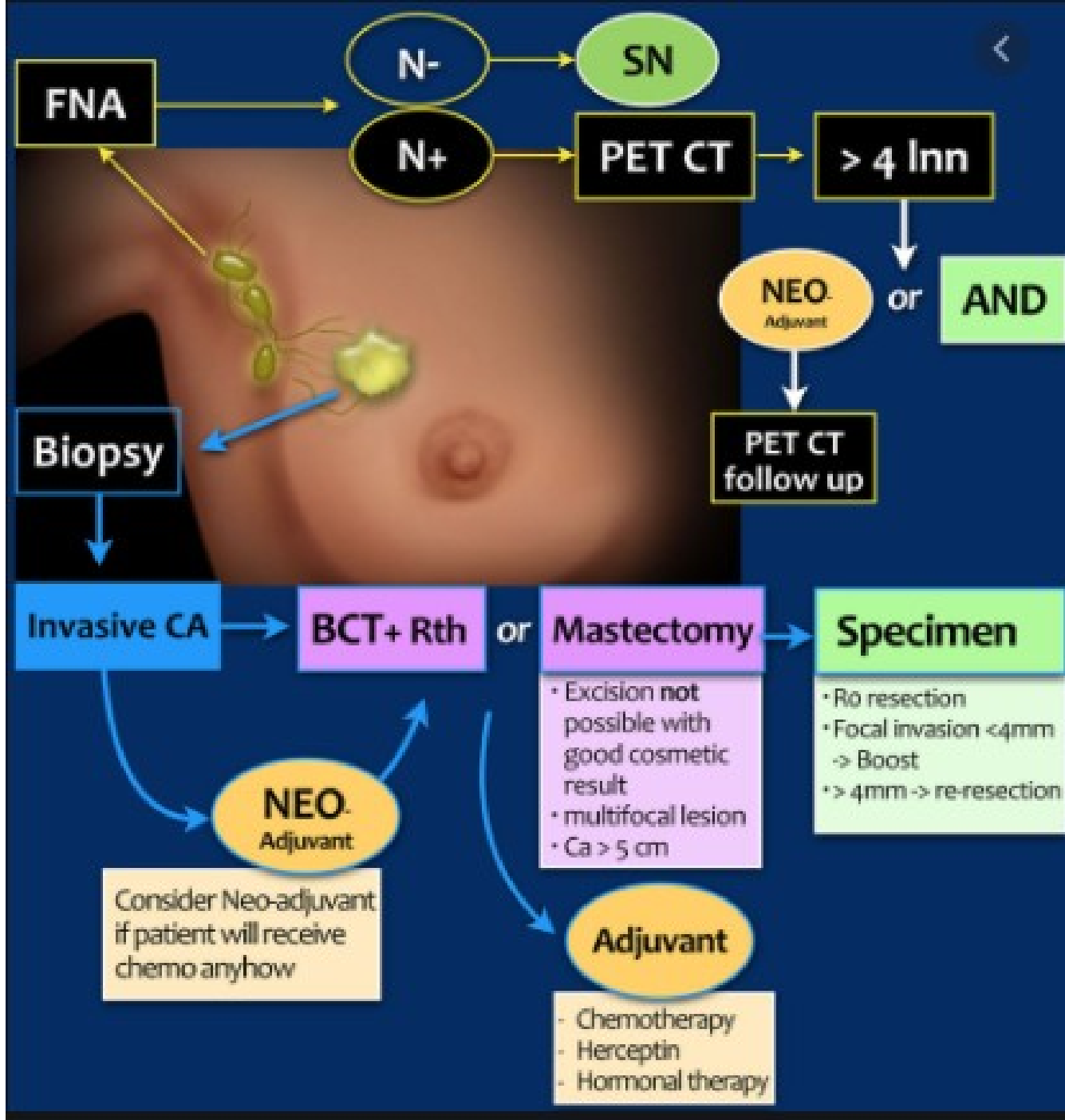


Obr. 1 – Místa zásahu hormonální léčby

Biologická léčba

- Inhibice membránových receptorů – Ig proti receptorům HER-2/neu – Herceptin





FNA

N-

SN

N+

PET CT

> 4 Inn

NEO. Adjuvant

AND

Biopsy

PET CT follow up

Invasive CA

BCT+ Rth

or

Mastectomy

Specimen

NEO. Adjuvant

Consider Neo-adjuvant if patient will receive chemo anyhow

• Excision not possible with good cosmetic result
 • multifocal lesion
 • Ca > 5 cm

• R0 resection
 • Focal invasion <4mm -> Boost
 • > 4mm -> re-resection

Adjuvant

• Chemotherapy
 • Herceptin
 • Hormonal therapy

cTNM	Neo-adjuv	Sentinel Node	BCT	Mastectomy
DCIS	No	When possible invasive component > 4cm < 55 years Solid component on mammogram DCIS grade II and III	Excision possible with good cosmetic result Unifocal lesion Multifocal within 5 cm DCIS < 4 cm	Good cosmetic result not possible Multicentric DCIS > 4 cm
Localized Cancer Tumor < 5 cm and < 4 axill nodes	Sometimes to make a BCT possible in large tumors	Always unless US-guided fine needle aspiration is positive	Excision possible with good cosmetic result Unifocal lesion Multifocal within 5 cm Invasive Ca < 5 cm	Good cosmetic result not possible with BCT Multicentric Invasive Ca > 5 cm
Loco- regionally Advanced Tumor > 5 cm or > 4 axill nodes	Yes to make surgery possible	No unreliable	Usually mastectomy is performed. Sometimes BCT is possible.	



Říjen, měsíc boje
proti rakovině prsu