

**Univerzita Pardubice**  
**Fakulta zdravotnických studií**

**Hematologické komplikace chemoterapie**  
**u nemocných s karcinomem prsu, incidence a závažnost**

**Bc. Alena Chovancová**

**Diplomová práce**  
**2010**

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2009/2010

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Alena CHOVANCOVÁ**  
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**  
Studijní obor: **Ošetrovatelství**  
Název tématu: **Hematologické komplikace chemoterapie u nemocných s karcinomem prsu, incidence a závažnost**  
Zadávací katedra: **Katedra ošetrovatelství**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Sběr informací, studium literatury a popis problematiky karcinomu prsu, chemoterapie a jejich komplikací, jejich incidence a závažnost.
2. Stanovení podmínek a cílů práce a předpokladů výzkumného šetření.
3. Prokonzultování výběru metod výzkumu a respondentů s vedoucím práce.
4. Stanovení oblastí výzkumu a metodiky získání dat.
5. Provedení vlastního výzkumu a interpretace výsledků.
6. Analýza a interpretace získaných dat.
7. Kritické zhodnocení a závěr diplomové práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího  
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran  
Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická

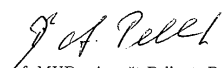
Seznam odborné literatury:

1. CITTERBART, K. et al. Gynekologie. 1. vyd. Praha : Galén, 2001. ISBN 80-7262-094-0.
2. KLENER, P. et al. Hematologie. 1. vyd. Praha : Galén, 2003. ISBN 80-7262-210-2.
3. KOBILKOVÁ, J. et al. Základy gynekologie a porodnictví. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-315-0.
4. RICHARDS, A.; EDWARDS, S. Repetitorium pro zdravotní sestry. 1. vyd. Praha : Grada Publishing a.s., 2004. ISBN 80-247-0932-5.
5. TŘEŠKA, V. a kol. Propedeutika vybraných klíčnických oborů. 1. vyd. Praha : Grada Publishing a.s., 2003. ISBN 80-247-0239-8.
6. VOKURKA, S. et al. Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-299-4.


Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.  
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: 30. listopadu 2009

Termín odevzdání diplomové práce: 30. dubna 2010

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Mgr. Eva Hlaváčková  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. února 2010

**Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou a nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněná ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 30. 3. 2010

.....  
Bc. Alena Chovancová

### **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CSc. za vstřícnost, odborné vedení a připomínky při tvorbě mé závěrečné práce. Další poděkování patří i Mgr. Evě Valentové za vstřícný a ochotný přístup a spolupráci při získávání klinických dat.

## **ANOTACE**

Ve své diplomové práci se zabývám výskytem hematologických komplikací chemoterapie u nemocných s karcinomem prsu. Toto onemocnění je stále nejčastější malignitou u žen v České republice. V teoretické části popisuji rizikové faktory vzniku, projevy, prvky diagnostiky a v neposlední řadě možnosti léčení karcinomu. Možností léčby je celá řada, avšak největší informace v této kapitole jsou o chemoterapii a její možný výskyt komplikací.

Výzkumná část obsahuje získaná data týkající se právě danému tématu mé diplomové práce. Jedná se o zjištění jednotlivých hematologických komplikací chemoterapie a jejich řešení. Jsou zde popsány nejčastější užívané režimy chemoterapie. Zároveň i s tím související výskyt zmíněných komplikací. Nesmím zároveň zapomenout na věk a pohlaví respondenta s karcinomem prsu, kteří podstoupili chemoterapii.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

- karcinom prsu
- chemoterapie
- hematologické komplikace
- incidence

## **NÁZEV DIPLOMOVÉ PRÁCE**

Hematologické komplikace chemoterapie u nemocných s karcinomem prsu, incidence a závažnost

## **ANNOTATION**

In this work I deal with the incidence of hematological complications of chemotherapy in patients with breast cancer. This disease is still the most common malignancy in the Czech Republic. The theoretical part describes risk factors for the development, manifestations, elements of diagnosis and ultimately treatment options of breast carcinoma. There is numerous options of treatment, but most information in this chapter relates to chemotherapy and the possible occurrence of complications.

The experimental part includes the data obtained from my research. These are the findings of hematological complications of chemotherapy and their treatment. At the same time associated with occurrence of these complications. I must include the age and sex of the respondent with breast cancer who underwent chemotherapy.

## **KEYWORDS**

- breast carcinoma
- chemotherapy
- hematological complications
- incidence

## **TITLE**

The hematological complications of chemotherapy for patients with breast carcinoma, the incidence and the relevance

## **OBSAH**

ÚVOD.....	11
TEORETICKÁ ČÁST .....	12
1 KARCINOM PRSU – EPIDEMIOLOGIE.....	12
2 RIZIKOVÉ FAKTORY.....	12
2.1 Faktory dispoziční.....	12
2.2 Faktory ovlivnitelné změnou životního stylu .....	12
2.3 Další faktory .....	13
3 KLINICKÝ OBRAZ.....	13
4 PATOGENEZE .....	13
5 DIAGNÓZA .....	14
5.1 Klinické vyšetření .....	14
5.2 Zobrazovací metody .....	15
5.3 Další zobrazovací metody.....	15
5.4 TNM klasifikace .....	16
5.5 Staging .....	17
6 LÉČBA .....	17
6.1 Chirurgická léčba.....	18
6.2 Radioterapie .....	19
6.3 Chemoterapie .....	20
6.4 Biologická léčba .....	20
6.5 Hormonální léčba.....	20
6.6 Imunoterapie .....	21
6.7 Rehabilitace .....	21
6.8 Lázeňská léčba.....	21
6.9 Nejvýznamnější komplikace po léčbě .....	22
7 CHEMOTERAPIE.....	22
7.1 Buněčný cyklus.....	23
7.2 Rozdělení cytostatik.....	24
7.2.1 Rozdělení cytostatik s nežádoucími účinky.....	25
7.3 Kombinovaná chemoterapie .....	26
7.4 Nežádoucí účinky chemoterapie .....	26
7.4.1 Únava .....	27



7.4.2 Anorexie, kachexie .....	28
7.4.3 Nauzea, zvracení .....	28
7.4.4 Gastrointestinální obtíže .....	29
7.4.5 Vypadávání vlasů .....	30
7.4.6 Poškození kůže a kožních adnex .....	30
7.4.7 Kardiotoxicita .....	31
7.4.8 Nefrotoxicita a urotoxicita .....	31
7.4.9 Bolest, algický syndrom .....	31
7.4.10 Hematologická toxicita .....	33
7.4.11 Snížení obranyschopnosti .....	33
7.4.12 Porucha nervů, neurotoxicita .....	33
7.4.13 Problém v sexuální oblasti .....	34
7.5 Aplikace cytostatik .....	34
7.6 Léčebný efekt chemoterapie .....	35
8 HEMATOLOGICKÁ TOXICITA .....	35
8.1 Hodnocení toxicity dle WHO .....	35
8.2 Leukopenie .....	36
8.2.1 Febrilní neutropenie .....	36
8.3 Trombocytopenie .....	37
8.4 Anémie .....	38
8.4.1 Anémie při chronických onemocnění .....	38
9 DISPENZARIZACE .....	39
10 SCREENING .....	39
11 NOVÉ MOŽNOSTI PREVENCE KARCINOMU PRSU .....	40
12 CESTY ŠÍŘENÍ KARCINOMU .....	40
13 PROGNÓZA .....	41
14 KARCINOM MUŽSKÉHO PRSU .....	41
VÝZKUMNÁ ČÁST .....	42
15 CÍLE A VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY .....	42
16 METODIKA .....	43
16.1 Charakteristika respondentů .....	43
16.2 Stupně toxicity dle WHO .....	50
16.3 Režimy chemoterapie .....	51

17 VÝSLEDKY PRÁCE .....	54
17.1 Prezentace 1. – 5. stupně vzhledem k režimům chemoterapie .....	60
17.2 Užívané režimy chemoterapie .....	64
17.3 Výskyt a řešení hematologických komplikací .....	66
18 DISKUZE .....	68
ZÁVĚR .....	70
SEZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ .....	72
SEZNAM PŘÍLOH, VLASTNÍ PŘÍLOHY .....	75

## ÚVOD

Tématem mé diplomové práce je „Hematologické komplikace chemoterapie u nemocných s karcinomem prsu, incidence a závažnost“. Dané téma jsem si vybrala ze zajímavosti a zvědavosti výsledků.

Karcinom prsu má stále vzrůstající výskyt v České republice. Podle literárních zdrojů je průměrný meziroční nárůst 1,2–1,6 případů na 100 000 žen. Otázka spočívá, proč tento nárůst je stále stoupající. Zda je opomenuta prevence ze strany gynekologa, kterému dané onemocnění prsu spadá, nebo zda je opomenuta ze strany nás lidí. Nejen žen se toto onemocnění týká. Chybu vidím na obou stranách. Ze strany nás žen mohou říct, že si toto riziko vzniku neuvědomujeme. Zahrnuje nejen vliv a výskyt rizikových faktorů, které vedou k danému karcinomu, ale i neznalosti postupu samovyšetřování prsu. Je to možný nezájem i přes spoustu informací z propagačních materiálů v ordinacích lékařů, tak i v řadě časopisů.

Ze stran lékařů se jedná také o vyšetření prsu lékařem, dále o zaslání pacientky na rentgenové vyšetření – mamografii v rámci screeningu, eventuálně u mladých žen se provádí vyšetřením ultrazvukem. Nejen vyšetření, ale i podcenění a nedostatečně získaná anamnéza v rámci rodiny a výskytu karcinomu hraje důležitou úlohu. I přes dané možnosti včasného záchytu je nemocná nebo nemocný poslán na vyšetření později. Pokud člověk nemá obtíže nebo nesplňuje dané kritéria pro provedení vyšetření, tak se dané vyšetření neprovádí.

V této práci popisuji, jak můžeme rozpoznat projevy karcinomu. Často se lidé bojí, že jde o rakovinu a nechávají daný příznak bez povšimnutí. Z těchto „malých možných léčitelných příznaků“ vznikají „velké příznaky“, které už nejdou vyléčit. Často už nemocný podstupuje různým způsobům léčby, které jsou v této práci popsány. Důležité je včasné rozpoznání a následně navštívení lékaře. Tím by docházelo k včasnému léčení a tím i možnosti vyléčení a prodloužení délky i kvality života.

Tato diplomová práce je nejvíce zaměřena na chemoterapii, jak už vyzní z názvu práce. Pokud se řekne chemoterapie, každý z nás si jí spojí s vypadáváním vlasů jako jeden z největších komplikací. Právě proto chci v teoretické části upozornit na celou řadu dalších nežádoucích účinků, včetně zkoumané hematologické komplikace. Nejen v teoretické části se zabývám popsáním jednotlivých komplikací, ale i charakteristikou chemoterapie, aplikací cytostatik a popsání užívaných režimů. Výzkumná část je zaměřena na výskytu hematologických komplikací, jejich řešení – léčba a zároveň režimy chemoterapie způsobující jednotlivé stupně toxicity. Rozdělení toxicit do 1. – 5. stupně je dle klasifikace WHO (Světová zdravotnická organizace).

## TEORETICKÁ ČÁST

### 1 KARCINOM PRSU – EPIDEMIOLOGIE

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Výskyt nových případů za rok (incidence) v České republice je kolem 85 - 100 případů na 100 000 obyvatel. Rozmezí výskytu je dáno z důvodů různých zdrojů literatury. Výskyt tohoto onemocnění vzrůstá s věkem ženy.

(11, 18, 29)

### 2 RIZIKOVÉ FAKTORY

Existuje celá řada rizikových faktorů, která ovlivní vznik karcinomu prsu. Nejzávažnějším faktorem je věk. Jak už jsem zmínila výše, výskyt rakoviny s věkem vzrůstá, proto u žen ve věku nad 25 let se vyskytuje karcinom ojediněle, její incidence stoupá kolem 30. roku a největší část onemocnění je ve věku nad 45 let. Mimo věk existují další rizikové faktory, které následně jsou popsány v jednotlivých podkapitolách.

Rizikové faktory můžeme rozdělit podle jejich významnosti na faktory vysoké, střední a faktory diskutovaného rizika. Do faktorů s vysokým rizikem patří věk, geografická oblast, osobní a rodinná historie karcinomu prsu. Věk první menstruace, věk menopauzy, věk první gravidity, socioekonomická situace, obezita v postmenopauze (období 1 rok po menopauze – zánik menstruace) a expozice ionizujícím zářením řadíme do faktorů se středním rizikem. Zvýšená konzumace alkoholu a kouření jsou faktory diskutovaného rizika.

#### *2.1 Faktory dispoziční*

- osobní anamnéza (věk, tělesná výška, krevní tlak, nezhoubné onemocnění prsu);
- genetická predispozice (pozitivní rodinná anamnéza i osobní anamnéza);
- hormonální faktory (užívání hormonální antikoncepce, hormonální substituce u žen v menopauze, dlouhodobá medikace estrogeny);
- gynekologické faktory (časná menstruace - menarche před 12. rokem, menopauza po 45. roce věku, věk prvního porodu - čím mladší žena je při svém prvním dokončeném těhotenství, tím nižší riziko je vzniku karcinomu prsu, počet porodu, kojení, gynekologická operace);

#### *2.2 Faktory ovlivnitelné změnou životního stylu*

- návyky (kouření, alkohol, strava – nadbytek tuků v potravě atd.);

- fyzická aktivita (pohyb, denní režim, obezita);
- ostatní (vzdělání, bydliště, životní prostředí, aspekty psychologické);

### ***2.3 Další faktory***

- ovlivnění imunity (chemoterapie, imunosuprese, nadměrná zátěž ionizujícím zářením, stáří);
- karcinogeny (časté rentgenové – RTG vyšetření, antidepressiva, antihistaminika...);
- ostatní (poranění prsu, stav po biopsii pro benigní záležitost).

(1, 29, 33)

## **3 KLINICKÝ OBRAZ**

Příznaky jsou závislá na stádium choroby, avšak nejčastějším zjištěným projevem je bulka v prsu (hmatná rezistence). Bývá objevena samotnou pacientkou nebo lékařem při preventivní prohlídce. Zpočátku bývá nebolestivá a pohyblivá. Většinou je tuhá, neostře ohraničená, může být fixovaná k hrudní stěně.

Samozřejmě, že tento příznak není jediný. Objevuje se i bolest prsu, zvětšení prsu (při pohledu do zrcadla je možné si povšimnout asymetrii prsů, postižený prs se zdá více zvednutý, vtažení bradavky nebo kůže nad ložiskem, výtok z bradavky, povrchové změny na bradavce např. symptom pomerančové kůže, který je způsoben otokem vzniklým bloádou lymfatických kanálků a tak dále (atd.).

Při metastázách jsou projevem zvětšené uzliny v podpaží a nad klíční kosti. Vzdálené metastázy se můžou projevit jinými příznaky orgánů – například bolesti zad při metastázách kosti).

(29, 39)

## **4 PATOGENEZE**

Většina karcinomů prsů vzniká z duktálního epitelu. Karcinom můžeme rozdělit na dvě skupiny:

- carcinoma in situ – neinvazivní
- infiltrující karcinom – invazivní

První typ karcinomu (carcinoma in situ) roste na základní membránu kanálku nebo žlázy. Nemusí se objevit bulka, častějším projevem jsou až metastázy, proto se obtížně diagnostikuje. Léčba spočívá v lokální excizi (vyříznutí) s radioterapií a/nebo léčba tamoxifenem.

Většina karcinomů spadá do té druhé skupiny karcinomu (infiltrující). Patří sem intraduktální, lobulární, hlenotvorný, medulární, papilární, tubulární a adenoidně cystický. Kolem 60 % nádoru se vyskytuje v horní, vnější části prsu z důvodu velkého množství žlázové tkáně.

(29, 33)

## 5 DIAGNÓZA

Základním diagnostickým vyšetřením je *anamnéza*, která je zaměřena na rizikové faktory a obtíže pacientek, které jí vedou k lékaři. Dále lékař provádí *fyzikální vyšetření* (pohledem a pohmatem) zkontroluje prsa, žlázy, axily a nadklíčku. *Z laboratorních odběrů* používáme ke zjištění karcinomu onkogenní markery (Ca 15-3, Ca 125, CEA, TPS) a hormonální receptory: HR, ER (estrogenový receptor), PR (progesteronový receptor). Jsou známé dva geny, které jsou zodpovědné za dědičnou formu (BRCA1 gen na 17. chromozom a BRCA2 gen na 13. chromozom). Své vyšetření doplní *zobrazovacími metodami*, kam patří ultrazvuk a rentgenové vyšetření nazývané mamografie. V případě, že už je stanovena diagnóza na základě zmíněných vyšetřovacích metod, se provádí biopsie. Jde o histologické vyšetření vzorku tkáně, která určí další postup léčby.

Rozhodující pro další postup léčby je i zjištění metastáz v uzlinách nebo ve vzdálených orgánech. K tomu slouží další metody jako je standardní hematologické a biochemické vyšetření, ultrazvuk uzlin, břicha (jater), rentgen hrudníku (plic), scintigrafie skeletu (kostí) a další.

(1, 3, 13, 29, 33)

### 5.1 Klinické vyšetření

Nejprve vyšetření provádíme čelem k nemocnému. Pacientka sedí nebo stojí naproti lékaři, který jí vyzve, aby dala ruce v bok. Tímto úkonem dochází k uvolnění (relaxace) musculus pectoralis a snadněji vystoupí a vynikne vklesliny kůže. Pro kvalitní vyšetření dolních kvadrantů prsu vyšetřujeme pacientku vleže s rukama za hlavou.

*Pohledem* zhodnotíme stupeň vývoje a symetrii prsů, bradavky a dvorce, dále axily, paže, krku a nadklíčkové prostory. Sledujeme kůži ve vyšetřované oblasti, která může být vytažena či svráštěla, vzhled pomerančové kůry, která je způsobena edémem kůže a dále i barvu kůže (červené zbarvení od ekzému, zánětu nebo infiltrace). V pokročilém stádiu karcinomu může být až ulcerace (vředovatění) kůže.

V oblasti bradavky sledujeme vtažení, různé deformity a sekreci z ní. Podle sekrece můžeme usuzovat příčinu (např. krvavá sekrece je podezřelá ze vzniku duktálního papilomu).

Na prsním dvorci sledujeme zbarvení. U mladých vyšetřovaných okolo puberty je světle růžový, později mírně tmavne a během gravidity a po ní může být dokonce tmavě hnědý.

Při *palpaci* žena zaujímá stejnou polohu jako u vyšetření pohledem. Lékař k vyšetření používá palmární stranu prstů, vyšetření celou plochou dlaně je špatné, protože nedokáže zachytit tumor. Vyšetřujeme celý prs včetně axilárního výběžku žlázy. Při nálezů rezistence se hodnotí konzistence, tvar, velikost, povrch okraje a její vztah k okolí, eventuelně její fixaci ke spodině. Dále vyšetřujeme bradavku se svým okolím – dvorcem. Při přítomnosti patologického výtoků z bradavky je vhodné odeslat na biochemické a cytologické vyšetření. Axily a horní končetiny vyšetřuje lékař vstoje nebo vsedě.

Velký důraz klademe na samovyšetření prsu. Žena se sama vyšetřuje každý měsíc nejlépe po menses.

## **5.2 Zobrazovací metody**

*Mamografie* je snímkování ve dvou na sebe šikmých projekcích. Jedná se o nejčastější rentgenové vyšetření v gynekologické diagnostice. Doporučuje se preventivně provádět u žen nad 40 let věku ve 2 až 3letých intervalech, dále u žen s vyšším rizikem vzniku karcinomu a u žen obézních a těžko vyšetřitelných 1x ročně. *MR (magnetická rezonance)* využívá rozdílného sycení benigních a maligních lézí po podání kontrastní látky. *CT (počítačová tomografie)* využíváme při průkazu metastáz do mozku, plic, jater a skeletu.

*USG (ultrasonografie)* se používá u mladých žen z důvodu šetrnosti ke tkáním. Zpravidla toto vyšetření je doplňkové, poměrně dobře nám rozliší nádory maligní od benigních, avšak zpravidla neodhalí lézi menší než 5 mm. Umožní nám provést cílenou punkci při současně použití vysokofrekvenčních sond. U secernující prsní žlázy používáme *duktografii*. Do vývodu vstříkujeme kontrastní látku a poté hodnotíme strukturu vývodu, která může být nádorem změněna.

## **5.3 Další zobrazovací metody**

*Pozitronová emisní tomografie (PET)* je metoda nukleární medicíny, která využívá metabolismu glukózy v karcinomu prsní žlázy. Jedná se o metodu vyšší senzitivity a specifity.

*Vyšetření sentinelové uzliny* je metodou lymfoscintigrafická. Princip spočívá v aplikaci značeného radiofarmaka do oblasti kůže nad karcinomem. Tím dochází k zobrazení díky lymfatické drenáži první spádové (sentinelové) uzliny. Během operace se pomocí detekční sondy extirpuje (chirurgické odstranění) a posílá k histologickému vyšetření. Pokud se v této uzlině neobjeví nádorové buňky, pak je pravděpodobné, že se nádor nešíří ani do dalších uzlin v axile.

Z hmatného ložiska můžeme pomocí aspirační punkce získat vzorek, který se posílá na *cytologické vyšetření*. Negativní výsledek však neznamená vyloučení karcinomu.

(1, 3,13, 14)

### 5.4 TNM klasifikace

Ke stanovení stádia onemocnění používáme klasifikaci TNM. **T** znamená tumor – velikost nádoru, **N** je z latinského slova nodus, kde v překladu znamenají uzliny a **M** jsou metastázy.

<b>TUMOR</b>	
TX	primární tumor nelze posoudit
T0	nejsou známky primárního nádoru
Tis	carcinoma in situ
T1	nádor = 2 cm a menší (T1 a, b, c)
T2	nádor větší než 2 cm a menší než 5 cm
T3	nádor větší než 5 cm
T4	každá velikost tumoru se šířením do kůže a stěny hrudní
<b>UZLINY</b>	
NX	uzliny nelze posoudit
N0	bez metastáz v uzlinách
N1	metastázy v pohyblivých uzlinách
N2	metastázy uzlin s fixací
N3	metastázy do uzlin mediastina
<b>METASTÁZY</b>	
MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	nejsou přítomny vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy přítomny (včetně nadklíčkových uzlin)

(3, 11, 13)



## 5.5 Staging

Stanovení stupně nádoru není zcela snadné. Používá se TNM klasifikace.

### 1. Stadium

Velikost nádoru v tomto stádiu je menší než 2 cm. Lokalizace pouze v prsu. Nádor není přirostlý ke kůži nebo fascii, lymfatické uzliny v prsu ani v podpaží nejsou postiženy.

### 2. Stadium

Postupně se nádor zvětšuje, ale nepřesahuje velikost 5 cm. Bývá přítomna lokální infiltrace (pronikání do okolí). Lymfatické uzliny mohou být zasaženy, ale jsou pohyblivé.

### 3. Stadium

Nádor je pokročilejší, bývá postižena kůže prsu a může dojít, že nádor je přirostlý k hrudní stěně.

### 4. stadium

Zde nacházíme vzdálené metastázy.

Jednotlivé stádia mají vyjádřené procentuální přežití po dobu 5 let. Od různých zdrojů literatury se informace mohou lišit.

První stádium má přežití 86%, druhé stádium 40% a třetí a čtvrté stádium má po 12%.

(3, 11, 29)

Klinická stádia karcinomu prsu dle TNM klasifikace

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0,1	N1	M0
IIB	T2,3	N1	M0
III	T0-4	N2	M0
IV	T0-4	N0-3	M1

(3, 33)

## 6 LÉČBA

Volba léčby závisí na věku, hormonálním stavu, celkovém stavu a na přítomnosti metastáz a jejich počtu. Zároveň strategie léčby je závislá na zmíněné TNM klasifikaci, dále na stadiu choroby a biologicko – histologickým charakteru nádoru = grading.

- TNM stádium 0. – I. – II. – primární léčba chirurgická.
- Stádium III. a IV. – primární radikální chirurgický výkon kontraindikován.

- Stádium IIb. a III. - chirurgický výkon lze provést po předchozí neoadjuvantní chemoterapii.
- Stádium IV. – přicházejí v úvahu pouze chirurgické výkony sanační.

Léčbu nádorů můžeme rozlišit na kurativní, paliativní, symptomatickou, podpůrnou a terminální. U *kurativního* typu se nádorové onemocnění vyléčí někdy i za cenu přijatelného poškození orgánů i tkání klienta. Může se jednat o poškození dočasné či trvalé. Příkladem takového způsobu léčby je ablace prsu. Naopak *paliativní* způsob spočívá, že nádor není úplně odstraněn, pouze zpomaluje nebo zastavuje jeho růst.

*Symptomatickým* způsobem, jak už naznačuje název, se léčí pouze příznaky (symptomy) onemocnění (např. tlumení bolesti), ale příčina onemocnění se při tomto způsobu neodstraňuje.

Cílem *podpůrné* léčby je sladit jednotlivé oblasti péče o nemocné s onkologickým onemocněním tak, aby byla navozena rovnováha, která pomáhá zlepšení kvality života a dává nemocnému možnost k uzdravení, či kvalitnímu přežití. Posledním zmíněným způsobem je *terminální*. Spočívá v umožnění důstojného a kvalitního dožití člověka nevyлéčitelně nemocného a umírajícího.

Léčba chirurgická je kurativní a paliativní.

Pro zjednodušení můžeme léčbu karcinomu rozdělit na chirurgickou léčbu, radioterapii, chemoterapii, hormonální terapii, biologická terapie a imunoterapie. V širším slova smyslu můžeme i do léčby zařadit rehabilitaci a lázeňskou léčbu.

(11, 14)

## 6.1 Chirurgická léčba

Patří mezi základní léčebnou metodou pro časně karcinomy. Podle způsobu provedení jí rozdělujeme cca na 6. různých metod. **Radikální mastektomie (dle Mayera a Halsteda)** znamená odstranění prsní žlázy, obou prsních svalů a spádových axilárních uzlin. **Rozšířená radikální mastektomie** zahrnuje vše již zmíněné a navíc je právě rozšířená o resekci stěny hrudní. Eventuelně může být doplněna odstraněním uzlin v oblasti mediastina a nadklíčku.

V současné době je nejvíce rozšířena **modifikovaná radikální mastektomie** spočívá v odstranění prsní žlázy, pektorální fascie a spádových axilárních uzlin. Pouhé odstranění prsní žlázy se nazývá **mastektomie simplex**.

Dalším často prováděným výkonem je **parciální resekce prsu** s exenterací axily. Indikací pro tento výkon je nádor v klasifikaci T1, nezvětšené axilární uzliny, příhodná lokalizace v prsu (na periférii), u žen pod 35 let se doporučuje spíše mastektomie s okamžitou rekonstrukcí. V poslední době se parciální resekce kombinuje s odstraněním tzv. sentinelové uzliny. Další léčebnou metodou jsou **konzervativní chirurgické výkony**, kam zahrnujeme lumpektomii (odstranění ložiska s lemlem zdravé tkáně), segmentární resekce, parciální mastektomie atd. Tyto výkony však nemůžeme provádět, pokud se jedná o velký nádor v malém prsu, velikost nádoru nad 5 cm, multicentrický nádor a v neposlední řadě nesouhlas pacientky. Konzervativní výkony bývají vždy doplněny exenterací axily (odstranění uzliny) a podání radioterapie. Poslední zmíněnou léčebnou možností jsou **rekonstrukční výkony**, které vyžadují minimálně 6 ti měsíční remisi choroby.

Pokud je ženě provedena mastektomie (odstranění celého prsa) je nemocná v brzkém pooperačním období vybavena speciální protetickou pomůckou – epitézou. Další fází po mastektomii (cca 6 měsíců) mohou být **rekonstrukční operace**, které provádí plastický chirurg. V současné době se jedná buď ve vložení silikonové protézy pod musculus pectoralis major nebo vytvoření náhrady pomocí muskulokutánního laloku.

(9, 11, 29, 33)

## **6.2 Radioterapie**

Využívá vysoce energetického záření, obvykle rentgenové, které poškozují rakovinné buňky. Mimo poškození těchto buněk poškozují zároveň zdravé buňky. Zdravé buňky proti rakovinným mají lepší schopnost napravit poškození způsobené subletálními dávkami (dávkou nedosahující smrtícího účinku).

Celková dávka záření k podání je rozdělena do frakcí a časový interval mezi frakcemi se vypočítává tak, aby umožnil maximální nápravu normální tkáně, ale jen omezenou nápravu maligní tkáně.

Radioterapie lze aplikovat dvěma způsoby. Prvním způsobem je externí léčba (teleterapie), která se používá při léčbě povrchových kožních lézí. U těchto nádorů se může provádět při nižším napětí pomocí rentgenového záření. Vyšší napětí se provádí pomocí zdroje gama záření nebo lineárního akcelerátoru. Využívá se např. u hluboko uložených nádorů. Druhý způsob radioterapie je brachyterapie. Jedná se o ionizující záření vydávané z uzavřeného zdroje umístěného blízko nádoru.

Terapii ozáření můžeme dále rozdělit na 2 způsoby vzhledem k operaci. Předoperační (*neoadjuvantní*) se provádí u rozsáhlých nálezů, hlavně z důvodu zmenšení tumoru. Druhý způsob je pooperační (*adjuvantní*) ozáření. Cílem ozáření je zlikvidovat chirurgicky neodstranitelnou nádorovou tkáň a zabránit recidivám (návrat nemoci). Nádory uložené v centrální části a vnitřních kvadrantech ozařujeme nezávisle na tom, zda jsou či nejsou postiženy axilární uzliny. Nádory menší než 3 cm, uložené v zevních kvadrantech prsu a bez postižení axilárních uzlin se neozařují.

Radioterapie se podává ambulantně, většinou pětkrát týdně, ale někteří mohou docházet jen jednou či dvakrát týdně.

Výskyt vedlejších účinků je většinou přechodná a jejich míra je závislá na léčené oblasti a podávané dávce záření. Vedlejší účinky radioterapie můžeme rozdělit na 5 následujících oblastí: kožní reakce; únava a vyčerpání; lebka a mozek; hlava a krk; břicho a pánev.

### **6.3 Chemoterapie**

Chemoterapie je podávání cytostatik pacientovi různým způsobem, nejčastěji však nitrožilně. Tato daná léčiva ničí především nádorové buňky, ale mají i účinek na zdravé buňky v organismu. Vše týkající se chemoterapie je zahrnuto v samostatné kapitole 7 v mé diplomové práci.

(9, 11, 29, 33)

### **6.4 Biologická léčba**

Biologická terapie pomáhá buňkám imunitního systému rozpoznat a ničit nádorové buňky. V případě nádoru prsu se používá lék trastuzumab. Je to protilátka, která blokuje funkci bílkoviny HER2. Podává se u žen, které mají laboratorně prokázanou zvýšenou přítomnost této bílkoviny.

(6)

### **6.5 Hormonální léčba**

Nádor prsů patří do skupiny nádorů, kde hormony, které jsou v organismu normálně tvořeny, urychlují nádorový růst. Buď můžeme výrazně omezit vliv příslušných hormonů vlivem speciálních léků, které omezují tvorbu přirozeného hormonu (např. estrogen nebo testosteron – ženský a mužský pohlavní hormon), nebo využíváme léky, kterým rušíme účinek hormonu na nádorovou buňku (př. tamoxifen). Můžeme použít i léky, které nám

ovlivní nadřazeného hormonu, které jsou vytvářeny v mozku. Pokud nám léky nepostačí, může se přejít na chirurgické odstranění orgánů, které příslušné hormony vytvářejí – např. vaječníky, varlata.

Hormonální léčba trvá dlouho, zpravidla měsíce a léta.

### ***6.6 Imunoterapie***

Použití látek, které nám zvyšují imunitní aktivitu, se užívají při tomto typu léčby. Používají se tzv. cytosiny (interferony, interleukiny, tumor nekrotizující faktory a jiné). Nejnověji se používají tzv. monoklonální protilátky, které se vážou na určité struktury nádorových buněk a připraví je ke zničení imunitním systémem nemocného. Může se objevit nežádoucí účinky, které připomínají silnou chřipku.

Je celá řada látek tzv. imunomodulátorů, které svým mechanismem podporují činnost imunitního systému. Patří sem určité enzymy např. Wobenzym, Broncho-Vaxom, Imudor a jiné. Tyto léky musíme chápat jako doplňkovou léčbu. O jejich užívání a vhodnosti je dobré se poradit s lékařem.

### ***6.7 Rehabilitace***

Včasná rehabilitace je důležitá součást pooperační péče. Koná se pod vedením rehabilitační sestry a spočívá v pravidelném cvičení. Po provedení operace je možnost využít celou škálu zdravotnických pomůcek (ve velikosti a tvarů), které obnoví přirozený vzhled prsů.

Pomůcky, které používáme u žen po částečné nebo úplné ztrátě, nazýváme epitézy – vnější náhrady. Krátce po operaci se používá lehká pooperační epitéza, která je určena ke krátkodobému nošení. Po zhojení operační rány využijeme silikonovou epitézu, která je určena pro trvalé nošení.

Pro nošení silikonových epitéz se vyžaduje mít podprsenku správného střihu a velikosti. Je pravidlem, že při pořízení epitézy, současně pořídíme i vhodnou podprsenku. Poslední novinkou na trhu je samodržící silikonová epitéza.

### ***6.8 Lázeňská léčba***

Nemocná s nádorem prsu má právo na komplexní lázeňskou léčbu bezplatně do dvou roků po skončení léčby za předpokladu, že není aktivita nádorového onemocnění. Je vhodné se domluvit se svým lékařem o vhodnosti lázeňské léčby.

## **6.9 Nejvýznamnější komplikace po léčbě**

Na postižené straně hrudníku se objevuje algický syndrom. Jedná se o bolesti, pálení, „zmrzlé“ rameno. Tento stav se řeší v průběhu léčby fyzioterapeuticky.

Po operaci prsu s odstraněním podpažních uzlin dochází k poruše odtoku mízy (lymfy) z horní končetiny na operované straně. To nám může vést k vytvoření otoku – lymfedému ramene, horní končetiny a přilehlé části trupu. Léčba této komplikace spočívá ve speciálních masáží odborníkem tzv. manuální lymfodrenáž, dále bandáží a užití elastického nebo elektrického masážního rukávu. Končetinu musíme chránit před drobným poraněním, škrábnutím, štípnutím hmyzu apod.

Této komplikaci se od počátku léčby snažíme předcházet pomocí intenzivní fyzioterapie. Užitečné mohou být i proteolytické enzymy. Nejjednodušším opatřením, abychom se zmíněnému otoku vyhnuli, může každá nemocná přispět sama tím, že bude dodržovat následující preventivní doporučení.

Patří k nim zejména:

- podpora odtoku mízy podkládáním ramena do vyšší polohy poduškou;
- chránit se před jakýmkoliv poraněním;
- použití ochranných rukavic při denních pracích např. na zahradě;
- při stříhání nehtů používat kleštičky, nestříhat si kůžičku u nehtů, při šití používat náprstek;
- vyhýbat se nošením těžkých věcí na operované straně;
- náramky, hodinky a prsteny nosit na neoperované straně;
- nosit volné oblečení včetně spodního prádla;
- dodržovat zásady správné výživy;
- pravidelné cvičení doporučeny při rehabilitaci;
- pravidelné plavání s teplotou vody 25 – 28 °C
- na operované straně si nenechat na končetině měřit krevní tlak, podávat injekce a odebírat krev.

(2, 3, 10)

## **7 CHEMOTERAPIE**

Jedná se o léčbu, kde podáváme cytotoxické léky, které ničí rychle se dělící buňky. Cílem chemoterapie je zničení rakovinných buněk, zmenšení primárního nádoru a zničení

metastazujících buněk, při současném zachování zdravých tkání. Rozdíl mezi rakovinnou buňkou a ostatními buňkami je v rychlosti jejich reprodukce a dělení.

Chemoterapeutika napadají buňku v různých fázích buněčného cyklu, když se připravuje k dělení nebo se právě dělí. Délka buněčného cyklu se liší podle typu tkáně. Buněčný cyklus může trvat pouze několik hodin, ale také mnoho let. Zdravé buňky, které se musí často dělit, jako např. krevní buňky, mohou být cytostatiky také zničeny, ale mají lepší schopnost regenerace než rakovinné buňky.

Často se používá kombinovaná terapie, která spočívá v podání dvou nebo více léků současně. Je možné jí podávat v kombinaci s chirurgickým výkonem nebo radioterapií.

**Adjuvantní léčbou** (po chirurgickém zákroku) dosáhneme prodloužení bezpříznakového období u žen premenopauzálního věku, které mají postiženy axilární uzliny. Nejvhodnější je trojkombinace CMF (cyklofosamid-metotrexát-5-fluorouracil), která je účinná a má malou toxicitu. Další vhodnou kombinací je AC (adriamycin-5-fluorouracil). Pokud jsou prokázány v tumoru pozitivní estrogenové receptory, podává se antiestrogen (tamoxifen) po dobu alespoň dvou let. Onkologická léčba používaná ještě před chirurgickou léčbou se nazývá **neoadjuvantní léčba**.

## 7.1 Buněčný cyklus

Buněčný cyklus chápeme jako soubor metabolických pochodů buňky, která je předpokladem pro rozdělení mateřské buňky na dvě dceřiné. Pomocí molekulární a buněčné biologie byla analyzována přípravný děj, který nastává v buňce před vstupem mitózy v tzv. interfázi. Mitóza je chápána jako vlastní děj dělení. Ve zmíněné interfázi můžeme rozlišit tři etapy, které s mitózou tvoří buněčný cyklus.

Buněčný cyklus se skládá z fáze  $G_1$ , fáze S, fáze  $G_2$  a mitóza. Jednotlivé fáze jsou následně lehce popsány pro lepší pochopení.

Fáze  $G_1$  je charakterizovaná tím, že při této fázi probíhá v buňce syntéza RNA a proteinů, dále některé pochody, které nám umožní v další fázi syntézu DNA. Trvání této fáze je velice různá, může trvat několik hodin až několik desítek hodin. Trvání se odlišuje dle jednotlivých tkání a také příčinou variability buněčných cyklů. Začne-li buňka syntetizovat DNA, tak se dostává do fáze S (syntetické fáze), kde probíhá nejen syntéza DNA, ale současně je i syntéza bazických bílkovin jádra tzv. histonu. Podmínkou této fáze je i syntéza RNA a bílkovin.

Syntéza této nukleové kyseliny DNA trvá přibližně 6 až 8 hodin. Její obsah se zdvojnásobí a buňka se dostává do *fáze G2 (přípravná fáze)*, kdy pokračuje ještě krátkou dobu syntéz RNA a proteinů. Trvá asi přibližně 2 hodiny, poté následuje *mitóza*.

Mitóza je ze všech předchozích fází nejkratším obdobím celého buněčného cyklu. Probíhá ve 4 následujících fází – profáze, metafáze, anafáze a telofáze.

(2, 4, 12, 16, 23, 27)

## **7.2 Rozdělení cytostatik**

Existují tři odlišné skupiny cytostatik: fázově nespecifická cytostatika, fázově specifická cytostatika a tkáňové specifické látky, které následně jsou popsány.

*Fázově nespecifická cytostatika* působí tak, že se naváže na DNA a zabrání dělení buňky. Mezi tyto cytostatika patří alkylační látky a protinádorová antibiotika. Z alkylačních látek se užívá při karcinomu prsu Cyklofosamid. Podává se perorálně nebo intravenózně. Jeho močové metabolity mohou způsobit hemoragickou cystitidu, proto by měl pacient přijmout 3-4 litry denně navíc.

Protinádorová antibiotika jsou získávána z hub. Mohou také působit i jako radiomimetika, proto by se neměly podávat společně s radioterapií. Z této skupiny se nejčastěji používá Doxorubicin, který účinkuje tím, že se váže na DNA. Podává se rychlou infúzí v dvoudenních intervalech. Může se vyskytnout toxický účinek na srdce.

*Fázově specifické cytostatika* se podávají ve fázi, když buňky prolifерují (novotvoření, bujení). Skupiny léků, které patří do specifických cytostatik, jsou antifoláty, pyrimidinové antimetabolity, purinová analoga, mitotické jedy a cisplatina.

Mezi antifoláty patří Metotrexát, který se podává perorálně, intravenózně a intramuskulárně nebo intratekálně (uvnitř mozkových plen). Ve vysokých dávkách může mít toxický účinek na ledviny. Tyto vysoké dávky se můžou podávat maximálně 12 – 36 hodin, mohou být smrtelné, proto se podává kyselina listová, která zachrání zdravé buňky, které mají lepší schopnost regenerace než buňky nádorové.

Fluorouracil je pyrimidinový antimetabolit, který je nejčastěji používaný v léčbě karcinomu prsu.

Z mitotických jedů používáme Vinca alkaloidy a Taxany. Vinca alkaloidy je rostlinného původu – Vinca rosea. Podávají se injekčně, některé (vinkristin, vindesin a etoposid) se



mohou podávat perorálně. Relativně jsou netoxické, ale např. vinkristin může způsobit periferní neuropatii. Taxany jsou odvozené ze stromu *Taxus brevifolia*.

Poslední lékovou skupinou je cisplatina, která blokuje replikaci DNA. Před jejím podáním je nutná hydratace. Mezi nejčastější nežádoucí účinek je nevolnost a zvracení.

*Tkáňové specifické látky* jsou třetí zmíněnou skupinou cytostatik.

Mnoho nádorů endokrinního systému potřebuje pro svůj růst hormony. Pro karcinom prsu, ale i endometria jsou nezbytné estrogény a progestiny. K léčbě reprodukčního systému a jejich metastáz se mohou používat jak hormonů, tak antagonisté hormonů.

Mezi hormony, které se užívají v léčbě karcinomu prsu, patří medroxyprogesteron acetát (progesteron) a androgeny, které jsou estery testosteronu a příkladem jsou primoteston a virormon.

Tamoxifen, který je antagonist estrogenu, je účinný při estrogen-dependentních karcinomech prsu. Ne všechny nádory prsu jsou pouze estrogen-dependentních, některé mohou být progesteron-dependentní.

### *7.2.1 Rozdělení cytostatik s nežádoucími účinky*

Cytostatik lze rozdělit na následující skupiny.

1. Alkylační látky znemožňují syntézu bílkovin a dělení buněk – nežádoucí účinky jsou poruchy krvetvorby, nevolnost, zvracení.
2. Antimetabolity znemožňují enzymům zúčastňovat se na výstavbě nových buněk, tím dochází k zabránění buněčného množení – nežádoucí účinky jsou poškození jater a sliznice GIT, poškození ledvin.
3. Protinádorová antibiotika omezují růst buněk a destrukci nukleových kyselin – nežádoucím účinkem je poškození srdečního svalu a plicní tkáně.
4. Inhibitory mitózy buněk znemožňují buněčné dělení – nežádoucím účinkem je toxicita periferních nervů.
5. Platinové deriváty mají nežádoucí účinek nevolnost, zvracení a poškození ledvin.
6. Inhibitory topoizomeráz, které mají myelotoxikózu jako nežádoucí účinek.
7. Ostatní cytostatika, kde není zcela jasný mechanismus účinku – nežádoucí účinek je poškození jater a krvetvorby.

(3, 5, 14, 28, 29)

### **7.3 Kombinovaná chemoterapie**

Léčebné režimy u jednotlivých nádorů, tedy i u karcinomu prsu, se označují počátečními písmeny léků, které obsahují. Různé léky, které jsou podávány v jednom léčebném režimu, mají svůj účinek v různých fázích buněčného cyklu, a tak mohou působit součinně. Díky zmíněným režimům klesá šance vzniku rezistence nádoru k léku.

Chemoterapie se podává v cyklech a pečlivě se sleduje její toxicita. Pokud se sníží dávky do kombinačního režimu, tak získáme vyšší efekt s nižší toxicitou, což je žádoucí.

Indikací chemoterapie, složení kombinace či zařazení do léčebných postupů záleží kromě citlivosti na cytostatika i na řadě dalších faktorů (rozsah onemocnění a klinické stadium, věk nemocné, interní onemocnění, celkový stav nemocné, dřívější léčba).

Podání cytostatik může vyvolat toxickou reakci, pokud se tak stane, reagujeme k částečné redukci chemoterapie, sledování krevního obrazu a dle závažnosti další nutná léčba.

V současné době existuje nejméně 40 cytostatik, které mají prokázanou účinnost v léčbě karcinomu prsu. Z cytokinického hlediska rozdělujeme cytostatika na dvě skupiny. Jedna skupina cytostatik jsou účinná v průběhu celého cyklu a druhá skupina jen v některých fázích buněčného cyklu.

Jmenovitě přehled cytostatik, která se užívají při léčbě karcinomu prsu: cyklofosfamid, doxorubicin, epirubicin, etoposid, mitoxantron, 5-fluorouracil, metotrexat, mitomycin, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, thitepa, vinblastin, vinkristin, CDDP, karboplatina, BCNU a ifosfamid.

Kombinační schémata nejčastěji používaná při léčbě karcinomu prsu:

- CMF (P) = cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil + (prednison)
- CMF = cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil
- CA = cyklofosfamid + doxorubicin
- AC = doxorubicin + cyklofosfamid
- FAC = fluorouracil + doxorubicin + cyklofosfamid
- CAF = cyklofosfamid + doxorubicin + fluorouracil
- A → CMF = doxorubicin + cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil

(2,14, 28)

### **7.4 Nežádoucí účinky chemoterapie**

Nežádoucí účinky jsou závislé na podávaném léku. Účinky se mohou objevit okamžitě (bezprostřední účinky) nebo po určité době aplikace chemoterapie, takové účinky považujeme

za pozdní. Podávané léky působí na dělící se buňky, proto se můžou vedlejší účinky chemoterapie podobat vedlejším účinkům radioterapie.

Za okamžité účinky (*bezprostřední*) považujeme nevolnost, zvracení, vředy v dutině ústní, anorexii, lokální nekrózy, záněty žil v důsledku paravenózní (mimožilní) aplikace a alergická reakce (až anafylaktický šok). Tyto projevy se mohou objevit hodiny až dny po aplikaci cytostatik.

*Časné* účinky se objeví během několika dnů až týdnů. Mezi takové nežádoucí účinky řadíme alopecii, průjem, retenci tekutin, pankreatitidu, stomatitidu a útlum kostní dřeně, který se projevuje trombocytopenií (krvácivé projevy), agranulocytózou, anemií a leukopenií (projevuje se záněty, např. angína, bronchitida atd.). Snížený počet bílých krvinek představuje sníženou imunitu, která sama o sobě může způsobit potíže při zdolávání nádoru. Z tohoto důvodu se sleduje pravidelně krevní obraz a v případě snížených hodnot bílých krvinek příliš nízko se léčba může pozdržet.

Mezi *vzdálené* projevy, které se projevují za týdny až měsíce, patří anémie, azoospermie, hepatorenální toxicita, zácpa a kardiotoxicita. Projevy, které se objeví za několik měsíců až roky, se označují za *pozdní*. Řadíme sem sterilitu, hypogonadismus (porucha funkce pohlavních žláz – vajíček a varlat), osteoporózu a encefalopatii.

Cytostatika inhibují buněčnou proliferaci v nádorové tkáni, avšak nejen v této tkáni, ale i v normálních proliferujících buňkách – jedná se např. o kostní dřeň, epitel trávicího ústrojí, buňky vlasových folikulů a zárodečné pohlavní buňky. Z tohoto důvodu se proto nejčastěji objevují nežádoucí účinky typu poruchy krvetvorby, nevolnost a zvracení, průjem, alopecie, projevy kardiotoxicity, neurotoxicky a zhoršení renálních funkcí.

Níže popisují v podkapitolách jednotlivé nežádoucí účinky a jejich možná řešení.

### 7.4.1 Únava

V průběhu protinádorové léčby je únava a pocit slabosti častě objevujícím příznakem. Tato komplikace po ukončení léčby ustupuje. Jedná se o únavu, která je po déletrvajícím, namáhavější práci, která upozorňuje na nutnost odpočinku. Úpravu této únavy nelze nijak farmakologicky ovlivnit, vyžaduje určitý čas. Možnost ústupu, ale může urychlit, pokud budeme dodržovat několik následujících rad.

Jednak spočívá mít dostatečně dlouhý noční spánek, ničím nerušený. Během dne mít několik krátkých odpočinků, pravidelná procházka na čerstvém vzduchu. Snažit se být pozitivně naladěný, protože optimistům a veselým lidem se i rány hojí rychleji. Při objevení

chmurné nálady trvající delší čas, je nutné vyhledat lékaře. Vzhledem ke stravě je nutné věnovat pozornost vydatné stravě, dostatečný přísun tekutin a vitamínů.

#### 7.4.2 Anorexie, kachexie

Nemusí jít pouze o nežádoucí účinek onkologické léčby, ale příčina poruchy výživy a hubnutí může být šíření nádoru do gastrointestinálního systému či metabolické změny způsobené přítomností zhoubného nádoru. Léčba je chápána v podpoře chuti k jídlu a přírůstku hmotnosti.

Zahrnuje tedy dietní opatření, která předchází vždy medikamentózní léčbu. Jedná se o jídlo v malých porcích a často, jíst v polosedu. Upravit konzistenci stravy, preferovat spíše chlazené nápoje i jídlo, při jídle nepít a doporučují se mléčné výrobky, koktejly či přesnídávky. V době podávání chemoterapie nenutit oblíbená jídla. Pro onkologické pacientky s nechutí k jídlu a hubnutí se doporučuje popíjení nutričních doplňků (sipping). Jedná se o nutriční doplňky různě ochucené, které je možno zakoupit v lékárnách. Popíjejí se v malých dávkách během dne. Jedná se např. Nutridrink, Fresubin.

Pokud přistupujeme k farmakologické léčbě, jedná se nejčastěji o gestageny, které zvyšují chuť k jídlu. Medroxyprogesteron acetát (Provera) je příklad léků, který patří do gestagenu.

#### 7.4.3 Nauzea, zvracení

Hlavním mechanismem, který vyvolává zmíněné obtíže, je uvolnění serotoninu z chromofobních buněk GIT, které dráždí chemorecepční oblast ve spodině 4. komory. Účinnější je profylaxe než léčba rozvinutých příznaků. Nauzea a zvracení závisí na emetogenních potenciálech cytostatik, dávce, způsobu podání a individuální reakci. Emetogenní potenciál cytostatické léčby má např. cyklofosamid, který se v léčbě karcinomu prsu používá.

Zvracení můžeme rozdělit na 3 typy. Jedná se o *akutní*, které se objeví do 24 hodin, pak ustupuje. Naopak *opožděné*, které se objeví nad 24 hodin, přetrvává řadu dní. Zvracení před podáním chemoterapie, které nazýváme *anticipační*.

Profylaxe nauzey a zvracení před podáním chemoterapie se většinou řeší jednorázovým podáním setronů. Jedná se o vysoce účinné antiemetiky, kdy se u nich může vzácně objevit nežádoucí účinky typu bolesti hlavy a zácpa. Léky, které patří do této skupiny, jsou např. ondansetron (Zofran) a granisetron (Kytril). U anticipačního zvracení mohou být účinné fenotiaziny (Prothazin).

Léčba opožděného zvracení spočívá v podávání kortikoidů např. dexamethasin (Fortecortin), antagonistů dopaminových receptorů např. metoklopramid (Cerucal, Degan), fenothiazinová neuroleptika (Prothazin tableta, Torecan podáván ve formě čípku) a setrony (Zofran, Zydis)

#### 7.4.4 Gastrointestinální obtíže

Takové obtíže jsou způsobeny afinitou (vzájemný vztah) některých cytostatik (5-fluorouracil, metotrexát, antracykliny, taxany, vinka alkaloidy) ke sliznici s toxickým a často i následně infekčním postižením.

- **Stomatitida** je postižení dutiny ústní. Jedná se o afty, ulcerace, eroze, ragády koutků, cheilitis (zánět rtu) doprovázené hypersalivací (zvýšené vylučování slin) nebo naopak xerostomií (suchost v ústech). Léčba spočívá v striktním dodržování hygieny včetně výplachů dutiny ústní – např. teplým fyziologickým roztokem, čajem ze šalvěje či heřmánkem. Vytíráním dutiny ústní pomocí borglycerinem, eventuálně leukovorinem, v případě nekróz po metotrexátu se aplikuje Stopangin nebo Tantum verde. Z hlediska dietního stravování je nutná tekutá a kašovitá strava. Při xerostomii se doporučuje žvýkačka s pilokarpinem. Může se podávat antimykotika profylakticky např. genciánová violet, Mycamax tablety apod.
- **Ezofagitida, gastritida** se řeší symptomatickým postupem dle klinických příznaků. Léčba samozřejmě spočívá v dietní stravě, v podání prokinetik – metoklopramid (Cerucal), inhibitorů protonové pumpy – meprazol (Helicid) eventuálně inhibitorů H<sub>2</sub>-receptorů – ranitidin, famotidin (Ranisan, Famosan). Můžeme podávat širokospektrá antibiotika u předpokládaných slizničních defektů, které mohou být vstupní bránou infekce.
- **Proktokolitida** se léčí Hylakem forte kapkami, který upravuje střevní flóru. Další farmakologickou skupinou je prokinetika (Cerucal) a chemoterapeutika nespecifických zánětů (Salofalk)
- **Průjmy** můžou vzniknout v důsledku mukozitídy (zánětlivé/toxické poškození) nebo porušené střevní flóry. Řešení spočívá v šetrící dietě a hydrataci. Medikametózně se podává např. Immodium tablety, čípek Ulcogant.
- **Zácpa až paralytický ileus** vzniká při léčbě vinkristinem, vzácně po taxolu v důsledků poruchy autonomní inervace. Léčba spočívá ve vysazení léku, podáním salinická projímadla, neostigmin (Syntostigmin), pikosulfát (Guttalax).

- **Hepatopatie** se projeví elevací (zvyšování hodnot) enzymů, tukovou degenerací a intrahepatální cholestázou (porucha toku žluči do střeva). Léčba spočívá v jaterní dietě, podáním hepatoprotektiva a někdy je nutná redukce dávek cytostatik.

#### 7.4.5 Vypadávání vlasů

U onkologicky nemocných k této komplikaci dochází často, ale není pravidlem, že se objeví u každého. Obvykle vlasy opět dorůstají po léčbě. Nemusí se to týkat pouze postižení vlasů, ale i vypadávání obočí, řas a chloupků na těle. Z hlediska tohoto rizika je lepší přejít na jednodušší, kratší účes. Možnost pořídit si paruku, na kterou zdravotní pojišťovna přispívá, je lepší pro vnímání pacientky.

Různých možností řešení této komplikace spočívá v pořízení kosmetických prostředků (tužka na obočí, umělé řasy) atd. Po skončení terapie dorůstající vlasy vyžadují jistou péči. Do zásad pro správnou péči patří:

- použití jemného šamponů s kvalitním kondicionérem;
- zkrácení doby mytí vlasů;
- osušení vlasů spočívá v lehkém přitlačení ručníku a nechat uschnout na vzduchu;
- nepoužívat fény, natáčky či jiné vlasové pomůcky;
- barvení ani trvalá ondulace se nedoporučují;
- vlasy chráníme před velkým teplem nebo mrazem, přímým sluncem, použití vhodné a lehké přikrývky hlavy.

#### 7.4.6 Poškození kůže a kožních adnex

Nejčastější příznaky poškození kůže a kožních adnex je změna pigmentace (hyperpigmentace jazyka a sliznice dutiny ústní po doxorubicinu, hyperpigmentace (zvýšená pigmentace kůže) v průběhu žíly po 5-fluorouracilu, rush v obličeji a trupu, celulitida nebo nekróza kůže po úniku cytostatik mimo žílu, erytém až exfoliativní dermatitida a může dojít až k alergické reakci.

V důsledku antiproliferačního účinku na vlasový folikul vzniká alopecie. Tento účinek vzniká již 7-10 dní po zahájení léčby. Poškození nehtů – onycholýza, pigmentace nehtů je po aplikaci doxorubicinu nebo 5-fluorouracilu.

Hyperpigmentaci nelze ovlivnit, onycholýza často odezní samo po skončení léčby, eventuálně postupovat podle dermatologa. Alopecie (vypadávání vlasů) je reverzibilní, doporučuje se psychická podpora a před zahájením léčby se doporučuje zakoupení vlasové

paruky. Pokud se objeví alergická reakce, podáme antihistaminika. U paravazálního (mimo cévu) úniku cytostatik se vyžaduje okamžité přerušení cytostatik, podání antidota (protilátka). Při jeho nedostupnosti se podá fyziologický roztok, eventuálně hydrokortizon. Při objevení nekrózy se vyžaduje ošetření ve spolupráci s chirurgem.

#### 7.4.7 *Kardiotoxicita*

Projevem postižení srdce jsou poruchy rytmu, srdeční selhání, ischemie na podkladě spasmu koronárních cév. Závažnější jsou poruchy po antracyklinech, které se akutně v několika hodinách projeví arytmií, supraventrikulární tachykardií a nespecifické změny na EKG záznamu. Subakutní toxicita se projevuje pod obrazem perikarditid – myokarditis syndromu, který je obvykle reverzibilní. Cytostatická kardiomyopatie s vývojem měštnavé srdeční slabosti a známkami srdeční nedostatečnosti je projev chronické toxicity.

Riziko kardiotoxicity stoupá po překročení kumulativní dávky (doxorubicin 550 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 850- 1000 mg/m<sup>2</sup>). Prevence kardiotoxicity spočívá v echokardiografickém vyšetření k odhalení rizikových pacientů, dodržování kumulativních dávek cytostatik, eventuálně aplikací kardioprotektiv – dexrazoxanu (Cardioxane). Pokud se kardiotoxicita objeví, její léčba je shodná s léčbou srdečního selhání a poruch rytmu.

#### 7.4.8 *Nefrotoxicita a urotoxicita*

Nepřímé poškození ledvin je v důsledku hyperurikémie (zvýšená hladina kyseliny močové v krvi), naopak přímé poškození je v důsledku mechanického a toxického působení cytostatik (tubulární nekróza po aplikaci cisplatiny), po léčbě mitomycinu C se může objevit hemolyticko-uremický syndrom. Po aplikaci cyklofosfamidu se může objevit hemoragická cystitida.

Před zahájením léčby je nutná dehydratace (zavodnění), po podání cisplatiny se provádí forsírovaná diuréza, dostatečná posthydratace a podání antiemetik. Možno i podávat uroprotektiva – mesna (Uromitexan).

#### 7.4.9 *Bolest, algický syndrom*

Bolest, kterou nacházíme u onkologicky nemocných, je nejčastěji chronická. Podle patogeneze můžeme rozlišit na bolest somatickou, viscerální a neurogení. *Somatickou* bolest můžeme přesně lokalizovat a léčíme ji analgetiky nebo nesteroidními revmatiky. Opak somatické bolesti je *viscerální*. Nelze ji přesně lokalizovat, můžeme být doprovázená

vegetativními příznaky a takovou bolest tlumíme opiáty. *Neurogenní* bolest je nejhůře ovlivnitelná.

K posouzení bolesti slouží deník bolesti, který je veden pacientem. Nejčastější informace, které získáváme o bolesti, se týkají lokalizace, propagace, trvání, vyvolávající příčiny a úlevové momenty. Další možnosti pro získání informací o bolesti je např. vizuální analogová škála, která obsahuje stupnici 0 – 10, kde se posuzuje vnímaná intenzita bolesti.

Dle doporučení WHO (Světové zdravotnické organizace) byly vytvořeny zásady analgetické léčby. Týká se podávání léků podle časového intervalu (dříve než odezní účinek předchozí dávky), postupně zvyšovat dávky. Při objevení bolesti se nejprve podávání léků začíná ústy (per os), transdermálně (přes kůži) a v určitých situacích a případech až rektálně. Již zmíněná organizace vytvořila stupně léčby podle podávaných léků. *Stupeň I* obsahuje neopiodní analgetika. Těmito léky se začíná. Při trvající bolesti se podávají slabá nebo středně silná anodyna (opioidy), eventuelně v kombinaci s antipyretiky nebo adjuvantními léky. Poslední zmíněná skupina patří do *II stupně*. U nejsilnější bolesti volíme narkotická anodyna (silné opioidy), které podle WHO zahrnujeme do *III stupně*.

- stupeň I. – ANALGETIKA +/- ADJUVANCIA
  - analgetika – antipyretika - acidum acetylsalicylicum (Anopyrin), paracetamol (Paralen), metamizol (Novalin)
  - NSAR – indometacin, diklofenak (Veral, Diclofenac Duo), ibuprofen (Brufen)
  - spasmolytika – butylscopolamin (Buscopan)
  
- stupeň II. SLABÉ / STŘEDNÍ OPIÁTY +/- ANALGETIKA +/- ADJUVANCIA
  - slabé střední – kodein (Codein), dihydrocodein (DHC)
  - střední opiáty – tramadol (Tramal), pentazocin (Fortral)
  
- stupeň III. SILNÁ OPIOIDNÍ ANALGETIKA +/- ANALGETIKA +/- ADJUVANCIA
  - morfin (Sevredol), piritramid (Dipidolor), fentanyl (Durogesic), pithidin (Dolsin)

Podávání opioidů může být doprovázeno nežádoucími účinky (zácpa, nauzea, zvracení). U chronické bolesti může dojít vzácně k útlumu dechového centra. Po 3-4 týdnech podávání vzniká fyzická závislost. Psychická závislost u nemocných s chronickou bolestí nevzniká.



#### *7.4.10 Hematologická toxicita*

Touto toxicitou se zabývám v samostatné kapitole 8. v mé předložené diplomové práci. Zároveň jsem se na ní zaměřila ve své výzkumné části této práce.

#### *7.4.11 Snížení obranyschopnosti*

Jak už jsem zmínila, chemoterapie působí i na zdravé buňky. Týká se to zejména velmi citlivých buněk, které rychle regenerují. Mezi takové patří buňky sliznice střevní, dutiny ústní a krvotvorné buňky. Tím právě dochází k oslabení imunity, která nás chrání před virovým nebo plísňovým infekčním onemocněním. V praxi to znamená, že lidi v druhé polovině a těsně před ukončením chemoterapie, jsou vnímavější k infekcím.

Doporučená opatření se týkají životního stylu. Jedná se především o dostatek odpočinku, krátké vycházky na čerstvém vzduchu, vydatná pestrá strava, zvýšená hygiena v koupelně, na toaletě, časté mytí rukou, sprcha nahradí vanovou koupel. Při drobném poranění se doporučuje pečlivá dezinfekce. Vyhybání kontaktu s lidmi, které mají příznaky infekčního onemocnění (rýma, kašel, chrapot), ale i lidi s virovým onemocněním (chřipka, angína, plané neštovice) atd. Snažíme se upozornit i na vyvarování se stresových situací. Mohou se používat pro zvýšení nespecifické imunity léky. Mezi nejznámější patří ženšen, Ginkgo biloba, atd.

Při objevení zmíněných příznaků (př. zvýšený teplota nad 37,5°C, kašel, nadměrné pocení, změny na kůži, potíže s močením nebo gynekologický výtok) vyhledat lékaře.

#### *7.4.12 Porucha nervů, neurotoxicita*

Některá cytostatika nám můžou způsobit tuto komplikaci, která je často přechodná na končetinách. Často se projeví pocitem mravenčení na konečkách prstů u ruky nebo na prstech na noze. Někdy můžeme zjistit necitlivou určitou oblast kůže na dotyk v oblasti dolních končetin, jindy se může objevit palčivá bolest nebo svalová slabost dolních končetin.

Danou situaci musí zhodnotit vždy lékař. Někdy může dojít až k výměně cytostatik nebo přidáním určitých léků.

Neurotoxicita se projevuje poruchou vědomí, meningeálním drážděním na podkladě akutní arachnoitídy, encefalopatie, cerebelární syndromy, neuropatie projevující se paresteziemi, slabostí dolních končetin, poruchou chůze, útlumem šlachových reflexů až areflexií (po taxanech, vinka alkaloidech), ototoxicita.

Většinou popsané neurotoxické příznaky odezní po skončení léčby, úprava může trvat týdny až měsíce. Účinná léčba není známa, lze podat Thiamin tabletu, vasodilatancia a doplnění léčby rehabilitačními procedurami.

#### *7.4.13 Problém v sexuální oblasti*

Léčby cytostatiky přináší sebou obtíže, starosti i nejistotu v oblasti sexu a vše s ním spojené. Hlavně ženy mívají strach týkající se přitažlivosti pro pacienta. Je důležité při setkání s partnerem nemocné upozornit na drobné pozornosti, týkající se pohlazením. Dotykem, žena pochopí, že stále vzájemný vztah trvá a že na svou nemoc není sama.

U žen v důsledku léčby může dojít k suchosti sliznice, proto se doporučuje používat lubrikační gel. Pro těhotenství se doporučuje počkat nejméně 3 roky.

(4, 5, 8, 16, 30, 37)

### **7.5 Aplikace cytostatik**

Perorální podání (podání ústy) je nejpřijatelnější forma, avšak není vhodná při onemocnění GIT a při vedlejších příznaků nádorového onemocnění (zvracení, nevolnost). Druhou možnou metodou je intravenózní podání (podání do žíly) formou jednorázové injekce nebo infúze. Méně častý způsob aplikace je intramuskulární (do svalu) a subkutánní (pod kůží). Dalším způsobem je aplikace intracavitární jako je do přirozených dutin – močový měchýř, děloha a podobně. Cytostatikum se může podávat intraarteriálně (do artérie, která zásobuje nádor).

Při parenterálním podávání léků je nutná důsledná péče z důvodu možnosti vzniku lokální nekrózy a pak následně k trvalému poškození tkáně. K takové komplikaci dochází při náhodném úniku toxického léku do tkáně (extravazace). Abychom se mohli vyhnout uvedenému riziku, podáváme léky centrálním žilním katétrem.

Příprava cytostatik je nutná provádět v bezpečnostním boxu s laminárním prouděním vyškolenými pracovníky. Jedná se o osoby starších 18 let, nejlépe ženy nebo muži s potomky. V žádném případě nesmí pracovat těhotné ženy. Nedoporučuje se, eventuálně zakazuje se, líčení personálu. Pracovníci v prostoru manipulace s léky nesmí jíst, pít a kouřit. Tento personál podstupuje 1x ročně povinným lékařským vyšetřením a 1x ročně probíhá školení o bezpečnosti práce s cytostatiky.

Zdravotnický personál, který léky podává, musí dodržovat bezpečnostní opatření, aby se vyhnuli kontaktu s lékem. Při přípravě a podávání těchto léků je třeba mít na sobě ochranné pomůcky. Jedná se o sterilní oděv (plášť s tkanicemi na zádech, čepice a chirurgická rouška).

Pracovníci musí používat dvoje rukavice, po 30 minutách práce je nutná výměna horního páru. Použité rukavice, včetně ostatního odpadního materiálu, patří do speciálního kontejneru s cytostatickým odpadem. Přímý kontakt s kůží může vést k dermatitidě (zánětlivé onemocnění kůže), zánětu, puchýřům a jiným alergickým reakcím.

Podávání, uchování a likvidace léků se řídí směrnicemi zdravotnického zařízení. Při potřísnění sebe eventuelně při rozlití léků se musíme řídit platnými předpisy a okamžitě vyhledat první pomoc.

(9, 14, 18, 29, 33)

### ***7.6 Léčebný efekt chemoterapie***

Efekt chemoterapie je závislý:

- na senzitivitě nebo rezistenci nádorové tkáně (jedná se buď o vrozenou, která je spjatá s příslušným druhem tkáně, nebo získaná, která je způsobená indukci genu pro mnoholékovou rezistenci, kdy zabraňuje průchodu cytostatik dovnitř buňky);
- na terapeutickém indexu cytostatik (jedná se o poměr mezi účinností a toxicitou, tento index může být ovlivněn antidoty, způsobem podání a dostatečnou hladinou);
- na cévním zásobení nádorového ložiska;
- na celkovém množství nádorových buněk.

(3, 4, 16)

## **8 HEMATOLOGICKÁ TOXICITA**

Hematologické komplikace se týkají poškození v krevní řadě. Krev se skládá z červených krvinek, bílých krvinek, destiček a plazmy. Plazma je tekutá složka a obsahuje koagulační faktory, krevní bílkoviny, živiny a odpadní látky.

Účinná chemoterapie poškozuje krvetvorbu nejen jako celek, ale převážně jen v některé již zmíněné části z krvetvorné řady. Nejprve bývá poškozená myeloidní řada, poté následuje poškození destiček a pak nastupuje anémie.

### ***8.1 Hodnocení toxicity dle WHO***

Podle závažnosti rozlišujeme stupně 0 – 4. Stupeň 0 se neprojevuje žádnou toxicitou, stupeň 1. mírnou, stupeň 2. je prostřední (nezávažná), výrazná toxicita je u 3. stupně, těžká až

ireverzibilní je u posledního stupně, tedy u 4. Jednotlivé složky krve v jednotlivých stupních jsou popsány ve výzkumné části.

## **8.2 Leukopenie**

Tento stav je charakterizován snížením počtu leukocytů v periferní krvi pod  $4.0 \times 10^9/l$ . Leukopenie může být způsobena snížením neutrofilů nebo lymfocytů. Snížení granulovaných elementů (neutrofilů, eozinofilů a bazofilů) se nazývá granulocytopenie. V praxi se nejčastěji nachází snížení počtu neutrofilů. Za dolní hranici počtu neutrofilů považujeme hodnoty  $1,5 \times 10^9/l$ . Za dolní hranici počtu lymfocytů hodnoty pod  $1,0 \times 10^9/l$ . Pokud neutropenie trvá 7 – 10 dní je střední riziko infekce, pokud však nad 10 dní riziko je vysoké.

Léčba granulocytopenie spočívá v podání farmak. Jedná se o Prednison (60 – 100 mg denně), vhodně podat s antiulcerózou např. antagonisty  $H_2$ -receptory (Ranital). Dále se podává lithium carbonicum a hematopoetické růstové faktory. Do zmíněné poslední skupiny patří např. Neupogen, Neulasta, Leukomax, Leukin atd. Podáním se snižuje výskyt febrilních neutropenií. Využití hematopoetických růstových faktorů má přesně stanovené indikace.

Hospitalizaci doporučujeme při těchto situacích:

- febrilní neutropenie,
- dlouhotrvající pokles leukocytů v periferní krvi pod  $4.0 \times 10^9/l$ ,
- pokles leukocytů pod  $1.0 \times 10^9/l$ ,
- při zhoršení celkového stavu.

### **8.2.1 Febrilní neutropenie**

Tento stav můžeme popsat jako snížení počtu neutrofilů v periferní krvi pod  $0,5 \times 10^9/l$  a naměření jednorázově teploty nad  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$  nebo dvakrát či častěji v rozmezí 4 – 12 hodin teploty nad  $38 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Prevence febrilní neutropenie spočívá v profylaktickém podávání antibiotik s antimykotiky před chemoterapií.

Léčba této neutropenie je v empirickém podání antibiotik. U pacientů se standardním rizikem při ambulantní léčbě je podání ciprofloxacinu (Ciprin, Ciprinol) denně p.o. (ústí) a ko-ampicilinu (Amoksiklav) denně p.o. Jedná-li se o nízké riziko, podává se za hospitalizace ceftazidimem (Fortum) denně nitrožilně. Pacientům s vysokým rizikem je podán za hospitalizace v kombinaci s aminoglykosidy.

Při přetrvávání teplot se léčba upravuje dle výsledků citlivosti nebo přidáním antimykotik (itrakonazol).

### ***8.3 Trombocytopenie***

Stav charakterizovaný sníženým počtem krevních destiček v periferní krvi pod  $100 \times 10^9/l$ . Trombocyty (krevní destičky) mají funkci, která souvisí s hemostázou (zástava krvácení). Trombocytopenie vzniká nepoměrem mezi novotvorbou a zánikem trombocytů. Příčinou této nerovnováhy bývá selhání tvorby destiček v kostní dřeni nebo jejich zrychlený zánik. U některých trombocytopenií se uplatňují oba mechanismy.

Nejcharakterističtějším rysem je spontánní mnohočetné krvácení do kůže v podobě petechií (drobné červené až fialové tečky) až rozsáhlejších sugilací (plošná krevní podlitina). Podobné krvácení nacházíme i na sliznici. Větší krvácení do sliznic vede k epistaxím (krvácení z nosu), krvácení z dásní, menometrorrhagiím (silné, prodloužené krvácení, mimo menstruační cyklus), méně často k hematurii (krev v moči) nebo enterorrhagiím (nenatrávená krev ve stolici). Nejzávažnějším jsou krvácení do sítnice nebo centrálního nervového systému, může být však krvácením postižen jakýkoliv orgán. Mezi počtem trombocytů a krvácivými projevy není přímá závislost. Někteří nemocní nemají krvácivé projevy ani při poklesu pod  $20 \times 10^9/l$ .

Léčba sekundárních trombocytopenií je zaměřena proti primárnímu chorobnému procesu nebo je zaměřena v odstranění vyvolávajícího agens. V symptomatické léčbě příznivě ovlivňují krvácivé projevy glukokortikoidy a inhibitory fibrinolýzy. Z farmak se používá prednison (Prednison) a hemostyptika etamsylát (Dicynone).

Část získaných dřeňových útlumů reaguje na imunosupresivní léčbu. Ve vhodných případech je indikována alogenní transplantace kostní dřene. Při vystupňovaných krvácivých projevech nebo k zajištění operačních výkonů upravujeme přechodně hemostázu převody krevních destiček. Destičkový koncentrát je indikován při krvácivých projevech, při kombinaci s dalšími rizikovými faktory (patří sem: porucha koagulace, horečka, systémové infekce, renální selhání aj.) při hodnotě  $20 \times 10^9/l$  nebo u stabilizované pacientky s počtem trombocytů pod  $5 - 10 \times 10^9/l$ . Pokud chceme provádět invazivní výkon, je požadovaná hodnota trombocytů kolem  $80 - 100 \times 10^9/l$ .

## 8.4 Anémie

Tento stav charakterizujeme sníženým množstvím hemoglobinu, hematokritu a sníženým počtem a objemem červených krvinek pod dolní fyziologickou hodnotu stanovené pro věk a pohlaví jedince.

Anémie může mít pozvolný nástup účinků. Anémie se často projeví letargií (otupělost, netečnost, strnulost, lhostejnost), mdloby, dušností, tachykardií, bledostí kůže a sliznice, zmateností u starších osob.

Mírná anémie většinou je dobře vnímána. Výraznější, kdy hemoglobin je nižší než 100g/l, se subjektivně projevuje souhrnem příznaků (nižší výkonnost, únava, ztráta koncentrace).

Mezi další příznaky můžou být přítomné bolesti hlavy, dušnost, poruchy krevní cirkulace a psychosociální problémy. Příčinou bývá hypoxie, kdy na jejím základě postupně dochází ke vzniku hypoxických rezistentních nádorových klonů.

Pokud se objeví snížená hladina železa, řeší se to substitucí železa (Sorbifer D, Aktiferin, Ferronat). Léčba megaloblastové anémie je v podání Acidum folicum. Podání vitamínu B6 (Pyridoxin) a hematopoetických růstových faktorů (erythropoetinu alfa) je další možnou léčbou anémie. Ve většině případu se uplatňuje léčba kortikoidy. Z dalších farmakologických léků se uplatňuje podání androgenů (Superanobolon). Podáním transfúze erytrocytární masy nám zvýší hemoglobin o 10 – 15g/l.

### 8.4.1 Anémie při chronických onemocnění

Tento druh anemií začíná jako normochromní (tzn. erytrocyty, které mají normální množství barviva) normocytární anemie (také jinak - krvinky jsou normální velikost). Vyskytují se u různých chronických onemocnění (př. revmatoidní artritida, selhání ledvin a jater, maligní nádorů a zánětlivých onemocnění například Crohnova nemoc). U toho typu dochází k mírnému snížení životnosti červených krvinek (normální životnost je asi 120 dní) a nedostatečné tvorbě erythropoetinu (hormon vytvářený v ledvinách, který stimuluje tvorbu červených krvinek). Zásoby železa bývají normální nebo zvýšené.

Jediná léčba, na kterou odpovídá tato anemie, je léčba původní příčiny. Stav některých pacientů se může zlepšit podáním erythropoetinu.

V následující tabulce jsou uvedeny fyziologické hodnoty následujících 4 složek krve u mužského a ženského pohlaví.

Tab. 1 Fyziologické hodnoty v periferní krvi u dospělého jedince

FYZIOLOGICKÉ HODNOTY V PERIFÉRNÍ KRVI U DOSPĚLÉHO JEDINCE		
	muži	ženy
Hemoglobin (g/l)	140 - 170	110 - 160
Erytrocyty (x 10 <sup>12</sup> l)	4,5 - 6	3,9 – 5,1
Leukocyty (x 10 <sup>9</sup> l)	4,0 - 11	4,0 – 11
Trombocyty (x 10 <sup>9</sup> l)	150 - 400	150 - 400

(2, 8, 12, 15, 19, 27, 29)

## 9 DISPENZARIZACE

V prvním roce při zjištění choroby jsou kontroly po 3 měsících, v druhém až pátém roce jsou kontroly 1x po půl roce. V dalším období se doba návštěvy prodlužuje a to jednou ročně.

Základní klinické vyšetření se provádí ve 3 až 6 měsíčních intervalech po dobu 5 let a pak 1x ročně. Mamografické vyšetření provádíme po 12 měsících. Při zachovávající operaci prsa se provádí asi po 6 měsících od ukončené léčby. V intervalu 6 – 12 měsíců se provádí RTG plic, ultrazvuk jater a scintigrafie kostí dle rizikových faktorů pro sledování vzdálených metastáz. Ve stejnou dobu provádíme vyšetření tumorózních markerů. V případě gynekologické symptomatologie při užívání tamoxifenu se provádí gynekologické vyšetření.

(3, 11)

## 10 SCREENING

Pravidelný screening může snížit riziko úmrtí na karcinom prsu až o 25 %. Mamografie má 90 % přesnost, ale před menopauzou je méně přesná pro hustotu prsní tkáně. U žen s vysokým rizikem by měl screening začít dříve a všechny ženy by si měly provádět pravidelně samovyšetření prsů.

Screening je celostátní zdravotnický program, který zjišťuje preventivním vyšetřením v populaci včasný záchyt zhoubných nádorů. Preventivní vyšetření pro mléčnou žlázu nám umožňuje mamografický screening. U žen bez příznaku nádorového onemocnění prsu se provádí ve věku nad 45 do 69 let a je hrazeno ze zdravotního pojištění. Vyšetření se provádí ve dvouletém intervalu. Pokud ženy nesplňují dané kritéria týkající se věku, intervalu od posledního vyšetření nebo nemají žádanku na screeningové vyšetření, musí provedený úkon vyhradit. Cena se liší v jednotlivých centrech poskytující mamografii.

Jako u každého onemocnění, tak i u mamografie máme indikace, které se rozdělují na relativní a absolutní. Mezi absolutní indikace mamografie je hmatná léze, sekrece z bradavky,

ekzém bradavky nebo dvorce a opakující se lokalizované palčivé bolesti prsu. Do relativních indikací, které mohou vyžadovat vyšetření mamografem, řadíme ženy nad 50 let věku, výskyt karcinomu mléčné žlázy v osobní anamnéze nebo v rodinné anamnéze (u matky, sestry, babičky, tety) zejména v premenopauze (období před menopauzou – zánik menstruace), ženy s menarche před 11. rokem věku, ženy s prvním těhotenstvím po 30. roce věku, nulipary (ženy, které nerodily), ženy s pozdní menopauzou, obézní ženy (s postmenopauzálním typem obezity) a ženy, které užívají substituční hormonální terapii.

Samovyšetření prsu by si měla provádět žena sama od 20 let každý měsíc nejlépe po menses (mezi 7. až 8. dnem po skončení menstruace). S vyšetřením se začíná ve stoji s upaženými a vzpaženými horními končetinami před zrcadlem. Nejprve pohledem si žena všimá tvaru obou žláz, poté pomocí pohmatu vyšetřuje podpažní (axilární) jamky, oblast nad klíční kostí a pod ní. Poté si lehne a vleže kvadrant po kvadrantu oběma rukama prohmatává žlázu. Nakonec zjišťuje případnou sekreci z bradavky při stisku bradavky a dvorce mezi prsty. Jednou za rok by takové vyšetření měl provést gynekolog, kterému diagnostika a léčba onemocnění prsu přísluší.

(1, 18, 20, 25, 29, 35)

## **11 NOVÉ MOŽNOSTI PREVENCE KARCINOMU PRSU**

Model prevence karcinomu mammy (prsu) je založen na modelu Doc. Pecna, který zdůrazňuje individuální riziko každé ženy.

- 1) Oslovení žen se symptomy nemocí prsu, u kterých je možno předpokládat benigní nebo maligní onemocnění prsu.
- 2) Identifikování žen, u kterých bude indikováno genetické vyšetření z důvodu významné rodinné zátěže.
- 3) Identifikování žen nízkého a průměrného rizika, u kterých nebude žádná mamární péče indikována (asymptomatické ženy do 45 let a nad 69 let věku), nebo bude prováděn pouze základní screening (45 – 69 let věku, 1x za 2 roky mamografie eventuálně ultrazvuk).

(16, 23, 24)

## **12 CESTY ŠÍŘENÍ KARCINOMU**

Můžeme rozdělit šíření karcinomu na tři způsoby. První šíření karcinomu je lokálně, druhou cestou je lymfatickým systémem a třetí cestou šíření nám umožňuje krev. Jednotlivé způsoby popíšu následně.



- *Lokální šíření.*

Karcinom se postupně šíří a zasahuje větší množství prsní tkáně. Čím déle trvá karcinom, tím bývají i další zjevné změny na prsu. Postupně bývá zasažena kůže, může dojít dokonce až k ulceraci. Nebo nádor může přirůst ke svalu a hrudní stěně.

- *Lymfatický systém.*

V časném stadiu bývají postiženy axilární uzliny, v pozdním stadiu karcinomu dojde k zasažení uzlin v mediastinu a břišní dutině. Můžou být postiženy lymfatické uzliny přímo v prsu nebo v kůži.

- *Krev.*

Krví se nejčastěji metastazují do dalších orgánů v těle. V případě rakoviny prsu se metastázy objevují v plicích, játrech, kosti a mozku.

(2, 29)

### **13 PROGNÓZA**

Prognóza jako u všech ostatních onemocnění je závislé na klinickém stádiu. Pokud nejsou postiženy axilární uzliny i při objemném nádoru, je 5leté přežití v 82 % pacientek. Pokud jsou 1- 3 postižených axilárních uzlin při nádoru do 5 cm, klesá 5leté přežití na 73 %. V případě postižení více než 3 axilárních uzlin klesá na 45 % pacientek. V případě přítomnosti vzdálených metastáz je medián přežití 24 měsíců. Vyléčení nemoci neznamena, když pacientka přežije interval „5leté přežití“. Může se objevit u některých nemocných vzdálené metastázy po 10 – 20 letech od předchozí léčby.

(3, 10, 11)

### **14 KARCINOM MUŽSKÉHO PRSU**

Incidence do 1 % všech karcinomu prsu. Mezi rizikové faktory, které ovlivní vznik rakoviny, u mužů patří Klinefelterův syndrom (vrozené onemocnění projevující se hypogonadismem) a gynekomastie. Klinický obraz nádoru prsu je stejný, společně i diagnóza a léčebné postupy.

(2, 11)

## VÝZKUMNÁ ČÁST

### 15 CÍLE A VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY

*CÍLE* mé diplomové práce bylo zjistit stupně toxicity ve složkách krve z vyšetření krevního obrazu, incidence a závažnost komplikací.

Jednotlivé stupně toxicity ve zkoumaných složkách krve jsou popsány a v tabulkách vyjádřeny v třetím a čtvrtém výzkumném záměru. Zjištění toxicity vzhledem k užívaným režimům chemoterapie jsou také popsány v kapitole výsledky práce.

*VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY*, které jsem si stanovila na základě pilotního výzkumu, jsou níže uvedeny. Zároveň dané výzkumné záměry byly vytvořeny vzhledem ke stanoveným cílům mé práce. Jejich interpretace a analýza výsledků je také popsána v samostatné kapitole.

- 1) Předpokládám, že více než polovina respondentů budou ženy.
- 2) Domnívám se, že respondenti s hematologickými komplikacemi budou léčení častěji farmakoterapií (Neulasta, Neupogen) než podáním transfúzí.
- 3) Předpokládám, že častěji se u respondentů vyskytne toxicita 1. a 2. stupně než toxicita 3., 4. nebo 5. stupněm toxicity.
- 4) Domnívám se, že častější komplikace u respondentů bude snížení leukocytů oproti zkoumaným ostatním (snížení trombocytů, snížení hemoglobinu).

## 16 METODIKA

K provedení výzkumu (včetně pilotního výzkumu) byla zvolena retrospektivní studie v Pardubické krajské nemocnici a.s. Základní informace jsem získala z chorobopisu z nemocničního informačního systému STAPRO MEDEA. Tyto informace byly rozšířeny pomocí místního používaného onkologického informačního systému nazvaný MEDORO. Ke sběru klinických dat k mé teoreticko – výzkumné práci byl sestaven formulář na základě studia dostupné literatury týkající se mého vybraného tématu. Tento vytvořený formulář je součástí přílohy diplomové práce.

Získané data byla zpracována prostřednictvím počítačového programu Microsoft Office Excel 2007. Výsledky byly upraveny do tabulek a zajímavé výsledky zpracovány do přehledných grafů znázorňující relativní četnost výskytu (vyjádřená v procentuálním zastoupení). Každý prvek znázorněn v tabulce byl charakterizován pomocí hodnoty vyjádřené v podobě absolutní četnosti souboru (n), četnost jednotlivých hodnot znaku ( $n_i$ ) a relativní četnosti ( $f_i$ ) uváděná v procentech. Hodnotu relativní četnosti jsem získala pomocí statistického výpočtu:

$$f_i = \frac{n_i}{n} 100$$

K dalšímu zpracování dat (např. věk) bylo využito statistických funkcí zmíněného programu Microsoft Excel: medián, minimum a maximum.

### ***16.1 Charakteristika respondentů***

Respondenti zařazení do mého výzkumu, byli pacienti sledované s lékařskou diagnózou C50 (karcinom prsu), kteří podstoupili chemoterapii po chirurgické léčbě v již zmíněné nemocnici. Tento zmíněný typ léčby nazýváme také jinak adjuvantní způsob. Celkový zkoumaný vzorek respondentů bylo 61. Tento počet byl získaný z období od 1.5. 2008 – 30.6. 2009.

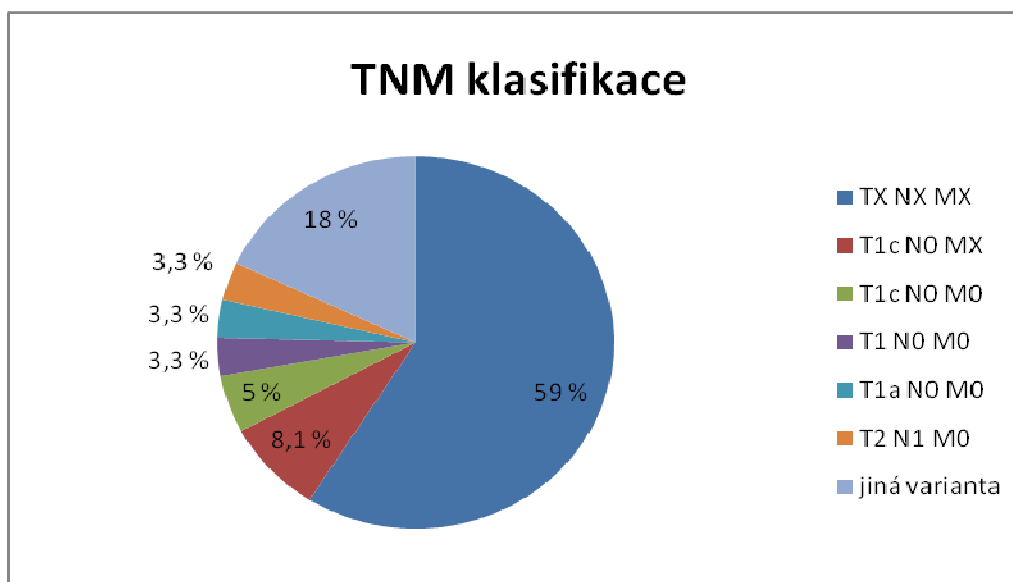
Všech 61 respondentů byly ženy ve věku mezi 41 – 80 let. Průměrným vypočteným věkem byl 58. let.

U jednotlivých respondentů jsem zjišťovala TNM klasifikaci, která odpovídala nálezu při zjištěné diagnóze a pooperační TNM klasifikaci (zkratka pTNM), která odpovídala nálezu po určitém chirurgickém zákroku. Jednotlivé klasifikace budou pro usnadnění zpracovány v tabulkách a následně grafem.

Tab. 2 TNM klasifikace

TNM klasifikace	absolutní četnost	relativní četnost v %
TX NX MX	36	59
T1c N0 MX	5	8,1
T1c N0 M0	3	5
T1 N0 M0	2	3,3
T1a N0 M0	2	3,3
T2 N1 M0	2	3,3
jiná varianta	11	18
celkem	61	100

Klasifikace TNM se běžně používá při určení stádia onemocnění. Existuje spousta variant v této klasifikaci. Ve 36 respondentů (59 %) byla TX NX MX. T1c N0 a MX bylo u 5 respondentů (8,1 %) a podobná TNM klasifikace, pouze M0 se objevila u 3 respondentů (5 %). Po 2 případech (3,3 %) se objevila varianta T1 N0 M0; T1a N0 M0 a T2 N1 M0. V 11 případech (18 %) se objevila jiná varianta TNM klasifikace např. T3 NX MX, T2 N1 MX a podobně.



Graf 1 TNM klasifikace

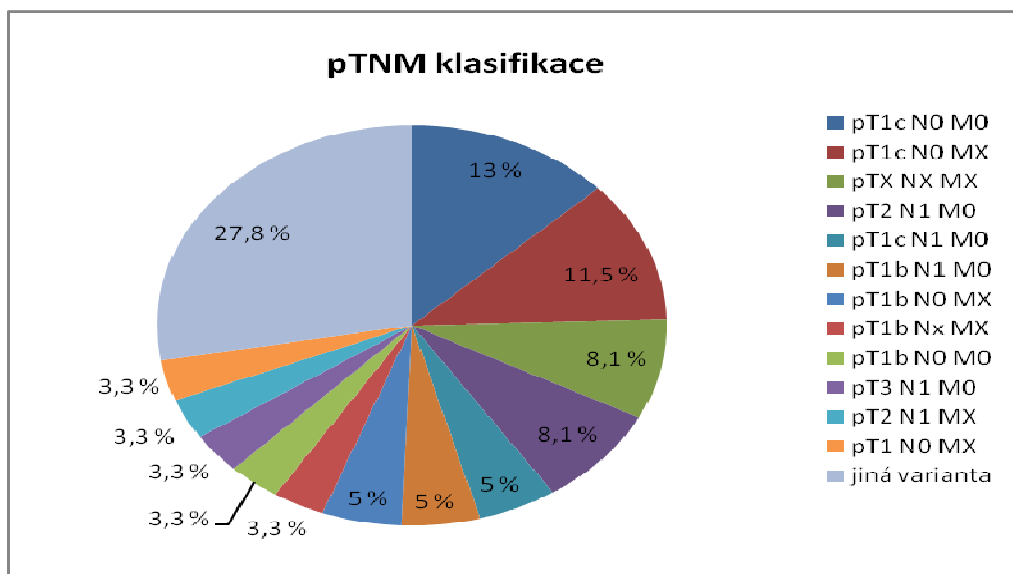
Ke znázornění a usnadnění orientace v TNM klasifikaci, která byla zjištěná u zkoumaných respondentů, jsem použila koláčový graf. Je zde vidět pomocí tmavě modré barvy, která vyjadřuje TX NX MX, že v 59 % případu mělo danou TNM klasifikaci. Ostatní barvy v tomto

grafu vyjadřují další výskyt jiných variant TNM klasifikace. V 18 % případu se objevila jiná varianta, než je zmíněná v tabulce. Příklad varianty, která patří do této skupiny, je např. T3 NX MX a podobně. Škála těchto variant je rozsáhlá a zmínění všech by pak ztrácela přehlednost a smysl.

Tab. 3 Pooperační TNM (pTNM) klasifikace

pTNM klasifikace	absolutní četnost	relativní četnost v %
pT1c N0 M0	8	13
pT1c N0 MX	7	11,5
pTX NX MX	5	8,1
pT2 N1 M0	5	8,1
pT1c N1 M0	3	5
pT1b N1 M0	3	5
pT1b N0 MX	3	5
pT1b NX MX	2	3,3
pT1b N0 M0	2	3,3
pT3 N1 M0	2	3,3
pT2 N1 MX	2	3,3
pT1 N0 MX	2	3,3
jiná varianta	17	27,8
celkem	61	100

Pooperační TNM klasifikace opět jako předchozí má spoustu různých variant. V 8 případech (13 %) byla pooperační TNM : pT1c N0 M0. O 1 případ méně, tedy 7 případu (11,5 %) byla kombinace podobná pouze změna v MX. Po 5 respondentech mají dvě varianty pTNM klasifikace, které jsou pTX NX MX a pT2 N1 M0. Dále byly zaznamenány tři varianty pTNM po 3 respondentech (5 %). Jedna z nich pT1c N1 M0, druhá je pT1b N1 M0 a poslední je pT1b N0 MX. V pěti různých způsobů pTNM bylo po 2 respondentech (3,3 %). Mezi dané varianty patří: pT1b Nx MX, pT1b N0 M0, pT3 N1 M0, pT2 N1 MX a pT1 N0 MX. Jiná varianta, která nebyla zde zmíněna, se objevila u 17 respondentů (27,8 %). Mezi ně patří například pT2 N0 MX, pT3 N3A MX nebo pT3 N0 MX a tak dále.



Graf 2 Pooperační TNM (pTNM) klasifikace

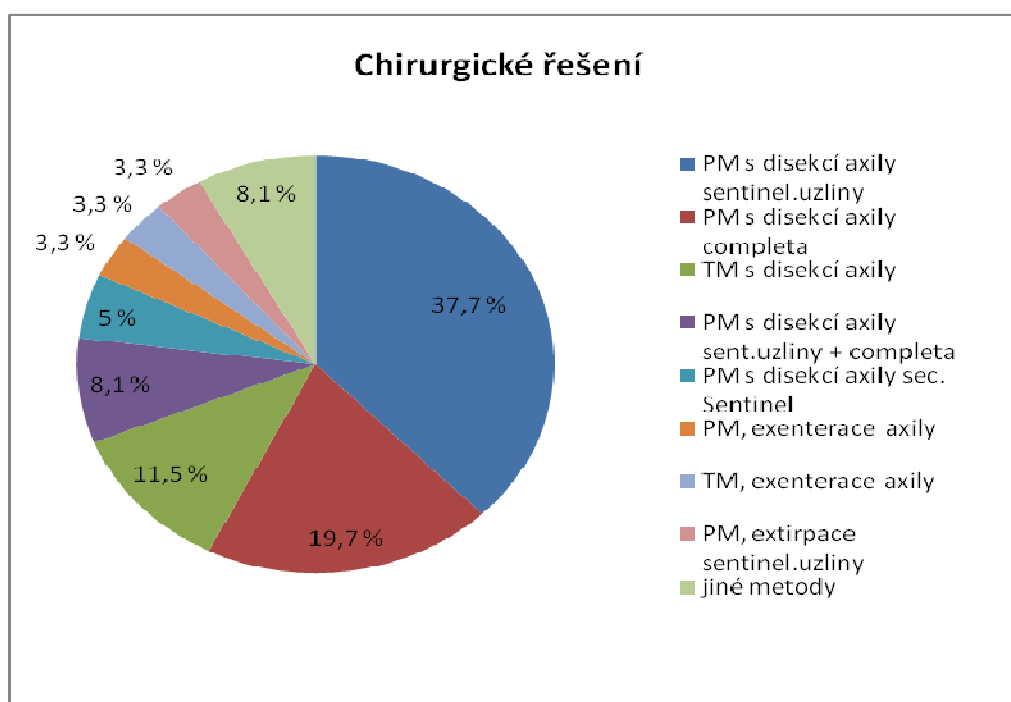
Pooperační TNM klasifikaci, která je také značená zkratkou pTNM, je znázorněná v koláčovém grafu. Největší počet zmíněných kombinací pTNM je v 13 % případu pT1c N0 M0, druhou nejčastější je v 11,5 % případu respondentu s pooperační klasifikací pT1c N0 MX. Další jsou vyjádřeny barevně v grafu s popiskem v procentech a jednotlivých kombinací. Necelých 28 % případů se objevila různá kombinace pTNM klasifikace, některé jsou již zmíněné pod tabulkou.

Všech 61 respondentů podstoupilo chirurgickou léčbu z důvodu adjuvantního způsobu léčby. Dané metody chirurgické léčby jsem vložila do tabulky a zároveň zobrazila v grafu.

Tab. 4 Chirurgická léčba

CHIRURGICKÁ LÉČBA	absolutní četnost	relativní četnost v %
PM s disekcí axily sent.uzliny	23	37,7
PM s disekcí axily completa	12	19,7
TM s disekcí axily	7	11,5
PM s disekcí axily sent.uzliny + completa	5	8,1
PM s disekcí axily sec. Sentinel	3	5
PM, exenterace axily	2	3,3
TM, exenterace axily	2	3,3
PM, exstirpace sent.uzliny	2	3,3
jiné metody	5	8,1
celkem	61	100

Parciální mastektomie (zkratka PM) s disekcí axily sentinelové uzliny byla ve 23 případech (37,7 %), ve 12 případech (19,7 %) byla stejná mastektomie s disekcí axily kompletně. Oba uvedené výkony se společně prováděli u 5 respondentů (8,1 %). Totální mastektomie (TM) s disekcí axily byla provedena u 7 respondentů (11,5 %). U 3 respondentů (5 %) byl výkon parciální mastektomie s disekcí axily sekundární sentinelové uzliny. Po 2 respondentech (3,3 %) se chirurgická léčba týkala parciální mastektomie s exenterací axily a totální mastektomie s exenterací axily. Také stejný počet respondentů podstoupilo parciální mastektomii s exstirpací sentinelové uzliny. V 5 případech (8,1 %) se provedla jiná chirurgická metoda. Mezi zjištěné jiné metody patří: totální mastektomie s disekcí sentinelové uzliny, parciální mastektomie s disekcí axily sentinelové uzliny a exenterace axily, parciální mastektomie s disekcí axily sentinelové uzliny a exstirpace mammae, parciální mastektomie s disekcí axily sentinelové uzliny a cavitectomie. V posledním případě se jednalo o exstirpaci tumoru v lokální anestezii.



Graf 3 Chirurgické řešení

Jednotlivé zkratky již byly vysvětleny v předchozím popisu u tabulky. Pro orientaci v chirurgickém řešení karcinomu prsu u respondentů, které byly zkoumány, jsem využila opět koláčový graf. Největší skupina chirurgické metody, která byla provedena v 37,7 % případu, byla parciální mastektomie s disekcí axily sentinelové uzliny. Druhou nejčastější metodou

v 19,7 % případu byla provedena parciální mastektomie. Ta byla rozšířena o disekci axily kompletně.

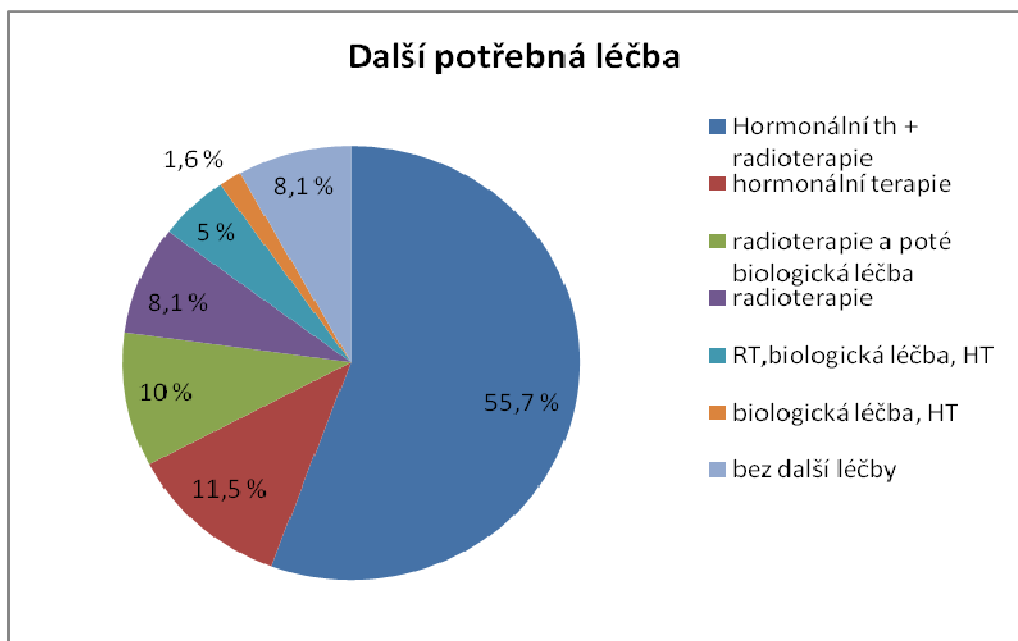
Z důvodu podrobnějšího zkoumání chemoterapie jsem zjišťovala pouze v přehledu další potřebnou léčbu po ukončení chemoterapie.

Tab. 5 Další léčba

DALŠÍ LÉČBA	absolutní četnost	relativní četnost v %
Hormonální terapie + radioterapie	34	55,7
hormonální terapie (HT)	7	11,5
radioterapie a poté biologická léčba	6	10
radioterapie (RT)	5	8,1
RT, biologická léčba, HT	3	5
biologická léčba, HT	1	1,6
bez další léčby	5	8,1
celkem	61	100

U 34 respondentů (55,7 %) byla zajištěna hormonální terapie spojená s radioterapií. V 7 případech (11,5 %) byla aplikována samostatně hormonální terapie a v 5 případech (8,1 %) pouze radioterapie. U 6 respondentů (10 %) se po chemoterapii pokračovalo v léčbě pomocí radioterapie a po jejím ukončení následovala biologická léčba. Kombinace radioterapie, biologické léčby a hormonální terapie byla u 3 respondentů (5 %) a pouze biologická léčba s hormonální terapií byla u 1 respondenta (1,6 %). Z celkového počtu respondentů (61) je 5 respondentů (8,1 %) bez nutnosti zajištění další potřebné léčby.





Graf 4 Další potřebná léčba

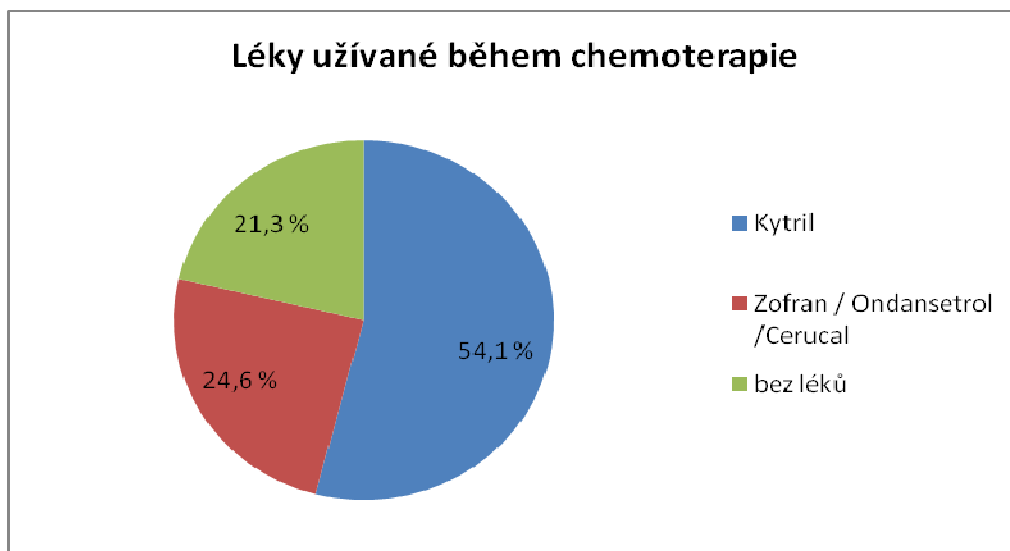
U respondentů jsem zjišťovala pouze v přehledu další nutnou péči, která byla po chemoterapii stanovena onkologem. Pro tento přehled jsem použila koláčový graf, kde jsou jednotlivě znázorněny typy léčby včetně procentuálního vyjádření. V necelých 56 % byla u respondentů po chemoterapii poskytnutá hormonální léčba a radioterapie. Pouze hormonální léčba byla nutná u 11,5 % respondentů. Provedení radioterapie a po jejím ukončení provedení biologické léčby se týkalo v 10 % případu. Ostatní typy následné léčby a jejich procenta jsou popsány pod tabulkou.

Léky, které respondenti užívali v průběhu chemoterapie, jsou uvedeny v tabulce. Ve většině případu šlo o antiemetikum. Je to skupina léků, které se používají proti zvracení, která patří k jedné z komplikací chemoterapie.

Tab. 6 Léky užívané během chemoterapie

Léky užívané během chemoterapie	absolutní četnost	relativní četnost v %
Kytril	33	54,1
Zofran / Ondansetrol /Cerucal	15	24,6
bez léků	13	21,3
celkem	61	100

U 33 respondentů (54,1 %) byl podán Kytril, u 15 respondentů (24,6 %) dostali Zofran/ Ondansetrol nebo Cerucal. Dohromady se jednalo o 48 respondentů (78,7 %), které užívalo léky, oproti tomu 13 respondentů (21,3 %) bylo bez užívání léků.



Graf 5 Léky užívané během chemoterapie

Z koláčového grafu je znázorněno, že 21,3 % případů žádné léky respondenti neužívali, zbytek tedy v 78,7 % případu respondenti užívali některý z následujících léků. Ze zmíněného procenta je 54,1 % případu užívající Kytril a 24,6 % případu Zofran, Ondansetrol nebo Cerucal.

### ***16.2 Stupně toxicity dle WHO***

Toxicita v jednotlivých složkách krve vychází podle klasifikace, kterou vytvořila WHO (Světová zdravotnická organizace). Tuto klasifikaci používá i zmíněná nemocnice Pardubická krajská nemocnice, v které se daný výzkum prováděl.

Krevní destičky (trombocyty) podle snížených hodnot ( $\times 10^9/l$ ) můžeme rozlišit na 5 stupňů. Hodnoty a jejich rozmezí jsou stanovy dle WHO a z nemocničního onkologického programu Medoro. Rozdělení je následující:

- 0. stupeň - vyšší než 100
- 1. stupeň - 75 – 100
- 2. stupeň - 50 – 75
- 3. stupeň - 25 – 50
- 4. stupeň - méně než 25, spontánní krvácení

- 5. stupeň - smrt

Hemoglobin a jeho rozmezí je také rozděleno na 5 stupňů. Hodnoty jsou v g/l, jejich rozdělení je následující:

- 0. stupeň - více než 110
- 1. stupeň - 95 – 110
- 2. stupeň - 75 – 95
- 3. stupeň - 50 – 75
- 4. stupeň - méně než 50
- 5. stupeň - smrt

Snížené hodnoty leukocytů má také jako předchozí dvě složky 5 stupňů. Rozlišujeme je následovně:

- 0. stupeň - více než 4
- 1. stupeň - 3,0 – 4,0
- 2. stupeň - 2,0 – 3,0
- 3. stupeň - 1,0 – 2,0
- 4. stupeň - méně než 1,0
- 5. stupeň - smrt

Před interpretací získaných výsledků je nutné vysvětlení zkratk režimů chemoterapie. Jak již bylo zmíněné v teoretické části, tyto režimy vznikají složením z prvních písmen používaných cytostatik. Jednotlivé čísla režimů vyjadřují počet sérií užívání. Jednotlivé vysvětlivky k výzkumným tabulkám a následně i ke grafům:

- AC – T (doxorubicin + cyklofosfamid + docetaxel)
- AC + Taxol (doxorubicin + cyklofosfamid + paclitaxel)
- CMF (cyklofosfamid + metotrexát + 5 fluorouracil)
- FAC (5 fluorouracil + doxorubicin + cyklofosfamid)
- FEC (5 fluorouracil + epirubicin + cyklofosfamid)

### ***16.3 Režimy chemoterapie***

Jak jsem již zmínila v teoretické části, režimy chemoterapie jsou odvozeny od názvů jednotlivých léků, které jsou v tom daném režimu používány. Zkratka je tedy dána velkými

písmeny. Následně jednotlivé režimy popíšu. Během následujících režimů se používá premedikace. Ve většině případu jde o Zofran 8 mg do žíly, eventuelně Kytril 3 mg také i.v. (intravenózně – do žíly).

V případě podání Paclitaxelu se asi 30 min před jeho aplikací podá k tomu Prothazin 50 mg i.m. (intramuskulárně – do svalu). Dexona 20 mg i.v. a Ranital 50 mg i.v. (Quamatel 20 mg i.v.) pomalým bolusem. Dexona se ředí do 100 ml fyziologického roztoku a doba jejího podání je 30 minut.

V případě podání Docetaxelu (Taxotere) je premedikace Zofranem eventuelně Kytrilem stejná. Pouze navíc se večer před aplikací docetaxelu podá Dexamethazon 8 mg per os (ústí) po 12 hodinách celkem 6 dávek po dobu 3 dnů.

### **FEC**

Tato chemoterapie zahrnuje:

- 5FU (5- fluorouracil)            500 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- CFA (cyklofosfamid)            500 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- Epirubicin                        50 – 100 mg/ m<sup>2</sup> i.v.

*5 fluorouracil* se podává jako bolus intravenózně (do žíly), pokud je celková dávka nad 1000 mg ředí se do 250 ml fyziologického roztoku. Toto cytostatikum kape 30 minut.

*Cyklofosfamid* se ředí do 100 ml fyziologického roztoku. Při dávce nad 1200 mg se ředí do 250 ml fyziologického roztoku a kape jako předchozí chemoterapeutikum 30 minut.

*Epirubicin* se podává do 250 ml fyziologického roztoku, při přípravě chránit před světlem, proto je nutný obal na tento typ infúze. Aplikace tohoto léku trvá 15 minut.

Klasický interval tohoto režimu je 3 týdny. Můžou být různé důvody změny intervalu, ať už ve smyslu zkrácení či prodloužení. Tyto důvody souvisí i s dalšími režimy.

### **FAC**

Tento režim zahrnuje následující cytostatika:

- 5FU (5- fluorouracil)            500 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- CFA (cyklofosfamid)            500 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- Doxorubicin                        50 mg/ m<sup>2</sup> i.v.

V případě podání cytostatika 5 *fluorouracil* a *cyklofosfamid* jsou podmínky a aplikace stejná jako u předchozího režimu. *Doxorubicin* se ředí do 250 ml fyziologického roztoku, tento lék, stejně tak jako *Epirubicin*, se musí chránit před světlem, proto je nutný obal. Aplikace tohoto cytostatika je 15 minut.

Klasický interval režimu je 3 týdny.

#### **AC 4x / paclitaxel weekly 12x**

Tato chemoterapie zahrnuje AC, která obsahuje:

- CFA (cyklofosfamid)            600 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- Doxorubicin                      60 mg/ m<sup>2</sup> i.v.

Následující cytostatika a jejich způsob přípravy a podání je zmíněno již v předchozích režimech.

Interval podání je 3 týdny 4x a pak následuje Paclitaxel weekly 12x následovně:

- Paclitaxel                         80 mg/ m<sup>2</sup> i.v.

Příprava tohoto cytostatika spočívá v naředění do 250 ml fyziologického roztoku a podání aplikace trvá 60 minut.

Interval podání je 1 týden.

#### **AC/ Taxotere (Minckwitz)**

Tento režim zahrnuje:

- CFA (cyklofosfamid)            600 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- Doxorubicin                      60 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- Docetaxel                         100 mg/ m<sup>2</sup> i.v.

První dvě cytostatika se připravují a podávají stejným způsobem. *Docetaxel* se aplikuje do 250 ml fyziologického roztoku, kde se naředí. Při celkové dávce nad 200 mg se ředí do 500 ml. Doba podání trvá asi 60 minut.

Interval podání jsou 3 týdny. Po 4 sériích AC následuje podání 4x Taxotere (tedy zmíněný docetaxel).

## CMF

Tento režim zahrnuje:

- CFA (cyklofosfamid) 500 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- MTX (metotrexát) 40 mg/ m<sup>2</sup> i.v.
- 5 FU ((5- fluorouracil) 600 mg/ m<sup>2</sup> i.v.

*Cyklofosfamid* se ředí ve 100 ml fyziologického roztoku, při dávce nad 1200 mg se ředí ve 250 ml stejného roztoku. Toto cytostatikum se podává po dobu 30 minut.

Cytostatikum *5-fluorouracil* se aplikuje podobně jako v jiném již zmíněném režimu, podává se jako bolus do osmi dávek.

Interval daného režimu je 28 dnů.

(2, 12,15, 16, 19, 21, 26, 27, 31)

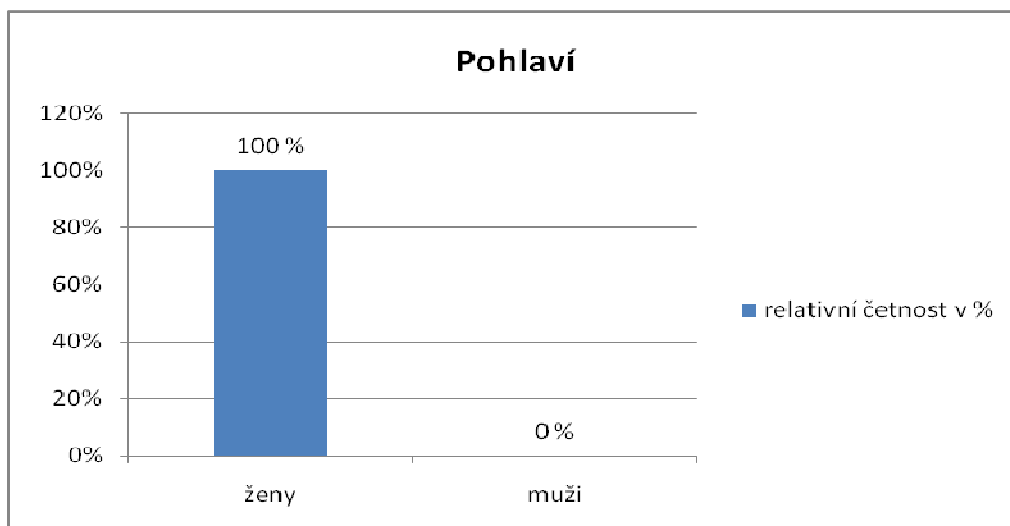
## 17 VÝSLEDKY PRÁCE

V této kapitole postupně již zmíněným postupem v metodice zpracuji a vyhodnotím stanovené výzkumné předpoklady.

### 1) *Předpokládám, že více než polovina respondentů budou ženy.*

Tab. 7 Pohlaví

POHLAVÍ	absolutní četnost	relativní četnost v %
ženy	61	100
muži	0	0
celkem	61	100



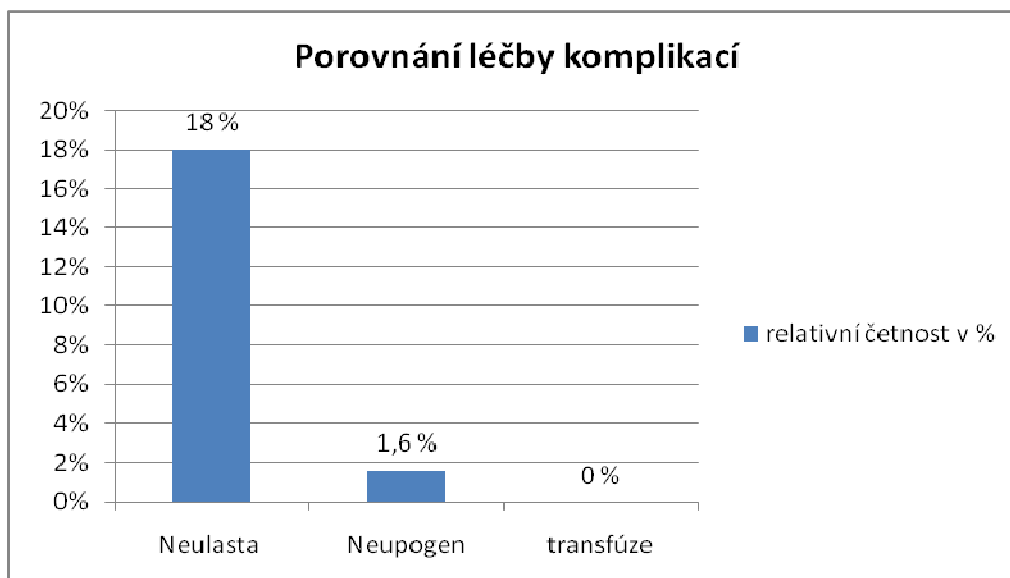
Graf 6 Pohlaví

Plný počet tedy 61 respondentů (100 %) bylo zastoupeno ženským pohlavím.  
Výzkumný záměr číslo 1. je potvrzen.

**2) Domnívám se, že respondenti s hematologickými komplikacemi budou léčeni častěji farmakoterapií (Neulasta, Neupogen) než podáním transfúzí.**

Tab. 8 Řešení komplikací

ŘEŠENÍ KOMPLIKACÍ	absolutní četnost	relativní četnost v %
Neulasta	11	18
kontrolní KO Statim	6	10
Neupogen	1	1,6
Prednison	1	1,6
chemoterapie v redukováných dávkách	1	1,6
chemoterapie ve snížených dávkách	1	1,6
bez řešení komplikací	5	8,2
transfúze	0	0



Graf 7 Porovnání léčby komplikací

Hematologické komplikace u 11 respondentů (18%) byly řešeny aplikací Neulasty a u 1 respondenta (1,6%) aplikací Neupogenu. Naproti tomu transfúze, která nebyla podána ani zmíněna v žádném případě.

Výzkumný záměr číslo 2. je potvrzen.

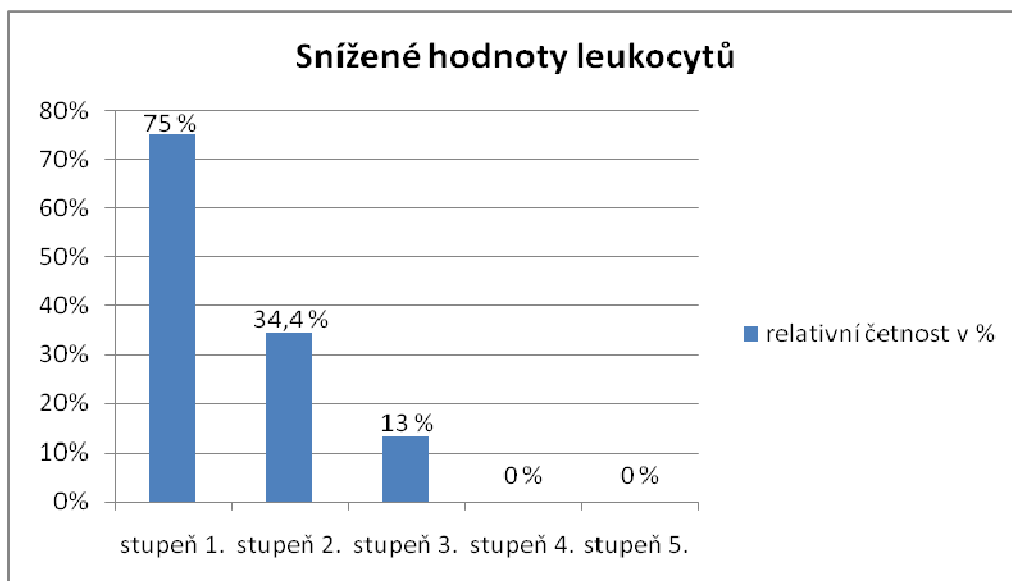
**3) Předpokládám, že častěji se u respondentů vyskytne toxicita 1. a 2. stupně než toxicita 3., 4. nebo 5. stupněm toxicity.**

Vyjádření jednotlivých stupni toxicity je dáno sníženými hodnotami mnou zkoumaných složek krve. Pro upřesnění se jednalo o trombocyty, leukocyty a hemoglobin. Ke každé složce krve je vytvořená tabulka a k lepšímu pochopení sloupcový graf. Pro lepší pochopení je ke každé tabulce a grafu popsána interpretace získaných výsledků.

Tab. 9 Leukocyty

LEUKOCYTY	absolutní četnost	relativní četnost v %
stupeň 1.	46	75
stupeň 2.	21	34,4
stupeň 3.	8	13
stupeň 4.	0	0
stupeň 5.	0	0



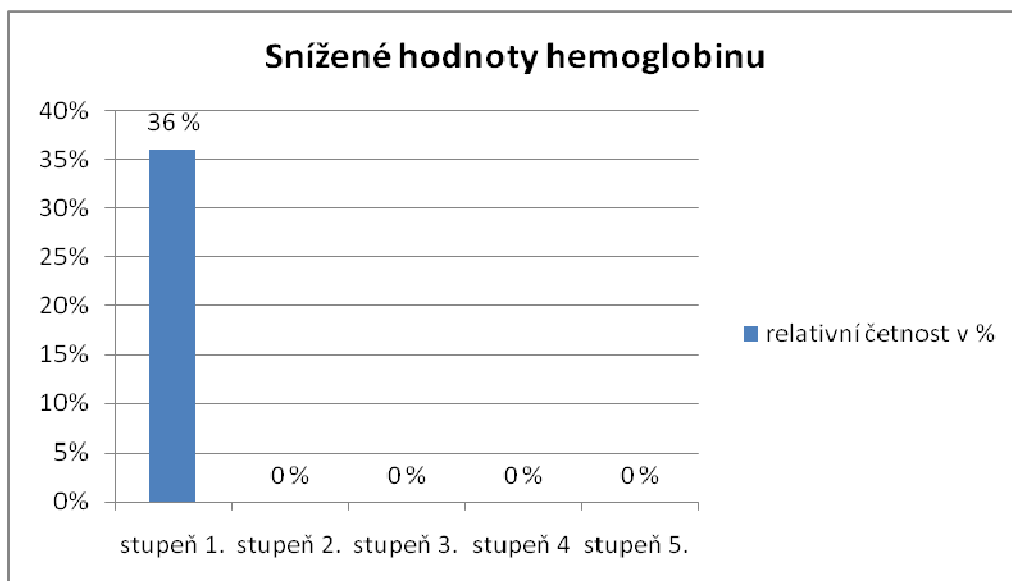


Graf 8 Snížené hodnoty leukocytů

Pro upřesnění snížení leukocytů prvního stupně je v 46 případech (75 %) a druhého stupně ve 21 respondentů (34,4 %) naproti tomu třetí stupeň se objevil pouze v 8 případech (13 %). Čtvrtý a pátý stupeň se neobjevil v žádném případě.

Tab. 10 Hemoglobin

HEMOGLOBÍN	absolutní četnost	relativní četnost v %
stupeň 1.	22	36
stupeň 2.	0	0
stupeň 3.	0	0
stupeň 4	0	0
stupeň 5.	0	0

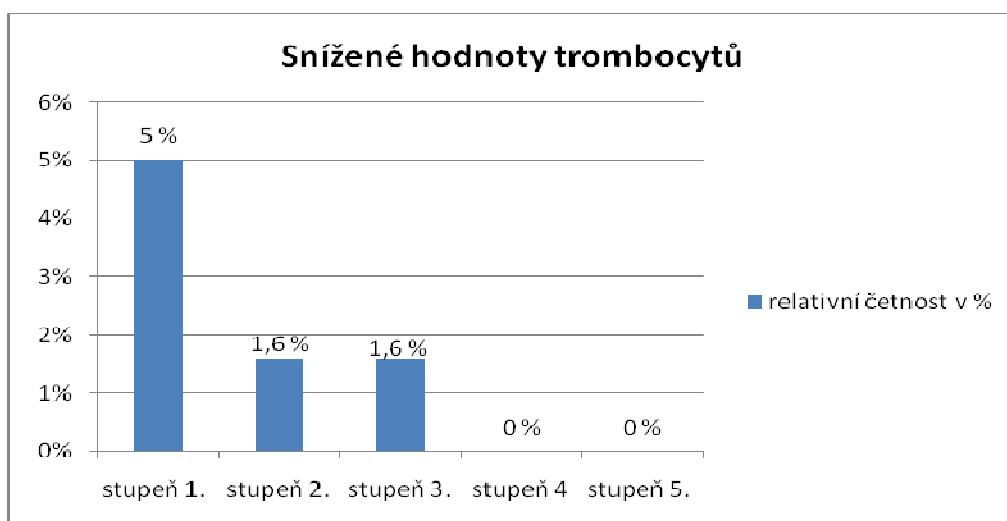


Graf 9 Snížené hodnoty hemoglobinu

Hemoglobin a jeho snížení se objevilo pouze prvního stupně ve 22 případech (36 %), ostatní stupně jsem ve svém výzkumu nezaznamenala.

Tab. 11 Trombocyty

TROMBOCYTY	absolutní četnost	relativní četnost v %
stupeň 1.	3	5
stupeň 2.	1	1,6
stupeň 3.	1	1,6
stupeň 4.	0	0
stupeň 5.	0	0



Graf 10 Snížené hodnoty trombocytů

Poslední zkoumaná složka krve byly trombocyty. Stupeň první se objevil ve 3 případech (5 %), druhý a třetí stupeň byl u 1 respondenta (1,6 %) a ostatní stupně nebyli zmíněni v žádném případě.

Výzkumný záměr číslo 3. je potvrzen.

**4) Domnívám se, že častější komplikace u respondentů bude snížení leukocytů oproti zkoumaným ostatním (snížení trombocytů, snížení hemoglobinu).**

Tab. 12 Stupeň 1.

STUPEŇ 1.	absolutní četnost	relativní četnost v %
leukocyty	46	75
hemoglobin	22	36
trombocyty	3	5

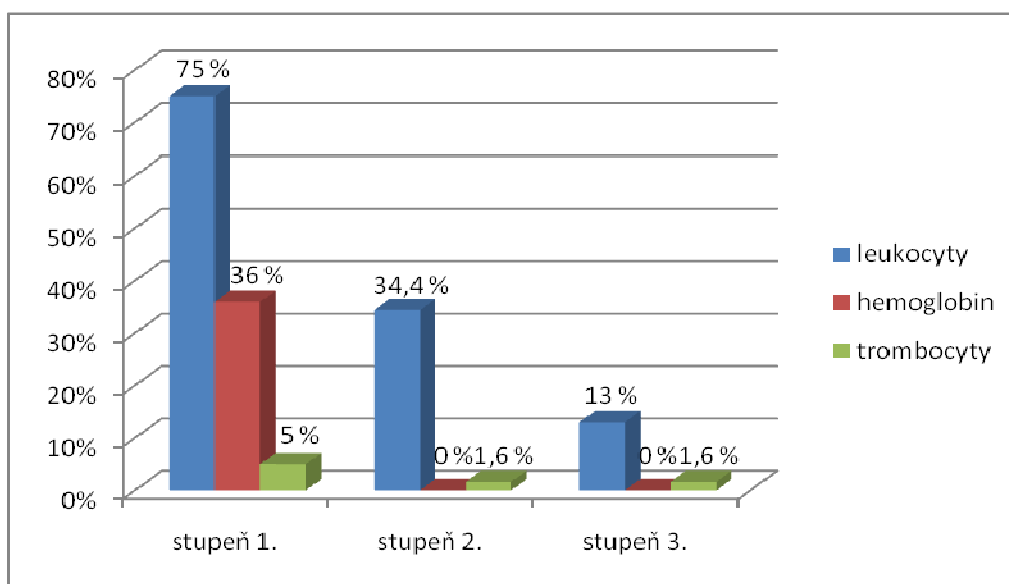
Tab. 13 Stupeň 2.

STUPEŇ 2.	absolutní četnost	relativní četnost v %
leukocyty	21	34,4
hemoglobin	0	0
trombocyty	1	1,6

Tab. 14 Stupeň 3.

STUPEŇ 3.	absolutní četnost	relativní četnost v %
leukocyty	8	13
hemoglobin	0	0
trombocyty	1	1,6

## Porovnání stupňů v jednotlivých složkách krve



Graf 11 Porovnání 1. – 3. stupně v jednotlivých složkách krve

V porovnání v jednotlivých stupních vždy snížení leukocytů přesahovalo ostatní 2 složky. Jednak nám na to upozorňují tabulky jednotlivých stupňů, kde číslo výskytů snížených hodnot oproti 2 zbývajícím je vyšší, ale také pro znázornění jsem použila prostorový skupinový sloupcový graf, kde je názorně vidět výskyt leukopenie v modrém sloupečku.

V prvním stupni snížení leukocytů bylo ve 46 případech (75 %), hemoglobin byl snížen u 22 respondentů (36 %) a u 3 případů (5 %) se snížení týkalo trombocytů. V druhém stupni nejvyšší počet snížení v krevním obraze se týkalo opět leukocytů ve 21 respondentů (34,4 %), na rozdíl tomu nebylo zjištěno žádné snížení hemoglobinu a pouze v 1 případě (1,6 %) snížení trombocytů. Ve třetím stupni snížení hemoglobinu a trombocytu je stejné, snížení leukocytů bylo u 8 respondentů (13 %).

Ostatní stupně nejsou zmíněné z důvodů žádného výskytu toxicity u respondentů.

Výzkumný záměr číslo 4. je potvrzen

### ***17.1 Presentace 1. – 5. stupně vzhledem k režimům chemoterapie***

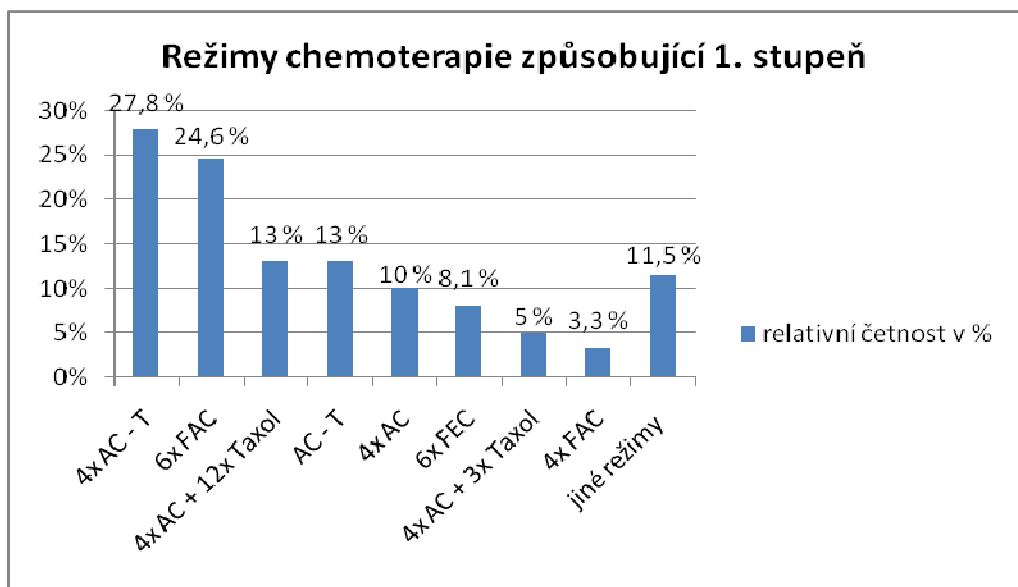
Zde se budu zabývat v rámci jednotlivých stupňů k používaným režimům chemoterapie. Výsledky jsem sjednotila dle výskytů stupňů toxicity vzhledem k používaným režimům chemoterapie. Vzhledem k výskytu jsou zmíněné pouze první tři stupně, následující 4. a 5. stupeň nebyl vyvolán žádným z režimů chemoterapie, proto není v tabulkách či v grafech znázorněný.

## 1. stupeň toxicity

Tab. 15 Režimy chemoterapie vedoucí k 1. stupni toxicity

Režimy chemoterapie vedoucí k 1. stupni toxicity	absolutní četnost	relativní četnost v %
4x AC - T	17	27,8
6x FAC	15	24,6
4x AC + 12x Taxol	8	13
AC - T	8	13
4x AC	6	10
6x FEC	5	8,1
4x AC + 3x Taxol	3	5
4x FAC	2	3,3
jiné režimy	7	11,5

V následující tabulce je vidět, které režimy vedly k 1. stupni toxicity, ať už ve snížených hodnotách hemoglobinu, leukocytů či trombocytů. V 17 případech (27,8 %) se objevila toxicita po režimu 4x AC-T, lehce po něm bylo u 15 případu (24,6 %) toxicita po 6x FAC. Následující dva režimy chemoterapie 4x AC + 12x Taxol a AC-T způsobily toxicitu prvního stupně v 8 případech (13 %). U 6 respondentů (10 %) užívající režim 4x AC se objevila daná toxicita. Další režimy, které způsobily toxicitu prvního stupně, byla v 5 případech (8,1 %) po 6x FEC, ve 3 případech (5 %) po 4x AC + 3x Taxol a ve 2 případech (3,3 %) po 4x FAC. V 7 případech (11,5 %) se toxicita objevila u jiných režimů, než jsem zmínila. Patří sem například režim chemoterapie – FAC, 4x CMF, 8x AC-T, AC, 4x AC + 6x FAC a 1x FAC + 1x AC + 12x Paclitaxel.



Graf 12 Režimy chemoterapie způsobující 1. stupeň

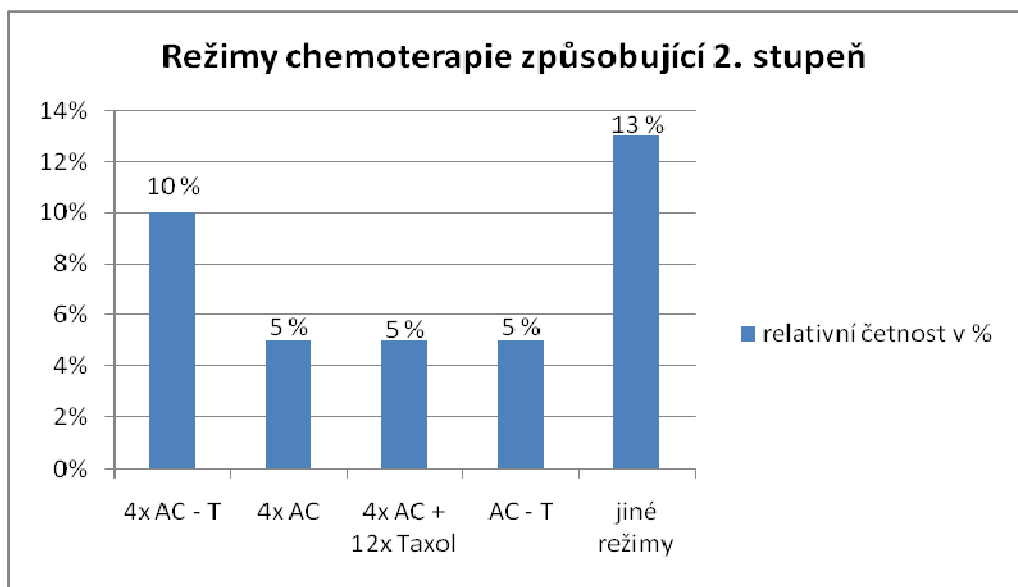
Jak už bylo zmíněno v tabulce a následně popsáno, tak pro ujasnění jsem použila graf sloupcový, který nám vyjadřuje dva režimy, které nejčastěji vedly k 1. stupni toxicity. Jednalo se o 4x AC-T ve 27,8% případech a 6x FAC ve 24,6% případech. Další popis je už vyjádřen u tabulky.

## 2. stupeň toxicity

Tab. 16 Režimy chemoterapie vedoucí ke 2. stupni toxicity

Režimy chemoterapie vedoucí ke 2. stupni toxicity	absolutní četnost	relativní četnost v %
4x AC - T	6	10
4x AC	3	5
4x AC + 12x Taxol	3	5
AC - T	3	5
jiné režimy	8	13

Druhá tabulka v rámci režimů chemoterapie se týká 2. stupně ve třech již zmíněných krevních složkách. V 6 případech (10 %) vedl režim 4x AC – T k dané toxicitě. Po 3 případech (5 %) se toxicita objevila v režimech 4x AC, 4x AC + 12x Taxol a AC – T. V 8 případech (13 %) se toxicita objevila po různých režimech, mezi které patří FAC, 6x FAC, 6x FEC, AC, 4x FAC, 4x AC + 3x Taxol a 4x CMF a 1x FAC.



Graf 13 Režimy chemoterapie způsobující 2. stupeň

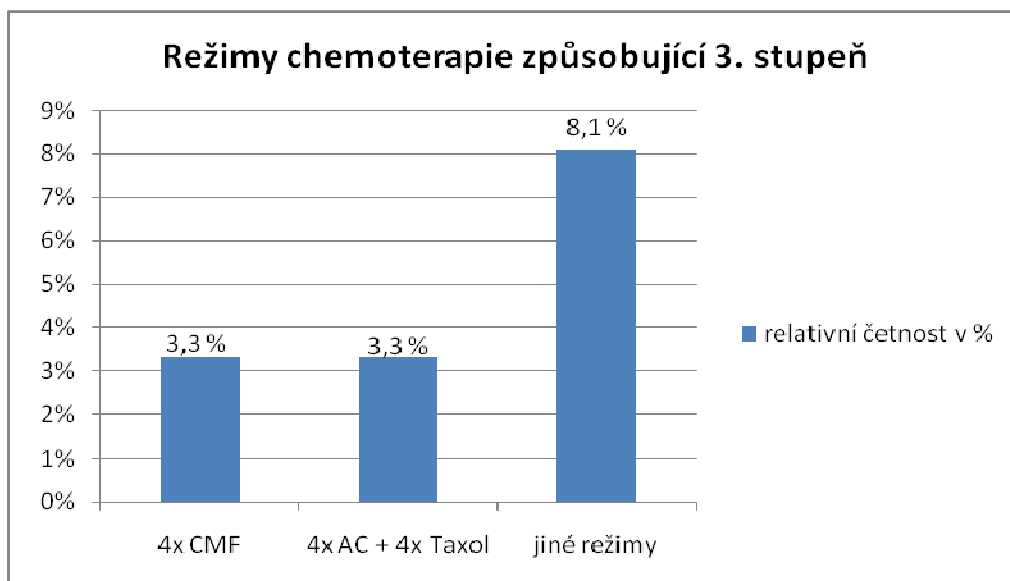
Nejčastějším režimem způsobující 2. stupeň snížených hodnot v krevním obraze, které byly zkoumány, byl 4x AC-T. Tento režim způsobil danou toxicitu v 10 % případu. V 13 % případu se vyskytla toxicita v jiných režimech, které jsou podrobně popsány v předchozí tabulce. Pro upřesnění 8 zmíněných režimů chemoterapie způsobily toxicitu v 1,6% případu. Tedy každý režim, který vede ke 2. stupni toxicity, se vyskytl vždy u 1 respondenta.

### 3. stupeň toxicity

Tab. 17 Režimy chemoterapie vedoucí k 3. stupni toxicity

režimy chemoterapie vedoucí k 3. stupni toxicity	absolutní četnost	relativní četnost v %
4x CMF	2	3,3
4x AC + 4x Taxol	2	3,3
jiné režimy	5	8,1

Po 2 případech (3,3 %) nám režim 4x CMF a 4x AC + 4x Taxol vyvolaly toxicitu třetího stupně ve zmíněných krevních složkách. V 5 případech (8,1 %) nám toxicitu vyvolaly následující režimy: 4x AC, 4x AC + 12x Taxol, AC –T, AC a 4x FAC.



Graf 14 Režimy chemoterapie způsobující 3. stupeň

Režimy, které vedou k 3. stupni snížených hodnot leukocytů, trombocytů a hemoglobinu, jsou 4x CMF a 4x AC + 4x Taxol, které se projevily ve stejných procentech, tedy 3,3 % případu. Jiné režimy, které se také uplatnily pro vznik 3. stupně, byly lehce nad 8 % případu. Zmíněné režimy jsou opět v předchozím popisu pod tabulkou. Stejně jako u předchozího stupně se každý režim objevil v 1,6 %.

#### **4. stupeň toxicity**

#### **5. stupeň toxicity**

Již několikrát zmíněno v předchozím textu, že tyto dva stupně nejsou zde vyjádřeny z důvodu jejich žádného výskytu u zkoumaných respondentů.

### ***17.2 Užívané režimy chemoterapie***

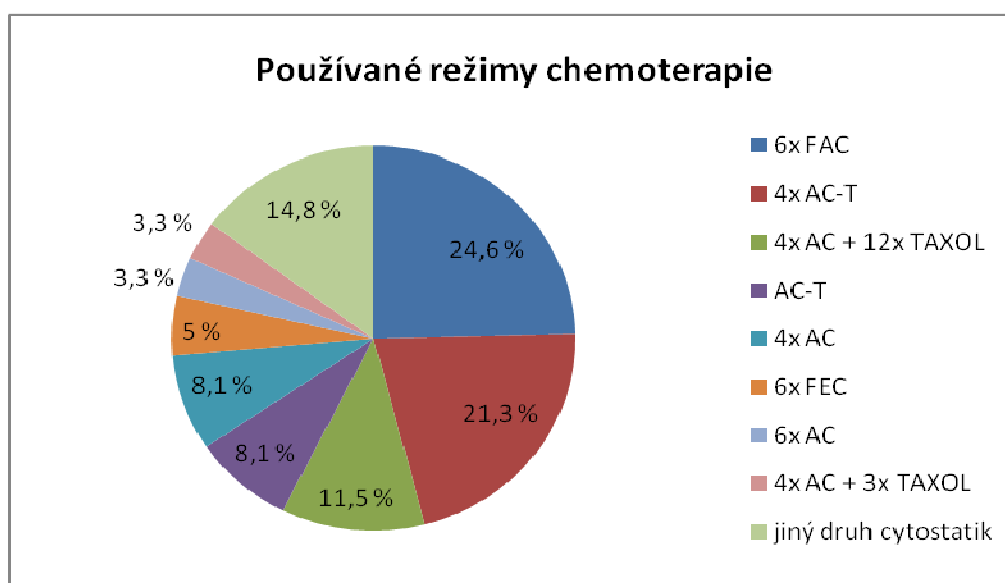
Z důvodu i názvu mé diplomové práce jsem zjišťovala cytostatika, které se používala v chemoterapii u nemocných s karcinomem prsu. V onkologickém centru Pardubické krajské nemocnici se používají vytvořené režimy chemoterapie, které vychází z doporučení WHO (Světové zdravotnické organizace) a jsou zmíněny v předchozí kapitole 16.3 mé diplomové práce.



Tab. 18 Cytostatika

CYTOSTATIKA	absolutní četnost	relativní četnost v %
6x FAC	15	24,6
4x AC-T	13	21,3
4x AC + 12x TAXOL	7	11,5
AC-T	5	8,1
4x AC	5	8,1
6x FEC	3	5
6x AC	2	3,3
4x AC + 3x TAXOL	2	3,3
jiný druh cytostatik	9	14,8
celkem	61	100

U 15 respondentů (24,6 %) se ozařovalo 6x FAC, o 2 respondenty méně (21,3 %) byl aplikován režim 4x AC-T. Tento zmíněný režim s rozšíření o 12x Taxol se aplikoval u 7 respondentů (11,5 %). U 5 respondentů (8,1 %) se podával režim AC-T a u stejného počtu respondentů byl podán 4x AC režim. Ve 3 případech (5 %) se aplikovala cytostatika v režimu 6x FEC. Po 2 respondentech (3,3 %) se podávaly režimy 6x AC a 4x AC + 3x Taxol. U 9 respondentů (14,8 %) se podávala jiný režim cytostatik. Mezi tyto režimy patří FAC + Femara, 1x FAC, 6x CMF, 8x AC/T, 1x FAC/3x AC + 12x Paclitaxel + Herceptin, AC , 4x AC + 6x FAC, 4x FAC a 4x CMF. Tyto zmíněné režimy se vyskytly vždy u jednoho respondenta.



Graf 15 Používané režimy chemoterapie

K znázornění používaných režimů chemoterapie byl použit výsečový (dále označován jako koláčový) graf. Nejčastějšími režimy chemoterapie, které se používaly u respondentů s karcinomem prsu, byly 6x FAC s 24,6 % případu (znázorněný tmavě modrou barvou) a s 21,3 % případu použitý 4x AC-T režim (znázorněný tmavě červenou barvou). Ve 14,8 % bylo použito jiných režimů k léčení, než jsou zde uvedené. Jednalo se o FAC + Femara, 1x FAC, 6x CMF, 8x AC/T, 1x FAC/3x AC + 12x Paclitaxel + Herceptin, AC, 4x AC + 6x FAC, 4x FAC a 4x CMF. Jednotlivé uvedené režimy se vždy objevily pouze u jednoho respondenta (1,6 % případu).

### ***17.3 Výskyt a řešení hematologických komplikací***

V třetím a čtvrtém výzkumném záměru popisují v tabulkách i grafech výskyt jednotlivých hematologických komplikací a stupně toxicity v jednotlivých krevních složkách. V druhém výzkumném záměru porovnávám a zjišťuji řešení komplikací. Řešení komplikací spočívá v častějším podávání farmakologických preparátů než podání transfúze.

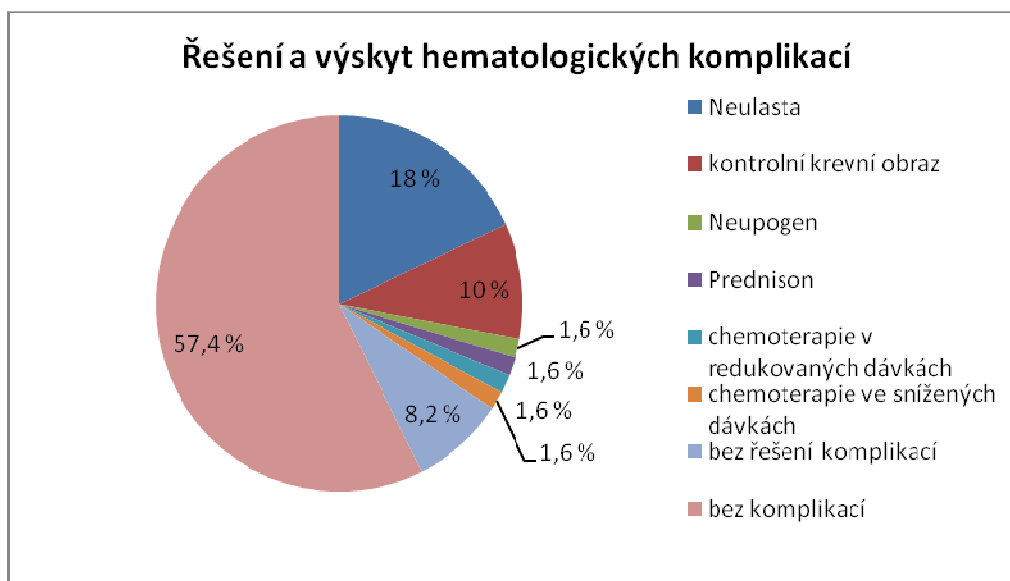
K tomu byla použita následující tabulka, která je zde podrobně popsána pro lepší pochopení. Pokud se objeví některé z hematologických komplikací, tak se snažíme vždy včas zasáhnout. Tabulka ukazuje možnosti řešení komplikací.

Tab. 19 Výskyt a řešení komplikací

VÝSKYT A ŘEŠENÍ KOMPLIKACÍ	absolutní četnost	relativní četnost v %
Neulasta	11	18
kontrolní KO Statim	6	10
Neupogen	1	1,6
Prednison	1	1,6
chemoterapie v redukováných dávkách	1	1,6
chemoterapie ve snížených dávkách	1	1,6
bez řešení komplikací	5	8,2
bez komplikací	35	57,4
celkem	61	100

Ve 35 případech (57,4 %) z 61 respondentů se komplikace vůbec neobjevily. U zbylých 26 respondentů (42,6 %) se komplikace objevily a následně se řešily. U 11 respondentů (18 %) se aplikovala Neulasta, v 6 případech (10 %) se prováděl pouze kontrolní vyšetření krve – krevní obraz. U 1 respondenta (1,6 %) se řešila komplikace aplikací Neupogenu. U stejného

počtu respondentů se podal Prednison a ve stále stejném počtu také jinak 1 respondent (1,6 %) se chemoterapie buďto podávala v redukováných dávkách nebo ve snížení dávek.



Graf 16 Řešení a výskyt hematologických komplikací

Dle koláčového grafu je vidět, že v 57,4 % se hematologické komplikace u zkoumaných respondentů neobjevily. Zbylých 42,6 % případů se projevila komplikace a následně je rozepsáno, jak se řešila. Neulasta byla aplikována v 18 %, kontrolou krevního obrazu se řešilo 10 % a 8,2 % se snížená hodnota neřešila. Po 1,6 % se podal Neupogen, Prednison, chemoterapie ve snížených dávkách nebo chemoterapie v redukováných dávkách.

## 18 DISKUZE

Výzkumného šetření se zúčastnilo 61 osob s lékařskou diagnózou C 50 – karcinom prsu. Tento počet respondentů podstoupilo adjuvantnímu způsobu chemoterapie, tedy po chirurgickém zákroku byly podány cytostatika. Ženskou část zkoumaného vzorku tvořila 100 %, mužská část nebyla zastoupena. Na základě pohlaví byl stanoven **1. výzkumný záměr:** „*Předpokládám, že více než polovina respondentů budou ženy.*“ Jak už jsem v předchozí větě zmínila, tak i z literárních zdrojů vychází, že karcinom prsu se více týká žen než mužů, avšak nesmí být opomenuto riziko vzniku u mužů. Incidence tohoto onemocnění je u mužů do 1 %, jak je uvedeno v knize *Chirurgie v kostce* od autora A. Ferka. Proto mnou stanovený první výzkumný záměr byl potvrzen.

Pro stanovení **2. výzkumného záměru:** „*Domnívám se, že respondenti s hematologickými komplikacemi budou léčení častěji farmakoterapií (Neulasta, Neupogen) než podáním transfúzí.*“ jsem vycházela z výsledků pilotního výzkumu a zároveň údajů z dostupných literárních zdrojů.

Neulasta byla podána v 18 %, Neupogen v 1,6 %, oproti této farmakologické léčby podání transfúze nebyla indikována ani aplikována v žádném případě. Z toho důvodu se mi výzkumný záměr také potvrdil.

Další možné způsoby hematologických komplikací jsou popsány v teoretické části. Vycházela jsem zejména z literatury od autorů J. Abrahámové; P. Klener; A. Richards a J. Vorlíčka.

K dalšímu výzkumnému záměru byla použita klinická klasifikace dle WHO, která stanovuje v jednotlivých krevních složkách stupně toxicity. Můj **3. výzkumný záměr:** „*Předpokládám, že častěji se u respondentů vyskytne toxicita 1. a 2. stupně než toxicita 3., 4. nebo 5. stupně toxicity.*“ byl také potvrzen. Jako v předchozím záměru, tak i tento vznikl na základě výsledků z pilotního výzkumu, zároveň jsem vycházela i z výsledků předchozího záměru. Předpokládala jsem, že pokud byli respondenti léčení farmakoterapií bez nutnosti transfúze a hospitalizace, vyskytne se u nich častěji první dva stupně toxicity.

Výsledky ukazují, že se tak i v mém výzkumu stalo. Snížení leukocytů prvního stupně bylo v 75 %, druhého stupně v 34,4 % a ve 13 % se objevil i třetí stupeň toxicity. Výskyt snížených hodnot hemoglobinu se vyskytl pouze v prvním stupni ve 36 %. Třetí mou zkoumanou krevní složkou byly trombocyty. Jejich snížení se projevilo nepatrně v prvních třech stupních. V 5 % se vyskytl první stupeň. Druhý a třetí stupeň se vyskytl ve stejném procentuálním zastoupení, které bylo 1,6 %.

**4. výzkumný záměr:** „*Domnívám se, že častější komplikace u respondentů bude snížení leukocytů oproti zkoumaným ostatním (snížení trombocytů, snížení hemoglobinu).*“ vycházel z internetových článků od autora D. Cibula, E. Skály, ale i zároveň z knih od autorů J. Vorlíčka a P. Klenera. Daný autoři popisují nejčastěji výskyt leukopenie a poté trombocytopenie a v poslední řadě snížení hemoglobinu a výskyt anémie. Ve všech stupních (přesněji 1. – 3. stupni) tento záměr byl potvrzen. V 1. stupni bylo snížení leukocytů v 75 %, hemoglobinu v 36 % a trombocytů v 5 %. Druhý stupeň se týkal pouze opět leukocytů s 34,4 % a trombocytů se 1,6 %. Hemoglobin se v tomto stupni neobjevil u respondentů. U třetího stupně to bylo obdobné z hlediska výskytu, neboť opět snížené hodnoty hemoglobinu se neobjevily. Jinak v 13 % došlo k snížení leukocytů, snížení trombocytů se vyskytlo v 1,6 %. Porovnání ve 4. a 5. stupni nebylo provedeno z důvodu nezískaných informací, tedy že se dané stupně u zkoumaného vzorku neobjevili. Podle zhodnocených výsledků, ale i z informací literatury byl poslední výzkumný záměr potvrzen.

I přes relativně malý počet respondentů a nemožnost zevšeobecnit závěry z mého výzkumného šetření pro celou populaci, jsou výsledky velice zajímavé a možná i s nadsázkou mohu říci uspokojivé. Soudím tak následně po zjištění, že 57,4 % zkoumaných respondentů bylo bez hematologické komplikace. Zároveň i podle výsledků řešení komplikací si myslím, že nebyly tak závažné, aby nemocného ohrožovali na životě.

## ZÁVĚR

V průběhu zpracování diplomové práce bylo dosaženo cílů, které jsem si stanovila na počátku výzkumného šetření. Dané cíle vycházeli z názvu mé diplomové práce, která se týkala výskytu a závažností hematologických komplikací chemoterapie u nemocných s karcinomem prsu.

Incidence výskytu z mého hlediska je chápána jako sledovaná četnost hematologických komplikací u nemocných s karcinomem prsu po chemoterapii. Z celkového počtu 61 respondentů se komplikace objevily u 26 případů (42,6 %) a zbylých 35 respondentů (57,4 %) bylo bez komplikací. Podle uvedených procent můžu říci, že přes polovinu lidí nemělo hematologickou komplikaci, tedy incidence (výskyt četnosti komplikací) byla u necelých 43 % respondentů.

Závažnost hematologických komplikací můžu sledovat ve svých výzkumných záměrech, především se to týká druhého, třetího a čtvrtého výzkumného záměru. Pro lepší orientaci a přehlednost to zde zhodnotím znova. Výskyt snížených hodnot leukocytů, trombocytů a hemoglobinu se objevilo pouze pro první tři stupně, závažný 4. stupeň a smrtelný 5. stupeň se neobjevil v žádném z 61 zkoumaných případů. Můžu podle svého zhodnotit, že závažnost těchto komplikací nebyla vysoká. Soudím podle daných výsledků a tedy zároveň chyběním výskytu 4. a 5. stupně toxicity. Zároveň i v léčbě daných komplikací jsou uvedeny, že se řešily spíše aplikací léku. Nejčastěji se jednalo o Neulastu, který patří do indikační skupiny - cytosin, hemopoetický růstový faktor. Ten byl podán v 11 případech (18 %). V 1 případě (1,6 %) se aplikoval Neupogen, který také patří do stejné indikační skupiny léku jako předchozí Neulasta. Ve stejném množství případu se podal Prednison. V 6 případech (10 %) spočívalo řešení nebo léčba komplikace pouze v kontrole krevního obrazu. Při závažných hematologických komplikací se aplikuje transfúze krve nebo její složky, které je nutné dodat při jejich chybění. Právě tento způsob léčby nevyžadoval žádný z respondentů, které jsem zkoumala.

Za zmínku stojí i výskyt febrilní neutropenie, která je charakterizována sníženým počtem neutrofilních bílých krvinek v krvi. Není charakterizována jen sníženým počtem krvinek, ale zároveň i ve výskytu zvýšené tělesné teploty nad 38,5°C. Tento jev se v mém zkoumaném vzorku vyskytl jednou, tedy v přepočtu 1,6 % případu. Spíše šlo pouze o podezření na možnost vzniku tohoto jevu. U respondenta se vyskytla horečka nad 38,5°C, proto následně byl zkontrolován krevní obraz – diferenciální rozpočet bílých krvinek, kde následně febrilní neutropenie nebyla prokázána. Kladu si otázku, proč tak malý výskyt febrilní neutropenie.

Zda je to z důvodu neupozornění nemocného na horečku, která se u něj vyskytne nebo důvod je jiný. Myslím si, že málokdo ví, že horečka by mohla být právě projevem jedné z hematologických komplikací.

Jednotlivé výzkumné záměry jsem již v předchozí kapitole zhodnotila. Možná bych viděla hledání nějakého řešení k daným výsledkům. Vzhledem k pohlaví asi není možno nijak změnit, ale spíše můžeme změnit počet výskytu lidí s karcinomem prsu. Týká se to především včasné prevenci týkající se lékařů, ale i nás samotných. Stačí více informací o samovyšetření prsu například ve formě informačních letáků. Nejen ale o tomto postupu, ale i celkově o daném onemocnění, jeho projevech a dalších důležitých informací o karcinomu prsu. Apelovat bych chtěla na nás ženy, které přistupují k tomuto onemocnění s odstupem („mě se to netýká“) či naopak s podceňováním příznaků či projevů, které by mohly vést právě k nádoru prsu. Pokud se budeme ke karcinomu prsu tímto způsobem stavět, pak léčba chemoterapie, ale i dalších způsobů léčby, bude čím dál častější. Tím zároveň bude i vyšší riziko častějších výskytů nežádoucích účinků. Proto bychom se měly samy nad sebou zamyslet a začít pro své zdraví „něco dělat“. V tomto případě je „něco“ právě neustále opakovaná a zmiňovaná *prevence*.

Před 3 lety byl proveden výzkum na informovanost nežádoucích účinků chemoterapie. Tento výzkum byl prováděn ve stejné nemocnici jako mnou prováděný výzkum tedy v Pardubické krajské nemocnici a.s. a dále i kromě zmíněné nemocnice, byl také prováděn v Krajské nemocnici Liberci. Z výsledků vyšla kvalitní informovanost ohledně této problematiky. Tento výzkum trval pouze 3 měsíce a hodnoceno bylo 65 dotazníků. Podle mého se zdá, že jde o krátkou dobu výzkumu a malý vzorek respondentů pro dvě nemocnice. Dále si myslím, že dané výsledky nejsou prezentovány na celou populaci, proto tuto kvalitu informovanosti musím brát s určitou „rezervou“.(32) Nechci pouze daný výzkum kritizovat. Myslím si, že výsledky jsou často pozitivně ovlivněny dobrou spoluprací mezi lékařem a nemocným. V 87,8 % hodnotili respondenti informace za dostatečné, což je příjemné zjištění.

Informovanost se týká nejen výpisu jednotlivých nežádoucích účinků, ale zároveň důvod a proč je tento způsob léčby nutný u toho daného nemocného. Zároveň princip aplikace a další důležité informace, které jsou v souvislosti s chemoterapií. Mnoho lidí si spojí chemoterapii s vypadáváním vlasů, ale už nevidí v tom možnost pomoci léčby při jeho současném onemocnění a často odmítne danou léčbu. Informovanost této léčby, ale nespočívá v pouze podávání informací obsahově, ale zároveň je nutné i ve způsobu podání a množství informací. Vše se odvíjí od stavu nemocné / nemocného a také o jeho zájmu o dané informace.

## SEZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

1. ABRAHÁMOVÁ, J.; DUŠEK, L. a kol. *Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2003. ISBN 80-247-0499-4.
2. ABRAHÁMOVÁ, J.; POVÝŠIL, C.; HORÁK, J. a kol. *Atlas nádorů prsů*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2000. ISBN 80-7169-771-0.
3. ADAM, Z.; VORLÍČEK, J.; VANÍČEK, J. a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
4. ADAM, Z.; KALVODOVÁ, L.; NOVÝ, F. a kol. *Slovníček odborných pojmů* [online]. Brno : Česká onkologická společnost, 2009 [cit. 2010-02-12].  
Dostupný z WWW:  
<<http://www.linkos.cz/pacienti/slovnicek.php?s=1&text=chemoterapie>>
5. AMERICAN CANCER SOCIETY, *Managign Side Effects* [online]. Atlanta (Georgia) : American Cancer Society, 2010 [cit. 2010-01-27].  
Dostupný z WWW:  
<[http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO\\_1\\_6X\\_Managing\\_Side\\_Effects.asp?sitearea=ETO](http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_1_6X_Managing_Side_Effects.asp?sitearea=ETO)>
6. BARÁNEK, D. *Biologická léčba* [online]. Wikipedia – otevřená encyklopedie, 2009 [cit. 2009-10-30].  
Dostupný z WWW:  
<[http://cs.wikipedia.org/wiki/Biologick%C3%A1\\_l%C3%A9%C4%8Dba](http://cs.wikipedia.org/wiki/Biologick%C3%A1_l%C3%A9%C4%8Dba)>
7. BINDER, T.; SALAJ, P.; VAVŘÍNKOVÁ, B. *Hematologické nemoci v porodnictví a gynekologii*. 1. vyd. Praha : Triton, 2004. ISBN 80-7254-540-X.
8. CIBULA, D. *Nežádoucí účinky chemoterapie* [online]. Praha : Gynekologicko - porodnická klinika 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, 2009 [cit. 2009-11-02].  
Dostupný z WWW: <<http://www.onkogyn.cz/lekari/nezadouci-ucinky-chemoterapie>>
9. CITTERBART, K. et al. *Gynekologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2001. ISBN 80-7262-094-0.
10. DRBAL, J. a kol. *Zhoubné nádory prsu* [online]. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2000 [cit. 2009-12-02].  
Dostupný z WWW: <<http://www.breastcancer.cz/publikace/>>



11. FERKO, A. a kol. *Chirurgie v kostce*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2002. ISBN 80-247-0230-4.
12. FRIEDMANN, B. *Hematologie v praxi*. 1. vyd. Praha : Galén, 1994. ISBN 80-85824-05-1.
13. HRUBÁ, M.; FORETOVÁ, L.; VORLÍČKOVÁ, H. *Role sestry v prevenci a včasné diagnostice nádorových onemocnění*. 1. vyd. Brno : Gad studio, 2001. ISBN 80-238-7618-X.
14. JUŘENÍKOVÁ, P.; HŮSKOVÁ, J.; TOMÁNKOVÁ, D. *Ošetrovatelství: učební text pro IV. ročník středních zdravotnických škol 1. část*. 1. vyd. Uherské Hradiště : Středisko služeb školám, 2000.
15. KLENER, P. et al. *Hematologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2003. ISBN 80-7262-210-2.
16. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-151-3.
17. KLENER, P.; VORLÍČEK, J. *Podpůrná léčba v onkologii*. 1. vyd. Praha : Galén, 1998. ISBN 80-902501-2-2.
18. KOBILKOVÁ, J. et al. *Základy gynekologie a porodnictví*. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-315-X.
19. KOLEKTIV AUTORŮ. *Hematologie a transfuziologie II. díl*. 1. vyd. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1992. ISBN 80-7013-133-0.
20. KOMÁREK, L.; TUČKOVÁ, P. *Samovyšetření* [online]. Praha : Státní zdravotnický ústav, 2001 [cit. 2009-6-28].  
Dostupný z WWW: <<http://www.breastcancer.cz/prevence/samovysetreni/>>
21. KOPÁČ, J. *Lékařská laboratorní diagnostika*. Turnov : Lékařská laboratoř, 2004.
22. KUBEŠOVÁ, H.; VORLÍČKOVÁ, H.; KOCOURKOVÁ, J. *Komplikace vnitřních chorob: příručka ošetrovatelských postupů*. 1. vyd. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 80-7013-299-X.
23. NOVOTNÝ, J. *Chemoprevence karcinomu prsu* [online]. Praha : Komplexní onkologické centrum, 2002 – 2005 [cit. 2009-07-05].  
Dostupný z WWW: <[http://www.koc.cz/pro\\_lekare/chemoprevence.html](http://www.koc.cz/pro_lekare/chemoprevence.html)>
24. NOVOTNÝ, J.; PECEN, L.; PETRUŽELKA, L. *Nové možnosti prevence karcinomu prsu* [online]. Praha : Komplexní onkologické centrum, 2002 – 2005 [cit. 2009-09-17].  
Dostupný z WWW:  
<[http://www.koc.cz/pro\\_lekare/identifikace\\_zen\\_s\\_rizikem\\_karcinomu\\_prsu.html](http://www.koc.cz/pro_lekare/identifikace_zen_s_rizikem_karcinomu_prsu.html)>

25. OPLETAL, P. *Screening* [online]. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2009 [cit. 2009-11-15].  
Dostupný z WWW: <<http://www.breastcancer.cz/prevence/screening/>>
26. PECKA, M. *Laboratorní hematologie v přehledu: Buňka a krevetvorba*. Český Těšín : Finidr, 2002. ISBN 80-86682-01-3.
27. PENKA, M.; KRAHULCOVÁ, E.; MATÝŠKOVÁ, M. *Hematologie*. 1. vyd. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví Brno, 1994. ISBN 80-7013-162-4.
28. PETRÁKOVÁ, K. Chemoterapie a hormonální léčba karcinomu prsu. *Onkologie*, 2009, roč. 3, č. 1, s. 12-17
29. RICHARDS, A.; EDWARDS, S. *Repetitorium pro zdravotní sestry*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0932-5.
30. SKÁLA, E. *Chemoterapie nádorových onemocnění* [online]. Praha : Aliance žen s rakovinou prsu, 2010 [cit. 2010-01-23].  
Dostupný z WWW: <<http://www.breastcancer.cz/publikace/>>
31. SMETANA, K. a kol. *Hematologie a transfuziologie I. díl*. 1. vyd. Brno : IDV PZ, 1992. ISBN 80-7013-112-8.
32. SUBEROVÁ, Š. Problematika onkologického pacienta s chemoterapií. *Sestra*, 2008, roč.18, č. 2, s. 26-28
33. TŘEŠKA, V. a kol. *Propedeutika vybraných klinických oborů*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2003. ISBN 80-247-0239-8.
34. TSCHUSCHKE, V. *Psychoonkologie*. 1. vyd. Praha : Portál, 2004. ISBN 80-7178-826-0.
35. VITALION. *Mamografie* [online]. Praha : Webdio, 2010, [cit. 2010-03-01].  
Dostupný z WWW: <<http://vysetreni.vitalion.cz/mamografie/>>
36. VOKURKA, S. *Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-299-4.
37. VORLÍČEK, J.; ADAM, Z.; VORLÍČKOVÁ, H. *Rady pro nemocné léčené chemoterapií* [online]. Brno : Česká onkologická společnost – Linkos, 2009 [cit. 2009-12-15].  
Dostupný z WWW:  
<<http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/farmakologie.php?t=6&c=2>>

## SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A: Vytvořený formulář pro výzkum 76
- Příloha B: Evropský kodex proti rakovině – DESATERO pro život 78
- Příloha C: TNM klasifikace karcinomu prsu (AJCC 2002) 79
- Příloha D: pTNM dle UICC 1997 81

IDENTIFIKAČNÍ ČÍSLO		POHLAVÍ:		ROČNÍK	TNM	T	N	M
		muž	žena		pTNM	pT	pN	pM
chirurgická léčba	typ chirurgické léčby:							
	radikální mastektomie	modifikovaná radikální mastektomie	parciální resekce prsu	konzervativní chirurgické výkony				
druh cytostatik	alkylační látky							
	antimetabolity							
	protinádorová ATB							
	rostlinné substance / alkaloidy							
	další							
DATUMY								
ODBĚRY KO:								
erytrocyty								
leukocyty								
trombocyty								
hemoglobin								
hematokrit								
ODBĚRY KO								
erytrocyty								
leukocyty								
trombocyty								
hemoglobin								
hematokrit								

řešení komplikací:	

poznámky	

## **PŘÍLOHA B**

### ***Evropský kodex proti rakovině – DESATERO pro život***

- 1) Nekuřte.
- 2) Mírněte se v konzumaci alkoholických nápojů.
- 3) Vyhybejte se nadměrnému slunění.
- 4) Dodržujte zdravotní a bezpečnostní pokyny, zejména při práci zahrnující výrobu a manipulaci s látkami, které mohou způsobit rakovinu.
- 5) Často jezte čerstvé ovoce a zeleninu i obiloviny, neboť obsahuje ochrannou vlákninu.
- 6) Vyvarujte se vzniku nadváhy a omezte spotřebu tučných jídel.
- 7) Navštivte lékaře, objevíte-li kdekoliv na těla bulku, pozorujete-li změny pigmentového znaménka, nebo zjistíte-li krvácení bez známé příčiny.
- 8) Navštivte lékaře, máte-li přetrvávající potíže, jako jsou kašel, chrapot, nepravidelná stolice, nebo jestliže hubnete bez známé příčiny.
- 9) Ženy, chodte pravidelně na gynekologické prohlídky a žádejte vyšetření stěru z děložního hrdla.
- 10) Ženy, kontrolujte si pravidelně prsy (samovyšetřování) a nechte si po dosažení 50 let pravidelně provádět mamografii.

(13)

## PŘÍLOHA C

### TNM klasifikace karcinomu prsu (AJCC 2002)

<b>T</b>	<b>Primární nádor</b>
TX	nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
Tis	DCIS ductální karcinom in situ
Tis	LCIS lobulární karcinom in situ
Tis	(Pagetů) Pagetova choroba bradavky
T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1 mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru
T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	větší než 1 cm, ne však větší než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže
T4a	šíření na stěnu hrudní
T4b	edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	kritéria 4a a 4b dohromady
T4d	zánětlivý (inflamatorní) karcinom
<b>N</b>	<b>Regionální mízní uzliny</b>
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách)
N2a	metastázy ve stejnostranných axilárních lymfatických uzlinách fixované jedna k druhé či k jiným strukturám
N2b	metastázy ve stejnostranných lymfatických uzlinách podél arteria mammaria interna při absenci klinicky evidentních metastáz v axilárních lymfatických uzlinách
N3	metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních lymfatických uzlinách s nebo

	bez axilárního postižení nebo v stejnostranných uzlinách podél a. mammae interna a současného klinicky evidentního postižení axilárních uzlin, nebo metastázy ve stejnostranných supraklavikulárních lymfatických uzlinách s nebo bez axilárního postižení s nebo bez postižení uzlin podél a. mammae interna
N3a	metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních lymfatických uzlinách a axilárních uzlinách
N3b	metastázy ve stejnostranných uzlinách podél a. mammae interna a axilárních uzlinách
N3c	metastázy ve stejnostranných supraklavikulárních lymfatických uzlinách
<b>M</b>	<b>Vzdálené metastázy</b>
MX	vzdálené metastázy nelze ohodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

(3)



## PŘÍLOHA D

### *pTNM dle UICC 1997*

<b>pT</b>	<u>Kategorie odpovídá kategorii T.</u> Patologická klasifikace vyžaduje vyšetření primárního karcinomu, který nesmí zasahovat do okrajů resektátu
<b>pN</b>	Hodnocení regionálních lymfatických uzlin.
<b>pN1</b>	Metastázy v pohyblivých ipsilaterálních axilárních uzlinách.
<b>N1a</b>	Jenom mikrometastázy, 0,2 cm nebo menší.
<b>N1b</b>	Makrometastázy, větší než 0,2 cm.
<b>N1b I</b>	1-3 uzliny s postižením o velikosti 0,2 – 2,0 cm.
<b>N1b II</b>	4 a více uzlin s postižením 0,2 – 2,0 cm.
<b>N1b III</b>	Průnik přes pouzdro uzliny o průměru do 2 cm.
<b>N1b IV</b>	Metastázy v uzlinách o průměru 2 cm a více.
<b>pN2</b>	Metastázy ve fixovaných ipsilaterálních uzlinách.
<b>pN3</b>	Metastázy v ipsilaterálních uzlinách podél arteria mammaria interna.
<b>pM</b>	<u>Kategorie odpovídá kategorii M.</u>

(3)