

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Lucie Smolíková

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Lucie Smolíková

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

ADJUVANTNÍ LÉČBA NÁDORŮ PRSU

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs

PLZEŇ 2020

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta zdravotnických studií

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lucie SMOLÍKOVÁ**
Osobní číslo: **Z17B0239P**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Adjuvantní léčba nádorů prsu**
Zadávající katedra: **Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví**

Zásady pro vypracování

- Zpracovat seznam odborné literatury na vybrané téma
- Stanovit cíl kvalifikační práce
- Zpracovat teoretickou a praktickou část práce dle požadavků FZS
- Popsat metodiku praktické části
- Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce
- Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS
- Dodržet citační normu

Rozsah bakalářské práce:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

- ABRAHÁMOVÁ, Jitka. Co byste měli vědět o rakovině prsu. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 143 s. ISBN 978-802-4730-639.
- ČIHÁK, Radomír. Anatomie 3. 3. upr. a doplň. vyd. Praha: Grada, 2016. 832 s. ISBN 978-80-247-5636-3.
- HLADÍKOVÁ, Zuzana. Diagnostika a léčba onemocnění prsu. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. 105 s. ISBN 978-80-244-2268-8.
- STRNAD, Pavel. Nemoci prsu v každodenní praxi. Praha: Maxdorf, 2014. 142 s. ISBN 978-80-7345-390-9.
- CASTIGLIONE, Monica a Martine J. PICCART. Adjuvant therapy for breast cancer. New York: Springer, 2009. 490 s. ISBN 0387751157.

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Ondřej Šorejs

Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce:

18. června 2019

Termín odevzdání bakalářské práce:

31. března 2020

PhDr. Lukáš Štich
děkan



Mgr. Stanislava Reichertová
vedoucí katedry

V Plzni dne 31. ledna 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 31. 3. 2019.

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Smolíková Lucie

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Adjuvantní léčba nádorů prsu

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs

Počet stran – číslované: 63

Počet stran – nečíslované: 32

Počet příloh: 16

Počet titulů použité literatury: 26

Klíčová slova: rakovina prsu, nádor prsu, karcinom prsu, tumor, adjuvantní léčba, adjuvantní radioterapie, adjuvantní chemoterapie, adjuvantní hormonální léčba, adjuvantní biologická léčba, adjuvantní cílená léčba, nežádoucí účinky adjuvantní léčby

Souhrn:

Bakalářská práce na téma „Adjuvantní léčba nádorů prsu“ je rozdělena na část teoretickou a část praktickou. V teoretické části je popsána anatomie prsu, incidence a mortalita nádorů prsu, rizikové faktory, možnosti prevence, patologie, klasifikace, klinické příznaky a diagnostika. Nejdelší kapitola je věnována léčbě, ve které se mimo adjuvantní léčby zmiňují i o léčbě chirurgické, neboť vždy předchází léčbě adjuvantní. Dále samozřejmě nemohly být opomenuty nežádoucí účinky spojené s adjuvantní léčbou. Praktickou část tvoří kazuistiky pacientek, které jsou po operaci nádoru prsu, a následně jim byla indikována adjuvantní léčba, která byla u většiny z nich doprovázena nějakým nežádoucím účinkem.

Abstract

Surname and name: Lucie Smolíková

Department: Department of Rescue, Diagnostics and Public Health

Title of thesis: Adjuvant Therapy of Breast Cancer

Consultant: MUDr. Ondřej Šorejs

Number of pages – numbered: 63

Number of pages – unnumbered: 32

Number of appendices: 16

Number of literature items used: 26

Keywords: breast cancer, tumor, adjuvant therapy, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, adjuvant hormonal therapy, adjuvant biological therapy, adjuvant targeted therapy, side effect of adjuvant therapy

Summary:

The bachelor thesis on the topic "Adjuvant treatment of breast cancer" consist of theoretical part and a practical part. The theoretical part describes the anatomy of the breast, incidence and mortality of breast tumors, risk factors, prevention options, pathology, classification, clinical symptoms and diagnosis. The main focus is dedicated to treatment, in which, in addition to adjuvant treatment, I also mention surgical treatment, as it always precedes adjuvant treatment. Furthermore, of course, the side effects associated with adjuvant treatment could not be overlooked. The practical part consists of case reports of patients who suffered from breast cancer surgery. Subsequently they underwent adjuvant treatment, which in most cases was followed by some side effects.

Poděkování

Tímto děkuji MUDr. Ondřeji Šorejsovi za odborné vedení práce, poskytování cenných rad a materiálních podkladů. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Janu Mařanovi a ostatním pracovníkům Onkologické a radioterapeutické kliniky Fakultní nemocnice v Plzni za poskytování odborných rad.

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	12
SEZNAM ZKRATEK	13
ÚVOD.....	18
TEORETICKÁ ČÁST	19
1 ANATOMIE	19
1.1 Stavba mléčné žlázy.....	19
1.2 Cévní zásobení prsu	20
1.3 Inervace prsu	21
2 INCIDENCE A MORTALITA	22
3 RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KARCINOMU PRSU.....	23
3.1 Faktory osobní anamnézy	23
3.2 Faktory životního stylu	23
3.3 Hormonální a gynekologické faktory	24
3.4 Genetické faktory.....	25
4 MOŽNOSTI PREVENCE	26
4.1 Primární prevence	26
4.2 Sekundární prevence.....	26
4.2.1 Samovyšetření prsu	26
4.2.2 Organizovaný mamografický screening v České republice	27
4.3 Terciální prevence.....	27
4.3.1 Dispenzarizace.....	28
5 PATOLOGIE.....	29
5.1 Neinvazivní formy karcinomu	29
5.1.1 Duktální karcinom in situ	29
5.1.2 Lobulární karcinom in situ	29
5.2 Invazivní formy karcinomu	30
5.2.1 Mikroinvazivní karcinom	30
5.2.2 Invazivní duktální karcinom.....	30
5.2.3 Invazivní lobulární karcinom	30
5.2.4 Inflamatorní karcinom	31
5.2.5 Medulární karcinom	31
6 KLASIFIKACE	32
6.1 Stupeň diferenciacie nádorů – grading	32
6.2 Klasifikace pomocí TNM systému	32
6.2.1 Kategorie T (tumor).....	32

6.2.2	Kategorie N (uzlina)	32
6.2.3	Kategorie M (vzdálené metastázy)	33
6.3	Stadia onemocnění - Staging	33
6.3.1	Stádium 0	33
6.3.2	Stádium I	33
6.3.3	Stádium II	33
6.3.4	Stádium III	33
6.3.5	Stádium IV	33
7	KLINICKÉ PŘÍZNAKY A DIAGNOSTIKA	34
7.1	Klinické příznaky	34
7.2	Klinické vyšetření	34
7.2.1	Anamnéza	35
7.2.2	Aspekce	35
7.2.3	Palpace	35
7.3	Radiodiagnostika	35
7.3.1	Neinvazivní zobrazovací metody	36
7.3.2	Invazivní metody v mamodiagnostice	38
8	LÉČBA RAKOVINY PRSU	41
8.1	Chirurgická léčba	41
8.1.1	Totální mastektomie – ablace	42
8.1.2	Parciální mastektomie	42
8.1.3	Exenterace axily	42
8.1.4	Odběr sentinelové uzliny	42
8.2	Adjuvantní léčba	42
8.2.1	Adjuvantní radioterapie	43
8.2.2	Adjuvantní systémová léčba	49
9	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	54
9.1	Nežádoucí účinky radioterapie	54
9.2	Nežádoucí účinky hormonální léčby	55
9.2.1	Nežádoucí účinky antiestrogenní léčby	55
9.2.2	Nežádoucí účinky inhibiční léčby	56
9.3	Nežádoucí účinky chemoterapie	56
9.3.1	Nežádoucí účinky cytostatik spojené s poškozením konkrétního orgánu	56
9.4	Nežádoucí účinky biologické léčby	58
9.4.1	Nežádoucí účinky Trastuzumabu	58
	PRAKTICKÁ ČÁST	59
10	CÍLE PRÁCE	59

11 VÝZKUMNÉ OTÁZKY	60
12 METODIKA PRÁCE	61
13 KAZUISTIKY	62
13.1 Kazuistika 1	62
13.2 Kazuistika 2	64
13.3 Kazuistika 3	66
13.4 Kazuistika 4	68
13.5 Kazuistika 5	70
13.6 Kazuistika 6	72
13.7 Kazuistika 7	74
DISKUZE	76
ZÁVĚR	80
SEZNAM LITERATURY	81
SEZNAM PŘÍLOH	84
PŘÍLOHY	85

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Kazuistika 1 - hyperplazie endometria, USG snímek.....	63
Obrázek 2: Kazuistika 4 - plicní embolie, CT snímek	69
Obrázek 3: Kazuistika 5 - pneumonitis	71
Obrázek 4: Kazuistika 7 - lymfangiosarkom.....	75

SEZNAM ZKRATEK

2D	dvojměrný
3D	trojměrný
3D-CRT	trojměrná konformní radioterapie
a.	arteria, tepna
aa.	arteriae, tepny
ADH	atypická duktální hyperplazie
ATAC	Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination
ATLAS	Adjuvant Tamoxifen – Longer against shorter
BIG 1-98	The Breast International Group 1-98
BRCA	breast cancer
cm	centimetr
cM	klinické označení metastáz
CT AG	angiografie pomocí výpočetní tomografie
CT	computed tomography, výpočetní tomografie
CTV	klinický cílový objem
DCIS	duktální karcinom in situ
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DRR	digitálně rekonstruovaný radiogram
EBCTCG	The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EF LK	ejekční frakce levé komory
ECHO	echokardiografie

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPID	electronic portal imaging device, elektronické portálové zobrazování
ER	estrogenový receptor
FDG	fluorodeoxyglukóza
FEC	5-fluoruracil, epirubicin, cyklofosfamid
FN	fakultní nemocnice
G	grade, histopatologický stupeň
g	gram
Gy	Gray
HDŽ	horní dutá žíla
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HR	hormonální receptor
HZK	horní zevní kvadrant
CHIRO	chirurgické oddělení
CHK	chirurgická klinika
ICRU	The International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
Ki67	jaderný protein exprimovaný ve všech aktivních fázích buněčného cyklu
KL	kontrastní látka
KOTPÚ	klinika ortopedie a traumatologie
kV	kilovolt

LCIS	lobulární karcinom in situ
LHK	levá horní končetina
LHRH	luteinizační hormon uvolňující hormony
ligg.	ligamenta, vazy
LINAC	linear accelerator
M	označení metastáz v TNM klasifikaci
m.	musculus, sval
MeV	megaelektronvolt
mg	miligram
mGy	miliGray
MIB1	monoklonální protilátka používaná k vyšetřování exprese proliferčního antigenu Ki-67
MIBC	mikroinvazivní karcinom
ml	mililitr
MLC	multileaf colimator, vícelamelový kolimátor
mm	milimetr
MR	magnetická rezonance
MV	megavolt
N	označení uzlin v TNM klasifikaci
nn.	nervi, nervy
OFS	ovariální suprese
ORAK	onkologická a radioterapeutická klinika
PET	pozitronová emisní tomografie

PET/CT	pozitronová emisní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií
PHK	pravá horní končetina
PHZK	pravý horní zevní kvadrant
pN	patologické hodnocení regionálních mízních uzlin
PR	progesteronový receptor
pT	patologické hodnocení primárního nádoru
PTV	planning target volume, plánovaný cílový objem
RA	rodinná anamnéza
RTG	rentgen
RTO	radioterapie
s. c.	subcutaneous, subkutánní
SIB	simultánní integrovaný boost
str.	strana
SW	software
T	označení nádoru v TNM klasifikaci
tbl.	tableta
TK	krevní tlak
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů
tzn.	to znamená
tzv.	takzvaný
USG	ultrasonografie
v.	vena, žíla
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

ÚVOD

Téma „Adjuvantní léčba nádorů prsu“ jsem si vybrala z důvodu stálé celosvětové aktuálnosti této problematiky. Jedním z dalších důvodů byl výskyt tohoto onemocnění v naší rodině. U nás je rakovina prsu nejčastější onkologické onemocnění žen (zaujímá 24 % všech zhoubných nádorů žen). S věkem se zvyšuje pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění, největší výskyt je u žen kolem šedesáti let věku. Neměli bychom opomenout výskyt tohoto onemocnění i v mužské populaci, avšak incidence je u nich velmi nízká (přibližně 0,15 % všech zhoubných nádorů u mužů). Incidence tohoto onemocnění bohužel každým rokem stoupá, příznivé ale je, že mortalita je dlouhodobě stejná a v posledních letech dokonce lehce klesá. Na tom má bezpochyby svůj podíl fungující screening a stále se zdokonalující diagnostické metody, díky kterým je rakovina prsu častěji diagnostikována v počátečních stádiích, což souvisí s efektivnější a účinnější léčbou. Důležitou roli v diagnostice má také samovyšetření prsů, díky kterému může být včas nalezena hmatná rezistence. Pravděpodobnost úspěšné léčby se při zanedbávání samovyšetření prsů a pravidelného mamografického screeningu několikanásobně snižuje.

Léčebné možnosti nádorů prsu se neustále zdokonalují. Zcela zásadní je chirurgická léčba časných stádií nádorů prsu a bez dobře provedeného operačního výkonu není možné časný nádor prsu úspěšně léčit. Ve většině případů je ale samotná chirurgická léčba nedostačující. Ke snížení pravděpodobnosti recidivy onemocnění se využívá účinků radioterapie a systémové léčby, která zahrnuje chemoterapii, hormonoterapii a léčbu biologickou neboli cílenou. Radioterapie a systémová léčba mohou předcházet operačnímu výkonu, kdy se jedná o léčbu neoadjuvantní. Pokud se radioterapie či systémová léčba indikují po operačním výkonu, hovoříme o léčbě adjuvantní, které se věnuje tato práce. Cílem adjuvantní léčby je odstraňovat reziduální nádorové onemocnění, které může v těle pacientky po chirurgickém výkonu přetrvávat. To souvisí se snížením rizika relapsu onemocnění a také s prodloužením celkového přežívání pacientek s karcinomem prsu.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE

1.1 Stavba mléčné žlázy

Mléčná žláza (*glandula mammae*) je největší kožní žlázou lidského těla. Podmiňuje vyvýšení, které nazýváme prs (*mamma*). Prs se nachází na přední straně hrudníku a obsahuje mléčnou žlázu (příloha 1). (1)

Pomocí myšlených čar si prs můžeme rozdělit na kvadranty: horní zevní a horní vnitřní kvadrant, dolní zevní a dolní vnitřní kvadrant. Členění v kvadranty se dělá z popisných důvodů (příloha 2). (2) (3)

Prs se skládá z kožního krytu, tukového pláště a vlastní mléčné žlázy. (4) Kůže prsu je poměrně tenká a světlá, takže skrz ni prosvítají podkožní žíly. Její bohatá inervace způsobuje značnou citlivost. Na vrcholu prsu se nachází prsní dvorec (*areola mammae*), jehož průměr je 3 až 5 cm, v graviditě může dosahovat až 7 cm. Ve dvorci a při jeho obvodu jsou drobné hrbolky vyzdvižené žlázkami (*glandulae areolares*). Tyto žlázky jsou označovány jako Montgomeryho žlázky a mají stejnou stavbu jako mléčná žláza. Uprostřed dvorce je prsní bradavka (*papilla mammae*), která je mírně vyvýšená, ale někdy může být lehce vkleslá. Na hrot bradavky vyúsťují mlékovody (*ductus lactiferi*) vedoucí z hloubky žlázy a ústící asi 15 až 20 otvůrky na vrcholku papily, který je označován jako *area cribriformis papillae*. Papila má mazové žlázky, které ji svým sekretem chrání před slinami kojence a macerací mlékem. Hladká svalovina v areola mammae probíhá v areole paprskovitými (radiálními) svalovými snopci, v papile probíhají snopce šroubovitě. Svalovina se na okraji areoly a hrotu bradavky upíná do kůže, takže areolu smršťuje a papilu vyzdvihuje. (1) (2)

Tukový plášť, který je kolem mléčné žlázy, se dělí na vrstvu premamární a retromamární. V oblasti dvorce a bradavky premamární vrstva chybí. Tato vrstva tuku vyrovnává jamky mezi žláзовými lalůčkami a zaobluje tím povrch prsu. Prs je fixován ke kůži a k fascia pectoralis superficialis vazivovými pruhy (*ligg. Suspensoria mammaria/Cooperi*). Tyto vazivové pruhy prostupují celou tloušťkou prsu. Retromamární vrstva je 0,5 až 1 cm silná. Při zánětech prsu v ní mohou vznikat skrytě uložené retromamární abscesy. (2) (3) (4)

Mléčná žláza je složenou tuboalveolární žlázou vytvářející tzv. diskoidní žlázové těleso (*corpus mammae*). Corpus mammae vybíhá na zevním okraji v malý processus lateralis (axillaris). V době mimo graviditu váží corpus mammae 130 až 200 g, v období laktace pak 300 až 500 g (někdy dokonce až 900 g). Převážná část žlázy naléhá na musculus pectoralis major, zbylá část na musculus serratus anterior. Corpus mammae se skládá z 15 až 20 laloků (*lobi glandulae mammae*), které se dále člení na lalůčky (*lobuli glandulae mammae*) tvořené alveoly a systémem rozvětvených vývodů. Z každého laloku se vývody lalůček (*ductus lactiferi*) spojují v jeden společný ductus lactifer. Jednotlivé laloky jsou navzájem odděleny vazivovými septy, která obsahují tukové buňky, cévy a nervy. Ductus lactifer směřuje k bradavce, na jejímž vrcholu vyúsťuje v area cribrosa. Histologická stavba žlázy se mění v průběhu těhotenství, laktace, menstruačního cyklu a s věkem v závislosti na hormonální situaci. Během těhotenství se vývody rozšiřují v sinus lactiferi (široké 4 až 9 mm), kde se v průběhu laktace hromadí mléko (*lac*). Po ukončení laktace dojde k regresi žlázy – sekrece ustává, dochází k deluminizaci a zmenšení alveolů, některé z nich zanikají. (1) (2) (3) (4)

1.2 Cévní zásobení prsu

Tepny prsu jsou větvemi (*rami mammarii*) přicházejícími z a. thoracica interna, a. thoracica lateralis a z aa. intercostales posteriores. (3) (4)

Pod areolou je vytvořen circulus venosus Halleri. Povrchové žíly prosvítají pod kůží a ústí do v. thoracica interna et lateralis. Hluboké žíly doprovázejí tepny. (3) (4)

Mízní systém začíná pletení v oblasti dvorce (*plexus subareolaris*), ze které je lymfa odváděna několika směry. Lymfa z prsu odtéká z obou laterálních a části mediálních kvadrantů do axilárních uzlin (*nodi axillares*). Axilární uzliny sbírají více než 75% lymfy z prsu. Většina lymfy odtéká do truncus subclavius cestou přes pektorální axilární uzliny (*nodi axillares pectorales*) do centrálních axilárních uzlin (*nodi axillares centrales*) a z nich do apikálních axilárních uzlin (*nodi axillares apicales*). Část lymfy odtéká z periferie obou horních kvadrantů do apikálních uzlin přímo, menší část odtéká do hlubokých krčních uzlin nad klavikulou (*nodi supraclaviculares*). Axilární uzliny se pro klinické účely člení do tří skupin (dolní, střední a horní), a to podle polohy vzhledem k m. pectoralis minor. (3)

Další odtok vede z horního i dolního mediálního kvadrantu do nodi parasternales. Z dolního mediálního kvadrantu existují ještě spojky do nodi mediastinales anteriores, nodi

phrenici inferiores a mízního systému jater. Lymfatické cévy obou prsů jsou navzájem propojeny. (4)

Klinicky významná, tzv. sentinelová uzlina (Sorgiusova), je nejkaudálnější pektorální axilární uzlinou a leží na druhém až třetím zubu m. serratus anterior. Tato uzlina bývá zvětšena jako první, když se šíří nádor mléčné žlázy. (3) (4)

Znalost lymfatického odtoku (drenáže) prsu je klinicky důležitá, protože v prsu často vznikají malignity metastazující do mízních uzlin. (4)

1.3 Inervace prsu

Prs je inervován senzitivními vlákny, především z větví 2. – 6. interkostálního nervu a horní kvadranty jsou inervovány ještě z nn. supraclaviculares z plexus cervicalis. Se senzitivními vlákny jdou i vlákna sympatiku, která jsou obsažena i v perivaskulárních pleteních. (3) (4)

2 INCIDENCE A MORTALITA

Rakovina prsu je nejčastějším maligním onemocněním žen. Každým rokem je na světě registrováno více než 2 miliony nových případů, což činí 24 % všech maligních nádorů žen. Ročně se četnost v mnoha zemích zvyšuje o 1 až 2 %. Tak jako v ostatních vyspělých zemích světa, je i v České republice karcinom prsu nejčastějším zhoubným onemocněním žen. Za posledních 20 let vzrostla incidence o téměř 60 % (příloha 3). (5)

Vysoká incidence rakoviny prsu je pozorována hlavně v Severní Americe a v severní a západní Evropě. Dle nově diagnostikovaných nádorů na sto tisíc žen zaujímá Česká republika 34. místo na světě a 22. místo v Evropě. Z hlediska počtu onemocnění na sto tisíc žen je Česká republika 21. na světě a 17. v Evropě – patříme mezi země se střední incidencí karcinomu prsu. Incidence rakoviny prsu stoupá s věkem, do menopauzy se každých deset let zdvojuje a poté je nárůst každým rokem výrazný. V České republice incidence rakoviny prsu prudce stoupá u žen nad 35 let, avšak největší vzestup je u žen nad 50 let (příloha 4). U žen do dvaceti let se rakovina prsu objevuje vzácně. Během let 2012 až 2016 byl střední věk pacientek 54 až 73 let. Ve věkovém rozmezí od 20 do 49 let je zaznamenán největší přírůstek nově diagnostikovaných nádorů prsu na sto tisíc žen, rostoucí tendence je ale i u žen nad 70 let. (5)

V Evropě se četnost výskytu nádorů prsu snižuje ve směru od západu k východu a od severu k jihu. Rozdíly mezi zeměmi se sice minimalizují, ale četnost výskytu v západních zemích je čtyřikrát větší, než na Dálném východě. Na Havaji a ve Spojených státech amerických existují studie japonských přistěhovalců, které ukazují na srovnávání incidence mezi nimi a tamními obyvateli během jedné až dvou generací. Z toho vyplývá, že zevní faktory prostředí mohou incidenci ovlivňovat více, než faktory genetické. (5)

Rakovina prsu má z nádorových onemocnění u žen druhou nejčastější úmrtnost (první je karcinom plic). Během let 2012 až 2016 zemřelo v České republice na nádory prsu ročně v průměru 1649 žen (31 ze 100000 žen). Pozitivem je, že i přes neustále stoupající incidenci nádorů prsu je mortalita dlouhodobě neměnná nebo dokonce mírně klesající. To je zásluhou časnější diagnostiky a stále větší úspěšností léčby. (5)

3 RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KARCINOMU PRSU

Rakovina prsu je onemocnění, u kterého stále neznáme příčinu vzniku. Rizikovými faktory ke vzniku rakoviny prsu rozumíme některé údaje ze života ženy (např. věk při menarché – první menstruaci), které zvyšují nebo naopak snižují pravděpodobnost vzniku onemocnění v průběhu života. (5)

3.1 Faktory osobní anamnézy

Věk

Věk je hlavním rizikovým faktorem vzniku onemocnění. Zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu je zaznamenáno u žen nad 40 let. Riziko vzniku rakoviny prsu s věkem narůstá, neboť s věkem ztrácejí svoji schopnost antioxidační ochrana genomu buňky a apoptické mechanismy. (5) (6)

Rasa

U jednotlivých etnických skupin se riziko vzniku karcinomu prsu liší. Je prokázáno výrazně vyšší riziko u bělošské populace, než u černošské populace a Asiatické. S úmrtností na rakovinu prsu je tomu naopak (u černošek je úmrtnost vyšší). (5)

Geografická oblast

Existují geografické rozdíly v incidenci rakoviny prsu. Největší rozdíly jsou mezi rozvojovými zeměmi, kde je incidence nízká, a průmyslově vyspělými státy, kde je incidence tohoto onemocnění vysoká a stále stoupá. Po druhé světové válce došlo k migraci velkého počtu obyvatel z jihovýchodní Asie (oblasti s nejnižší incidencí rakoviny prsu) do Spojených států. U potomků těchto migrantů byla pak sledována stejná incidence, jako u původních obyvatel USA. Tyto rozdíly svědčí o vlivu životního stylu dané oblasti na vznik rakoviny prsu. (5) (6)

3.2 Faktory životního stylu

Alkohol

Aktuální epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu při zvýšené konzumaci alkoholu. Alkohol totiž ovlivňuje hladinu estrogenů (hormonů zodpovědných za vznik rakoviny prsu) v ženském organismu. (5) (7)

Stravovací návyky

Množství a složení přijímané potravy tvoří faktor, který také souvisí s rizikem vzniku rakoviny prsu. Energetická hodnota přijímané potravy ovlivňuje náš energetický

metabolismus neboli látkovou výměnu, a tedy i produkci hormonů. Dá se říci, že množství a typ tuků ve stravě spolu s podílem přijímané zeleniny a ovoce hrají významnou roli při vzniku rakovin obecně. Strava bohatá na vlákninu, ovoce a zeleninu je spjata s nižším rizikem vývoje rakoviny prsu. (5)

Obezita

Množství a rozložení tělesného tuku v organismu a věk v době nadváhy ovlivňují metabolismus estrogenů a mohou tedy zvýšit riziko vzniku rakoviny prsu. Epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko vzniku onemocnění u postmenopauzálních obézních žen. (5)

Fyzická aktivita

Fyzická aktivita ženy je významným faktorem, který má epidemiologicky potvrzený vztah ke snížené pravděpodobnosti vzniku rakoviny prsu. Zvýšená fyzická námaha snižuje produkci steroidních hormonů a hladinu inzulinu v krvi. (5)

Kouření

Epidemiologické studie jednoznačně neprokázaly, že by aktivní kouření nebo zvýšená expozice tabákového kouře zvyšovala riziko vzniku rakoviny prsu. Kouření tedy většinou není považováno za významný rizikový faktor pro vznik rakoviny prsu. (5) (6)

3.3 Hormonální a gynekologické faktory

Menarché (první menstruace)

K opakovaně potvrzeným významným rizikovým faktorům vzniku rakoviny prsu patří brzký nástup menstruace (před 12. rokem života). (5) (7)

Menopauza

Zvýšené riziko vzniku onemocnění je u vyššího věku menopauzy. (5) (7)

Věk při prvním porodu

U žen s prvním těhotenstvím po 30. roce života a u bezdětných žen je prokázáno zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu. (5) (7)

Počet porodů

Tento faktor je nezávislý na věku ženy při prvním porodu. U žen s vyšším počtem porodů je sledováno snížené riziko vzniku rakoviny prsu, protože tyto ženy jsou pod vlivem estrogenů kratší dobu života. (5)

Kojení

Délka období kojení ovlivňuje hladinu estrogenů v těle ženy. Kojení bylo prokázáno jako faktor s ochranným účinkem před vznikem rakoviny prsu. (5) (7)

Gynekologická operace

Vynětí vaječníků (ovarektomie) a věk při této operaci patří k významným faktorům snižujícím riziko vzniku rakoviny prsu, protože se sníží vliv hormonů na prsní tkáň. (5)

Hormonální léčba

Veškeré hormonální přípravky, ať se jedná o náhradní hormonální léčbu v době klimakteria nebo hormonální antikoncepci, ovlivňují metabolismus steroidních hormonů v ženském organismu. Podstatný je hlavně věk v době užívání hormonálních přípravků a délka jejich užívání. (5) (7)

3.4 Genetické faktory

Výskyt zhoubných nádorů v rodině

U žen s rakovinou prsu se poměrně často prokazuje vícečetný výskyt malignit v rámci jedné rodiny. Incidence familiárního karcinomu prsu se pohybuje kolem 20 % všech případů. Onemocnění rodinného příbuzného rakovinou prsu je závažným rizikovým faktorem. Závažnost rizika záleží na úrovni příbuzenského vztahu a je jedno, jestli onemocnění pochází z matčiny nebo otcovy strany. Pokud se rakovina prsu objeví u matky, sestry či dcery, zvýší se riziko onemocnění dvojnásobně. Při výskytu rakoviny prsu u matky se v praxi doporučuje zahájit pravidelné kontroly její dcery o deset let dříve, než byl věk matky při onemocnění. (5) (6)

Na začátku 90. let byly objeveny geny BRCA1 a BRCA2, které zodpovídají za přibližně 80 % dědičných forem rakoviny prsu a vaječníků. Mutace genu BRCA3 odpovídá za další procento genetických rakovin prsu a tak zvané „non BRCA“ karcinomy vyskytující se v genetických syndromech, se objevují u 15 až 20 % rakovin prsu. (5) (6)

4 MOŽNOSTI PREVENCE

4.1 Primární prevence

Cílem primární prevence je snížit riziko vzniku nádoru. Zaručená primární prevence zatím bohužel neexistuje a její možnosti jsou omezené. Základní příčina nemoci není známa, a tak se neví, jak se jí vyhnout. Existují ale ovlivnitelné rizikové faktory, které se můžeme snažit eliminovat. Příkladem může být dodržování zdravého životního stylu nebo užívání hormonální substituční léčby v menopauze, pouze po svědomitém uvážení, a jen po nezbytně nutnou dobu. Vliv orální antikoncepce není jednoznačně prokázán. (7) (8)

4.2 Sekundární prevence

Cílem sekundární prevence je odhalit nádor v co nejčasnější fázi. Do sekundární prevence patří samovyšetření prsu, které by měla pravidelně provádět každá žena. Z obav před zhoubnými nádory prsní žlázy byly ve vyspělejších státech zrealizovány screeningové (preventivní mamografické) programy, aby se zvětšila pravděpodobnost včasného zachytu malých zhoubných nádorů, protože takové jsou nejlépe léčitelné. Ideální je, když je nádor nalezen v nehmotném stádiu. (Příloha 5) nabízí graf vývoje zastoupení klinických stadií. (7) (8)

4.2.1 Samovyšetření prsu

Ideální doba pro samovyšetření prsu je 5. až 8. den od prvního dne menstruace. Ženy v menopauze by si pro samovyšetření prsu měly určit jeden den v měsíci. (8)

Žena se postaví před zrcadlo s rukama svěšenýma podél těla a pečlivě sleduje oba prsy. Všimá si jejich symetrie, tvaru, důlkovatění či jiných změn na kůži. V další fázi pomalu zvedá ruce nad hlavu a poté si založí paže za hlavu a tlačí je dozadu. Následně si založí ruce v bok, svěsí ramena a lehce skloní hlavu. V této poloze opět sleduje oba své prsy. (5) (8)

V následující fázi žena zvedne pravou paži a bříšky prstů levé ruky prohmatává pravý prs v dolním zevním a obou vnitřních kvadrantech. Prsty pohybuje v malých soustředných kruzích kolem prsního dvorce a celého prsu. Pozornost věnuje také oblasti mezi prsem a podpažím, a to až do vrcholu podpažní jamky. Poté opakuje to samé na druhém prsu. (5)

V poslední fázi se žena položí na záda. Pravou paži složí za hlavu a rameno si podloží polštářem. V této poloze dojde k oploštění a rozlité prsu, kdy se lépe prohmatává. Žena si

levou rukou prohmatá prs a použije opět krouživé pohyby. To samé provede na druhém prsu. (5)

V rámci edukace samovyšetření je dobrý individuální nácvik s lékařem v průběhu fyzikálního vyšetření. Existují také videa s podrobnou instruktáží nebo výukové fantomy prsů s nasimulovanými bulkami. Nutno ale zdůraznit, že samovyšetření nikdy nenahradí vyšetření lékařem a v žádném případě nenahradí mamografický screening! (5)

4.2.2 Organizovaný mamografický screening v České republice

Po dlouholetém úsilí byl v září roku 2002 schválen a zrealizován celorepublikový projekt bezplatného screeningu nádorů prsů u žen od 45 do 69 let, a to ve dvouletém intervalu. Český screeningový program má oproti projektům v jiných zemích pár odlišností, nicméně cíl je stejný: vyhledáváním minimálních, dobře léčitelných stadií, snižovat mortalitu žen na rakovinu prsu. (8)

V praxi to vypadá tak, že ženy, které nemají žádné patrné onemocnění, jsou u nás od 45 let zvány k mamografickému vyšetření, hrazenému zdravotní pojišťovnou. Vyšetření rozdělí vyšetřované ženy na dvě různě velké skupiny:

- Na skupinu žen, které s největší pravděpodobností rakovinu prsu nemají.
- Na skupinu žen, které by rakovinu prsu mohly mít. Tato skupina je výrazně menší. Ženy z této skupiny musí podstoupit další vyšetření, aby se diagnóza zhoubného nádoru definitivně prokázala, nebo vyloučila. (9)

U nás zavedený dvouletý interval není možné považovat za úplně bezpečný. Žena, která podstoupila vyšetření s negativním výsledkem, nesmí ztratit bdělost a měla by během následujících dvou let do dalšího vyšetření provádět pravidelné samovyšetření. V případě jakékoliv abnormality je třeba ihned navštívit lékaře. (9)

4.3 Terciální prevence

Rakovina prsu je chronické onemocnění, které často recidivuje, proto ženy navštěvují své onkology i po skončení léčby, kdy jsou zvány k pravidelným kontrolám. Cílem terciální prevence je tedy sledování pacientek po léčbě rakoviny prsu, aby se případná recidiva onemocnění zachytila co nejdříve. Tomuto aktivnímu sledování žen po léčbě se říká dispenzarizace nebo „follow-up“. (5) (7)

4.3.1 Dispenzarizace

Po skončení léčby se doporučuje v následujících minimálně pěti letech dělat kontroly, a to jednou až čtyřikrát do roka. Dispenzární kontrola zahrnuje fyzikální vyšetření, rentgenový snímek plic, laboratorní rozbor krve a moči, sonografii břicha, scintigrafii skeletu a mamografii. To vše se provádí, i když je pacientka bez obtíží. Dispenzarizace se u onkologických onemocnění provádí nejen kvůli již zmíněné možnosti recidivy onemocnění, ale také kvůli eventuálnímu rozvoji pozdních léčebných změn nebo vývoji jiného maligního onemocnění. Zvýšené riziko pro vznik nádoru v druhém prsu má každá žena, která prošla léčbou rakoviny prsu. Je tedy důležité i nadále provádět samovyšetření prsů podle již výše uvedených postupů. Dále je nezbytné, aby pacientka sdělovala svému onkologovi všechny problémy a příznaky, které se u ní objeví. Pacientky, které jsou v dlouhodobé remisi, mají větší pravděpodobnost vzniku následných zhoubných onemocnění, než návratu (recidivy) primárního onemocnění. (5) (10)

5 PATOLOGIE

Nejvíce se vyskytujícími maligními nádory prsu jsou nádory epiteliální – karcinomy. Jen vzácně se objevují mezenchymální nádory (např. sarkomy). Nejčastější vznik karcinomu prsu je z koncových lalůček prsní žlázy a jejich duktů (vývodů). Proto je převážná část nádorů umístěna v horním zevním kvadrantu prsu, ve kterém je hodně žlázy. Netytická duktální nebo lobulární hyperplazie obvykle předchází vzniku rakoviny. V první fázi duktální nebo lobulární hyperplazie vzniknou neinvazivní formy karcinomu, nazývané jako karcinomy „in situ“, které se časem můžou přeměnit na formy invazivní neboli infiltrující. (2)

5.1 Neinvazivní formy karcinomu

Neinvazivní maligní nádory neboli karcinomy in situ se vyznačují neschopností invaze skrz bazální membránu epitelu. (7)

5.1.1 Duktální karcinom in situ

Duktální karcinom in situ (DCIS) (příloha 6) vzniká dělením přeměněných epitelových buněk duktálního systému. Na mamografickém snímku může vypadat jako mikrocalcifikace. Z histologického hlediska má různé formy. Forma, která je málo diferencovaná a má četné mitózy, obvykle přechází v invazivní formu duktálního karcinomu. Duktální karcinomy se nejčastěji objevují u žen po menopauze a většinou recidivují. Formy, jež jsou diferencované, mohou být papilární či solidní. Neobvyklou formou duktálního karcinomu in situ je tzv. Pagetův karcinom bradavky, který se vyskytuje přibližně ve 2 % všech karcinomů prsu. Tento karcinom vzniká z epitelu nacházejícího se v ústí hlavního vývodu a poté se šíří pokožkou v místě areoly a v okolí kůže. V dané oblasti se může projevit ekzematózně a kožní infiltrace je vždy spojena s invazí do hlubších částí žláзовého parenchymu. (2) (11)

5.1.2 Lobulární karcinom in situ

Lobulární karcinom in situ (LCIS) (příloha 6) se vytváří z epitelových buněk lalůček prsní žlázy. Typická je u něj proliferace uniformních malých buněk v četných lalůčkách, které svým bujením dilatují. Na mamografu není možná jeho detekce. Necelých 30 % LCIS má schopnost invazivního šíření, a to v průběhu 15 až 25 let a poměrně často metastazuje. Přibližně ve 40 % jsou zasaženy regionální mízní uzliny již v době diagnózy. Asi 50 % těchto nádorů se vyskytuje v horním zevním kvadrantu, středová část prsu je zasažena v pětině případů a ve zbylých kvadrantech je četnost výskytu po 10 %. Často je multicentrický a až

ve 20 % se vyskytuje i v kontralaterálním prsu. Nejčastěji se objevuje u žen před menopauzou. (2) (11) (12)

5.2 Invazivní formy karcinomu

Existuje spousta různých forem invazivního karcinomu prsu lišících se výskytem, četností a biologickým chováním. (12)

5.2.1 Mikroinvazivní karcinom

Mikroinvazivní karcinom (MIBC) proniká bazální membránou nejvíce do vzdálenosti 2 mm. Z velké části je tvořený high grade DCIS komponentou s ložisky invazivně se šířícími do desmoplastického stromatu s hojnou plazmocytární infiltrací. Ložiska mikroinvaze se jen málokdy pojí s LCIS. Pravděpodobnost vzniku axilárních metastáz je u MIBC minimální a léčba se většinou shoduje s DCIS. Prokázalo se, že má výbornou prognózu. (2) (12)

5.2.2 Invazivní duktální karcinom

Invazivní duktální karcinom je nejčastějším nádorem, představuje přibližně 70 až 80 % všech karcinomů prsu. Jedná se o tvrdé ložisko velké 1 až 2 cm, které bývá fixováno k okolním tkáním, někdy i ke stěně hrudní. V ostatních případech se projevuje jako doličkovitě vtažená kůže či vpáčená bradavka. Generalizuje do axilárních mízních uzlin, kostí, jater a plic. Po zasažení axilárních mízních uzlin může způsobovat otoky paže. Z histologického hlediska vytváří nádorové buňky pruhy, tubuly a solidní ložiska pokrytá vazivem. Tyto nádory mají často tubulární uspořádání. Nádory, které jsou uspořádány hvězdicovitě s centrální nekrózou, mají obvykle špatnou prognózu. (2) (13)

5.2.3 Invazivní lobulární karcinom

Tento typ představuje zhruba 10 % všech karcinomů prsu. Ve srovnání s invazivním duktálním karcinomem je tento typ nádoru častější u starších žen a bývá diagnostikován až v pokročilejším stadiu, kdy jsou postiženy axilární uzliny. Při jeho diagnostice vykazuje magnetická rezonance vyšší senzitivitu, než mamografie. Asi v pětině případech bývá oboustranný – postihuje obě prsa a často je multicentrický. Tumor roste difuzně, takže je těžké rozeznat původní ložisko od metastázy. Metastazuje např. do dělohy, ovaria, kostní dřeně a mozku. Hormonální substituční terapie u žen po menopauze je významným rizikovým faktorem pro vznik tohoto typu karcinomu. Ve fibrózním vazivu je možné najít osamocené malé nádorové buňky či řádky buněk (tzv. „pochodující indiáni“). Kolem tubulů

je místy zřejmé soustředné vrstvení takto organizovaného nádoru. Nádorová ložiska mohou být i solidní. (12) (13)

5.2.4 Inflamatorní karcinom

Inflamatorní neboli erysipeloidní karcinom se vyskytuje v 1 až 3 % případů. Ze všech karcinomů prsu je tato forma nejagresivnější. Infiltruje celý prs a způsobuje difuzní erytém, edém a induraci kůže vzhledu pomerančové kůry. Je charakterizován rychlým růstem a častým metastazováním. Až u 85 % nemocných postihuje axilární či supraklavikulární lymfatické uzliny a téměř u 50 % nemocných vznikne i kontralaterálně. Nádor je obtížné radiologicky lokalizovat, protože jeho růst je neohraničený. Z histologického hlediska se jedná o špatně diferencovaný duktální karcinom. Má velmi nepříznivou prognózu, pětiletého dožití dosahuje méně než 5 % pacientek. (2) (12)

5.2.5 Medulární karcinom

Medulární karcinom zahrnuje asi 0,4 až 0,5 % všech karcinomů prsu a vyskytuje se spíše u mladších žen, převážně u nosiček mutace BRCA 1 genu. Nádory jsou měkké a nevytváří se v nich tak velké množství vaziva, jako u předešlých typů. Nádor je dobře ohraničený a tvoří ho špatně diferencované buňky proliferující v solidních ložiscích. V nádoru a kolem něj bývá lymfoplazmocyární infiltrát. Okolo nádoru jsou tkáně stlačené, ale nádor do nich neproniká. Prognóza je u tohoto nádoru příznivější než u běžného invazivního duktálního karcinomu. (12) (13)

Existují ještě další typy karcinomů, kterými jsou např. karcinom **tubulární, koloidní (mucinózní)** nebo **invazivní papilární karcinom**. (13)

6 KLASIFIKACE

6.1 Stupeň diferenciacie nádorů – grading

Stupeň diferenciacie buněk v nádoru určuje tzv. Grading. Značí se písmenem **G**. Grading má čtyři stupně, které závisí na chování nádoru, a to od příznivého po velmi agresivní. (14)

GX je nádor, u kterého nejde určit stupeň diferenciacie. **G1** je dobře diferencovaný nádor. **G2** je nádor střední diferenciacie. **G3** je nádor nízké diferencovaní. **G4** je nediferencovaný nádor. (14)

Poslední dva stupně mohou být zkombinovány jako **G3-4**. Pro usnadnění se nádory někdy dělí pouze na dva stupně: low grade a high grade. **Low grade**, jsou nádory nízkého stupně, **high grade** nádory vysokého stupně. (14)

6.2 Klasifikace pomocí TNM systému

Pro klasifikaci zhoubných novotvarů se zavedl tzv. „TNM systém“. Vyvinul ho pařížský chirurg Pierre Denoix mezi lety 1943 až 1952. (5)

6.2.1 Kategorie T (tumor)

„T“ popisuje velikost tumoru v jeho největším průměru a šíření do kůže či svalů hrudní stěny (příloha 7). Velikost tumoru patří mezi velmi významné prognostické faktory stanovující výsledek léčby. „pT“ značí velikost tumoru s popisem patologa. (5)

Stanovení kategorie T (pT)

Stanovení velikosti primárního nádoru před operací vychází z nálezu palpačního vyšetření a výsledků zobrazovacích metod. Nejasné nálezy se dále vyšetřují speciálními metodami, jako je např. duktografie, punkce tenkou jehlou nebo core-cut biopsie. (5)

Skutečný makroskopický nález, zjištěný z operace, je uveden v operačním protokolu. Operační protokol by měl obsahovat informace o velikosti nádoru, umístění v kvadrantu prsu a jeho vztahu k okolí. (5)

6.2.2 Kategorie N (uzlina)

„N“ značí postižení lymfatických uzlin. Počet postižených lymfatických uzlin v axile je také velmi významný faktor ovlivňující jak léčbu, tak pravděpodobnost vyléčení. „pN“ popisuje makroskopický i mikroskopický uzlinový nález stanovený patologem. (5)

Stanovení kategorie N (pN)

Regionální axilární uzliny mohou být hmatné a postižené metastázami. Stanovení jejich velikosti a vztahu k okolí je důležité. Palpační vyšetření se doplňuje ultrasonografií.

Informaci o přesném popisu umístění a počtu postižených uzlin předá chirurg patologovi. (5)

6.2.3 Kategorie M (vzdálené metastázy)

„M“ dává informaci o eventuálním rozšíření nádoru do vzdálených orgánů. Tato informace většinou pochází ze zobrazovacích metod, jako je rentgen plic nebo sono břicha. (5)

6.3 Stadia onemocnění - Staging

Každé z písmen T, N nebo M je doplněno číslicí, která udává rozsáhlost postižení a vztah k okolí. Různé kombinace kategorií TNM definují stádium (příloha 8). (5)

6.3.1 Stádium 0

Ve stádiu 0 je pouze neinvazivní nádor prsu, ze kterého se však bez léčby může časem stát invazivní zhoubný nádor. (5)

6.3.2 Stádium I

Stádium I je raným stádiem invazivního karcinomu prsu. Jedná se o nádor menší než 2 cm v průměru. V tomto stádiu nejsou postiženy lymfatické uzliny v axile a v okolí prsu také není žádné postižení. (5)

6.3.3 Stádium II

Stádium II se dělí na dvě skupiny, a to na **IIA** a **IIB**. Pro každé z těchto stádií jsou předepsaná kritéria, podle kterých jsou do nich nádory prsu zařazeny. Stádium IIB je závažnější. (5)

6.3.4 Stádium III

Stádium III je rozděleno do tří skupin – **IIIA**, **IIIB** a **IIIC**. Rozdělení je opět na základě určitých kritérií. Patří sem pokročilá onemocnění s postižením axilárních nebo nadklíčkových lymfatických uzlin. Vzdálené metastázy se v tomto stádiu nevyskytují. (5)

6.3.5 Stádium IV

V tomto stádiu jsou prokázány vzdálené metastázy, které jsou nejčastěji v plicích, játrech, kostech nebo mozku. (5)

7 KLINICKÉ PŘÍZNAKY A DIAGNOSTIKA

Za potenciálně zhoubný by měl být považován každý chorobný proces mléčné žlázy, u kterého nebyl objektivně prokázán jeho charakter. Konečnou diagnózu určí patolog z histopatologického nebo cytologického rozboru. Rakovina prsu je vyléčitelnou chorobou, pokud je léčba zahájena včas. Čím dříve se stanoví diagnóza, tím dříve se zahájí léčba. (2)

7.1 Klinické příznaky

V počátečních stádiích růstu karcinomu prsu se neobjevují žádné klinické příznaky. Hmatná bulka se objeví až u nádorů větších rozměrů. Díky aktivnímu screeningu se dnes diagnostikují asi u 70 % žen nehmatné léze. (2)

Na přítomnost nádoru v prsu může někdy upozornit změna konfigurace, jeho zvětšení, zmenšení, či zvýraznění žilní kresby. Také se mohou objevit povrchové změny na bradavce. Nejčastějšími příznaky nemoci jsou infiltrát tuhé konzistence či oploštění nebo vpáčení bradavky, způsobené fixací uloženého tumoru. Projevem pokročilého onemocnění je krvavý výtok z bradavky. (2) (15)

Rakovina prsu může být kromě úbytku hmotnosti, nechutenství či horeček doprovázena i dalšími paraneoplastickými příznaky, jako je třeba dermatomyozitida. Někdy bývá součástí klinického obrazu lymfedém stejnostranné horní končetiny při současném zvětšení uzlin ve spádovém podpaží způsobující obstrukci miznic a cév. Zneklidňující je každý nález, který je jednostranný. (2) (8)

Některé nádory se projevují zarudnutím kůže. Takový příznak může být zaměněn se zánětem prsu. Rozdílná bolestivost je nejspolehlivějším rozdílem mezi zánětem prsu a zánětlivým karcinomem. Zánět prsu je doprovázen bolestivostí při každém dotyku, kdežto zánětlivý karcinom je nebolestivý, nebo pouze lehce bolestivý. (8)

Rakovina prsu metastazuje hlavně do lymfatických uzlin, jater, plic, kostí a centrální nervové soustavy. (15)

7.2 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření lékařem je nezbytnou součástí u žen podstupujících gynekologické vyšetření. V časně diagnóze rakoviny prsu hrají důležitou roli právě gynekologové a praktičtí lékaři. (9)

U žen ve věku 20 až 40 let by se klinické vyšetření mělo provádět jednou za 2 až 3 roky. Zkušený lékař může nahmatat nádor o průměru 1 cm, který ale nezaručuje nepřítomnost mikrometastáz v těle. (16)

7.2.1 Anamnéza

Nejdůležitější je rodinná a osobní anamnéza. V rodinné anamnéze se pátrá po výskytu rakoviny v přímé příbuzenské linii. Důraz se klade na věk příbuzné, karcinom před 40 rokem života a oboustranný karcinom prsu, současný karcinom prsu a vaječníku. Tyto výskyty karcinomu znamenají vyšší riziko. (2)

V osobní anamnéze se zjišťují dřívější onemocnění rakovinou, údaje o první menstruaci, počtech porodů, délce kojení, nástupu menopauzy. Zaznamenávají se také údaje o předešlých operačních výkonech na prsu. Kladou se i otázky týkající se hormonálního stavu. (2)

7.2.2 Aspekce

Vyšetření pohledem se provádí vestoje, vleže na zádech a v předklonu s různě umístěnými pažemi. (2)

Sleduje se symetrie prsů, podpaží, nadklíčků. Mohou být přítomná různá vyklenutí, vtaženiny, kožní změny, změny na bradavkách a prsních dvorcích. Pozoruje se také hladkost a barva kůže. Zvýrazněná žilní pleteň může svědčit o aktivitě nádoru v prsu. Někdy jsou patologické změny vidět při vzpažení. Vzhled prsu připomínající tzv. “pomerančovou kůru“ je také známkou nádoru. Vzhled pomerančové kůry vznikne zaplněním drobných lymfatických cév kůže. (2) (5)

7.2.3 Palpace

Pohmat je nejdůležitějším vyšetřovacím postupem z klasických metod. Postupuje se systematicky ve směru od periferie ke středu tak, aby se vyšetřily všechny kvadranty prsu. Nejlépe se vyšetřuje proti tvrdé podložce. Posuzuje se velikost rezistence, její pohyblivost vůči hrudní stěně a kůži, vymezení a kožní konzistence. V jednotlivých kvadrantech je četnost výskytu patologií různá. Nejvíce nádorů se vyskytuje v horním zevním kvadrantu prsu. (2)

7.3 Radiodiagnostika

Zobrazovací metody jsou základem včasné diagnostiky rakoviny prsu. Jediná vhodná metoda pro screening rakoviny prsu je mamografie. (2)

7.3.1 Neinvazivní zobrazovací metody

7.3.1.1 Mamografie

Mamografie je základní radiologické vyšetření prsů prováděné na speciálním zařízení zvaném mamograf (příloha 9). Velmi vhodná je u nehmavných lézí. V současné době představuje jedinou efektivní metodu pro včasnou detekci rakoviny prsu. Dnešní mamografické přístroje dokážou odhalit nádor o velikosti od 1 až 3 mm. U hmatných lézí upřesní jejich podstatu a umožní zjistit případná další ložiska. (2) (6)

Tato radiodiagnostická metoda je také nezastupitelná v rámci pooperačního sledování prsu, po záchovných chirurgických operacích a při sledování druhostranného zdravého prsu. (2)

Mamografie má ale i pár nevýhod. Jednou z nich je, že nedokáže odlišit solidní lézi od cysty. Dalšími nevýhodami jsou nízká senzitivita u mladých žen a určitá radiační zátěž, avšak ta je velmi malá. Radiační zátěž na mamografii představuje dávku 1 až 2 mGy. Tato dávka nemůže ženu poškodit ani opakovanou expozicí. Dá se přirovnat k dávce, kterou člověk dostane z kosmického záření při jednom letu z Evropy do Severní Ameriky. (6)

Mamografie se využívá preventivně u žen nad 40 let. U žen do 40 let se jako prevence doporučuje ultrazvukové vyšetření, protože u mladých žen má prsní tkáň vyšší denzitu, která je sonograficky lépe zobrazitelná. Screeningová mamografie se provádí u asymptomatických žen a mamografie diagnostická u žen symptomatických. Mamograficky se vyšetřují i prsa u mužů. (2)

7.3.1.2 Duktografie

Duktografie je rentgenové kontrastní zobrazení ductů. Je indikována tehdy, přichází-li žena s výtokem z jednoho póru bradavky. Pokud je sekrece oboustranná, mléčná, nebo z více pórů, není duktografie indikována. (2) (17)

Při výkonu pacientka leží na zádech. Po dezinfekci bradavky se za sterilních podmínek pomocí mírného tlaku odebere kapka sekretu. Tím se pozná vývod, do kterého se provede nástřík kontrastní látkou. Po zavedení kanyly do mlékovodu se pomalu aplikují 1 až 2 ml jodové kontrastní látky. Látku přestaneme aplikovat ve chvíli, kdy pacientka udává pálení a pocit tlaku v prsu. Po nástříku následuje duktografie ve dvou projekcích – mediolaterální a kraniokaudální. Hodnotí se průnik kontrastní látky do

duktálního systému, šíře jednotlivých duktů a případné zastavení kontrastní náplně v duktu, které může ukazovat na přítomnost nádoru. (2) (6) (17)

„Nejčastější chybou je průnik vzduchové bublinky s kontrastní látkou do lumina, který pak vytvoří falešný obraz přisuzovaný papilomu. Další možnou komplikací je již zmíněný průnik kontrastní látky do parenchymu žlázy. Vznikne nehodnotitelný obraz, někdy i nechtěná angiografie prsní žlázy.“ (17, s. 151)

Význam duktografie se stále snižuje a je nahrazována novými metodami. V počátcích mamární diagnostiky doplňovala mamografii. Do vyšetřovacích postupů ale pořád patří a každé centrum by mělo být schopno ji provést. (17)

7.3.1.3 Ultrasonografie

Ultrazvukové vyšetření prsů doplňuje nejasné nálezy z mamografie a vede ke snížení zbytečně prováděných biopsií. Výhoda této metody je v dynamice zobrazení, schopnosti rozlišení solidní léze od cysty a v absenci ionizujícího záření. Je první volbou metody u symptomatických žen do 40 let a také u žen těhotných nebo kojících. Dále se používá k monitorování mladých žen s vysokým rizikem rakoviny prsu a jako navigující metoda pro intervenční výkony. (2) (6)

Ultrazvukem máme možnost díky plynule navazujícím vrstvám dosáhnout prostorové představy, kdežto mamografie nám poskytuje pouze sumační zobrazení. Zobrazení žlázné vrstvy je mnohem detailnější než na mamografickém snímku, ale v tukových vrstvách schopnost detailního zobrazení klesá. Oproti statickému mamografickému snímku můžeme ovlivňovat rovinu zobrazení. Ultrazvuk společně s mamografií jsou ideální doplňkovou dvojicí vyšetření. (17)

Nevýhodou ultrazvukového vyšetření je nemožnost zobrazení celého prsu a mikrokalcifikací. Ultrazvuk také není schopen spolehlivě odhalit nádory in situ a karcinomy do 1 cm. (6)

7.3.1.4 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance se doporučuje u vysokodenzních prsů mladých žen s podezřelým nálezem. Dále se používá před operací k vyloučení bilaterality a multifokality. Ve většině případů se toto vyšetření provádí s intravenózním podáním gadoliniové kontrastní látky. Jedinou indikací k nativnímu vyšetření je posouzení integrity silikonových

implantátů. Vyšetření magnetickou rezonancí by se nemělo provádět místo mamografie a ultrasonografie. (2) (6)

Pro magnetickou rezonanci není indikací rozlišování mikrokalcifikací a zánětlivých procesů. Kontraindikací je přítomnost magnetických předmětů v těle. Vyšetření nelze provést 3 až 6 měsíců po operaci prsu a 12 až 18 měsíců po radioterapii. Magnetická rezonance má vyšší senzitivitu než mamografie, ale nižší specifitu. Z toho vyplývají občasné falešně pozitivní nálezy. (6)

7.3.1.5 Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie nepatří mezi primární vyšetřovací metody v diagnostice rakoviny prsu. Má ale význam pro stanovení vztahu nádoru k hrudní stěně – prorůstání nebo recidivy ve stěně. Dále odhalí narušení skeletu a stav prsních lymfatických uzlin. Nevýhodou je velká radiační zátěž. Oproti mamografii má menší rozlišovací schopnost. (6)

7.3.2 Invazivní metody v mamodiagnostice

Biopsie a vymezení nehmavných ložisek se dělají pod ultrazvukovou nebo mamograficko-stereotaktickou kontrolou. Znalost histologie vzorku umožní chirurgovi a onkologovi stanovit léčebný plán. (2) (17)

7.3.2.1 Punkce tenkou jehlou

Hlavní indikací u fine-needle aspiration biopsy (FNAB) je punkce fluidních útvarů, jako jsou cysty, abscesy, seromy, hematomy. Tenkojehlová punkce byla první nechirurgickou metodou cytologicky ověřující, zda se jedná o nádor, na který je podezření z mamografie či ultrazvuku. Může se provádět stereotakticky nebo tzv. „free hand“ metodou. K odběru materiálu se používá jednorázová injekční stříkačka o objemu 10 až 20 ml. Zákrok se může provádět bez lokální anestezie. (2) (17)

Jehla se zavede do ložiska a provede se sedm až osm aspirací. Jehla se při odběru pohybuje v ložisku nejméně 20 vteřin. Odebraný materiál se rozdělí na sklíčka a provede se tenký nátěr pro cytologické vyšetření. V případě fluidních ložisek se materiál odebere do zkumavky. Z nátěru zkušený specialista zjistí, zda se jedná o aspiraci z nádoru nebo ze zdravé tkáně. (2) (17)

V České republice se tenkojehlová punkce využívá nejčastěji jako úlevová punkce cyst při mastodyniích a nebo jako tzv. „first step“ technika v situacích, kdy není možné

odlišit cystu od solidní léze. Po vyloučení cysty většinou následuje core cut biopsie (CCB), kterou při ověřování solidních lézí upřednostňujeme. (2)

7.3.2.2 Core cut biopsie

Core cut biopsie je nejvíce užívanou metodou. V mamografických centrech se stala celosvětovou prioritou pro stanovení validní histologické diagnózy u většiny solidních lézí prsu. Je indikována předoperačně při histologickém ověřování maligních nádorů v prsu a u nejednoznačných nálezů, kdy malignitu nemůžeme vyloučit. Tato metoda nám přináší dvě zásadní výhody, a to snížení počtu chirurgických výkonů a otevřených biopsií u benigních lézí. (2) (17)

Core cut biopsie se provádí ambulantně. Po znecitlivění místa vpichu se intramuskulární jehlou provede malá incize. Jehla je do místa odběru vedena pod ultrazvukovou nebo mamografickou kontrolou. Pro odběr se nejčastěji používá tzv. bioptické dělo. Po odstřelení bioptického děla je z nádoru vykrojen váleček tkáně o délce 15 až 22 mm a průměru přibližně 2 mm. Odebírají se 2 až 3 vzorky. Z těchto vzorků se dá přesně stanovit histologická diagnóza a získat důležité informace o nádoru, např. určení onkogenů nebo hormonálních receptorů. Takové informace jsou stěžejní pro naplánování léčby. Výsledek histologického vyšetření můžeme očekávat do jednoho týdne. (2) (17) (18)

7.3.2.3 Vakuová biopsie – mamotom

Tato metoda je založena na kombinaci speciální odběrové jehly, tzv. mamotomu o šíři 11 až 8 G a podtlaku, díky kterému dochází k transportu vzorku. Mamotom je vybaven rotujícím nožem. Indikace vakuové biopsie do dneška nejsou celosvětově pevně stanoveny a přesné indikace se stále hledají. (17) (18)

Hlavní indikací pro stereotaktickou vakuovou biopsii je nejasně vypadající mikrokalcifikace. Pro vakuovou biopsii kombinovanou s mamotomem prováděnou hand free technikou jsou indikacemi veškeré neurčité léze, jejichž původ nemůžeme prokázat šetrnější intervencí. (17)

V jehle, která je zavedena do místa léze, se otevře odběrové okénko, do něhož je pomocí podtlaku vtažen a použitím rotujícího nožíku odříznut vzorek podezřelé tkáně. Díky podtlaku je vzorek tkáně transportován a následně vyjmut pinzetou. Objem tkáně získaný touto metodou je podstatně větší, než objem tkáně získaný z core cut biopsie. Vakuová biopsie ale nemůže nahradit chirurgický výkon. Mamodiagnostik musí po provedení

vakuové biopsie označit okraje provedené intervence, aby v případě pozitivního nálezu mohl proběhnout bezpečný chirurgický výkon. (17) (18)

8 LÉČBA RAKOVINY PRSU

Způsob léčby se určuje na základě stagingu. Na léčbě se podílí celý tým odborníků, mezi které patří klinický onkolog, chirurg, rentgenolog, radiační onkolog, patolog a další. Tým odborníků společně rozhodne o způsobu léčby, kterou dále vede už jen klinický onkolog. (5)

Klinický onkolog seznámí pacientku s léčebným plánem a sdělí jí důvody, které k tomuto plánu vedly. Pokud je více léčebných možností, lékař je s pacientkou všechny probere a upozorní ji na veškeré výhody a nevýhody každé z možností. Pacientka má právo nechat si určitý čas na rozhodnutí. (5)

Existují tři způsoby léčby, které se různě kombinují nebo doplňují. Patří mezi ně léčba **chirurgická**, **radiační** a **systemová**. V České republice máme léčebná doporučení České onkologické společnosti, která jsou návodem pro léčbu. Tato doporučení jsou v souladu s evropskými doporučeními a berou v úvahu nejnovější postupy v léčbě nádorů obecně. Léčebná doporučení České onkologické společnosti jsou každým rokem obnovována. (5)

8.1 Chirurgická léčba

Chirurgický výkon je základní součástí komplexní léčby rakoviny prsu. Operační vyjmutí nádoru je nejstarším léčebným postupem a v minulosti byl jedinou alternativou. Operační výkon je buď radikální, kdy se jedná o amputaci prsu, nebo konzervativní, po kterém prs zůstane zachován. Rozsah výkonu je závislý hlavně na velikosti a umístění nádoru v prsu. Součástí výkonu je i chirurgické odstranění lymfatických uzlin v axile. (2) (5) (11)

U rakoviny prsu je chirurgický výkon vždy nezbytný a nenahraditelný. Obecně lze ale říci, že operace prsu spadá mezi méně zatěžující chirurgické výkony. Mezi nejčastější komplikace patří serom nebo hematoma. (5)

V New Yorku v roce 1882 uskutečnil americký chirurg William Halsted první radikální mastektomii s exenterací axily. Tento výkon měl v mnoha případech těžké funkční následky, jako je parestezie nebo lymfedém. Od roku 1882 se tedy postupně snižovaly nároky na rozsah výkonu. (2) (5) (11)

8.1.1 Totální mastektomie – ablace

Totální mastektomií rozumíme odstranění prsu. Indikací je nemožnost provedení parciální mastektomie, a to nejčastěji z důvodu značné velikosti nádoru, nepřiměřeném poměru velikosti nádoru a velikosti prsu, předpokladu nevhodného kosmetického výsledku, kontraindikaci pooperační radioterapie nebo pokud je to přáním pacientky. Typ mastektomie se vybere podle velikosti nádoru a možností případné následné rekonstrukce prsu.

Totální mastektomie zahrnuje exenteraci axily, tedy vynětí tkáně podpaží, nebo pouze odběr sentinelové uzliny. (5)

8.1.2 Parciální mastektomie

Parciální mastektomie je výsledkem postupného snižování nároků na rozsah operačního výkonu při současném zachování jeho radikality. Tyto výkony většinou musí být doplněny o adjuvantní radioterapii, aby byla splněna podmínka dostatečné radikality. Před operací je důležité označit umístění nádoru pomocí lokalizačního drátku pro chirurga lepší orientaci. Po operaci je nutné přesně určit lokalizaci lůžka tumoru pomocí titanových svorek, a to z důvodu následné léčby či kontrolního zobrazovacího vyšetření. (5)

8.1.3 Exenterace axily

Vyjmutí podpažních lymfatických uzlin bylo dříve minimem chirurgické léčby rakoviny prsu. V současnosti se tento výkon dělá u pacientek, u kterých je podezření na metastázy regionálních lymfatických uzlin. (5)

8.1.4 Odběr sentinelové uzliny

Biopsie sentinelové uzliny vychází z předpokladu, že v podpaží máme 1 až 3 lymfatické uzliny, které jsou při metastazování nádoru infiltrovány jako první. (16)

Cílem zavedení odběru sentinelové uzliny je snížení počtu nejčastější komplikace po exenteraci axily, kterou je lymfedém horní končetiny. K lokalizaci sentinelové uzliny se do těsné blízkosti nádoru aplikuje izotop technecia, odkud se šíří dále lymfatickými cestami. Výsledkem je zobrazení sentinelové uzliny při lymfoscintigrafii, po které proběhne její odstranění chirurgem. (5) (16)

8.2 Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba, též léčba zajišťovací, či zkráceně adjuvance, je léčba používaná u pacientů bez evidentních metastáz po radikální chirurgické léčbě, při které byl odstraněn primární nádor a případně metastaticky postižené spádové lymfatické uzliny. Cílem

adjuvance je odstranit eventuální mikroskopická rezidua nádoru nebo doposud neodhalené mikrometastázy. (19)

Adjuvantní léčba je poměrně běžnou součástí každodenní onkologické klinické praxe po operačním výkonu, u kterého se dnes upřednostňují konzervativní, tedy prs šetřící výkony. V radioterapii jsou zkoušeny různé frakcionační režimy a ozařovací techniky, v chemoterapii jsou to dávkově denzní režimy, kde samozřejmě nesmí chybět profylaktické podání růstových faktorů. Hormonální léčba většinou obsahuje inhibitory aromatáz a v biologické léčbě se celosvětově ujal trastuzumab. (20)

8.2.1 Adjuvantní radioterapie

Adjuvantní radioterapie je nedílnou součástí léčby pacientek po parciální i totální mastektomii. U rakoviny prsu je používána často a její role je nezastupitelná. K vyléčení je ale vždy klíčové chirurgické odstranění tumoru, které sebepřesnější ozáření nemůže nahradit. (5) (10)

8.2.1.1 Radioterapie po parciálním výkonu

Po parciálním výkonu existuje velké riziko mikroskopických reziduí v operovaném prsu, ze kterých by časem mohl vzniknout relaps onemocnění. Ozařování po parciálním výkonu přináší jednoznačně snížení rizika lokálního relapsu, které potvrzuje význam adjuvantní radioterapie jako takové a šance pacientky na úplné vyléčení výrazně roste. V roce 2011 proběhla metaanalýza EBCTCG, ze které vyplývá, že radioterapie po parciálním výkonu snižuje riziko relapsu rakoviny prsu o 15,7 % v absolutních hodnotách, což odpovídá relativnímu snížení o 48 %. Díky radioterapii se prodlužuje i doba přežití. O 3,8 % žen přežívá dokonce 15 let po léčbě. Účinek radioterapie je silnější u žen s metastázami v uzlinách, kde se jejich 15 leté přežití zvýšilo o 8,5 %, kdežto u žen bez metastáz v uzlinách pouze o 3,3 %. (5) (10)

Otázku zahrnutí regionálních lymfatických uzlin do cílového objemu řešila studie MA20. Této studii se účastnilo 1832 nemocných. Polovina z nich podstoupila po parciálním výkonu ozáření prsu se spádovými lymfatickými uzlinami a druhá polovina podstoupila ozáření pouze samotného prsu. Po 10 letech sledování není v parametru přežívání významný rozdíl, ale podíl relapsů je nižší při ozáření prsu i s uzlinami a také se významně snižuje podíl nemocných s metastázami. (10)

Studie EORTC 10882 se zabývala významem boostu (zvýšením dávky) v lůžku tumoru. Pacientky byly náhodně rozdělené do skupin bez boostu a s boostem 16 Gy. Všechny pacientky byly po kompletním vyříznutí tumoru s dostatečnými okraji. Výrazně nižší podíl lokálních relapsů byl ve skupině pacientek s boostem. Prospěch z boostu byl významnější u pacientek do 40 let. Boost se běžně indikuje u pacientek s vyšším rizikem lokálního relapsu. (10)

8.2.1.2 Radioterapie po mastektomii

Po mastektomii se ozáření doporučuje pouze, pokud byl tumor větší než 5 cm, nebo zasahoval-li do okrajů resektátu. V obou případech existuje riziko recidivy onemocnění, které radioterapie výrazně snižuje. V některých případech se provádí mastektomie i u menších tumorů, kde potom adjuvantní radioterapie není nutná. (5)

Dřívější studie prokázaly u ozařování po mastektomii jednoznačný prospěch v prodloužení života, a to i u nemocných s postiženými uzlinami. V rozsáhlé metaanalýze se prokázal nárůst rizika relapsu u nemocných se 4 a více postiženými uzlinami, u kterých neproběhla adjuvantní radioterapie. Současně se prokázal výrazný prospěch radioterapie – riziko relapsu se po 15 letech snížilo o 20 %. (10)

8.2.1.3 Radioterapie axilárních a nadklíčkových uzlin

Axilární uzliny jsou prvním místem, kam se nádor šíří, a proto všechny operace rakoviny prsu musí zahrnovat zjištění stavu axilárních uzlin. Pokud se přijde na infiltraci axilárních uzlin, mělo by se provést jejich ozáření spolu s ozářením nadklíčkových uzlin. Tím se sníží pravděpodobnost recidivy onemocnění a zároveň se zamezí metastatickému šíření nádoru lymfatickými cestami dále do organismu. (5)

8.2.1.4 Timing adjuvantní radioterapie a chemoterapie

U pacientek, které neobdrží chemoterapii, by měla být adjuvantní radioterapie zahájena do 6 týdnů od operace. U pacientek, které obdrží pooperační chemoterapii a poté radioterapii, není shodný názor na časový odstup od operace. (21)

8.2.1.5 Příprava před radioterapií

Nejprve se zkouší správná poloha pacientky, ve které bude během celého procesu ozařování. Je důležité, aby tato poloha byla pro pacientku pohodlná a zároveň přesně opakovatelná po celou dobu ozařování. K těmto účelům jsou k dispozici speciální pomůcky, např. tzv. wingboard či klín pod kolena. Wingboard slouží k fixaci horních končetin nad

hlavu a klín zvyšuje stabilitu a pohodlí pacientky. Ve stanovené poloze se provede lokalizace umístění nádoru, a to pomocí výpočetního tomografu (CT). Výpočetní tomograf má zaměřovací lasery, podle kterých zakreslíme na tělo pacientky značky. Podle těchto značek pak pacientku nastavujeme na ozařovacím přístroji a kontrolujeme přesnost polohy. Typickou polohu pacientky při ozařování karcinomu prsu znázorňuje (příloha 10). Pacientce by se mělo ležet pohodlně, protože je velmi důležité, aby se během ozařování nehýbala. Pohyb v průběhu ozařování výrazně zhorší přesnost terapie a zvýší výskyt nežádoucích účinků. (2) (5)

8.2.1.6 Cílové objemy

Pro dosažení maximálního efektu radioterapie při současném minimálním poškození okolních zdravých tkání je nutné přesné zaměření léčby zářením, kterého se docílí přesným stanovením jednotlivých cílových objemů, které budou ozařovány. Cílové objemy jsou definovány podle doporučení ICRU 50 a 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements). (7)

GTV - Gross Tumor Volume

GTV je nádorový objem, který zahrnuje veškerou makroskopickou nádorovou infiltraci zobrazitelnou pomocí všech dostupných zobrazovacích metod. (7)

CTV - Clinical Target Volume

CTV neboli klinický cílový objem, je objem nádorové tkáně a zároveň tkáně eventuálně postižené nebo rizikové. Určují ho biologické vlastnosti nádoru a je stanoven podle klinických zkušeností. (10)

PTV - Planning Target Volume

PTV je plánovaný cílový objem obsahující dvě složky, kterými jsou IM (internal margin) a SM (set-up margin). Internal margin zahrnuje pohyblivost tumoru např. dýcháním pacienta. Set-up margin zahrnuje nepřesnosti personálu při nastavení pacienta. (7)

Definovány jsou i objemy pro kritické orgány, mezi které patří hlavně mícha, srdce, plíce a druhostranné prso. Pro určení cílových objemů je dobré využít všechny dostupné zobrazovací metody, tedy CT, MR, PET, PET/CT. (7)

8.2.1.7 Určení cílového objemu

Pro komplexní léčbu je potřeba stanovit několik cílových objemů. (2)

Prs nebo hrudní stěna

Podle několika radioterapeutických společností existuje více doporučení, a proto se tato doporučení mohou mezi různými pracovišti mírně lišit. Kraniální hranice pole zahrnuje co největší část prsu nebo hrudní stěny a vymezuje jí spojnice mezi dolním okrajem jugulární jamky a vrcholem axily při upažení. Kaudální hranice je 1 až 2 cm pod submamární rýhou nebo jizvou po mastektomii. Mediální okraj bývá ve střední čáře nebo zasahuje o 1 cm dále na protilehlou stranu. Laterální okraj je většinou ve střední čáře axilární. Při větším rozsahu primárního nálezu je někdy potřeba tuto hranici posunout více laterálně. Ventrální hranice je u prsu 0,5 cm pod povrchem kůže a u hrudní stěny lemuje její povrch. Dorzální okraj je vymezen hrudní stěnou s malou částí plice při hrudní stěně. Při ozařování prsu musí být do objemu zahrnuta celá prsní žláza, takže výsledný objem může být větší, než jsou doporučené hranice. Při ozařování hrudní stěny po mastektomii musí být do CTV vždy zahrnuta jizva s lemem 2 cm. (2) (21)

Nádorové lůžko

Na určení tohoto objemu se podílí více skutečností: velikost a lokalizace nádoru při mamografii a klinickém vyšetření, místo pooperační jizvy (to se nemusí vždy shodovat s lokalizací nádorového lůžka), hloubka tumoru směrem ke kůži a hrudní stěně a nález patologa. Objem primárního nádoru je označen chirurgem, který použije RTG kontrastní svorky. Kolem svorek se doporučuje lem 1 cm, ve kterém musí být zavzaty pooperační změny v těsném okolí. (2) (21)

Lymfatické uzliny

Cílový objem lymfatických uzlin je nepravidelný a obsahuje oblast axily a nadklíčku tak, aby v něm byly začleněny veškeré drénující uzliny. Vnitřní mamární uzliny jsou umístěny v hloubce, přibližně 2 až 3 cm laterálně od střední čáry. Jelikož tyto uzliny nemohou být dostatečně ozařovány s dalšími cílovými objemy a frekvence jejich zasažení je nízká, ozařují se pouze u pacientů, kteří mají velké tumory v centrální části či mediálních kvadrantech prsu s postiženými axilárními lymfatickými uzlinami. (2) (21)

Při ozařování **axilárních a nadklíčkových lymfatických uzlin** je kraniální hranice vymezena thyreokrikoidním rozhraním a kaudální hranici tvoří ventrální úpon 2. žebra. Mediální hranice zasahuje 1 cm přes střed jugulární jamky a kraniálně jde podél mediálního

okraje m. sternocleidomastoideus. Laterální kraj určuje zadní čára axilární. V případě cíleného ozařování (boostu) na hmatnou postiženou axilární nebo nadklíčkovou uzlinu se počítá s bezpečnostním lemem 1 až 2 cm. (2) (21)

Při ozařování **parasternálních lymfatických uzlin** je kraniální hranice tvořena 1. nebo 2. interkostálním prostorem a kaudální hranici vymezuje processus xiphoideus. Mediální okraj představuje střední čára sternu a laterální okraj se nachází 5 až 6 cm od střední čáry nebo dle rozsahu postižených uzlin. (2) (21)

8.2.1.8 Zdroje záření

Zevní radioterapie

Zevní radioterapií neboli teleradioterapií se rozumí ozařování z dané vzdálenosti, kdy záření prochází kůží do hloubky těla. Proto se někdy můžeme setkat s pojmem transkutánní radioterapie. Hlavním zdrojem záření jsou v současnosti **lineární urychlovače** (příloha 11). Pokud dojde v lineárním urychlovači k dosažení určité energie, začnou na wolframový terčik dopadat elektrony za vzniku vysokoenergetického fotonového záření. Mimo fotonového svazku je možné použít rovnou urychlené elektrony o různých energiích (např. 6, 9, 12, 15 MeV). Využití lineárních urychlovačů je největší v kurativní (léčebné) radioterapii, jejich využití je ale i v adjuvantní a paliativní radioterapii. (7)

Brachyterapie

Pokud se ozařuje z krátké vzdálenosti ze zdroje, který se nachází v bezprostřední blízkosti tumoru či přímo v něm, jedná se o brachyradioterapii neboli brachyterapii. Existují různé typy brachyterapií podle toho, kam se radioaktivní zářič zavede. Když se zářič zavede do tělní dutiny, jde o brachyterapii intrakavitární. Pokud je zářič na povrchu kožního nádoru, hovoříme o povrchové brachyterapii a jestliže je zářič zaveden přímo do nádoru, jedná se o brachyterapii intersticiální (příloha 12). Hlavní výhoda brachyterapie spočívá v podání největší dávky do nádoru za současného rychlého poklesu dávky v okolí. Díky tomu jsou maximálně šetřeny zdravé tkáně, které jsou v okolí nádoru. Při brachyterapii je tedy možné aplikovat vyšší dávky záření na frakci, což je z radiobiologického hlediska účinnější. (7)

8.2.1.9 Ozařovací techniky

Při radioterapii prsu nebo hrudní stěny po mastektomii se dříve používala ozařovací technika dvou protilehlých polí, která tečují plíce. Jsou to tzv. tangenciální pole brzdného svazku rentgenového záření lineárního urychlovače, kdy jedno pole jde od hrudní stěny a druhé, k němu protilehlé, vychází z axily. To umožňuje rovnoměrné ozáření prsu a zároveň

dochází k maximálnímu šetření plic, které se nachází pod cílovým objemem prsu nebo hrudní stěny. (7) V dnešní době je ale cílem optimální prozáření stanoveného objemu a homogenita dávky, proto je většinou použito více polí.

Trojrozměrná konformní radioterapie

Při trojrozměrné konformní radioterapii (3D-CRT) je objem, který se ozařuje, přizpůsobován různorodému trojrozměrnému tvaru plánovacího cílového objemu. Oproti konvenční radioterapii (2D), kde je ozařovaný objem sledován v jedné rovině, využívá 3D-CRT trojrozměrných zobrazovacích metod jako je CT, MR, popřípadě jejich fúze při plánování radioterapie ve spojitosti s 3D plánovacími systémy. Při této technice se mohou pole různě tvarovat pomocí bloků nebo vícelamelových kolimátorů (MLC). Výhodou 3D-CRT je možnost ozáření cílové struktury s menším bezpečnostním lemem, díky čemuž dochází k většímu šetření okolních zdravých tkání. Je tedy možné navýšit dávku v cílovém objemu a to zvýší lokální kontrolu a u některých karcinomů prodlouží dobu přežití. (22)

Radioterapie s modulovanou intenzitou

Vyspělejší formou 3D-CRT je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). Tato technika dokáže přizpůsobit svazek záření podle tvaru cílového objemu a umí také přizpůsobit i fluenci svazku. Existují různé technické varianty, jak provádět modulaci svazku. V praxi se nejvíce používá MLC a speciální SW systém. K modulaci svazku záření se používají dvě metody. Metoda, která je klinicky významnější, se označuje jako „*sliding windows*“ – „klouzající pole“. Lamely MLC se při této metodě pohybují určitou rychlostí a mění tak navzájem svoji polohu, takže dochází k průběžným změnám tvaru ozařovaného pole a ozáření probíhá neustále. Při druhé metodě, která využívá mnoha statických segmentovaných polí a je označována jako metoda „*step and shoot*“, dochází při pohybu lamel vždy k vypnutí svazku záření a po docílení požadované polohy je svazek záření opět zapnut. Výhodou IMRT oproti 3D-CRT je možnost podání různě vysoké dávky ve vybraných částech cílového objemu – tzv. *nehomogenní distribuce*. Během jednoho ozáření je tedy možnost podat vyšší dávku na oblast nádoru a zároveň nižší dávku do míst předpokládaného mikroskopického rozsevu, díky čemuž dochází i k většímu šetření zdravých tkání. Tento princip navýšené dávky v oblasti nádoru je označován pojmem *simultánní integrovaný boost* (SIB). Pro IMRT techniku je charakteristické tzv. *inverzní plánování*. Lékař zadá požadovanou dávku pro PTV a kritické struktury a určí jejich prioritu. Poté plánovací systém vymezuje pro jednotlivé svazky záření rozložení intenzity dávky tak, aby se dosáhlo požadované prostorové distribuce dávky. (22)

8.2.1.10 Frakcionace

Frakcionací rozumíme rozložení celkové dávky do několika menších dávek aplikovaných s odstupem času. Hlavním významem frakcionace je různá doba trvání reparace nádorové DNA a DNA zdravé tkáně. Zdravá tkáň se po ozáření reparuje lépe, než tkáň nádorová. (14) Uvedené jsou pouze frakcionační režimy používané při radioterapii prsu.

Normofrakcionace

U normofrakcionace neboli klasické frakcionace činí jednotlivá dávka 2 Gy a dělá se 5 frakcí za týden (tedy jedna frakce denně). Celkem je to 25-35 frakcí za 5 až 7 týdnů. Normofrakcionace se používá u adjuvantní a kurativní radioterapie. (7)

Hypofrakcionace

U hypofrakcionace je jednotlivá dávka vyšší než 2 Gy a frakcí je za týden méně než 5. Většinou se ozařuje 3krát týdně, někdy pouze 2krát nebo 1krát týdně. Při snížení týdenního počtu frakcí se musí zvýšit jednotlivá dávka, aby se dosáhlo stejného léčebného efektu. Hypofrakcionace se využívá v paliativní radioterapii a brachyradioterapii. (7)

Akcelerovaná frakcionace

zkracuje celkovou dobu ozařování. Využívá toho, že při zkrácení celkové doby léčby omezí regeneraci nádorových buněk, ke které dochází hlavně v posledních dvou týdnech normofrakcionace. Nevýhodou akcelerované frakcionace je vysoká radiační morbidita. (7) (14)

Normofrakcionovaná akcelerace - dávka na frakci se zvyšuje na více než 2 Gy (např. 2,67 Gy x 15 Gy na celý prs) – tím se zkrátí délka trvání jedné ozařovací série. (7)

8.2.2 Adjuvantní systémová léčba

Do systémové léčby patří léčba **chemická**, **hormonální** a **biologická**. Léky se dostanou do krevního oběhu, kterým jsou rozváděny do celého těla pacienta. (5)

Adjuvantní systémová léčba je indikována u žen po předešlé chirurgické a případně i radiační léčbě, která odstranila veškeré nádorové ložisko. Pacientka je v době přístupu k adjuvanci bez příznaků nádorové choroby. Cílem adjuvance je prodloužení celkové doby přežití, případně vyléčení. (5)

Indikace k adjuvantní systémové léčbě jsou výsledkem usnesení panelu významných odborníků. Závěry panelu ze St. Gallen z roku 2017 a doporučení skupiny National

Comprehensive Cancer Network patří k doporučením nejvíce ovlivňujícím pohled na adjuvantní léčbu. (10)

8.2.2.1 Adjuvantní hormonální léčba

Adjuvantní hormonální léčba je doporučena u **premenopauzálních** i **postmenopauzálních** pacientek s **pozitivitou steroidních receptorů**. Tato léčba je dlouhodobá – trvá 5 až 10 let. (7) (10)

Rakovina prsu HR (hormonální receptory) pozitivní se dále dělí na dvě skupiny podle patologického typu nádoru. Jsou to nádory **luminal A** a nádory **luminal B**. Nádory luminal A mají nízký grade, vysokou pozitivitu ER/PR, negativitu HER2 a nízkou proliferační schopnost Ki67. Nádory luminal B mají vyšší grade, ER pozitivitu, ale variabilitu exprese ER/PR a mají vyšší hodnotu Ki 67 než nádory luminal A. U mladších pacientek je více nádorů s vyšší proliferací, HER2 pozitivitou a triple negativitou než u pacientek starších. U starších žen se častěji vyskytují nádory luminal A, u mladších žen nádory luminal B. (10) (23)

Nově je vymezena skupina „intermediate“, do které patří pacientky s nádorem středního rizika, a to na základě genomických testů. U této skupiny nádorů se stále neví, jak je to s rizikem relapsu onemocnění a účinností hormonoterapie a chemoterapie. (10)

- **Léčba premenopauzálních pacientek**

Adjuvantní hormonální léčba snižuje riziko relapsu a úmrtnosti u premenopauzálních pacientek. U těchto pacientek s ER/PR pozitivním nádorem prsu by měla být běžně zvažována adjuvantní hormonoterapie. Základem adjuvantní hormonální léčby je u těchto pacientek **tamoxifen**, jehož účinek není závislý na jejich menopauzálním stavu. Ve srovnání kratšího oproti delšímu užívání tamoxifenu prokázala analýza randomizovaných klinických studií oxfordské skupiny EBCTCG postupný efekt ve snižování rizika relapsu. Pětileté podávání je efektivnější než jedno nebo dvouleté užívání. V mediánu sledování 15 let snižuje tamoxifen riziko recidivy o 47 % a riziko úmrtí na rakovinu prsu o 29 %. (7) (10) (24)

Součástí adjuvantní hormonální léčby u premenopauzálních pacientek se v současnosti stává i **inhibitor aromatáz** společně s **overektomií** nebo **ovariální supresí** (OFS) např. pomocí Zoladexu, a to hlavně díky výsledkům dvou klinických studií, kterými jsou studie SOFT a studie TEXT. Po osmiletém mediánu sledování dokazují tyto dvě studie významně vyšší přínos kombinace tamoxifenu a ovariální suprese oproti samotnému užívání

tamoxifenu vzhledem k délce bezpříznakového období a celkovému přežívání. Ovariální suprese v kombinaci je žádoucí u pacientek, které po chemoterapii zůstávají premenopauzální, dále u pacientek s vícečetným postižením lymfatických uzlin axily a u žen do 35 let. Případný přínos ovariální suprese s inhibítorem aromatáz je důležitý brát v potaz s nežádoucími účinky akutními i pozdními, mezi které patří kardiovaskulární onemocnění, hyperlipidemie, osteoporóza či diabetes. Proto je vždy důležité probrat možnosti léčby s pacientkou. V obou studiích trvala adjuvantní hormonální terapie 5 let. (10)

- **Léčba postmenopauzálních pacientek**

Pět let adjuvantní léčby tamoxifenem snižuje u postmenopauzálních pacientek riziko recidivy o 12,3 % a úmrtnosti o 3,3 % při pětiletém sledování. Při desetiletém sledování je to o 14,2 a 7,2 %. Adjuvantní léčbu tamoxifenem v délce pěti a deseti let srovnávají studie ATLAS. Z výsledků studie je patrné snížení rizika recidivy a úmrtnosti na rakovinu prsu hlavně 10 let a déle od začátku adjuvantní léčby tamoxifenem. Z nežádoucích účinků se vyzorovalo zvýšené riziko rakoviny endometria a plicní embolie, ale celková úmrtnost nebyla ovlivněna. (10)

V současnosti jsou pokrokem v adjuvantní hormonální léčbě žen po menopauze **inhibitory aromatázy (např. Arimidex)**. Klinické studie ATAC a BIG 1-98 porovnávaly účinnost adjuvantní léčby inhibítorem aromatázy a tamoxifenem v délce 5 let. Z výsledků těchto studií vyplývá, že inhibitory aromatázy prodlužují pacientkám délku bezpříznakového období v délce sledování 8 let o 3,9 % a celkové přežití o 0,5 %. (10)

Závěr z mnoha studií, vhodný pro praxi, zní takto: u premenopauzálních pacientek nebo pacientek s nejistou ovariální funkcí podáváme tamoxifen ještě dalších 5 let, celková doba léčby je tedy 10 let. U postmenopauzálních pacientek zvažujeme po skončení pětileté léčby tamoxifenem podávání inhibítora aromatázy 2,5 až 5 let. (10)

8.2.2.2 Adjuvantní chemoterapie

Soudobá doporučení pro adjuvantní chemoterapii pacientek s rakovinou prsu akceptují jednotlivé podtypy nádoru prsu a jejich očekávanou reakci na systémovou léčbu. Při zvažování adjuvantní chemoterapie je významným faktorem i předpoklad reakce nádoru na hormonální léčbu. Rozhodující je míra pozitivivity estrogenových a progesteronových receptorů – ER a PR. (10)

Adjuvantní chemoterapie se indikuje u karcinomů prsu **triple – negativních (ER, PgR a HER-2-negativní) a HER-2-positivních**. Indikace je nejméně jasná u nádorů Luminal A a Luminal B. Pouhou adjuvantní chemoterapií se mohou léčit dokonce i pacientky s postižením axilárních lymfatických uzlin – v těchto případech má léčba největší přínos. Problém je v rozlišení prognosticky příznivých, z chemoterapie neprosperujících nádorů od těch, které mají vyšší pravděpodobnost relapsu a chemoterapie by u nich byla přínosem. (7) (10)

Mezi nejúčinnější cytostatika v adjuvanci patří **antracykliny a taxany**. U většiny pacientek, hlavně u pacientek s HER2-positivním nádorem prsu, jsou doporučovány antracykliny. Taxany jsou podle výsledků některých studií prospěšné hlavně u pacientek s negativitou steroidních receptorů a postižením lymfatických uzlin axily. V klinických studiích byla potvrzena účinnost jak konkomitantního, tak i sekvenčního podávání taxanu. Na základě výsledků některých studií se v dnešní době dává přednost sekvenčnímu podání taxanu. (10)

Optimální délka adjuvantní chemoterapie se liší podle uzlinového postižení. U pacientek bez uzlinového postižení jsou standardní 4 cykly léčby. Volí se antracykliny, nebo o něco účinnější taxany. Ze studií, kde se porovnávaly 4 cykly antracyklinů a 6 cyklů FEC vyplývá, že 6 cyklů FEC přináší pouze vyšší toxicitu. Pacientkám v horším fyzickém stavu můžeme dávat monoterapii paklitaxelem týdně ve 12 cyklech. U pacientek s uzlinovým postižením bývá standardem 6 až 8 cyklů léčby. S výhodou je možné podat některé cykly s antracykliny a jiné s taxany. K vyššímu počtu pacientek s pětiletým přežitím více přispívá dávkově-denzní podání některých režimů, než klasické dávkování jednou za tři týdny. (10)

V případě, že je k adjuvantní chemoterapii indikována i hormonální léčba, je doporučeno podávat tyto léčebné modality sekvenčně. (10)

U pacientek s HR negativními nádory je pravděpodobně účinná ochrana funkce ovarií pomocí **analogů LHRH**, což jsou **antagonisté gonadoliberinů**. Tato ochrana byla testována v osmi studiích a výsledky byly hromadně publikovány v metaanalýze. V intervenčních skupinách byl počet žen znovu menstrujících po 12 měsících významně vyšší a to se promítlo do významně vyššího počtu otěhotnění u léčených pacientek. LHRH analogem byly většinou **triptorelin a goserelin (Zoladex)**. (10)

8.2.2.3 Adjuvantní biologická léčba

Biologická neboli cílená léčba obecně znamená podávání látek ovlivňujících řetězce dějů určitých receptorů, které jsou nezbytné pro přežívání, růst a množení buněk. Tyto látky jsou po chemické stránce shodné s látkami produkovanými buňkami lidského těla. V terapii je podaná dávka mnohem větší, než je množství účinné látky vyprodukované našimi buňkami za fyziologických podmínek. (2) (5)

V současnosti se při adjuvantní biologické léčbě nádorů prsu používá lék s účinnou látkou **trastuzumab**. Obchodní název tohoto léku je **Herceptin**. Trastuzumab je protilátka proti **HER2 receptoru**, která se na něj naváže a blokuje všechny děje jím zprostředkované, až nakonec dojde ke smrti buňky. Prospěch z adjuvantní léčby trastuzumabem mají pacientky s karcinomem prsu, který exprimuje HER2 protein nebo má amplifikaci HER2/Neu genu. Osm velkých klinických studií prokázalo výrazné snížení rizika recidivy a úmrtí u pacientek léčených v adjuvanci trastuzumabem. Optimální délka podávání trastuzumabu je jeden rok. Důležité je sledování srdeční funkce podle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee“. (5) (7) (10)

Při léčbě klinického stádia 2 a více jsou základem antracykliny a taxany v kombinaci s trastuzumabem. Preferuje se konkomitantní podání taxanu s trastuzumabem. U nádorů velikosti do 3 cm a bez postižení lymfatických uzlin je přijatelné kombinovat trastuzumab a paklitaxel. Trastuzumab se podá intravenózně, nebo pod kůži. (25)

Duální anti-HER2 léčba má přínos hlavně u pacientek s negativními steroidními receptory nebo pozitivními lymfatickými uzlinami. Tato léčba je k 1. 3. 2020 hrazena ze zdravotního pojištění. Po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem je možné zvážit adjuvantní léčbu neratinibem v délce jednoho roku. Z léčby neratinibem mají největší prospěch pacientky s pozitivními steroidními receptory nebo lymfatickými uzlinami a pacientky, které mají po neoadjuvantní léčbě rezidia. Léčba neratinibem bohužel nemá k 1. 3. 2020 nařízenou úhradu ze zdravotního pojištění. (25)

9 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

9.1 Nežádoucí účinky radioterapie

Při radioterapii rakoviny prsu je kromě cílové oblasti ozařována také okolní zdravá tkáň a **kritické orgány**, mezi které patří hlavně **kůže, plíce, srdce, jícen a štítná žláza**. Postradiační nežádoucí účinky dělíme na akutní a chronické. **Akutní postradiační reakce** začínají již během ozařování (zpravidla od 2. až 3. týdne ozařování), vrcholit však mohou i několik dnů až týdnů po skončení ozařování. **Chronické postradiační reakce** se objevují měsíce až léta po skončení radioterapie. (7)

Akutním nežádoucím účinkem na kůži je **erytém** (příloha 13), ke konci radioterapie pozorujeme **suchou a vlhkou deskvamaci**. Reakce na kůži bývá nejčastěji v submammární rýze, v podpaží nebo v mediální části nadklíčku, tedy v místech kožních záhybů, kde je kůže nejvíce drážděna. Výjimečně může po radioterapii dojít k pozdnímu projevu zánětu v oblasti operační rány nebo v jejím okolí. Mezi chronické nežádoucí účinky na kůži patří **teleangiektázie** (příloha 14), **hyperpigmentace, suchá dermatitida, epilece, edém kůže a podkožní fibróza**. Vzácně se objeví **atrofie** kůže. **Postradiační fibróza** v axile může zapříčinit **lymfedém horní končetiny** (příloha 15), proto se po úplné disekci neozařuje I. a II. etáž axily. (7)

Přibližně u 1 % pacientek se při ozařování prsu nebo hrudní stěny objeví **akutní radiační pneumonitida**, která je bez pozdních nebo trvalých příznaků. Radiační pneumonitida se vyskytuje asi v 8 % u pacientek, u kterých se ozařoval prs současně s regionálními lymfatickými uzlinami. Důvodem je ozáření většího objemu plic v místě apexu. Do chronických nežádoucích účinků se řadí **apikální plicní fibróza**, která vzniká při ozařování nadklíčkových a podklíčkových uzlin a ve většině případů bývá bez klinických příznaků. Výjimečně se objeví **dušnost, kašel, plicní měštnání a teplota**. (7)

Zvýšená incidence **ischemické choroby srdeční** je popisována u žen v době 15 až 20 let po radioterapii, proto je velmi důležité dbát na velikost ozáření objemu srdce při plánování léčby zářením na oblast levého prsu. Pokud se kombinuje radioterapie a chemoterapie s antracykliny, jedná se o aditivní efekt, kdy oba způsoby léčby působí negativně na srdce. Fibróza myokardu, endokardu a hlavně perikardu je typická u pacientů s kardiomyopatií léčených radioterapií a antracykliny. **Radiačně indukovaná**

perikarditida je v praxi poměrně vzácná, a to díky konformní radioterapii a hlídání dávky v objemu srdce. (7)

Při ozařování mízních uzlin nad klíční kostí se může po dávce 20 až 30 Gy vyskytnout **radiační ezofagitida**. Pacienti ji popisují jako pocit cizího tělesa v krku a mají bolestivé polykání, tzv. odynofagii. Po dávkách v rozmezí 30 až 50 Gy se může objevit **hypothyreóza**, po překročení 60 Gy může dojít k **poškození brachiálního plexu**, přičemž u hypofrakcionačních režimů je riziko poškození vyšší. (7)

Vzácným nežádoucím účinkem je **osteoradionekróza v okolí ramenního kloubu** a diagnostikovat ji lze zhotovením rentgenového snímku. Další vzácnou komplikací je **pozdní postradiační nekróza ozářeného prsu**, která se může objevit u žen, jež se v minulých desetiletích léčily agresivní kurativní radioterapií. Někdy bývá nesprávně zaměňována za lokálně pokročilý relaps karcinomu. Mezi velmi vzácné pozdní nežádoucí účinky ozařování patří **vznik sekundárních malignit v ozářeném místě** – typický je **angiosarkom**, popřípadě **dlaždicobuněčný karcinom**. (7)

9.2 Nežádoucí účinky hormonální léčby

Oproti chemoterapii (cytostatické léčbě) jsou nežádoucí účinky hormonální léčby mnohem méně časté a nejsou tak závažné. Z cytostatické léčby mohou vzniknout až život ohrožující stavy, kdežto vedlejší účinky hormonální léčby jsou snášeny mnohem lépe. (5)

9.2.1 Nežádoucí účinky antiestrogenní léčby

Při antiestrogenní léčbě se nejvíce a nejdéle používá Tamoxifen. Tento lék je předepisován jak premenopauzálním ženám, tak i ženám po menopauze. Během léčby Tamoxifenem se mohou objevit obtíže související s nadbytkem ženských pohlavních hormonů, protože Tamoxifen má kromě antiestrogenního účinku i estrogení vliv - v některých tkáních se chová jako estrogen. Mezi tyto obtíže patří **krvácení ze zvětšené děložní sliznice, záněty žil** (především na dolních končetinách), které mohou dospět až k tzv. tromboembolickým obtížím. **Tromboembolické obtíže** jsou záněty žil spojené s tvorbou trombů, které mohou zúžit průtok krve cévami, nebo je úplně uzavřít. Během léčby Tamoxifenem jsou tedy důležité kontroly stavu cévního řečiště dolních končetin a pravidelné gynekologické prohlídky zahrnující i ultrazvukové vyšetření, při kterém se dá změřit výška děložní sliznice pro její možné zbytnění. To může při zanedbání vést až ke vzniku **maligního bujení**. (5) (26)

9.2.2 Nežádoucí účinky inhibiční léčby

Léky podávané během inhibiční léčby jsou označovány jako inhibitory aromatázy, které mohou být steroidní (např. Exemestan) nebo nesteroidní povahy (např. Arimidex - Anastrozol, Letrozol). Jejich nejčastějším nežádoucím účinkem je **klimakterický syndrom**. Další možnou komplikací je **osteoporóza**, kterou způsobují hlavně steroidní inhibitory. Je tedy dobré sledovat kostní denzitu. Některé pacientky si stěžují na **kloubní a svalové bolesti**, které mohou být tak silné, že je zapotřebí změna léčby. (5)

9.3 Nežádoucí účinky chemoterapie

Při chemoterapii (cytostatické léčbě) se nežádoucí účinky vyskytují často a jen zcela výjimečně tuto léčbu nedoprovázejí. Všechna cytostatika účinkují na principu zástavy buněčného růstu. U běžných cytostatik takový účinek není omezen jen na nádorové buňky, ale postihuje i buňky zdravé, a to hlavně ty, které se rychle množí. Jedná se především o buňky kostní dřeně, pohlavní buňky, buňky vlasových váčků a buňky zažívacího ústrojí. Cytostatika, která mají své specifické nežádoucí účinky vyvolané jejich chemickým složením, mohou poškozovat zejména určité orgánové soustavy. Nástup nežádoucích účinků v souvislosti s podaným lékem může trvat různě dlouhou dobu – některé se projeví ihned, jiné klidně až po několika letech od léčby. (5)

Nežádoucí účinky můžeme podle času jejich nástupu dělit na bezprostřední, časné, oddálené a pozdní. **Bezprostřední nežádoucí účinky** se objevují u naprosté většiny obvykle podávaných cytostatik a projevují se v rádech hodin až dnů po podání léku. Patří mezi ně: alergická reakce, zimnice, třesavka, horečka, reakce v místě vpichu po nitrožilním podání, nevolnost a zvracení. **Časné nežádoucí účinky** nastávají u většiny obvykle podávaných cytostatik a projevují se v rádech dnů až týdnů po jejich aplikaci. Jedná se o: leukopenii, infekce plynoucí z leukopenie, alopecii, trombocytopenii, stomatitidu, zácpu, zánět střevní sliznice, ze kterého vzniká průjem, poškození kůže a nehtů. **Oddálené nežádoucí účinky** se u většiny chemoterapeutik dostavují v intervalu týdnů až měsíců. Patří k nim: poškození tkáně jater, anemie a poškození plic. **Pozdní nežádoucí účinky** se mohou objevit až roky po léčbě. Řadí se k nim neplodnost a sekundární malignity. (5)

9.3.1 Nežádoucí účinky cytostatik spojené s poškozením konkrétního orgánu

Bezprostřední nežádoucí účinky se dostavují v rámci hodin až dnů po léčbě. Vzácně se mohou objevit **poruchy srdečního rytmu** až srdeční selhání v důsledku náhlého zúžení koronárních tepen. Tento nežádoucí účinek se objevuje nejčastěji po podání cyklofosfamidu, paklitaxelu nebo 5-fluoruracilu, což jsou běžně užívaná cytostatika při

lčbě rakoviny prsu. Zmíněná komplikace na sebe může upozornit dušností, bušením srdce nebo až bolestí za hrudní kostí a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc. Velmi časnou, ale vzácnou komplikací, která se může objevit u nemocných léčených cytostatickou kombinací s cyklofosfamidem, je **poškození močového měchýře** metabolity z odbourávaného cytostatika. Vznikne akutní krvácivý zánět močového měchýře, který také vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc. Předejít této komplikaci může pacient tím, že bude během léčby dodržovat dostatečný pitný režim. (5)

Časné nežádoucí účinky se dostavují v rádech dnů až týdnů po skončení léčby. Jedním z často používaných cytostatik při léčbě rakoviny prsu, které může způsobit časné vedlejší účinky, je cisplatina a může způsobit **poškození sluchu** nebo **poškození ledvin**. Cisplatina poškodí sluch narušením specifických buněk ve vnitřním uchu, a to hlavně po dosažení vyšší celkové dávky cytostatika při jeho opakovaném podání. U pacienta se to projeví sníženým vnímáním vyšších frekvencí nebo pískáním v uších. Léčba takového poškození vnitřního ucha zatím neexistuje, avšak problém někdy odezní sám, akorát to může trvat několik let. Poškození ledvin cisplatinou je zapříčiněno přímým toxickým působením léku na ledvinné kanálky. Nastane porucha ledvinných funkcí, která se zjistí z laboratorních testů krve a může dojít až k zastavení tvorby moči. Předejít této komplikaci lze dostatečným příjmem tekutin a léků podporujících diurézu. Někdy je ale pro vyloučení toxicity léku a dalších škodlivin z organismu potřeba dialýzy. (5)

Oddálené nežádoucí účinky se mohou objevit v intervalu týdnů až měsíců po ukončení léčby. Typickými chemoterapeutiky s oddálenými nežádoucími účinky jsou antracykliny, konkrétně epirubicin a doxorubicin, patřící k nejčastěji používaným lékům v léčbě rakoviny prsu. Tyto léky mohou způsobit **kardiotoxicitu** jejich toxickým působením na buňky myokardu. Vzácně se to může projevit náhlými změnami srdečního rytmu už při podání či těsně po podání léku. Dále se to může projevit zánětlivými změnami myokardu nebo jeho obalu, a to v rozmezí dnů až týdnů po aplikaci léku. Několik měsíců od ukončení léčby se mohou projevit pozdní změny, které jsou nejzávažnější. Schopnost kontrakce buněk myokardu může být narušena jejich dlouhodobému a opakovanému vystavení toxickému působení antracyklinů. To může vést až k selhávání krevního oběhu. Pravděpodobnost takového poškození se zvyšuje s celkovou aplikovanou dávkou cytostatika, proto se během léčby hlídá množství podaného léku. Dalším oddáleným nežádoucím účinkem je **neurotoxita**, která se naštěstí objevuje jen výjimečně. Zřídka se při podávání paklitaxelu nebo cisplatiny může objevit tzv. toxická encefalopatie, která se projevuje

zmateností a poruchami vědomí, závratěmi, poruchami hybnosti, třesem či křečemi. Mnohem častěji se objevuje neuropatie, která se projevuje poruchami cití, hlavně na periférii prstů. Někdy se objeví třes a poškození hybnosti končetin. Mezi cytostatika porušující periferní nervový systém při léčbě rakoviny prsu patří kapecitabin, taxany, alkaloidy barvíčku a cisplatina. (5)

9.4 Nežádoucí účinky biologické léčby

Biologická neboli cílená léčba je namířena proti určitým vazebným místům (receptorům) na povrchu rakovinných buněk. Stejně jako u hormonálních receptorů, obsazení i jiných receptorů ligandem vede k aktivaci buněčných metabolických pochodů, které podněcují růst buněk a jejich dělení. Místo ligandů tyto receptory obsadí biologický lék a zamezí tak buněčnému dělení. Při zástavě dělení nádorových buněk má organismus šanci se s nimi vypořádat svými vlastními obrannými mechanismy. Obdobně jako u hormonální léčby se nežádoucí účinky cílené léčby objevují méně často a jen výjimečně se jedná o život ohrožující stavy. Jako u každého léku existuje přecitlivělost na účinnou látku, která může navodit anafylaktický šok. (5)

9.4.1 Nežádoucí účinky Trastuzumabu

Podstatnou komplikací při léčbě trastuzumabem (jeho obchodní název je Herceptin) může být **poškození myokardu** vedoucí k **srdeční insuficienci**. Proto je každý pacient před léčbou i v jejím průběhu kardiologicky vyšetřován. Pravidelně se provádí EKG (elektrokardiograf) a ECHO (ultrazvukové vyšetření srdce). Pokud během léčby dojde ke zhoršení vstupních hodnot, je nezbytné ji ukončit. (5)

PRAKTICKÁ ČÁST

10 CÍLE PRÁCE

C1: Uvést modalitty adjuvantní léčby nádorů prsu.

C2: Zjistit nežádoucí účinky spojené s adjuvantní léčbou nádorů prsu.

C3: Zjistit rozdíl v hormonální léčbě nádorů prsu mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami.

11 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

V1: Jaké jsou modalities adjuvantní léčby nádorů prsu?

V2: Jaké jsou nežádoucí účinky při adjuvantní léčbě nádorů prsu?

V3: Jaký je rozdíl v hormonální léčbě nádorů prsu mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami?

12 METODIKA PRÁCE

Pro praktickou část této práce byl zvolen kvalitativní výzkum, který je zpracován formou sedmi kazuistik. Sběr dat probíhal v době praxí v zimním semestru na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice Plzeň v období od 2. 12. 2019 do 13. 12. 2019. V příloze je uveden udělený souhlas manažerky pro vzdělávání a výuku NELZP FN Plzeň Mgr. Bc. Světluše Chabrové ke sběru dat ve FN Plzeň (Příloha 16). Kritériem k výběru dat byly pacientky, které prošly adjuvantní léčbou nádoru prsu a měly nějaké nežádoucí účinky léčby. Dalším kritériem bylo, aby z pacientek léčených adjuvantní hormonální léčbou byly některé před menopauzou a jiné po menopauze kvůli rozdílné léčbě těchto žen.

13 KAZUISTIKY

13.1 Kazuistika 1

74-letá pacientka, pravidelně docházela na mamografický screening. V roce 2015 byly poprvé popsány mikrofalcifikace v levém prsu na rozhraní vnitřních kvadrantů. Následně nemocná absolvovala kontrolní screeningová vyšetření v pravidelných intervalech beze změny lokálního nálezu, ale v roce 2019 byla popsána progresse velikosti mikrocalcifikací, proto se doplnilo USG vyšetření, které ukázalo na lézi o velikosti 8x4 mm, z níž se odebrala core biopsie. Biopsie prokázala invazivní ductální karcinom G1, ER 100 %, PR 100 %, MIB1 do 10 %. Pacientka byla indikována k operačnímu řešení a dne 15. 4. 2019 podstoupila na chirurgické klinice parciální resekci pravého prsu a extirpaci sentinelové uzliny. Podle definitivní histologie se jednalo o invazivní ductální karcinom velikosti 9x6 mm s nejbližším resekcčním okrajem 5 mm kaudálně a byl vyhodnocen jako stadium pT1bpN0(sn), G1, ER 100 %, PR 100 %, MIB1 2 %, HER2/neu negativní. Na základě těchto okolností byla nemocná indikována k adjuvantní hormonální terapii Tamoxifenem (od 5/2019) a adjuvantní radioterapii. Dne 25. 6. 2019 bylo provedeno CT vyšetření, které prokázalo, že nemocná je bez známek diseminace maligního onemocnění. Ve stejný den se začalo s adjuvantní radioterapií.

U nemocné bylo provedeno adjuvantní ozáření pravého prsu do totální referenční dávky 40 Gy, s dávkou na frakci 2,67 Gy, tedy v 15 frakcích, s následnou eskalací dávky na lůžko tumoru do totální referenční dávky 50 Gy, s dávkou na frakci 2 Gy, tedy v 5 frakcích. Ozáření bylo provedeno technikou 3D CRT a plánováno ve 3D dle nativního CT vyšetření.

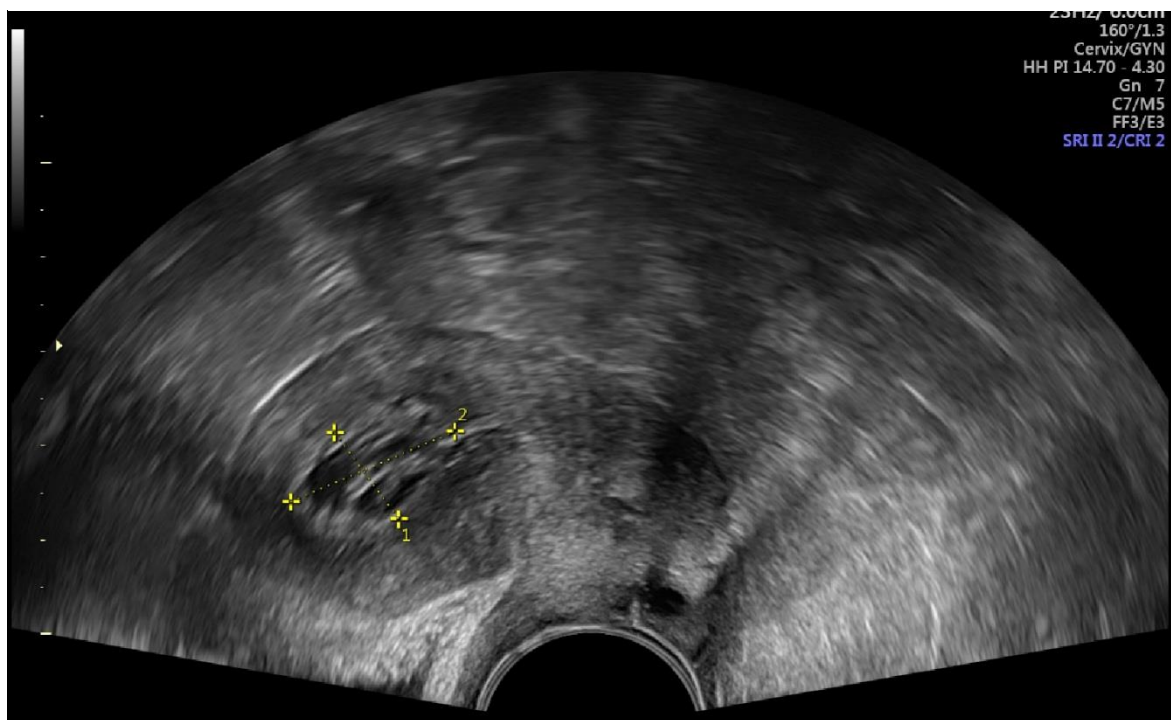
Dne 10. 2. 2020 navštívila nemocná gynekologicko-porodnickou ambulanci, do které byla odeslána pro dilataci dutiny děložní při užívání Tamoxifenu. Na transvaginálním USG byla vidět dilatace děložní dutiny cystickým obsahem 19x14 mm. Vyšetření ukázalo na hyperplazii endometria v postmenopauze. Pacientce byla indikována hysteroskopie za hospitalizace v krátkodobé celkové anestezii nebo analgosedaci.

Pacientka byla dne 24. 2. 2020 přijata k hospitalizaci kvůli plánované hysteroskopii pro hyperplazii endometria dle USG nejspíše při užívání Tamoxifenu. Následujícího dne, 25. 2. 2020, nemocná podstoupila v celkové anestezii hysteroskopii s polypektomií a kyretáží dutiny děložní, na jejíž levé stěně byl široce přisedlý korporální polyp a sliznice

byla bledá, nízká a atrofická. Zákrok proběhl bez komplikací a pacientka po něm neměla žádné potíže (pouze spotting – špinění), takže byla druhý den, tzn. 26. 2. 2020, propuštěna.

Dalšího dne, 27. 2. 2020, se pacientka dostavila na dispenzární kontrolu. Cítila se dobře a otok PHK nepozorovala. Pro hyperplazii endometria se změnila medikace z Tamoxifenu na Arimidex. Dále jí byla doporučena kontrola v ambulanci kostního metabolismu, která byla objednána na 4. 3. 2020 do FN Lochotín. Další dispenzární kontrola na ORAK proběhne 10. 9. 2020 v 8:00 hodin.

Obrázek 1: Kazuistika 1 - hyperplazie endometria, USG snímek



Zdroj: WinMedicalc

13.2 Kazuistika 2

48-letá pacientka, (RA – babička z otcovy strany měla karcinom prsu), při preventivním screeningovém USG byl 3. 12. 2010 zjištěn nález v levém prsu – ve stejný den na mamografii nebyl vidět. Z USG byla patrná ložisková léze vlevo v HZK u okraje dvorce 6x5x5 mm, bez podezření na metastázy v regionálních mízních uzlinách. Histologie prokázala duktální invazivní karcinom G1, Nott. 4, solidně kribriformní a trabekulární struktury, ER 100 %, PR 90 %, MIB1 25 %, HER2 negativní, e-cadherin pozitivní. Po bioptickém ověření malignity pacientka 14. 1. 2011 podstoupila parciální resekci levého prsu, pooperační komplikace neměla.

Pacientka podstoupila biopsii sentinelové uzliny dne 17. 1. 2011. Tumorózní ložisko bylo vyšetřeno ve dvou řezech – v jednom zmrazovací technikou, v dalším standardní metodikou. Oba způsoby vyšetření prokázaly struktury duktálního invazivního karcinomu, do okrajů excize nedosahovaly. Karcinom byl dle TNM klasifikace klasifikován jako pT1apN0(sn)MX a dle Nottinghamské klasifikace měl skóre 4, G1 (viz výše)

Dne 4. 2. 2011 konziliářem na ORAK indikována adjuvantní hormonální léčba Zoladexem a tamoxifenem, dále pacientku indikoval k pooperační radioterapii prsu a uzlin a zařadil ji na čekací listinu. Po skončení ozařování doporučil doplnit pravostrannou adnexektomií eventuálně i s hysterektomií a poté pokračovat v hormonální léčbě pouze Tamoxifenem.

Následně se dne 14. 2. 2011 nemocná dostavila na vstupní vyšetření v rámci zahájení přípravy ambulantní teleradioterapie. Lymfedém LHK nepozorovala, ale občas mívala brnění levého předloktí a pocit otoku v levém podpaží. Tamoxifen tolerovala dobře. Den poté, 15. 2. 2011, byla pacientka na celotělové scintigrafii, kde se diseminace základního onemocnění do skeletu neprokázala a 17. 2. 2011 byla na CT krku, nadklíčků, axil a hrudníku pro potřeby RTO plánování, kde se také recidivy nebo generalizace expanze prsu neprokázaly.

Nemocná absolvovala ve dnech od 28. 2. 2011 do 8. 4. 2011 adjuvantní radioterapii celého levého prsu včetně interpektorálních uzlin a přilehlé části dolní etáže axily, kdy v první fázi byla referenční dávka 50 Gy podána klasickou frakcionací ve 25 frakcích, tedy při dávce 2 Gy na frakci. Ve druhé fázi proběhlo navýšení dávky na lůžko tumoru o 10 Gy na celkových 60 Gy podaných v 5 frakcích, tedy opět při dávce 2 Gy na frakci. Ozáření bylo provedeno technikou 3D CRT brzdným svazkem 6 a 18 MV přístrojem LINAC Elekta

a kolimováno MLC. Kontrola přenosu dat na pacientku byla provedena pomocí DRR, EPID a dosimetrie in vivo. Zvýšení dávky v lůžku tumoru bylo provedeno elektronovým svazkem 12 MeV s bolusem 0,5 cm.

Při jedné z kontrol v průběhu ambulantní radioterapie nemocná udávala, že se jí nedostavila menstruace a že začala mít návaly horka a pocení. Dále pocívala celkovou mírnou únavu a občasné brnění a bolesti celé LHK přetrvávaly, ale rozsah hybnosti v levém rameni se zlepšoval a lymfedém LHK nepozorovala. Radioterapii jinak tolerovala dobře a dále pokračovala v zavedené medikaci adjuvantní hormonální léčby Tamoxifenem a Zoladexem – ten byl aplikován při tomto radioterapeutickém vyšetření, tedy 4. 3. 2011 a další 1. 4. 2011. Další injekce Zoladexu byla aplikována 28. 4. 2011 a 26. 5. 2011, kdy proběhla i pravidelná kontrola. Dále byl přechodně předepsán Torecan pro nauzeu.

Pacientka tolerovala radioterapii zpočátku dobře, ale od začátku března začala mít narůstající návaly horka a pocení, trpěla nespavostí a občas měla tendence ke kolapsovým stavům s pocití celkové únavy a vyčerpání. Dále pocívala občasné brnění a bolesti v celé LHK, přetrvávaly chronické potíže při ulcerózní kolitidě, nauzea, někdy zvracení. Od začátku dubna se přidaly i intermitentní bolesti v levém prsu, proto bylo zvyšování dávky na lůžko tumoru předčasně ukončeno 8. 4. 2011. Při ukončení se návaly horka a pocení stupňovaly, nemohla spát, byla vyčerpaná a unavená.

Při onkogynekologické kontrole, dne 17. 10. 2013, byla pacientce doporučena radiační kastrace na oblast pravého vaječníku (roku 2001 jí byl operován pravý vaječník pro rupturu cysty, s ponecháním pravého vaječníku a následně v roce 2010 jí byl odstraněn levý vaječník pro cystu). Pacientka po dvou letech léčby krvácela dvakrát (5. 9. 2013 a 15. 10. 2013 – přibližně 7 dní). Byla tedy odeslána svým gynekologem ke zvážení hysterektomie s pravostrannou adnexektomií. Další onkogynekologická prohlídka proběhla 26. 11. 2013. Dne 2. 1. 2014 nemocná podstoupila laparoskopickou hysterektomii s pravostrannou adnexektomií a levostrannou salpingektomií.

13.3 Kazuistika 3

42-letá pacientka, dne 6. 5. 2019 podstoupila na chirurgické klinice parciální resekci pravého prsu s extirpací sentinelové uzliny. Biopsie prokázala invazivní ductální karcinom s okolním low grade DCIS – pT1cpN1mi(sn)M0, G2, stadium IB, ER 80 %, PR 90 %, MIB1 10%, HER2 pozitivní. V období od června do srpna 2019 absolvovala adjuvantní chemoterapii, kdy proběhly čtyři cykly antracyklinů. Od září 2019 byla pacientka léčena adjuvantní hormonální terapií (Zoladex + Tamoxifen) a cílenou léčbou trastuzumabem. 24. 10. 2019 se pacientka dostavila k provedení přípravy před adjuvantní radioterapií pravého prsu, svodné lymfatické oblasti a lůžka tumoru. Adjuvantní radioterapie začala současně s hormonální a cílenou léčbou.

Ve dnech 10. 9. – 14. 10. 2019 podstoupila pacientka adjuvantní radioterapii pravého prsu 25 frakcemi, při dávce na frakci 2 Gy, do totální referenční dávky 50 Gy z 9 polí. Poté došlo k redukci cílového objemu na oblast lůžka tumoru a ten byl v období od 15. 10. do 24. 10. 2019 ozářen 8 frakcemi při dávce na frakci 2 Gy do totální referenční dávky 16 Gy (celková dávka byla tedy 66 Gy) z 5 konvergenčních polí. Všechna pole byla ozařována brzdným svazkem o energiích 6, 10 a 18 MV, který byl usměřňován pomocí MLC na lineárním urychlovači Elekta Synergy. Léčba byla plánována ve 3D dle plánovacího CT vyšetření. Nemocná tolerovala léčbu celkem dobře a po celou dobu byla bez celkových nežádoucích účinků radioterapie.

Dne 4. 12. 2019 byla pacientce v Mulačově nemocnici provedena laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie a oboustranná adnexektomie. Adjuvantní hormonální léčba byla tedy dále bez Zoladexu. Následně, dne 13. 12. 2019, proběhla kontrola a podání 600 mg Herceptinu (první aplikace 10. 9. 2019) s. c. do pravého stehna pomalou injekcí v ambulanci na ORAK. Další injekce Herceptinu 600 mg s. c. do levého stehna byla podána 7. 1. 2020. Pacientka denně užívala Tamoxifen 20 mg ráno a docházela na pravidelné gynekologické prohlídky. Dne 28. 1. 2020 se pacientka dostavila na ECHO srdce a v ten samý den proběhla i pravidelná kontrola. Vzhledem k opakovaně vyšším hodnotám TK se objednal Holter. Dále došlo k poklesu EF LK (z 60 % na 45-50 %), takže se vysadil Herceptin. Pacientka pokračovala v užívání 20 mg Tamoxifenu ráno. Kontrolní ECHO vyšetření proběhlo 25. 2. 2020, ze kterého vyšlo, že levá komora byla koncentricky lehce hypertrofická, s nadále mírně sníženou systolickou funkcí (oproti předchozímu vyšetření se nález trochu zlepšil) a diastolická funkce byla lehce snižena. Mitrální a trikuspidální chlopeč

měly malé regurgitace, chlopeň plicnice stopovou regurgitaci. Pacientce byla předepsána Prenessa 4 mg, 1 tbl. denně, při přetrvávání vyššího TK 2 tbl. denně.

13.4 Kazuistika 4

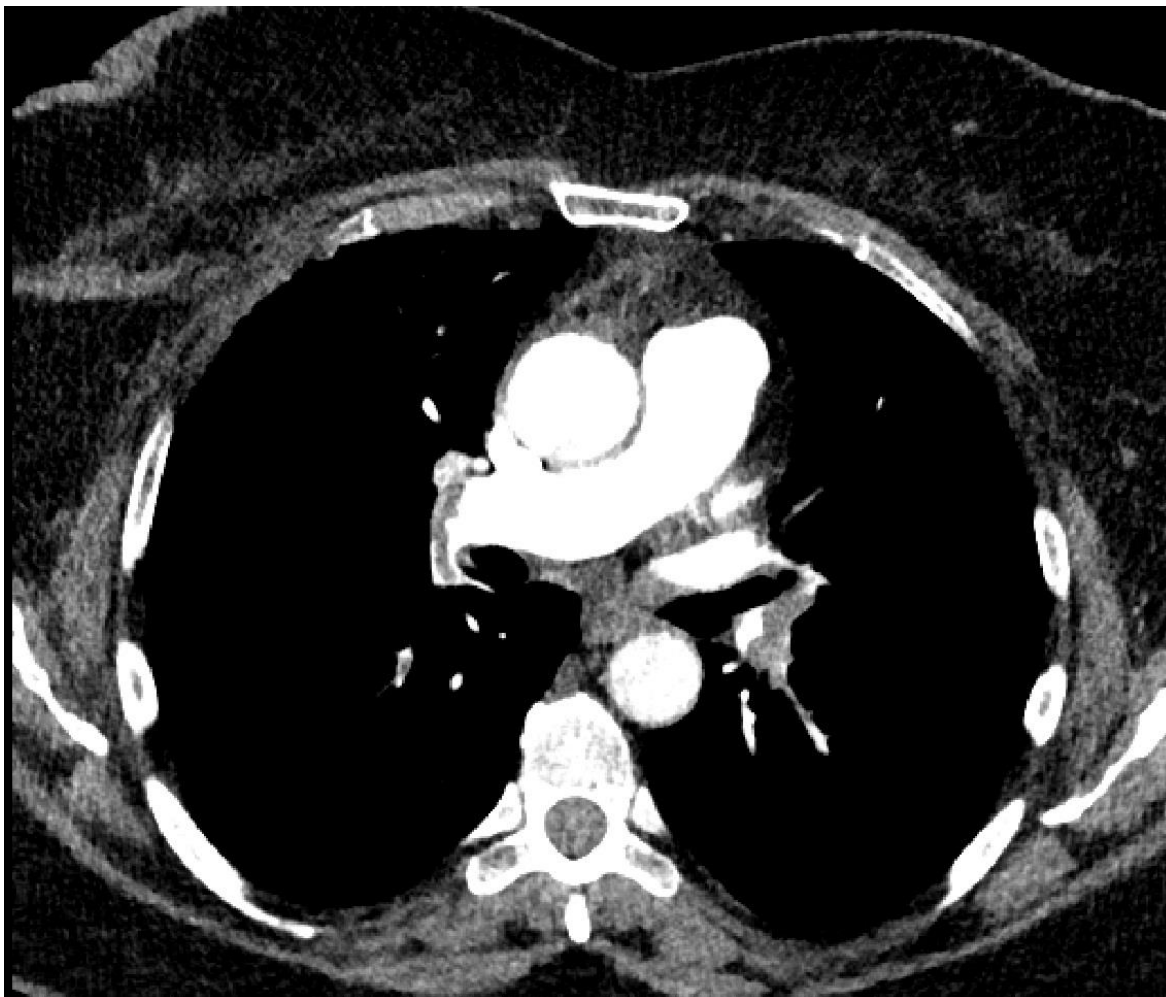
63-letá pacientka si v prosinci roku 2017 vyhmatala bulku v pravém psu. Mamografie a sono prokázaly ložisko o velikosti 15x15x10 mm v PHZK. Biopsie byla s nálezem invazivního duktálního karcinomu, G2, ER a PR 100 %, HER2 negativní. Pacientka dne 19. 1. 2018 podstoupila operaci na CHIRO FN Plzeň. Provedla se kvadrantektomie pravého prsu s extirpací sentinelové uzliny. Podle biopsie se jednalo o invazivní duktální karcinom v terénu DCIS, G1, o velikosti 8x5x10 mm, s resekcčním okrajem 3 mm. Nalezena jedna lymfatická uzlina bez metastatického postižení. ER a PR 100 %, MIB1 5 %, HER2 negativní. Karcinom byl dle TNM klasifikace klasifikován jako pT1bpN0M0. V lednu 2018 byla zahájena hormonální terapie Tamoxifenem a dále byla pacientka indikována k adjuvantní radioterapii.

U pacientky byla provedena adjuvantní radioterapie pravého prsu ve dnech 14. 3. až 12. 4. 2018. Ozáření proběhlo z pěti polí, v 16 frakcích, do totální referenční dávky 42,56 Gy, tedy při dávce 2,66 Gy na frakci. Následně, ve dnech 6. 4. až 12. 4. 2018, se ozařovalo ze tří polí, 5 frakcemi, s dávkovou eskalací na lůžko tumoru do totální referenční dávky 10 Gy, při dávce na frakci 2 Gy. Celková dávka v tomto objemu tedy činila 52,56 Gy. Všechna pole byla ozařována brzdým svazkem o energiích 10 a 18 MV, který byl kolimován pomocí MLC, a to na lineárním urychlovači Elekta Synergy. Léčba byla plánována ve 3D podle plánovacího nativního CT vyšetření. Pacientka tolerovala léčbu bez výrazných nežádoucích účinků.

18. 5. 2018 proběhla pravidelná dispenzární kontrola na ORAK. V následujícím roce, dne 14. 1. 2019 byla pacientka na diagnostické mamografii a sonografickém vyšetření prsů a nadklíčků – obě vyšetření byla bez podezřelých lézí. Další dispenzární kontrola byla 25. 1. 2019. Pacientka pozorovala dechové obtíže, které se přisuzovaly její nadměrné váze. Dále si stěžovala na návaly horka, jinak jiné obtíže neměla a hormonální terapie jí vyhovovala. Pacientce bylo doporučeno pokračovat v adjuvantní hormonální terapii Tamoxifenem 20 mg, 1 tbl. ráno. Za tři dny, tedy 28. 1. 2019, navštívila nemocná interní ambulanci pro pálivé bolesti na hrudi při minimální zátěži. Týž den se udělalo CT AG plicnice s KL intravenózně, které prokázalo oboustrannou plicní embólii začínající na úrovni větvení hlavních kmenů oboustranně, rozšíření pravostranných srdečních oddílů, reflux KL do HDŽ a postradiační fibrózu přední části pravé plíce pod srdcem. Na základě těchto skutečností se ukončila hormonální terapie Tamoxifenem. Kontrola pacientky stavu byla 12. 2. 2019, kdy byla již bez dechových obtíží, ale návaly horka přetrvávaly. Bylo jí

doporučeno pokračovat v adjuvantní hormonální terapii Arimidexem 1 mg, 1 tbl. ráno. Dále doporučena na kostní denzitometrii na den 16. 4. 2019 do FN na Borech.

Obrázek 2: Kazuistika 4 - plicní embolie, CT snímek



Zdroj: WinMedicalc

13.5 Kazuistika 5

46-letá pacientka podstoupila dne 24. 4. 2019 první screeningovou mamografií, na které byl popsán nápadnější denzní okrsek vlevo v HZK o velikosti 5x4,5 mm. Následně se provedlo USG, kde byl vlevo v HZK vidět paramamilární okrsek velikosti 8x5x5 mm. Na základě těchto nálezů se udělala biopsie, která ukázala na invazivní duktální karcinom. Vzhledem k těmto okolnostem pacientka podstoupila dne 3. 6. 2019 parciální resekci levého prsu na CHK FN Plzeň. Při peroperační biopsii byly popsány dvě léze, první o velikosti 1,1x0,7x0,5 mm odpovídala ADH (atypické duktální hyperplazii) až low-grade DCIS, druhá léze ventrálně o průměru 0,6 cm odpovídala dobře diferencovanému duktálnímu invazivnímu karcinomu pT1bpN0(0/2sn)cM0, R0, G1, Nottinhamské skóre 5, ER a PR 100 %, MIB1 5 %, HER2 negativní. Pacientka byla 28. 6. 2019 na onkologickém konziliu indikována k adjuvantní radioterapii a adjuvantní hormonální léčbě Tamoxifenem.

Následně, dne 10. 7. 2019, byla pacientka zařazena k ambulantní léčbě na úseku teleradioterapie, kde absolvovala nativní CT plic a mediastina, které bylo bez zřetelné lokální recidivy a bez jasných známek generalizace. Ukázalo na drobné plicní uzlíky nespecifického charakteru a k vyloučení metastáz bylo doporučeno kontrolní CT s časným odstupem. V období od 5. 8. 2019 do 30. 8. 2019 podstoupila nemocná adjuvantní radioterapii levého prsu svazkem brzdného záření na lineárním urychlovači Electa, isocentricky, technikou 3D CRT, z 5 polí, normofrakcionací do totální referenční dávky 40,05 Gy, v 15 frakcích, tedy při dávce 2,67 Gy na frakci, s následným navýšením dávky do oblasti lůžka tumoru o dalších 5 frakcí po 2 Gy na frakci, tedy o 10 Gy. Celkově pacientka obdržela totální referenční dávku 50,05 Gy. Ozařovací plán byl vytvořen ve 3D na základě nativního plánovacího CT vyšetření hrudníku. Kontrola nastavení pacientky se dělala pomocí XVI. Pacientka tolerovala ozařování dobře a léčba probíhala bez obtíží. Měsíc po skončení ozařování, tedy dne 30. 9. 2019, proběhla pravidelná dispenzární kontrola.

Dále se dne 12. 12. 2019 dostavila nemocná na nativní CT hrudníku, na kterém se proti minulému vyšetření vlevo v horním laloku ventrálně nově objevila poměrně rozsáhlá konsolidace plicního parenchymu (přibližně 3x6x7 cm), spíše charakteru postradiačních změn, než zánětu. V ostatním rozsahu byly jen ojedinělé a drobné subpleurální uzlíky nespecifického charakteru. Pro tyto rozsáhlé postradiační změny byla pacientka odeslána na pneumologii, kam se dostavila 29. 1. 2020, tedy čtyři měsíce po ukončení adjuvantní radioterapie. V ten den bylo provedeno funkční respirační vyšetření, které neprokázalo žádnou ventilační poruchu, odpory v dýchacích cestách byly přiměřené, bez známek

hyperinflace a transfer faktor byl v normě. Měla teploty a kašel, ale dušností netrpěla – schody jí nedělaly problém. Shrnutím pacientky zdravotního stavu byly tedy rozsáhlé postradiační změny levé plíce a ojedinělé nespecifické plicní uzlíky bez progresse. Vzhledem k absenci klinických obtíží pneumolog indikoval pouze inhalační kortikosteroidy – Pulmicort 400 mg, vdechnout ráno a večer a po inhalaci vyplachovat ústa. Kontrolu doporučil za 2 měsíce s tím, že pokud by se pacientky stav zhoršil, objednala by se dříve, nebo by se ihned dostavila na akutní ambulanci.

Obrázek 3: Kazuistika 5 - pneumonitis



Zdroj: WinMedicalc

13.6 Kazuistika 6

67-letá pacientka, dne 16. 12. 2015 podstoupila parciální resekci pravého prsu s nálezem středně diferencovaného dezmozplasticky změněného invazivního duktálního karcinomu v dolním zevním kvadrantu o velikosti 20x15x7 mm, pT1cpN0(sn)M0, G2, ER a PR 100 %, Ki67 cca 15 %, HER2 negativní, Nottinghamské skóre 6, bez angioinvasze či nekrózy a bez postižení sentinelové lymfatické uzliny. Na základě těchto skutečností byla nemocná indikována k adjuvantní radioterapii a adjuvantní hormonální terapii Tamoxifenem (20 mg, 1 tbl. ráno), který začala užívat 9. 1. 2016.

Pro potřeby plánování radioterapie bylo dne 10. 6. 2016 provedeno nativní CT hrudníku, na kterém byly popsány vícečetné cysty v játrech a v zobrazeném rozsahu bez přesvědčivých známek generalizace. Ten den se pacientka cítila dobře a neměla žádné potíže. Ve dnech 18. 2. 2016 až 5. 4. 2016 podstoupila nemocná adjuvantní radioterapii pravého prsu ve 25 frakcích, při dávce 2 Gy na frakci, do totální referenční dávky 50 Gy, s následným navýšením dávky na lůžko tumoru v 8 frakcích, při dávce 2 Gy na frakci, do totální referenční dávky 66 Gy. Léčba byla plánována podle nativního CT vyšetření ve 3D. Nemocná tolerovala léčbu dobře, bez nežádoucích účinků. První dispenzární kontrola proběhla 19. 5. 2016.

Dne 24. 10. 2016 se pacientka dostavila na CT vyšetření plic a mediastina, které bylo provedeno s podáním kontrastní látky intravenózně a porovnávalo s plánovacím CT hrudníku z 10. 2. 2016. Nově byly patrné postiradiační změny v oblasti S3 vpravo a drobnější infiltráty v plicních bazích. K posouzení vývoje nálezu se apelovalo na kontrolu za tři měsíce. Kontrola proběhla 3. 1. 2017, kdy se udělalo CT mediastina a retroperitonea s podáním kontrastní látky intravenózně. CT ukázalo, že ložisko v S4 jater nebylo při minulém vyšetření dobře zachyceno a proto se doporučilo USG sledování. Ostatní ložiska v játrech byla stacionární a zobrazovaný rozsah byl bez expanze. Další CT plic a mediastina se uskutečnilo 16. 3. 2017, na kterém byl celkový nález v porovnání s CT z 3. 1. 2017 stacionární. V následujícím roce, 7. 3. 2018, byla pacientka na diagnostické mamografii a sonu prsů a axil. Na žádném z těchto vyšetření nebyly patrné maligní změny. Na sonu byl na pravé straně po parciální resekci prsu patrný drobný serom (3 mm) v jizvě, který byl bez známek recidivy. Játra byla na sonu výrazně steatická, dorzální partie nepřehledné, v obou lalocích několik cyst, největší při žlučniku o velikosti 21 mm. V dosahu sondy nebyla patrná generalizace, žlučník byl bez patologického obsahu, intrahepatální žlučové cesty bez dilatace, portální žíla s detekovatelným tokem, extrahepatální žlučové cesty nepřehledné.

Okolí jater bylo bez volné tekutiny. O rok později, 26. 4. 2019, se udělalo další sonografické vyšetření prsů a axil. V místě jizvy po parciální resekci pravého prsu byl serom velikosti 12x2 mm, jinak bez podezřelých lézí. Ve stejný den se odebraly nádorové markery. Pacientka se cítila dobře, neměla žádné potíže a Tamoxifen tolerovala bez problémů. Dostala doporučení pokračovat v hormonální terapii Tamoxifenem a na další USG vyšetření byla objednána na 15. 5. 2020. Na další dispenzární kontrolu se pacientka dostavila 1. 11. 2019.

13.7 Kazuistika 7

65-letá pacientka, před osmi lety léčená pro karcinom prsu – podstoupila pravostrannou mastektomii a revizi axily (8/2011) pro multilokulární ductální karcinom pravého prsu s lymfatickou angioinvasí a extranodální invazí. Dle TNM klasifikace klasifikován jako pT2pN3a(10/17)M0, G3, Nottinghamské skóre 8, ER i PR negativní, MIB1 90 %, E-cadherin pozitivní, HER2 negativní. Pacientka následně absolvovala na radioterapeutickém oddělení FN Plzeň šest sérií adjuvantní chemoterapie taxany v období od srpna do prosince roku 2011. V prvních dvou měsících roku 2012 podstoupila na radioterapeutickém a onkologickém oddělení FN Plzeň adjuvantní ozáření pravé hrudní stěny a svodné lymfatické uzliny do totální referenční dávky 50 Gy v 25 frakcích, tedy při dávce 2 Gy na frakci. Po léčbě se pacientce udělal lymfedém na PHK.

V lednu roku 2020 byl na kožní klinice v terénu lymfedému nalezen lymfangiosarkom a pacientka byla od 29. 1. 2020 do 11. 2. 2020 hospitalizována na ORAK FN Plzeň. Dne 29. 1. 2020 se provedlo PET/CT trupu 18 fluorodeoxyglukózou s podáním kontrastní látky intravenózně. Vyšetření prokázalo maligní infiltrativní proces pravé paže s podezřením na infiltraci m. biceps brachii, bez jednoznačného průkazu generalizace. Dále prokázalo stav po oboustranné plicní embolizaci a v levé plicí okrouhlou atelektázu s podezřením na zánětlivou komplikaci. 5. 2. 2020 se pacientka dostavila na konziliární vyšetření do ortopedické ambulance. Byla v dobré psychické kondici, lymfedém dosahoval do poloviny až 2/3 distální části humeru. Na anteromediální straně patrně zduření, lividně zbarvené, o velikosti cca 10x6 cm. Kožní kryt v oblasti ramene byl klidný a bez otoku. Vzhledem k lokalizovanému nálezu na PET/CT bylo onkologem žádáno chirurgické radikální řešení – exartikulace v rameni. Ihned po konziliárním vyšetření absolvovala pacientka transthorakální echokardiografické vyšetření (normální nález) a Dopplerovské USG vyšetření žil obou dolních končetin. Vyšetření ukázalo na trombózu podkolenní žíly a jednoho z kmenů vena fibularis. Následujícího dne, tedy 6. 2. 2020, proběhlo v interní ambulanci další konziliární vyšetření. Další den pacientka podstoupila zavedení kaválního filtru, průběh byl bez komplikací.

Pacientka byla 11. 2. přeložena na KOTPÚ (kliniku ortopedie a traumatologie) k provedení operace PHK. Před přeložením byla ještě vyšetřena – cítila se vcelku dobře, ale poslední tři dny se jí hůře dýchalo. Na její PHK byl mohutný lymfedém, ve kterém na paži lividní ložisko velikosti 8x3 cm na mediální straně, nerovného povrchu, v okolí s přesahem až na dorzum ruky byla četná ložiska vzhledu petechií, hematomů až sufuzí. PS

(performance status) dle WHO 2. V den přeložení byla pacientka na předoperačním RTG plic. Snímek byl bez linie pneumothoraxu, v obou dolních plicních polích byly ploténkové atelektázy, jinak žádná další ložiska. Exartikulaci ramenního kloubu podstoupila pacientka 14. 2. 2020, průběh byl bez komplikací. 20. 2. 2020 se provedla extrakce kaválního filtru – obsahoval drobný pruhovitý trombembolus, průběh byl bez komplikací. Rána a okolí byly klidné, vitální, fantomové bolesti snesitelné. V den propuštění, 24. 2. 2020, byl kožní kryt v oblasti ramene klidný, bez otoku. Pacientka byla propuštěna v celkovém dobrém stavu do domácího ošetřování.

Obrázek 4: Kazuistika 7 - lymfangiosarkom



Zdroj: WinMedicalc

DISKUZE

Praktická část této bakalářské práce je tvořena kazuistikami. Bylo vybráno sedm pacientek, které onemocněly rakovinou prsu, podstoupily operaci a následně jim byla indikována adjuvantní léčba. Pacientky byly vybrány tak, aby zahrnovaly všechny modalitty adjuvantní léčby, nejčastější nežádoucí účinky a rozdíly v hormonální léčbě mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami. Kritéria výběru pacientek se tedy shodovala se stanovenými cíli a výzkumnými otázkami práce.

U první pacientky byla po parciální resekci pravého prsu a extirpaci sentinelové uzliny indikována adjuvantní hormonální terapie Tamoxifenem a adjuvantní radioterapie. U nemocné se objevila dilatace dutiny děložní při užívání Tamoxifenu. Transvaginální USG ukázalo na hyperplazii endometria v postmenopauze. Pacientka podstoupila hysteroskopii s polypektomií a kyretáží dutiny děložní. Zákrok proběhl bez komplikací. Pro hyperplazii endometria se změnila medikace z Tamoxifenu na Arimidex. Nemocné byla doporučena kontrola v ambulanci kostního metabolismu, protože Arimidex jakožto inhibitor aromatázy může způsobit osteoporózu, jak již uvádíme v teoretické části práce.

Druhá pacientka podstoupila parciální resekci levého prsu, poté jí byla indikována adjuvantní hormonální léčba Zoladexem a Tamoxifenem a dále adjuvantní radioterapie. Při jedné z kontrol v průběhu ambulantní radioterapie nemocná udávala, že se jí nedostavila menstruace a že začaly mít návaly horka a pocení. Návaly horka a pocení se časem stupňovaly. Později k nim přibyla nespavost a tendence ke kolapsovým stavům s pocíty celkové únavy a vyčerpáním. Dále se přidaly intermitentní bolesti v levém prsu, kvůli kterým se zvyšování dávky na lůžko tumoru předčasně ukončilo. Při ukončení adjuvantní radioterapie návaly horka a pocení zesílily, pacientka nemohla spát a byla vyčerpaná. O tři roky později podstoupila laparoskopickou hysterektomií s pravostrannou adnexektomií a levostrannou salpingektomií.

Třetí pacientka podstoupila parciální resekci pravého prsu s extirpací sentinelové uzliny. Této pacientce byly indikovány všechny modalitty adjuvantní léčby – adjuvantní chemoterapie (čtyři cykly antracyklinů), adjuvantní hormonální terapie Zoladexem a Tamoxifenem, cílená léčba trastuzumabem a adjuvantní radioterapie. Pacientka byla po celou dobu ozařování bez celkových nežádoucích účinků radioterapie. Následně nemocná podstoupila laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomií a oboustrannou adnexektomií – adjuvantní hormonální léčba byla tedy dále bez Zoladexu. Jak již uvádíme

v teoretické části práce, při léčbě Trastuzumabem (Herceptinem) se provádějí pravidelné ECHO vyšetření srdce. Pacientka měla při těchto vyšetřeních opakovaně vyšší hodnoty krevního tlaku a dále u ní došlo k poklesu ejekční frakce levé komory, takže se vysadil Herceptin a pacientka pokračovala v užívání pouze Tamoxifenu. Kontrolní ECHO vyšetření ukázalo na lehkou koncentrickou hypertroficitu levé komory s mírně sníženou systolickou i diastolickou funkcí, malou regurgitaci mitrální a trikuspidální chlopně a stopovou regurgitaci chlopně plicnice.

U další, čtvrté pacientky, se provedla kvadrantektomie pravého prsu s extirpací sentinelové uzliny. Následně byla indikována k adjuvantní hormonální terapii Tamoxifenem a adjuvantní radioterapii. Pacientka tolerovala léčbu bez výrazných nežádoucích účinků. Na jedné z dispenzárních kontrol si pacientka stěžovala na dechové obtíže a návaly horka, jinak jí hormonální terapie vyhovovala. Bylo jí tedy doporučeno pokračovat v léčbě Tamoxifenem. Tři dny po dispenzární kontrole navštívila nemocná interní ambulanci pro pálivé bolesti na hrudi při minimální zátěži. CT AG plicnice s KL intravenózně prokázalo oboustrannou plicní embólii, rozšíření pravostranných srdečních oddílů, reflux KL do HDŽ a postradiační fibrózu přední části pravé plíce pod srdcem. Na základě těchto skutečností se ukončila hormonální terapie Tamoxifenem. Dechové obtíže ustaly, ale návaly horka přetrvávaly. Pacientce bylo doporučeno pokračovat v adjuvantní hormonální terapii Arimidexem s kontrolou na kostní denzitometrii.

Pátá pacientka podstoupila parciální resekci levého prsu a následně byla indikována k adjuvantní radioterapii a adjuvantní hormonální léčbě Tamoxifenem. Pacientka tolerovala ozařování dobře a léčba probíhala bez obtíží. Necelé čtyři měsíce po ozařování se nemocná dostavila na nativní CT hrudníku, na kterém se proti minulému vyšetření (plánovacímu CT plic a mediastina) nově objevila poměrně rozsáhlá konsolidace plicního parenchymu, spíše charakteru postradiačních změn, než zánětu. Pro tyto rozsáhlé postradiační změny byla pacientka odeslána na pneumologii, kde jí bylo provedeno funkční respirační vyšetření, které neprokázalo žádnou ventilační poruchu. Shrnutím byly tedy rozsáhlé postradiační změny levé plíce a ojedinělé nespecifické plicní uzlíky bez progresu. Vzhledem k absenci klinických obtíží pneumolog indikoval pouze inhalační kortikosteroidy.

Další, šestá pacientka, podstoupila parciální resekci pravého prsu a poté jí byla indikována adjuvantní radioterapie a adjuvantní hormonální terapie Tamoxifenem. Pro potřeby plánování RTO bylo provedeno nativní CT hrudníku, na kterém byly patrné

vícečetné cysty v játrech, jinak bez přesvědčivých známek generalizace. Nemocná tolerovala léčbu dobře. Půl roku po skončení ozařování se pacientka dostavila na CT vyšetření plic a mediastina s podáním KL intravenózně, které se porovnávalo s plánovacím CT hrudníku. Nově byly patrné postradiační změny v oblasti S3 vpravo a drobnější infiltráty v plicních bazích. V dostatečném odstupu bylo provedeno další CT mediastina a retroperitonea s podáním KL intravenózně. Ložiska v játrech byla stacionární a zobrazovaný rozsah byl bez expanze, ale ukázalo se, že ložisko v S4 jater nebylo minule dobře zachyceno a proto se doporučilo USG sledování. Na dalším CT plic a mediastina byl celkový nález v porovnání s předchozím vyšetřením stacionární. O rok později byl na diagnostickém sonu patrný drobný serom v jizvě po parciální resekci pravého prsu. Serom byl bez známek recidivy. O rok později byl serom o něco větší, jinak bez podezřelých lézí. Pacientka se cítila dobře, neměla žádné potíže a Tamoxifen tolerovala bez problémů – bylo jí tedy doporučeno v terapii Tamoxifenem pokračovat.

U poslední, sedmé pacientky, se provedla pravostranná mastektomie s revizí axily. Následně jí bylo indikováno šest sérií adjuvantní chemoterapie taxany a adjuvantní radioterapie. Po léčbě se pacientce udělal lymfedém na PHK (důsledek revize axily). O osm let později byl na kožní klinice pacientce nalezen lymfangiosarkom v terénu lymfedému. PET/CT trupu 18 FDG s KL intravenózně prokázalo maligní infiltrativní proces pravé paže s podezřením na infiltraci m. biceps brachii, bez jednoznačného průkazu generalizace. Dále prokázalo stav po oboustranné plicní embólii a v levé plíci okrouhlou atelektázu s podezřením na zánětlivou komplikaci. Vzhledem k nálezu na PET/CT bylo onkologem žádáno chirurgické radikální řešení – exartikulace v rameni. Dále byla pacientka na Dopplerovském USG vyšetření žil obou dolních končetin, které prokázalo trombózu podkolenní žíly a jednoho z kmenů vena fibularis. Před plánovanou exartikulací v rameni pacientka podstoupila zavedení kaválního filtru. Exartikulace ramenního kloubu proběhla bez komplikací a následná extrakce kaválního filtru také. Fantomové bolesti byly snesitelné a kožní kryt v oblasti ramene klidný, bez otoku.

Pomocí těchto kazuistik si můžeme shrnout stanovené cíle a výzkumné otázky. První cíl se pojí s první výzkumnou otázkou a týká se modalit adjuvantní léčby. Všechny pacientky podstoupily adjuvantní radioterapii, která má v léčbě rakoviny prsu velmi podstatnou roli. Rakovina prsu je však onemocnění multimodální, proto jsou kromě radioterapie důležité i její kombinace s chemoterapií, hormonoterapií či cílenou léčbou. Třetí pacientka byla léčena dokonce všemi čtyřmi modalitami adjuvantní léčby. Výběr modalit adjuvantní léčby

závisí na faktorech uvedených v teoretické části – míře exprese hormonálních receptorů a HER2 proteinu.

Druhý cíl je spojen s druhou výzkumnou otázkou a týká se nežádoucích účinků adjuvantní léčby. U první pacientky se objevila hyperplazie endometria, která mohla souviset s hormonální léčbou Tamoxifenem, proto jí byla změněna medikace na Arimidex. U druhé pacientky byl pozorován klimakterický syndrom, který mohl být způsobený hormonální terapií. U třetí pacientky byla během léčby trastuzumabem (Herceptinem) patrná kardiotoxicita, která patří mezi nežádoucí účinky tohoto léčivého přípravku. Čtvrté pacientce se pro plicní embolii musela změnit medikace z Tamoxifenu na Arimidex. Dalším nežádoucím účinkem u ní byla postradiační fibróza plicní tkáně. Pátou pacientku postihly rozsáhlé postradiační změny levé plíce. U šesté pacientky byly patrné postradiační změny v játrech. Sedmé pacientce se po osmi letech od ukončení radioterapie objevil na paži lymfangiosarkom v terénu lymfedému. Tato pacientka bohužel musela podstoupit exartikulaci v ramenním kloubu. Mezi nejčastější účinky adjuvantní léčby patří postradiační dermatitida.

Třetí cíl souvisí s třetí výzkumnou otázkou a týká se rozdílu v hormonální léčbě mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami. Ze sedmi pacientek jich šest bylo léčeno adjuvantní hormonální léčbou. Tři z nich byly před menopauzou a tři po menopauze. Všechny užívaly Tamoxifen, protože jeho účinek není závislý na menopauzálním stavu pacientek. Odlišné však bylo užívání Zoladexu a Arimidexu. Premenopauzální pacientky užívaly Zoladex (goserelin), což je antagonist gonadoliberinů, který způsobuje ovariální supresi doporučovanou při léčbě nádorů prsu u premenopauzálních pacientek (viz str. 46). Postmenopauzálním pacientkám byl indikován Arimidex (anastrozol), což je inhibitor aromatázy. U postmenopauzálních pacientek jsou při léčbě rakoviny prsu doporučovány inhibitory aromatázy (viz str. 46)

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce začíná teoretickou částí, ve které se úvodní kapitoly zaměřují na anatomii prsu, incidenci a mortalitu na nádory prsu, rizikové faktory vzniku karcinomu prsu, možnosti prevence a patologii prsních karcinomů. V dalších kapitolách je popsáno, jak se nádory prsu klasifikují, jaké jsou klinické příznaky a jak vypadá klinické vyšetření. Dále je podrobně rozebrána diagnostika karcinomu prsu, a to jak pomocí neinvazivních zobrazovacích metod, tak i pomocí invazivních metod neboli intervenčních výkonů. Nejrozsáhlejší kapitola je věnována léčbě, konkrétně léčbě adjuvantní, ale popsána je i léčba chirurgická, která léčbě adjuvantní předchází. Poslední kapitola se zaměřuje na nežádoucí účinky adjuvantní léčby.

Praktická část je zpracována formou kazuistik sedmi pacientek, kterým byl diagnostikován karcinom prsu, podstoupily chirurgickou léčbu a následně byly léčeny na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni. Byly stanoveny tři cíle, které byly pomocí těchto kazuistik dosaženy. Prvním cílem bylo uvést modalitu adjuvantní léčby, druhý cíl se týkal nežádoucích účinků doprovázejících tuto léčbu a třetím cílem bylo zjistit rozdíly v hormonální léčbě mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami. Výzkumné otázky souvisely s těmito cíli.

Jak je zřejmé z teoretické části, adjuvantní léčba nádorů prsu je značně rozsáhlou a komplikovanou problematikou. Při výběru vhodného léčebného postupu a jednotlivých léčebných modalit je zapotřebí zvážit mnoho různých faktorů. Včasná a kvalitně provedená diagnostika je základním předpokladem pro úspěšnou léčbu. Léčebné alternativy v posledních letech pokročily, především u pacientek s HER2 pozitivními nádory. Léčba pomocí anti HER2 léků značně zlepšila prognózu u těchto pacientek. Naproti tomu pacientky s triple negativními nádory mají prognózu špatnou a v rámci adjuvantní terapie je u nich jedinou možností podání chemoterapie. V dnešní době je v souvislosti s indikací adjuvantní chemoterapie snaha o co nejvhodnější výběr pacientek, které budou mít z této léčby prospěch a nebudou tak zbytečně vystavovány nežádoucím účinkům cytostatik. U pacientek s hormonálně dependentními nádory je standardem adjuvantní hormonální léčba. U těchto pacientek tedy není otázkou, zda hormonoterapii indikovat, ale jak dlouho ji podávat a v jaké sekvenci.

SEZNAM LITERATURY

- (1) ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2011- 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.
- (2) HLADÍKOVÁ, Zuzana. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8.
- (3) NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
- (4) DRUGA, Rastislav, Miloš GRIM a Karel SMETANA. *Anatomie periferního nervového systému, smyslových orgánů a kůže*. Praha: Galén, c2013. ISBN 978-80-7262-970-1.
- (5) ABRAHÁMOVÁ, Jitka. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. 2., aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2019. ISBN 978-80-271-2055-0.
- (6) STRNAD, Pavel. *Nemoci prsu v každodenní praxi*. Praha: Maxdorf, 2014. Jessenius. ISBN 978-80-7345-390-9.
- (7) COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.
- (8) SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *O rakovině prsu beze strachu*. Praha: Mladá fronta, 2010. Lékař a pacient. ISBN 978-80-204-2184-5.
- (9) VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3742-3.
- (10) NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. ISBN 978-80-204-5103-3.

- (11) KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-726-2151-3.
- (12) MUDR. METELKOVÁ, Alena. *Karcinom prsu mladých žen: korelace molekulárně-genetických, klinických a morfologických znaků*. Plzeň, 2017. Doktorská disertační práce. Lékařská fakulta v Plzni. Vedoucí práce Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D, MHA.
- (13) MAČÁK, Jiří, Jana MAČÁKOVÁ a Jana DVOŘÁČKOVÁ. *Patologie*. 2., dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3530-6.
- (14) BÜCHLER, Tomáš. *Obecná onkologie*. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-617-7.
- (15) VORLÍČEK, Jiří, ed. *Onkologie*. Praha: Triton, 2012. Lékařské repetitorium. ISBN 978-80-7387-603-6.
- (16) DRAŽAN, Luboš a Jan MĚŠŤÁK. *Rekonstrukce prsu po mastektomii*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1123-0.
- (17) SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Mamodiagnostika: integrovaný přístup*. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-726-2220-X.
- (18) ABRAHÁMOVÁ, Jitka a Ladislav DUŠEK. *Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0499-4.
- (19) Léčba adjuvantní. In: *Linkos.cz: Pacient a rodina* [online]. ČOS ČLS JEP, 2020 [cit. 2020-03-2]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/lecba-adjuvantni/>
- (20) KUČERA. Adjuvantní léčba karcinomu prsu. In: *Zdraví.euro.cz* [online]. Mladá fronta a. s., 2020 [cit. 2020-03-2]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/adjuvantni-lecba-karcinomu-prsu-350882>
- (21) ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
- (22) HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.

- (23) CURIGLIANO, G, H.J. BURSTEIN, E.P. WINER et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology* [online]. 2017, **28**(8), 1700-1712 [cit. 2020-04-18]. DOI: 10.1093/annonc/mdx308. ISSN 09237534. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419321817>
- (24) ZÁVADOVÁ, Eva, ed. *Onkologická imunologie*. Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3756-3.
- (25) *Modrá kniha České onkologické společnosti*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2020, **26**. ISBN 978-80-86793-49-8.
- (26) VAN HELLEMOND, Irene E. G., Sandra M. E. GEURTS a Vivianne C. G. TJAN-HEIJNEN. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* [online]. 2018, **19**(5) [cit. 2020-04-18]. DOI: 10.1007/s11864-018-0541-1. ISSN 1527-2729. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-018-0541-1>

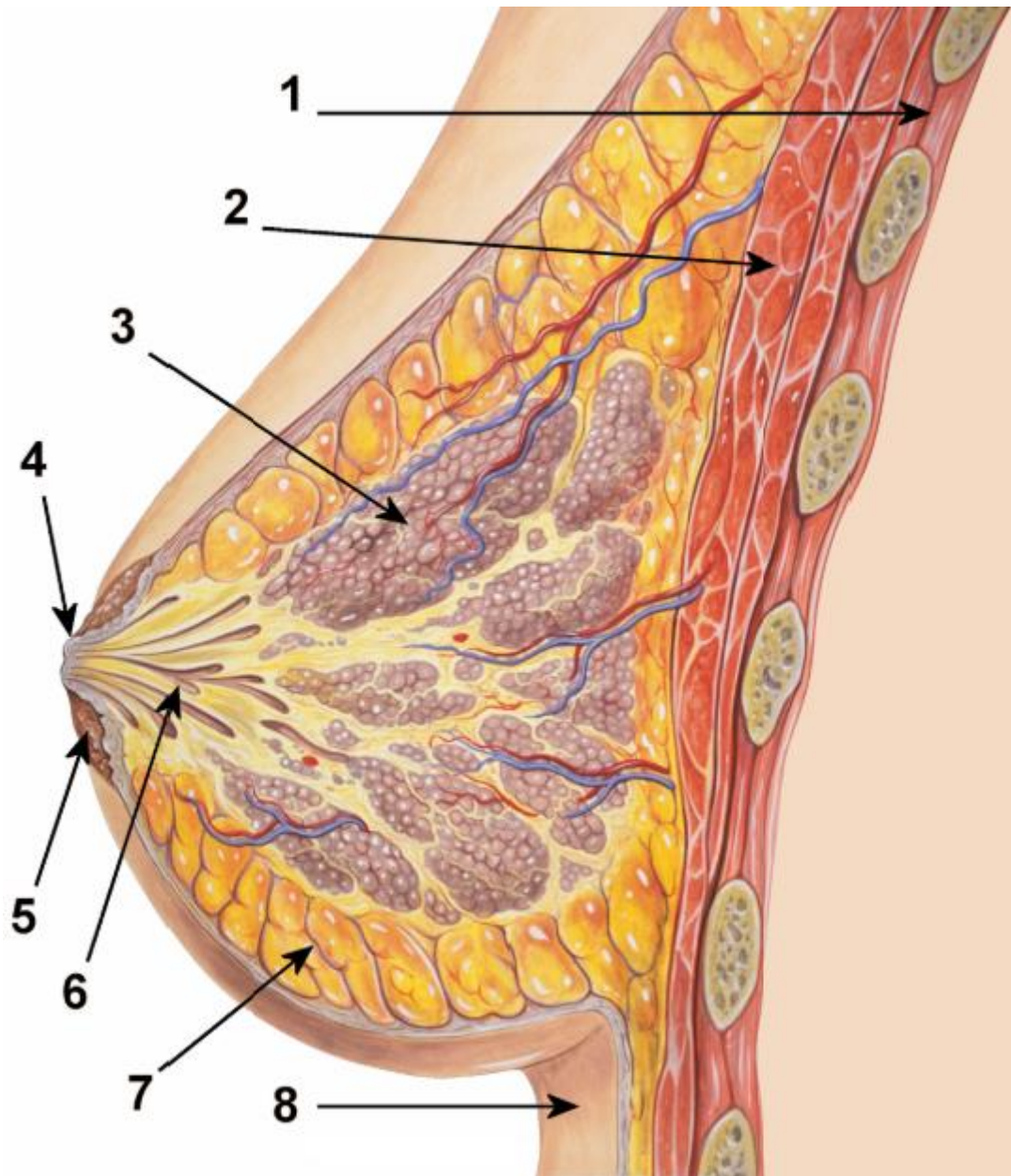
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Anatomie prsu.....	85
Příloha 2: Četnost výskytu karcinomu v jednotlivých kvadrantech prsu	86
Příloha 3: Vývoj incidence a mortality nádorů prsu v populaci českých žen	86
Příloha 4: Věková struktura populace pacientek	87
Příloha 5: Vývoj zastoupení klinických stadií v čase.....	87
Příloha 6: Duktální a lobulární karcinom in situ	88
Příloha 7: Hodnocení stupně pokročilosti primárního nádoru	89
Příloha 8: Rozdělení do klinických stadií.....	89
Příloha 9: Mamograf.....	90
Příloha 10: Typická poloha pacientky při ozařování karcinomu prsu.....	91
Příloha 11: Lineární urychlovač	91
Příloha 12: Intersticiální brachyterapie	92
Příloha 13: Akutní postradiační dermatitida (erytém).....	92
Příloha 14: Chronická postradiační reakce (teleangiektázie)	93
Příloha 15: Lymfedém horní končetiny.....	94
Příloha 16: Souhlas se sběrem dat ve FN Plzeň	95

PŘÍLOHY

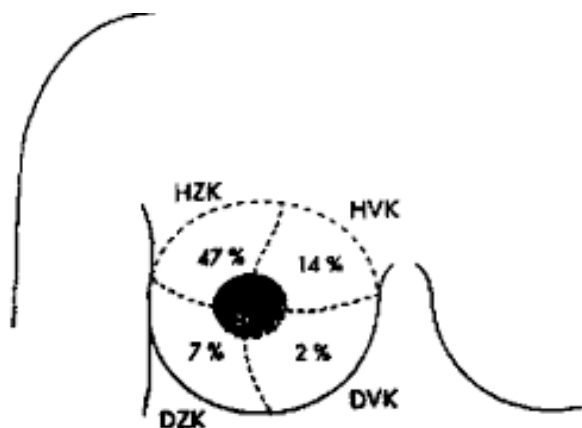
Příloha 1: Anatomie prsu

1. hrudní stěna, 2. musculus pectoralis, 3. prsní lalok, 4. prsní bradavka, 5. aerola –
dvorec, 6. ductus lactiferi, 7. tukové vazivo, 8. kůže



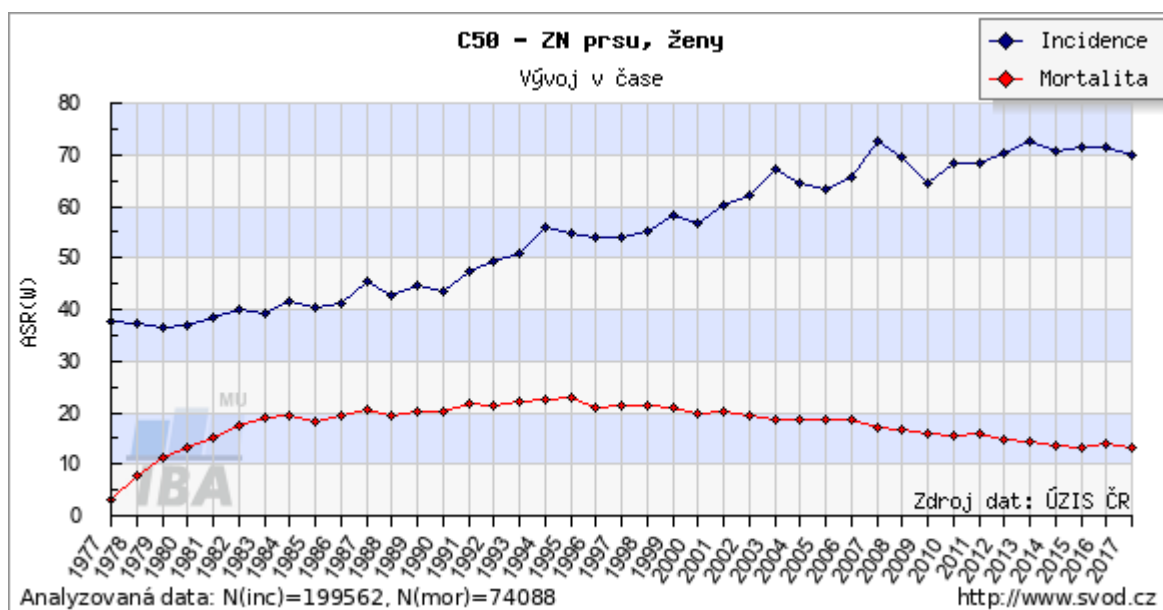
Zdroj: HLADÍKOVÁ, Zuzana. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8.

Příloha 2: Četnost výskytu karcinomu v jednotlivých kvadrantech prsu



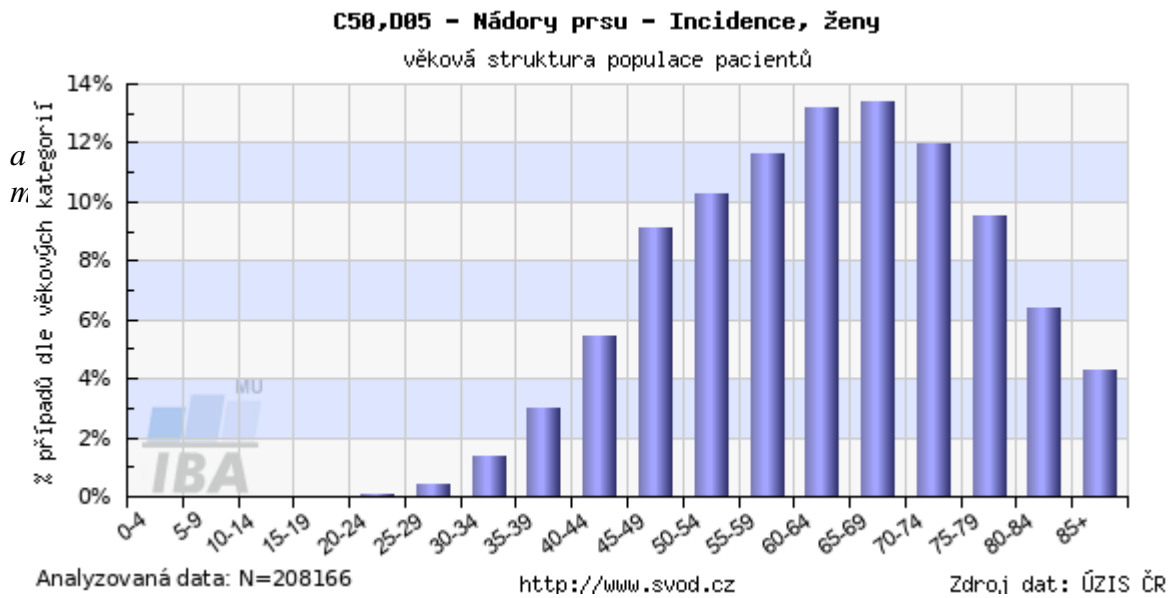
Zdroj: HLADÍKOVÁ, Zuzana. Diagnostika a léčba onemocnění prsu. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8.

Příloha 3: Vývoj incidence nádorů prsu a mortality na toto onemocnění v populaci českých žen



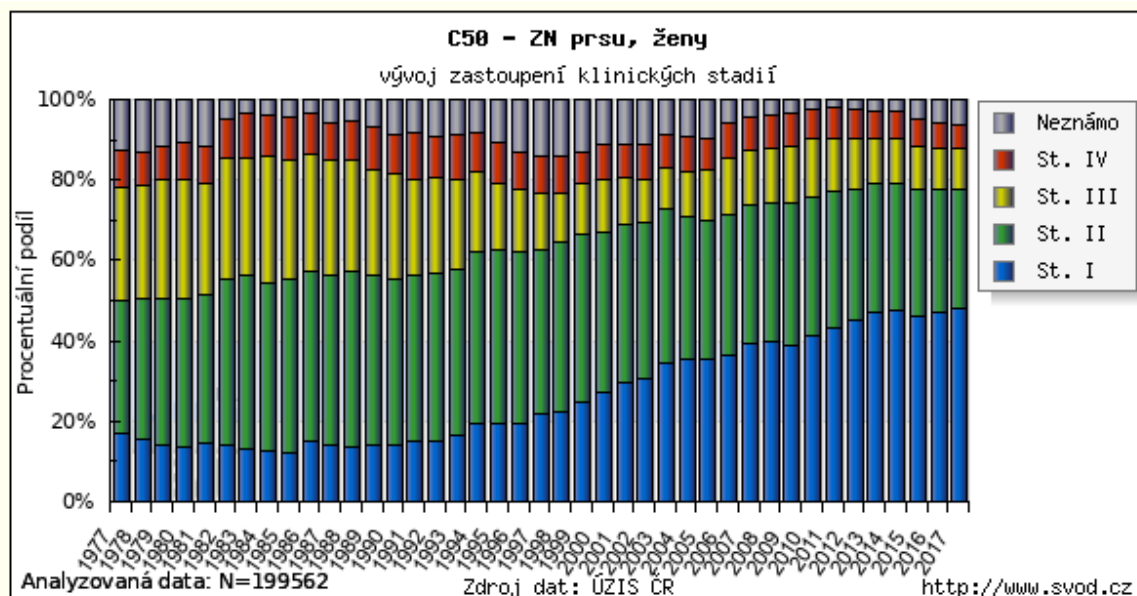
Zdroj: <https://www.svod.cz/report.php?diag=C50>

Příloha 4: Věková struktura populace patientek



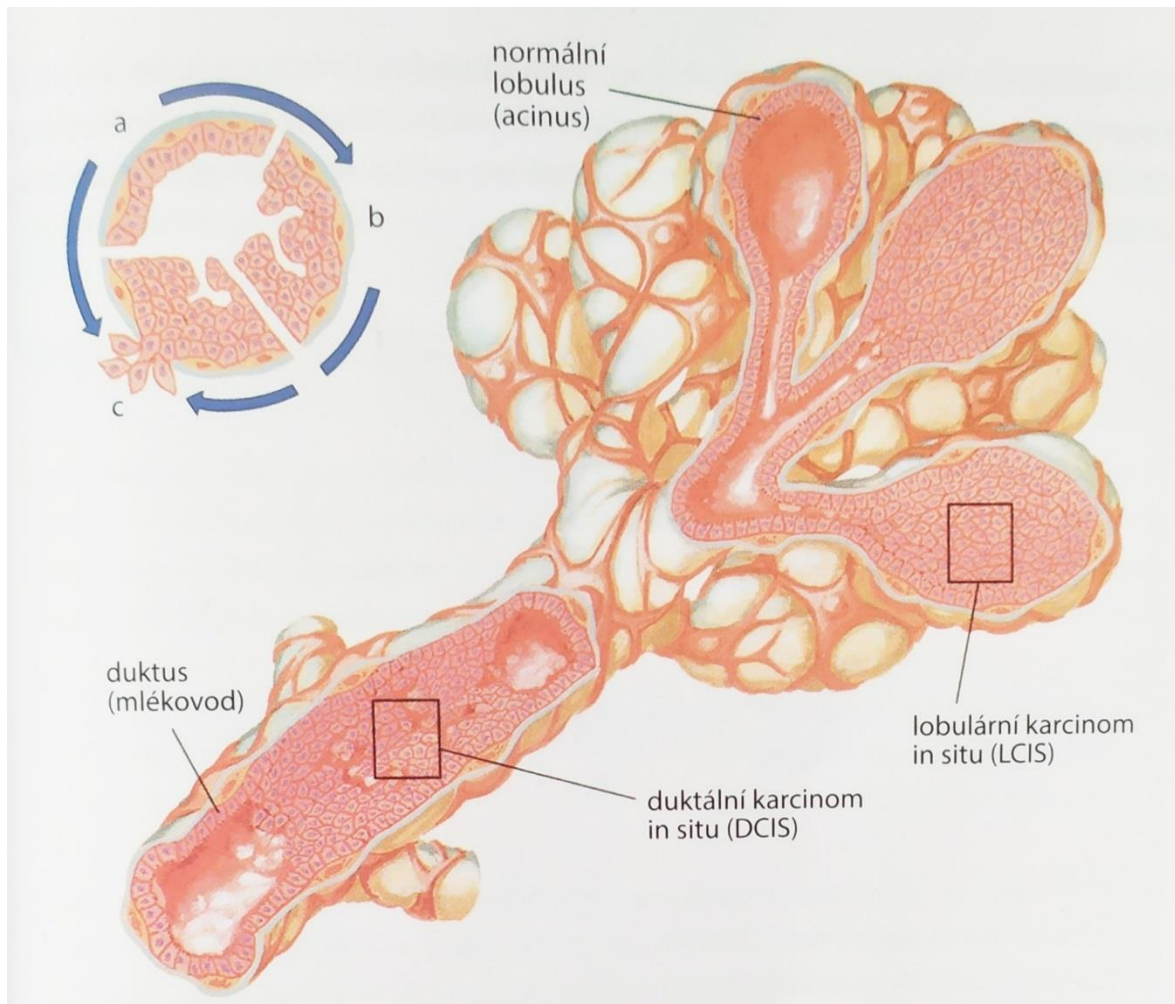
Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=vek#>

Příloha 5: Vývoj zastoupení klinických stadií v čase



Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=stadia#>

Příloha 6: Duktální a lobulární karcinom in situ



Zdroj: ABRAHÁMOVÁ, Jitka. *Co byste měli vědět o rakovině prsu. 2., aktualizované a doplněné vydání.* Praha: Grada, 2019. ISBN 978-80-271-2055-0.

Příloha 7: Hodnocení stupně pokročilosti primárního nádoru

TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis		karcinom <i>in situ</i>
	Tis (DCIS)	duktální karcinom <i>in situ</i>
	Tis (LCIS)	lobulární karcinom <i>in situ</i>
	Tis (Paget)	Pagetova choroba bradavky bez jiného nádoru
T1		nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
	T1mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru
	T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm
	T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm
	T1c	větší než 1 cm, ne však více než 2 cm
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 do kůže
	T4a	šíření na stěnu hrudní (mimo pektorální svaly)
	T4b	edém nebo ulcerace kůže prsu nebo satelitní kožní uzly omezené na týž prs
	T4c	kritéria 4a a 4b současně
	T4d	inflamatorní karcinom

Zdroj: COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.

Příloha 8: Rozdělení do klinických stadií

	T	N	M
stadium 0	Tis	N0	M0
stadium I	T1	N0	M0
stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

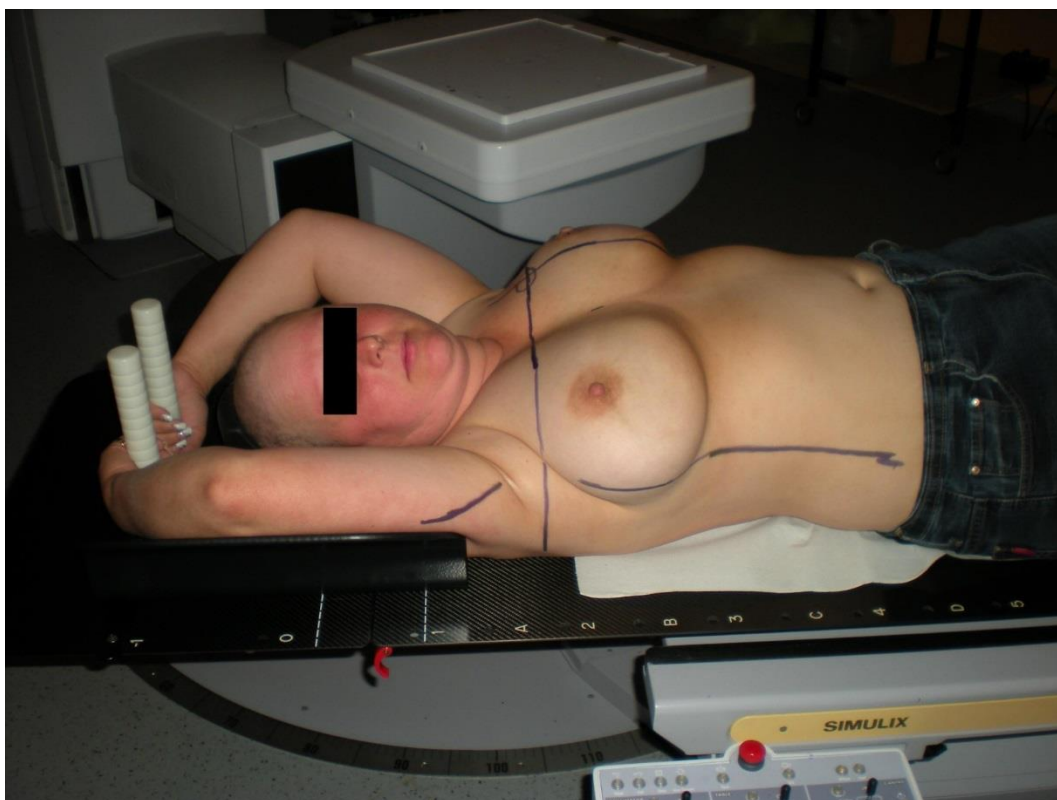
Zdroj: COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.

Příloha 9: Mamograf



Zdroj: <https://radiologieplzen.eu/wp-content/uploads/P1080613.jpg>

Příloha 10: Typická poloha pacientky při ozařování karcinomu prsu



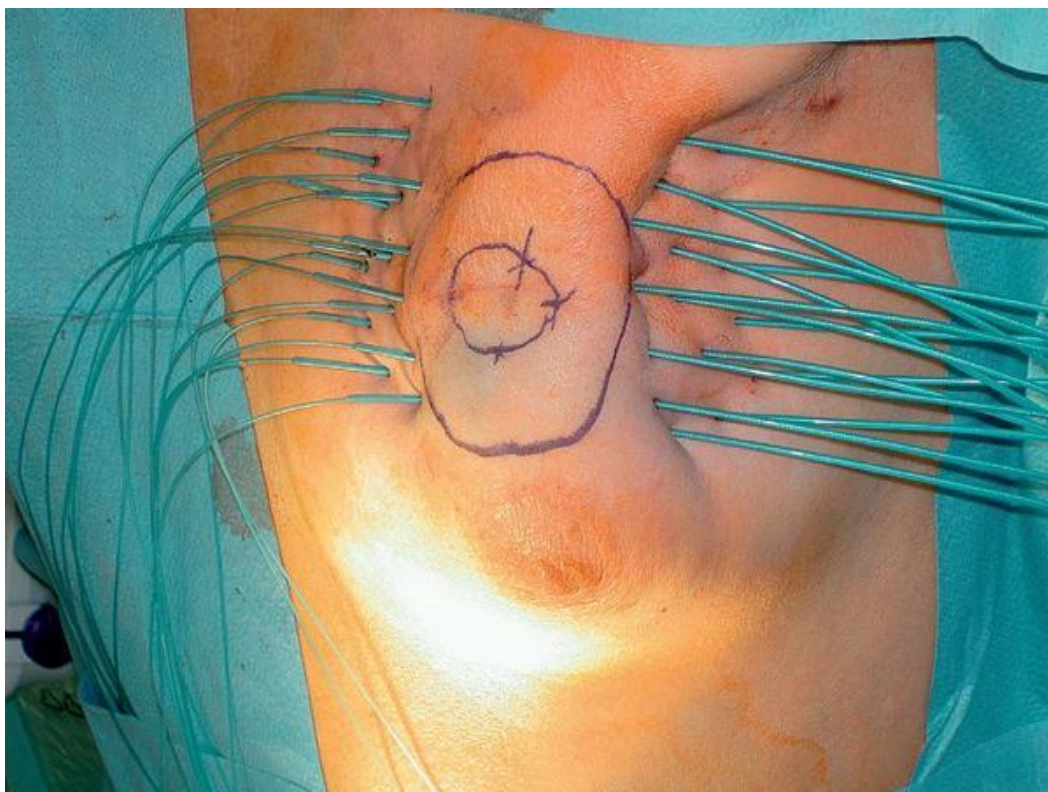
Zdroj: *Výukový materiál MUDr. Ondřeje Šorejse*

Příloha 11: Lineární urychlovač Elekta Synergy



Zdroj: https://www.researchgate.net/figure/Accelerateur-Lineaire-Li-nac-dElekta-Synergy_fig16_46407561

Příloha 12: Intersticiální brachyterapie



Zdroj: <https://zdravi.euro.cz/wp-content/uploads/2018/10/028/a-457.jpg>

Příloha 13: Akutní postradiační dermatitida (erytém)



Zdroj: *Výukový materiál MUDr. Ondřeje Šorejse*

Příloha 14: Chronická postradiační reakce (teleangiektázie)



Zdroj: Výukový materiál MUDr. Ondřeje Šorejse

Příloha 15: Lymfedém horní končetiny



Zdroj: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/211/5120.pdf>

Příloha 16: Souhlas se sběrem dat ve FN Plzeň



Vážená paní
Lucie Smolíková
Studentka oboru Radiologický asistent
Fakulta zdravotnických studií - Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetřovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o léčebných metodách, používaných u pacientů *Onkologické a radioterapeutické kliniky (ORAK) FN Plzeň*. Souhlas je vydáván v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Adjuvantní léčba nádorů prsu*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí radiologický asistent ORAK souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
 - Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, pokud budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být zcela anonymizovány.
- **Sběr informací budete provádět v době Vašich, školou schválených, praktik, prostřednictvím a pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka FN Plzeň, kterým je MUDr. Ondřej Šorejs, lékař ORAK FN Plzeň.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či Organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků FN Plzeň s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí či pokud by spolupráci s Vámi zaměstnanci pocítovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel.: 377 103 204, 377 402 207
e-mail: chabrovas@fnplzen.cz

7. 11. 2019