

DOPIS REDAKCI

Projekt 35 – zlepšit přežití žen s karcinomem prsu do 35 let věku

Project 35 – to improve the overall survival of patients with breast cancer under 35 years

Petra Tesařová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Korespondenční adresa: doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc., Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, tel.: +420 224 96 6751, e-mail: petra.tesarova@lf1.cuni.cz

Publikováno: 26. 4. 2012

Přijato: 6. 2. 2012

Akceptováno: 12. 4. 2012

Actual Gyn 2012, 4, 43-45

ISSN 1803-9588

© 2012, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Tesařová P. Projekt 35 – zlepšit přežití žen s karcinomem prsu do 35 let věku. Actual Gyn. 2012;4:43-45

Mladé ženy zpravidla vůbec neuvažují o tom, že by se u nich mohl objevit karcinom prsu, protože je to v mladém věku vzácné onemocnění. Kde je ale hranice mládí. Pokud vezmeme v úvahu fertilitu, je zlomový věk 50 let, jako věk pravděpodobné menopauzy. Prahovým věkem ale může být i věk 40 let, kdy se zásadně láme vzestup výskytu karcinomu prsu. Karcinom prsu je vzácný před 30 rokem, s rizikem zhruba 1:2500. U žen do 40 let riziko stoupá na 1:250 a ve 40 letech stoupá na 1:70. Z hlediska prognózy je ale nejrizikovější skupina nemocných do 35 let. V České republice se každoročně diagnostikuje zhruba do 100 nových pacientek s karcinomem prsu do 35 let věku (**Graf 1**). Podle analýzy přežití, v rámci velké italské studie publikované v Lancetu, je zřejmé, že věk pod 35 let je vý-

znamným faktorem špatné prognózy. U pacientek bez adjuvantní chemoterapie byl rozdíl desetiletého přežití 32 % proti 61 % (1).

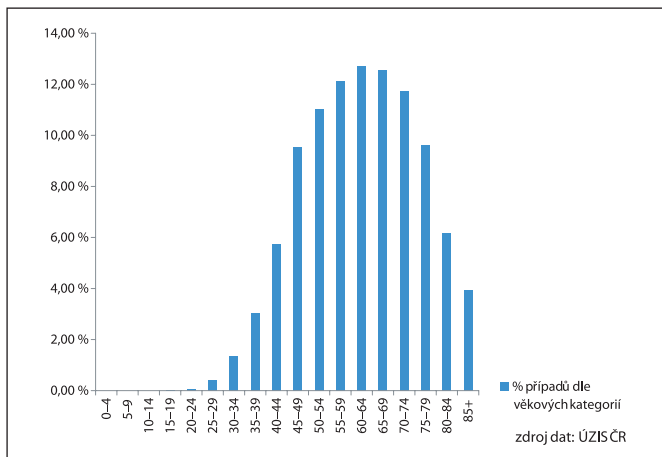
Rizikové faktory karcinomu prsu mladých žen

Riziko zvyšuje karcinom prsu nebo atypická duktální hyperplazie, lobulární neoplazie a těžké hyperplazie duktálního epitelu v osobní anamnéze, karcinom prsu u matky, dcery, sestry, také ozáření hrudníku do 40 let věku (např. horní mantle u M. Hodgkin). Zásadně ovlivňuje incidenci zhoubných nádorů v prsu nosičství genu BRCA1/BRCA2. Rizikové skóre vyšší než 1,7 % dle Gailova modelu, který hodnotí rizikové faktory jako je věk, rodinná zátěž karcinomem prsu, věk nástupu menstruace, věk prvního porodu a počet biopsií prsu je varující hranice pro pravděpodobnost vzniku karcinomu prsu. Další rizikové faktory jsou obezita, nadměrná spotřeba alkoholu, vysoká spotřeba červeného masa.

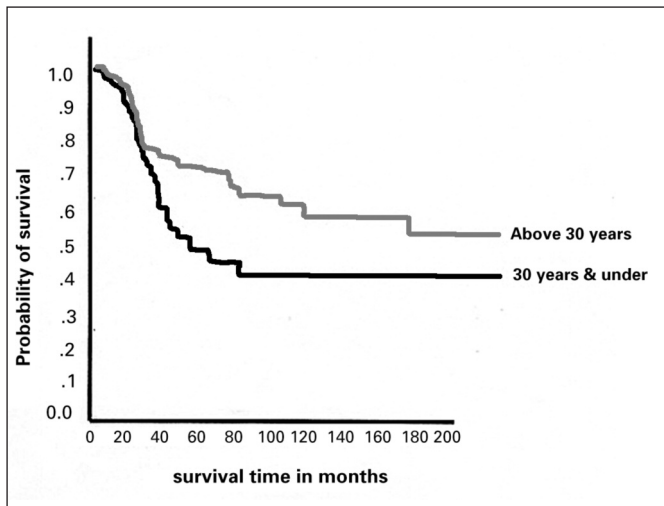
Z některých studií se staršími hormonálními preparáty vyplývá, že užívání hormonální antikoncepce mírně zvyšuje riziko karcinomu prsu, které mizí s několikaletým odstupem po ukončení léčby. Jiné studie, s novějšími antikoncepčními přípravky, ale tento vliv nepotvrzují. V naší databázi přibývají také nemocné s historií opakované in vitro fertilizace (IVF), i když zatím nebylo statisticky zhodnoceno, zda se jedná o náhodnou koincidence při zvyšujícím se počtu IVF či rizikový faktor (2).

Odlišnosti v diagnostice a léčbě

Diagnostika karcinomu prsu u velmi mladých žen je obtížná, protože jejich mléčná žláza je velmi bohatá a na mammografických snímcích nepřehledná. Proto je vhod-



Graf 1 Věková struktura žen s karcinomem prsu v České republice



Graf 2 Rozdíl v prognóze pacientek s karcinomem prsu dle věku (Jimor S, et al. *Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. J. R. Coll. Edinb. 2002 Oct;47(5):693-699*)

nější diagnostickou metodou ultrazvuk. Špatná přehlednost může být důvodem pozdějšího odhalení nádoru, než je tomu u starších žen s involucí mléčné žlázy.

Karcinom prsu je u mladších žen agresivnější a hůře odpovídá na léčbu a je často spojen s mutací BRCA1 nebo BRCA2. S tím souvisí i jeho špatná prognóza (**Graf 2**).

Opoždění diagnózy může být způsobeno i samotnou nemocnou nebo jejím ošetřujícím lékařem. Rezistence v prsu, změna jeho tvaru nebo výtok z bradavky je bagatelizován, neboť nemocná je považovaná za příliš mladou na zhoubný nádor. To je i důvodem ztráty drahocenného času v rámci diagnostiky, indikující lékař odešel nemocnou na sonografii prsu, ale na výsledek nespěchá, protože nepředpokládá, že by se mohlo jednat o zhoubný nádor. K vyšetření je nemocná objednaná spolu s dalšími nemocnými, které jsou asymptomatické, v několikaměsíční lhůtě, která jí může stát život. Stejný důvod často vede, bohužel, i mammologa k rozhodnutí ověřit ložisko v prsu jeho prostým vyjmutím, což může způsobit neradikální odstranění nádoru bez adekvátní operace axilárních uzlin (3).

Možnosti prevence karcinomu prsu mladých žen

Zhoubný nádor prsu mladých žen je vzácné, pro skrínink nevhodné, onemocnění. Včasná diagnóza a urychlené zahájení léčby významně zvyšuje šanci nemocných na přežití. V rámci prevence vyhledáváme zdravé nosičky mutace BRCA1/2: v rámci onkogenetického sledování je nabídnout jim případná preventivní opatření (chemoprevence, operace prsů, vaječníků atp.) Tato skupina pacientek podstupuje pravidelně i mammografické vyšetření a magnetickou rezonanci. Ženy s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu by se také měly pokusit vyhnout dalším rizikům (obezita, konzumace alkoholu, farmakologické dávky estrogenních hormonů atp.)

Včasná diagnostika

Jednou z možností je samovyšetření prsů, jehož účinek zpochybnila velká americká studie, která ale zkoumala celou populaci žen v riziku karcinomu prsu. Vzhledem k tomu, že ženy do 45 let nemají možnost hrazeného mammografického skríninku, je samovyšetření jedinou

široce použitelnou metodou záchytu nádoru u mladších žen. Další možností by bylo objektivní vyšetření prsů lékařem od 20 let věku, nejčastěji gynekologem v rámci pravidelných preventivních prohlídek. To je, ale bohužel, velmi vzácné a setkáváme se i se situací, kdy pacientka sama upozorňuje na palpační nález v prsu, přesto vyšetřená není. Přestože podle nové vyhlášky má gynekolog vyšetřit prsy v 15 letech věku a dále od 25 let věku při pozitivní rodinné anamnéze nebo při přítomnosti jiných rizikových faktorů a má provést nácvik samovyšetření prsů při první prohlídce (4).

Odlíšnost biologické povahy karcinomu prsu mladých žen

Rozdíly v biologické charakteristice karcinomu prsu mladých a starších žen dokládá například italská studie z roku 2003. 50 pacientek s karcinomem prsu, kterým bylo v době diagnózy méně než 40 let, bylo srovnáno se stejným počtem nemocných, starších 60 let. Mladší nemocné měly častěji rodinnou zátěž karcinomem prsu (24 % vs 17 %), častěji užívaly antikoncepci (29 % vs 13 %); a v průměru měly menarche o jeden rok dříve. Mladší nemocné měly častěji karcinom prsu G3 (38 % vs 17 %) a negativní hormonální receptory (46 % vs 20 %). U mladších nemocných byly ve vyšším procentu nádory DNA aneuploidní (78 % vs 58 %), s vysokou proliferační aktivitou (48 % vs 26 %) a s častější c-erbB-2 overexpresí (48 % vs 26 %) a p53 mutací (30 % vs 8 %) (5).

Specifika léčby karcinomu prsu mladých žen

Volba onkologické léčby závisí na typu zhoubného nádoru. Mladší pacientky, vzhledem k biologické charakteristice nádoru, jsou daleko častěji léčené chemoterapií adjuvantně. Vzhledem k vyšší expresi HER2 neu antigenu je u nemocných indikován také ve vyšším procentu adjuvantní trastuzumab po dobu jednoho roku. Více nemocných podstupuje neoadjuvantní systémovou léčbu, v závislosti na pokročilosti či agresivitě nádoru.

Přestože mají mladé ženy častěji hormonálně negativní nádor, stále zbývá vysoké procento těch, které profitují z hormonální léčby, zpravidla tamoxifenem s hormonální supresí LH-RH inhibítorem až 5 let. Náhlý terapeutický zásah do menstruačního cyklu mladé ženy přináší nemocným řadu obtíží, zhoršujících jejich kvalitu života (návaly, suchost vaginální sliznice, ztráta libida, osteoporóza). Adjuvantní chemoterapie, probíhající 3–6 měsíců, je také doprovázená řadou nežádoucích účinků (alopecie, nevolnost, zvracení, leukopenie, kardiotoxicita atp.) Velkou nadějí nemocné na uzdravení je dosažení patologické kompletní remise nádoru v prsu po neoadjuvantní léčbě chemoterapií či biochemoterapií s trastuzumabem (6).

Pokud je to možné, je i u mladých nemocných indikován prs zachovný chirurgický výkon, přesto část mladých žen podstupuje ablaci, vzhledem k BRCA1/2 pozitivitě nebo nepoměru velikosti nádoru a prsu či většímu počtu nádorových ložisek. Konzervativní zákrok je nutné doplnit adjuvantní radioterapií, která podstatně snižuje riziko lokální recidivy.

Karcinom prsu v mladém věku je spojen s další speciální problematikou v souvislosti s fertilitním věkem nemocných. Problém je zachování fertility po léčbě karcinomu prsu, možnost bezpečně otěhotnět v remisi karcinomu prsu (7). Stále častěji, vzhledem k posunu gestačního

věku, řešíme problém koincidence karcinomu prsu a těhotenství, i velmi nepříznivou situaci diagnózy karcinomu prsu v době kojení, onemocnění se zvláště nepříznivou prognózou (**Graf 2**). Všechny tyto speciální situace vyžadují terapii v centrech s velkou zkušeností (8).

Projekt 35

Vzhledem ke všem uvedeným skutečnostem vznikl na Onkologické klinice¹. LF UK a VFN v roce 2005 Projekt 35, koordinační onkologická skupina, s cílem zlepšit péči o nemocné s karcinomem prsu do 35 let věku, a tím i jejich vyhlídky na uzdravení. Podrobnosti o Projektu 35 jsou dostupné na webu www.projekt35.cz. V současné době spolupracujeme především s Masarykovým onkologickým ústavem a řadou dalších českých onkologických pracovišť. V databázi Projektu 35 je zaregistrováno 458 nemocných, poslední hodnocená byla skupina 408 hodnotitelných pacientek (**Graf 3 a 4**). Z výsledků vyplývá, že právě gynekolog je nejčastějším lékařem, na kterého se nemocná s podezřelým útvarem v prsu obrací. Vzhledem k rychlé růstové aktivitě nádoru prsu v mladém věku může prodleva v diagnostice znamenat zhoršení prognózy nemocných. Také zvyšování rizika karcinomu prsu hormonální manipulací u pacientek s dispozicí ke karcinomu prsu, by mohlo ovlivňovat jeho vznik. Proto je třeba na základě rodinné anamnézy pacientky diferencovat mezi rizikovými a nerizikovými nemocnými, například v rámci hormonální přípravy k in vitro fertilizaci. Z tohoto

důvodu jsme připravili studijní materiál pro sestry pracující v gynekologických ambulancích tak, aby byly schopné rozlišit riziko karcinomu prsu u mladých gynekologických pacientek a zároveň instruovat mladé ženy k samovyšetření prsů. V loňském roce proběhly již tři hojně navštívené semináře pro gynekologické sestry (Praha, Brno).

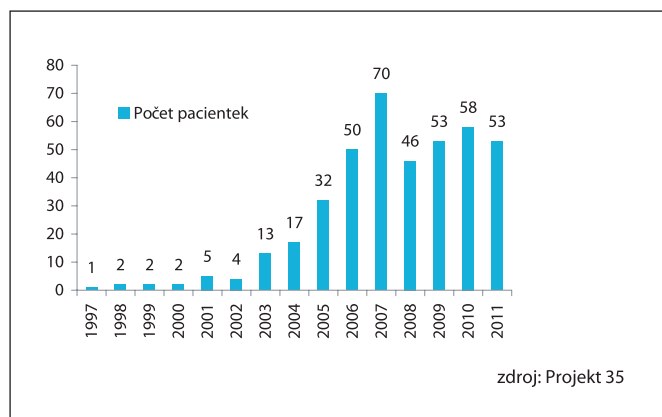
Závěr

Špatná prognóza nemocných s karcinomem prsu do 35 let věku je daná jednak nepříznivou biologickou charakteristikou nádoru, což nemůžeme nijak změnit, ale také jeho pokročilostí. I u mladých žen se vyhlídky na uzdravení přímo úměrně odvíjejí od stádia nemoci. Včasný záchyt nádoru a jeho rychlé řešení může, podle našich předpokladů, zachránit části nemocných život. Proto potřebujeme spolupracovat s gynekology, jako těmi lékaři, kteří zhubný nádor mladých žen nejčastěji zachytí. Věříme, že vzájemná koordinace odborníků participujících na diagnostice a léčbě tohoto zálného onemocnění, je klíčem k zlepšení jeho léčebných výsledků. To je smysl aktivit Projektu 35.

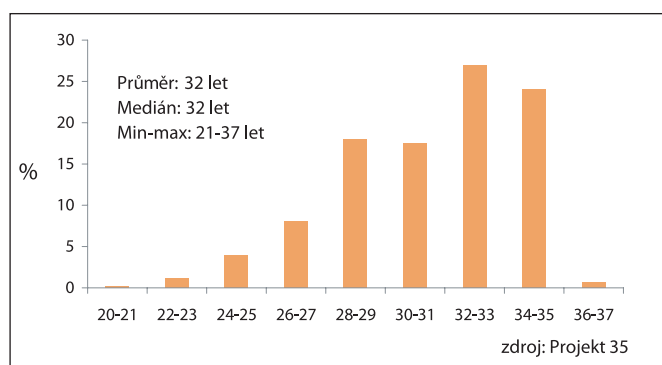
Literatura

1. Ménard S, Casalini P, Cascinelli N, Balsari A. Breast carcinoma in young patients. Original Text. *The Lancet*. 2000;356(9235):1113-23
2. Bollet MA, Kirova YM, Fourquet A, de Cremoux P, Reyal F. Prognostic factors for local recurrence following breast-conserving treatment in young women. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(8):1215-27
3. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast*. 2003 Aug;12(4):247-50
4. Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, Payne S, Miller I, Ah-See A, Hutcheon A, Eremin O. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. *J R Coll Surg Edinb*. 2002;47(5):693-9
5. Hartmann S, Reimer T, Gerber B. Management of early invasive breast cancer in very young women (<35 years). *Clin Breast Cancer*. 2011;11(4):196-203
6. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast*. 2011;20(4):297-302
7. de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol*. 2010 May 1;101(6):534-42
8. Hulvat MC, Jeruss JS. Maintaining fertility in young women with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(5-6):308-17

Charakteristika souboru pacientek Projekt 35



Graf 3 Rok stanovení diagnózy (N=408)



Graf 4 Věk při diagnóze (N=408)