

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

**Efekt předoperační chemoterapie u nemocných s HER – 2  
pozitivním karcinomem prsu**

Jana Prachařová

**Diplomová práce**

2015

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2013/2014

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Jana Prachařová**  
Osobní číslo: **Z13361**  
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**  
Studijní obor: **Ošetrovatelství ve vybraných klinických oborech**  
Název tématu: **Efekt předoperační chemoterapie u nemocných s HER - 2 pozitivním karcinomem prsu**  
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. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

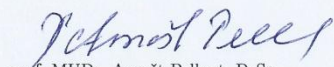
Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího  
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran  
Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická  
Seznam odborné literatury:

1. ABRAHÁMOVÁ, Jitka, Ctibor POVÝŠIL a Jaromír HORÁK. Atlas nádorů prsu. 1. vyd. Praha: Grada, 2000, 326 s., barev. obr. ISBN 80-716-9771-0.
2. HRUBÁ, Marcela, Lenka FORETOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. Role sestry v prevenci a včasné diagnostice nádorových onemocnění. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2001, 77 s. ISBN 80-238-7618-X.
3. KLENER, Pavel a Pavel KLENER. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2010, 209 s. ISBN 978-802-4728-087.
4. KLENER, Pavel. Klinická onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, 686 s. ISBN 80-246-0468-X.
5. KUTNOHORSKÁ, Jana. Výzkum v ošetřovatelství. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 175 s. Sestra. ISBN 978-802-4727-134.
6. PARKER, Steve. Lidské tělo. Praha: Euromedia Group - Knižní klub, 2007, 256 s. ISBN 978-80-242-2211-0.


Vedoucí diplomové práce: MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.  
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: 1. prosince 2013

Termín odevzdání diplomové práce: 4. května 2015

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
PhDr. Kateřina Čermáková, DiS.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 2. března 2015

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 mou práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se 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 nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna 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 29. 4. 2015

.....  
Bc. Jana Prachařová

## Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala MUDr. Ivetě Kolářové, Ph. D. za vedení, cenné rady a trpělivý a vstřícný přístup při tvorbě mé diplomové práce. Poděkování patří rovněž doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CSc. za připomínky a čas věnovaný této práci.

## ANOTACE

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Vzhledem k zavedení screeningu karcinomu prsu a zavádění nových diagnostických i terapeutických metod dochází v dnešní době nejen ke snižování radikality operačních výkonů, ale především ke snižování úmrtnosti na toto onemocnění.

Teoretická část se zaměřuje na léčbu karcinomů – zejména léčbu cílenou. Samozřejmostí je také popis anatomie a lymfatického systému prsní žlázy, epidemiologie, klinický obraz a diagnostika karcinomů. Dále jsou v diplomové práci popsány typy nejčastěji diagnostikovaných karcinomů a jejich klasifikace.

Praktická část pojednává o efektu neoadjuvantní léčby přípravkem Herceptin.

## KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prsu, chemoterapie, Herceptin, HER – 2 pozitivita

## ANNOTATION

The breast cancer is the most common women disease. Due to the introduction of the screening for breast cancer and the implementation of new diagnostic and therapeutic methods is nowadays not only to reducing the radicality of surgical procedures but also for reducing mortality from this disease.

The theoretical part deals with the treatment of cancers - particularly targeted therapy. There is also a description of the anatomy and the lymphatic system of the mammary gland, epidemiology, clinical features and diagnostics of cancer. Furthermore, in this thesis describes the types most commonly diagnosed cancer and their classification.

The practical part deals with the effect of neoadjuvant treatment with Herceptin.

## KEY WORDS

breast cancer, chemotherapy, Herceptin, HER - 2 positivity

## Obsah

Úvod .....	10
Cíle .....	11
I. Teoretická část práce.....	12
1. Anatomie.....	12
1.1 Anatomie prsní žlázy.....	12
1.2 Lymfatické zásobení .....	12
2. Epidemiologie .....	13
2.1 Výskyt onemocnění.....	13
2.2 Rizikové faktory.....	13
2.3 Prevence .....	14
3. Klinický obraz.....	14
4. Diagnostika .....	15
4.1 Anamnéza a klinické vyšetření .....	15
4.2 Zobrazovací metody.....	16
4.2.1 Mamografie (MG).....	16
4.2.2 Sonografie (UZ).....	16
4.2.3 Duktografie.....	17
4.2.4 Magnetická rezonance (MR) .....	17
4.2.5 Scintigrafie .....	17
4.2.6 Pozitronová emisní tomografie (PET) .....	17
4.3 Bioptické vyšetřovací metody .....	17
4.3.1 Biopsie tenkou jehlou – fine needle aspiration (FNA) .....	17
4.3.2 Stereotaktická vakuová biopsie .....	18
4.3.3 Core cut biopsie .....	18
4.3.4 Otevřená chirurgická biopsie.....	18
4.4 Laboratorní vyšetřovací metody .....	18
4.4.1 Cytologie .....	18
4.4.2 Tumorové markery.....	19
4.5 Imunohistochemické vyšetření .....	19
4.6 Další vyšetření k odhalení distančních metastáz .....	19
5. Nejčastější karcinomy.....	19
5.1 Neinvazivní karcinomy .....	19

5.1.1 Duktální karcinom in situ .....	20
5.1.2 Lobulární karcinom in situ .....	20
5.2 Invazivní karcinomy.....	20
5.2.1 Invazivní duktální karcinom (DIC).....	20
5.2.2 Invazivní lobulární karcinom .....	20
5.2.3 Medulární karcinom.....	21
5.2.4 Tubulární karcinom.....	21
5.2.5 Mucinózní karcinom .....	21
5.2.6 Papilární karcinom .....	21
6. HER-2/neu pozitivita.....	21
7. Protein p53 .....	22
8. Proliferační aktivita .....	22
9. Hormonální receptory.....	23
10. Klasifikace nádorů prsu .....	23
10.1 Staging.....	23
10.1.1 Stanovení T.....	23
10.1.2 Stanovení N .....	24
10.1.3 Stanovení M.....	24
10.2 Grading .....	24
11. Terapie .....	24
11.1 Chirurgická terapie.....	25
11.1.1 Výkony na prsu.....	25
11.1.2 Výkony na axile .....	26
11.2 Onkologická terapie .....	27
11.2.1 Radioterapie.....	27
11.2.2 Hormonální terapie .....	28
11.2.3 Chemoterapie .....	28
11.2.4 Cílená terapie .....	31
II. Praktická část.....	34
12. Výzkumné otázky.....	34
13. Popis oddělení a metodika .....	34
14. Výsledky výzkumu .....	35
14.1 Charakteristika vzorku zkoumaných pacientů.....	35
14.2 Stanovení HER-2 positivity.....	37



14.3	Hodnocení předoperačního a pooperačního gradingu.....	38
14.4	Stanovení klasifikace TNM před a po léčbě.....	39
13.4.1	Hodnocení T před a po léčbě.....	39
13.4.2	Hodnocení N před a po léčbě.....	40
13.4.3	Hodnocení M před a po léčbě.....	41
14.5	Hodnocení předoperační velikosti nádoru.....	42
14.6	Hodnocení neoadjuvantní chemoterapie.....	43
14.7	Hodnocení neoadjuvantní léčby Herceptinem.....	44
14.8	Hodnocení operačního výkonu.....	46
14.9	Hodnocení proliferační aktivity Ki-67.....	48
14.10	Hodnocení estrogenových receptorů.....	52
14.11	Hodnocení progesteronových receptorů.....	56
III.	Diskuze.....	60
IV.	Závěr.....	62
	Seznam použitých zkratk.....	64
	Seznam tabulek.....	65
	Seznam obrázků.....	67
	Použitá literatura.....	68
	Seznam příloh.....	73

## Úvod

V případě karcinomu prsu stále hovoříme o nejčastějším nádorovém onemocnění diagnostikovaném u žen. Výskyt karcinomu prsu stále stoupá, tento fakt je způsoben nejen nárůstem onemocnění, ale především zlepšením diagnostiky a zavedením mamografického screeningu.

Nejdůležitějším aspektem je včasná a správná diagnostika, dále chirurgické metody. Dnes roste význam i neoadjuvantní chemoterapie a neoadjuvantní cílené léčby, obě tyto metody přispívají ke snížení radikality výkonů a tím zároveň přispívají ke zlepšení kvality života žen s tímto onkologickým onemocněním.

V této práci se zaměřuji především na efekt předoperační – neoadjuvantní chemoterapie a cílené léčby u HER-2 pozitivních pacientek.

Práci na dané téma jsem se rozhodla vypracovat, protože podle mého názoru se jedná o velmi aktuální problematiku. V současné době se rychle rozvíjejí nové léčebné postupy a o téma se zajímá mnoho specialistů.

*„Nikoliv žít, být zdrav je život.“*

*Martialis (Plachetka, 1996, str. 388)*

## **Cíle**

- Teoreticky popsat problematiku karcinomu prsu.
- Zjistit zda je díky podání neoadjuvantní chemoterapie častěji umožněno provedení parciální mastektomie místo ablace prsu.
- Zhodnotit vliv neoadjuvantní systémové léčby na hodnoty markeru proliferace Ki-67, stav hormonálních receptorů a rozsah nádorového postižení.

# **I. Teoretická část**

## **1. Anatomie**

### **1.1 Anatomie prsní žlázy**

Prsy – mammae nacházíme u obou pohlaví. Jedná se o párový orgán vyskytující se na přední straně hrudníku mezi 2. a 6. žebrem a mezi sternem a přední axiální čarou. U mužů zůstávají rudimentární, u žen dochází v průběhu života ke změnám prsů. Tyto změny jsou ovlivněny hormonálně – jedná se především o období puberty, těhotenství, šestinedělí a poté období klimakteria. (Abrahámová, 2000; Marieb, Mallat, 2005)

Pod prsem v hloubce se nachází m. pectoralis major, m. pectoralis minor, mediální část m. stratus anterior a m. obliquus externus abdominis. Hlavní tepny zásobující prsy jsou arteria thoracica lateralis a kožní větve arteria thoracica interna a arteriae intercostales posteriores. Žilní drenáž je tvořena sítí žil, z nichž větší kmeny korespondují s arteriálním průběhem. (Marieb, Mallat, 2005; Parker, 2008)

Každý prs je tvořen 15 – 20 laloky (lobi mammae), ty se dále dělí na lobuli mammae skládající se z acinů nebo žlázových alveolů. Stěnu acinů tvoří jednovrstevný kubický epitel, který vylučuje mléko. Z acinů se mléko dostává postupně se rozšiřujícími vývody do ducti lactiferi, které ústí na vrcholu bradavky. Bradavka – mamila se nachází ve středu tzv. prsního dvorce (areola mammae). Ten je tvořen jemnou obvykle tmavěji pigmentovanou kůží. Jednotlivé části mléčné žlázy jsou odděleny tukovou a pojivovou tkání. (Marieb, Mallat, 2005)

Anatomii prsní žlázy můžete vidět na obrázku – Příloha A.

### **1.2 Lymfatické zásobení**

Lidským tělem prochází síť lymfatických cév. Jejich úkolem je sběr tekutiny – lymfy z pojivové tkáně okolo krevních cév a návrat přebytku lymfy do krevního oběhu. Tekutina je odváděna do velkých cév. Tok lymfy je možný pouze jedním směrem – k srdci. Blokace těchto lymfatických cév způsobuje hromadění moku v příslušné části těla, což způsobuje otok – lymfedém.

Lymfatické prsní cévy tvoří pleteně pod areolou a pod kůží. Odtud je lymfa vedena do lymfatických pletení a poté do regionálních uzlin. Prs je drénován především do axily. (Abrahámová, 2000; Marieb, Mallat, 2005)

## 2. Epidemiologie

### 2.1 Výskyt onemocnění

V České republice (dále jen ČR) postupně narůstá výskyt nádorových onemocnění, mortalita na tato onemocnění vykazuje mírný pokles. Přesto se jedná o druhou nejčastější příčinu úmrtí v ČR – hned po chorobách kardiovaskulárních. Zhoubné novotvary jsou v ČR evidovány Národním onkologickým registrem. (Abrahámová, 2009; uzis.cz)

Nárůst incidence platí i pro zhoubné novotvary prsu. V roce 2010 bylo diagnostikováno 6 498 případů, v přepočtu na 100 000 obyvatel je to 121, 3 případů. V roce 2002 byl v ČR zahájen screeningový program, to vedlo ke zvýšení incidence onemocnění, ale také k zachycení onemocnění v méně pokročilých stádiích.

Léčba zhoubných novotvarů prsu je velmi často úspěšná, především jedná – li se o málo pokročilá stádia onemocnění. Přesto si onemocnění zachovává prvenství v počtu úmrtí žen na onkologické diagnózy. V roce 2010 nemoci podlehl 1 655 žen. (uzis.cz)

### 2.2 Rizikové faktory

Onkologické onemocnění prsu patří mezi onemocnění, jejichž příčina dodnes nebyla objasněna. Proto významnou roli hraje zkoumání rizikových faktorů, které může přispět k odhalení příčiny a organizaci pravidelných preventivních prohlídek. (Adam, 2004)

Rizikových faktorů bylo zjištěno hned několik, přesto se zhruba u poloviny žen vyskytuje bez zjevné příčiny. Mezi nejdůležitější etiologické faktory onkologického onemocnění prsu patří *genetické faktory*, kam můžeme zařadit mutaci supresorových genů BRCA1, BRCA2 a genu p53. Řadíme sem také familiární výskyt nemoci (u sestry, matky, babičky). Jako další se udávají faktory *hormonálního působení*. Jedná se především o dlouhodobé působení estrogenů (menarche před 12. rokem, pozdní menopauza, nuliparita, první gravidita po 35. roce života, krátká doba laktace po porodu). *Benigní onemocnění* prsu je také jedním z možných rizikových faktorů (duktální hyperplazie, atypická duktální či lobulární hyperplazie). Zvýšené riziko mají i ženy, které již prodělaly onkologické onemocnění prsu. Určitou roli hrají i *dietní faktory*, riziko může zvyšovat konzumace alkoholu, zvýšený přísun

tuku v dětství, příbytek na váze při nedostatečné fyzické aktivitě. Udávána je i souvislost s *faktory zevního prostředí*, jako je především ionizující záření.

Roli může hrát i *geografická oblast*. Častěji jsou onemocněním postiženy ženy v zemích severní Ameriky a severní a západní Evropy. Nejčastěji onemocní ženy bělošky, nejnižší výskyt je naopak u žen hispánského či asijského původu. (Adam, 2010; Vorlíček, 2012)

### **2.3 Prevence**

Cílem primární prevence je omezení nebo odstranění faktorů přispívajících k rozvoji onemocnění. V rámci primární prevence by měli praktičtí lékaři a gynekologové provádět aktivní osvětu spočívající v odstranění takových faktorů životního stylu, jež by mohly přispívat ke vzniku karcinomu prsu. (Abrahámová, 2009)

Příčina však dosud není zcela známa, proto se nejvíce uplatňuje prevence sekundární. Jejím úkolem je včasný záchyt onemocnění, tedy ve stadiu *in situ*. Součástí sekundární prevence je samovyšetření prsů a mamografický screening. *Samovyšetření* prsů by si měla žena provádět sama každý měsíc, nejlépe 3. – 5. den po skončení menstruace. Návěst by měl provádět společně se ženou gynekolog. Samovyšetření a sebepozorování prsu je popsáno v Příloze B. (Abrahámová, 2009; Adam, 2010)

Od září roku 2002 je v ČR zaveden *mamografický screening* rakoviny prsu, který se provádí u žen po 45. roce života a cyklicky se opakuje každé 2 roky. Zároveň byla stanovena horní hranice 69 let pro dané vyšetření, ta byla však roku 2010 zrušena. Přestože je vyšetření finančně velmi nákladné, umožňuje zachytit onemocnění v raném stádiu a je schopné jím odhalit až 95 % všech karcinomů prsu.

Terciální prevence spočívá v odhalování recidiv a kontralaterálních nádorů prsu, toto provádí onkolog odpovídající za dispenzární péči. (Adam, 2010; mamoc.cz)

### **3. Klinický obraz**

Z počátku onemocnění probíhá asymptomaticky. Ve většině případů (až 90 %) je karcinom prsu zachycen při mamografickém screeningovém vyšetření. Z lokálních příznaků, které postižené nejčastěji přivedou k lékaři, se jedná o abnormalitu v prsu, bolestivost prsu, asymetrii bradavky.

Za abnormalitu považujeme jakékoliv vtažení, nebo naopak vyklenutí. Dále se jedná o zarudnutí kůže prsu. Můžeme pozorovat vtažení bradavky, sekreci z bradavky (může být i krvavá nebo zapáchat), ulceraci či ekzém. Stagnace lymfy v důsledku porušeného odtoku lymfy způsobuje kožní edém, někdy také označovaný jako pomerančová kůže. Projevem regionálního šíření může být zvětšení uzlin v axile nebo nadklíčku. (Abrahámová, 2009; Hladíková, 2009)

Generalizované formy karcinomu prsu se projevují podle lokalizace metastatického postižení. Nejčastěji se jedná o plicní metastázy projevující se dušností a kašlem. Metastázy v kostech působí bolest kostí, v pokročilejších stádiích se projevují i patologickými zlomeninami. Jaterní metastázy způsobují alteraci jaterních funkcí, hepatomegalii, mozkové se projevují neurologickou symptomatologií, která je velmi různorodá.

Z celkových příznaků se objevuje únava, malátnost, subfebrilie, deprese, bolesti v oblasti krční a hrudní páteře. Jedná se tedy o příznaky nespecifické. (Adam, 2010; Strnad, 2005)

## **4. Diagnostika**

Do objektivního prokázání patologického procesu na mléčné žláze se každý takový proces považuje za maligní. Povahu onemocnění prokazuje histopatologické nebo cytologické vyšetření. Do diagnostiky karcinomu prsu se zahrnuje anamnéza a klinické vyšetření, biochemické a hematologické vyšetření, zobrazovací metody. (Adam, 2010)

### **4.1 Anamnéza a klinické vyšetření**

Důležitou roli hraje pečlivě sepsaná *anamnéza*, která se zaměřuje především na rizikové faktory vzniku karcinomu prsu. Klinické vyšetření se skládá z aspekce a palpce.

*Vyšetření pohledem* se provádí vestoje, pacient má ruce za hlavou, volně spuštěné podél těla nebo v bok. Pohledem se hodnotí velikost a tvar prsů, velikost a barva bradavek, sekrece z bradavky (především krvavá), její retrakce, nebo naopak prominence, pátrá se po zarudnutí, asymetrii prsů.

*Vyšetření pohmatem* se provádí vsedě a vleže. Vyšetřovaný prs se dělí do 4 pomyslných kvadrantů, největší pozornost by měla být věnována hornímu zevnímu kvadrantu každého prsu. Nebolestivost, tvrdost a omezená pohyblivost jsou znaky pro karcinom prsu. Palpačně

se vyšetřuje také bradavka, pokoušíme se o vytlačení sekretu. Získaný sekret se poté odesílá na cytologické vyšetření.

Nakonec je pozornost věnována axilárním a supraklavikulárním lymfatickým uzlinám. Pokud je odhalena jakákoliv abnormalita, pacient se v co nejkratší době podrobí mamografickému vyšetření, v případě mladších žen se jedná o vyšetření ultrasonografické. (Hladíková, 2009; Vorlíček 2012)

## **4.2 Zobrazovací metody**

### *4.2.1 Mamografie (MG)*

Mamografie je základní rentgenologické vyšetření prsní žlázy, které odhalí až 95 % všech karcinomů prsu. Využívá se jako metoda screeningová, ale i diagnostická. Snímek se provádí při kompresi prsu, která zvyšuje kontrast mamogramů a pohybovou ostrost a zároveň snižuje radiační dávku. Jedná se o dvě projekce (mediolaterální a kраниokaudální) každého prsu, tím vznikají 4 snímky.

Plánované vyšetření se provádí v první polovině menstruačního cyklu, při podezření na zhoubný novotvar se provádí ihned. Jde o vyšetření, které je nejvhodnější pro ženy středního a vyššího věku, parenchym prsní žlázy je již v involuci – obraz je tedy přehlednější.

Na snímcích se hodnotí stín žlázy, známky patologického ložiska, uzliny v oblasti přední axilární řasy. (Abrahámová, 2003; Adam, 2010)

### *4.2.2 Sonografie (UZ)*

Jedná se o doplňující vyšetření při nejednoznačném mamografickém nálezu. Výhodou ultrazvukového vyšetření je naprostá neškodnost a prakticky neomezená možnost opakování vyšetření. Nevýhodou je však menší spolehlivost při detekci nádorů menších než 1 cm. Vyšetření je vhodné především pro mladé ženy, u nichž ještě nedošlo k involuci mléčné žlázy, ta je proto mamograficky nepřehledná. Velkou roli hraje při vyšetřování oblasti axily a nadklíčku. Pod ultrazvukovou kontrolou se provádí odběr bioptického materiálu nebo se zavádějí vodiče před operací, pokud není léze hmatná. (Adam, 2011; Hladíková, 2009)



#### 4.2.3 Duktografie

Jedná se o rentgenologické vyšetření, při němž se do systému mlékovodů podává kontrastní látka. Možné je i použití dvojího kontrastu. Vyšetření se provádí v případě, že cytologické vyšetření sekretu vykazuje atypii nebo proliferaci buněk, dále při krvavé sekreci nebo velkém množství sekretu. Kontraindikací je prokázaná alergie na jód. (Klener, 2002)

#### 4.2.4 Magnetická rezonance (MR)

Jedná se o moderní zobrazovací metodu, která se provádí při nejasnostech na mamografii nebo sonografii. Významnou roli hraje při plánování operačního výkonu a určení jeho nezbytného rozsahu, vyloučení, nebo prokázání multicentrického nebo multifokálního karcinomu. Indikací může být také izolované postižení axily, kdy neznáme primární nádor. Využívá se i k vyloučení recidivy prsu v jizvě či sledování účinku neoadjuvantní terapie. Nejvhodnější je kombinace s klasickými zobrazovacími metodami – mamografií a sonografií. (Adam, 2010; Hladíková, 2009)

#### 4.2.5 Scintimamografie

Je to doplňující vyšetření v případech, kdy je mamografie nepřehledná a ultrasonografie jeví hypoechogenní zóny. Vyšetření má omezené možnosti, nezobrazuje nádory menší než 1 cm. Pozitivní je naproti tomu zobrazení patologicky postižených axilárních uzlin. (Hladíková, 2009)

#### 4.2.6 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Kombinace pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie (CT) je jednou z nejmodernějších vyšetřovacích metod. Vypovídá o metabolismu vyšetřované tkáně společně s jejím morfologickým obrazem. Nevýhodou jsou vysoké finanční náklady. (Zeman, 2001)

### 4.3 Bioptické vyšetřovací metody

Bioptická vyšetření mají rozhodující význam ve stanovení definitivní diagnózy – získaný materiál se odesílá na histologické nebo cytologické vyšetření.

#### 4.3.1 Biopsie tenkou jehlou – fine needle aspiration (FNA)

Aspirace buněk na cytologické vyšetření se provádí pomocí podtlaku vytvořeného stříkačkou nebo pomocí kapilárního víru. U hmatných lézí se jehla zavádí pod palpační kontrolou,

u nehmavných či vícečetných lézí pod kontrolou ultrasonografickou. Nevýhodou metody může být odběr nedostatečného množství vzorku. (Becker, 2005; Klener 2011)

#### *4.3.2 Stereotaktická vakuová biopsie*

Vyšetření se provádí z důvodu zjištění přesné histologické diagnózy, pokud se jedná o nejednoznačné nebo podezřelé ložisko (nejčastěji u mikrokalcifikací v prsní žláze). Před výkonem se provádí testy na krvácivost. V průběhu celého vyšetření pacientka sedí, dochází ke kompresi prsu (jako při mammografii). Biopstická jehla je zaváděna pod rentgenovou kontrolou a odebírá se několik vzorků k histologickému vyšetření. Při odběru je jehla na místě a pomocí vakua dochází k transportu vzorků po jehle ven z prsu. Vzorky se odesílají k histologickému vyšetření, jehož výsledky jsou známy většinou 7 dní od odběru. Spolehlivost metody je možné srovnat s operační biopsií. (Klener, 2011)

#### *4.3.3 Core cut biopsie*

Při vyšetření se odebírá část patologické tkáně pomocí biopstické jehly, která je odesílána na histopatologický rozbor a k určení hormonálních receptorů. Jehla je zaváděna pod ultrazvukovou nebo rentgenovou kontrolou. Výsledky jsou ve většině případů do 7 dnů a hrají důležitou roli při plánování individuální onkologické léčby. Provádí se ambulantně v lokální anestezii, nevýhodou je dyskomfort pacienta. (Adam, 2010; Klener, 2011)

#### *4.3.4 Otevřená chirurgická biopsie*

Provádí se v případě selhání zobrazovacích diagnostických metod nebo tehdy, je – li rozdíl mezi výsledky zobrazovacích metod a biopstického vyšetření. Jedná se o metodu, která se provádí čím dále méně často. (Adam, 2010)

### **4.4 Laboratorní vyšetřovací metody**

#### *4.4.1 Cytologie*

Cytologicky se vyhodnocuje materiál získaný pomocí FNA biopsie, sekret z bradavky, pozitivita, nebo negativita okrajů preparátu prsu, vyšetření se uplatňuje také při hodnocení pozitivivity sentinelové uzliny. (Černý, 1996)

#### 4.4.2 Tumorové markery

U karcinomu prsu se sledují markery CEA a CA 15 – 3. Marker CA 15 – 3 nabývá vyšších hodnot v případě lokálního onemocnění, CEA – karcinoembryonální antigen se vyskytuje téměř u poloviny případů s přítomností vzdálených metastáz. Také ale nemusí být zvýšené hodnoty markerů a onemocnění může být značně pokročilé. Sledování hodnot markerů má význam především k monitorování průběhu nemoci. (Adam, 2010; Strnad, 2001)

#### 4.5 Imunohistochemické vyšetření

Imunohistochemické vyšetření vypovídá především o přítomnosti určitých bílkovin v nádorových buňkách, jež významně ovlivňují jejich metabolismus. Nejprve se zjišťuje přítomnost hormonálních receptorů, které se vyskytují i v normálních zdravých buňkách prsní žlázy. Přítomnost daných receptorů vypovídá o zachování závislosti na regulaci ženskými pohlavními hormony, což je možné využít v terapii – hormonoterapii. Pokud buňky tyto receptory neprodukuje, vymizí i závislost na hormonální regulaci – hormonální léčba by tedy byla neúčinná. (Ryška, 2010)

#### 4.6 Další vyšetření k odhalení distančních metastáz

Pro doplnění diagnózy a určení dalšího léčebného postupu je třeba zjistit, zda primární nádor již nezaložil metastázy. Karcinomy prsu nejčastěji metastazují do plic, kostí, jater a mozku. Proto se provádí rentgenový snímek plic, ultrazvukové vyšetření břicha, případně CT plic a břicha, scintigrafii skeletu. (Abrahámová, 2003; Adam 2004)

### 5. Nejčastější karcinomy

Maligní karcinomy prsu můžeme rozdělit na invazivní a neinvazivní. Do neinvazivních karcinomů se řadí duktální a lobulární karcinom in situ, do invazivních invazivní duktální a lobulární karcinom, tubulární, medulární, papilární nebo mucinózní karcinom. (Abrahámová, 2000; Strnad, 2001)

#### 5.1 Neinvazivní karcinomy

Neinvazivní karcinomy – karcinomy in situ mají různě vysoký maligní potenciál a zároveň se u nich nevyskytují známky invaze do přilehlého stromatu. Dělíme je na duktální a lobulární. (Motlík, 2001)

### *5.1.1 Duktální karcinom in situ*

Jedná se o heterogenní skupinu karcinomů, pro niž je typická proliferace maligních epitelíí vývodů mléčné žlázy. Zároveň se nevyskytují známky invaze do přilehlého stromatu. Duktální karcinomy in situ se dále dělí podle typů růstu a cytologického hlediska na mikropapilární, papilární, mikroinvazivní, solidní, kribriformní karcinomy a komedo typ.

Duktální karcinomy in situ jsou pokládány za prekurzorové léze invazivních karcinomů prsu. (Abrahámová, 2000; Motlík, 2001)

### *5.1.2 Lobulární karcinom in situ*

Tento typ karcinomu má maximum výskytu u postmenopauzálních žen. Typicky je asymptomatický a bývá objeven náhodně. Ve více než polovině případů má multicentrický charakter, může se vyskytovat bilaterálně. (Klener, 2002; Strnad, 2001)

## **5.2 Invazivní karcinomy**

Dělí se podle biologických, makroskopických a mikroskopických hledisek. Mohou vznikat z epitelíí duktů – poté se jedná o duktální karcinomy, nebo z epitelíí terminálních duktolobulárních jednotek – lobulární karcinomy. Nejčastěji karcinomy vznikají ze středních duktů a jsou invazivní. (Abrahámová, 2000; Motlík, 2001)

### *5.2.1 Invazivní duktální karcinom (DIC)*

Jde o nejčastější nádorový typ karcinomu prsu vyznačující se nejhorší prognózou. V době stanovení diagnózy se často vyskytují nejen hematogenní metastázy v plicích, játrech, kostech a mozku, ale také lymfatické metastázy.

Pro invazivní duktální karcinom nejsou žádné typické klinické projevy, většinou se nachází jako solitární, hmatný a k okolí fixovaný uzel s různou velikostí. (Motlík, 2001)

### *5.2.2 Invazivní lobulární karcinom*

Invazivní lobulární karcinom je nejčastěji diagnostikován v horních zevních kvadrantech prsů, velikost může být v rozsahu od několika milimetrů po infiltraci celého prsu.

Prognóza onemocnění je podobná jako u invazivního duktálního karcinomu. Lobulární karcinom nejčastěji metastazuje do meningeálních prostor centrálního nervového systému (CNS), do peritonea a retroperitonea, často se vyskytují i metastázy v gastrointestinálním

traktu (GIT), zde jsou histologicky špatně odlišitelné od primárních nádorů GIT. Zakládá i metastázy v ovariích a děloze. (Abrahámová, 2000; Strnad, 2001)

### *5.2.3 Medulární karcinom*

Rozlišujeme typický a atypický medulární karcinom. Typický medulární karcinom se šíří expanzivně a nemá sklon k metastazování. Atypický medulární karcinom je charakteristický invazivním ložiskovým růstem, jeho chování se podobá invazivnímu duktálnímu karcinomu. (Motlík, 2001; Strnad, 2001)

### *5.2.4 Tubulární karcinom*

Výskyt tubulárního karcinomu je velmi nízký až vzácný. Nádor se může vyskytovat bilaterálně a může být multicentrický. (Motlík, 2001; Strnad, 2001)

### *5.2.5 Mucinózní karcinom*

Nejčastěji se vyskytuje ve vyšších věkových skupinách. Mucinózní karcinomy je souhrnné označení pro karcinomy produkující hlen ve zvýšené míře. Typický je pro něj pomalý růst. (Abrahámová, 2000; Strnad, 2001)

### *5.2.6 Papilární karcinom*

Výskyt je nejčastější u postmenopauzálních žen, jedná se však o karcinom vzácný, který vzniká kancerizací intraduktálního papilomu. Karcinom roste pomalu a prognóza je velmi dobrá. (Abrahámová, 2000)

## **6. HER – 2/neu pozitivita**

Významnou molekulou je onkoprotein HER-2/neu – vyskytuje se u 15 – 20 % pacientek s karcinmem prsu (v ČR asi u 13 %). Jedná se o transmembránový receptor, který mimo jiné ovlivňuje i buněčný růst. Vyskytuje se v každé buňce prsní žlázy, v případě výskytu karcinomu se zvýšenou expresí HER-2 je množství daného proteinu několikanásobně vyšší. Stimulace vede ke zrychlenému růstu nádorových buněk, roste jejich invazivita a výrazně se zhoršuje prognóza onemocnění. (Krásenská, 2014; Ryška, 2010)

Zda se jedná o HER-2 pozitivitu, je možné vyšetřit imunohistochemicky (IHC) - v tomto případě se jedná o prokázání tohoto proteinu na buněčné membráně. V případě positivity IHC

je další možností metoda in situ hybridizace (ISH), kdy se zkoumá zvýšený počet kopií genu v jádře buňky. Při hodnocení imunohistochemického výsledku je používáno skóre 0 – 3+. Jako negativní se hodnotí výsledky 0 a 1+, výsledek 2+ se označuje jako slabě pozitivní a zároveň hraniční výsledek (vždy poté následuje vyšetření ISH), hodnota 3+ je jednoznačně pozitivní. Vyšetření in situ hybridizací se hodnotí jako pozitivní (+), nebo negativní (-). „U většiny případů koreluje overexprese proteinu s amplifikací genu HER-2/neu...“ (Nenutil, Ryška, 2013)

Pozitivita HER-2/neu je základem pro možnost terapie humanizovanou monoklonální protilátkou proti tomuto receptoru. (Ryška, 2010; Ryška, 2012)

## **7. Protein p53**

Jedná se protein, který má schopnost transkripce a tím může zabránit vzniku nádorů. Funkcí proteinu p53 je regulace určitých genů, jež kontrolují aktivitu buněk (apoptózu, růst, opravu DNA,...). Protein p53 hledá poškozené úseky na řetězci DNA – v případě nalezení poškozeného úseku dochází k zastavení dělení buňky do její reparační. Je – li buňka nezvratně poškozena, dochází k apoptóze.

Protein p53 se prokáže přibližně u jedné třetiny testovaných pacientek s karcinomem prsu. Overexprese p53 s sebou přináší horší prognózu onemocnění. Protein p53 se vyšetřuje imunohistochemicky. (Staněk, Lísová, 2013)

## **8. Proliferační aktivita**

Nejčastěji se pro stanovení proliferační aktivity nádorových buněk používá imunohistochemické vyšetření s monoklonální protilátkou, která je typická pro marker MIB1. MIB1 je monoklonální protilátka detekující antigen Ki-67 vázaný na jádra buněk. Ki-67 je nukleární protein, k jehož expresi dochází v určitých fázích u všech proliferačních buněk. Pokud cyklus proliferace neprobíhá, protein Ki-67 chybí.

Proliferační aktivitu je možné odhadovat podle počtu mitóz, spolehlivou metodou je stanovení pomocí protilátky MIB1. (Staněk, Lísová, 2013)

## 9. Hormonální receptory

Můžeme hodnotit dva typy hormonálních receptorů – jedná se estrogenové (ER) a progesteronové receptory (PR). Pozitivita ER je spojována s nižší mortalitou na karcinom prsu. Přítomnost PR vypovídá o existenci fungujícího ER – systému - to by mělo vést k upřesnění předpovídané reakce na hormonální léčbu.

Dnes je vyšetřování hormonálních receptorů standardem přivyšetřování všech karcinomů prsu. Vyšetření receptorů se provádí imunohistochemicky. (Skálová, Fínek, 2006)

## 10. Klasifikace nádorů prsu

### 10.1 Staging

Staging je označení pro klasifikace nádorů, kdy se určuje velikost tumoru, postižení regionálních uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Stanovení stagingu má velký význam pro stanovení léčebného postupu, také informuje o prognóze onemocnění.

Závažnost a rozsah nemoci se stejně jako u jiných nádorových onemocnění určuje podle klasifikace TNM (Příloha C), kdy T označuje rozsah primárního nádoru, N vypovídá o stavu regionálních uzlin a M značí přítomnost, nebo nepřítomnost vzdálených metastáz. TNM klasifikaci můžeme dále rozdělit na klinickou označovanou cTNM stanovenou na základě klinického vyšetření a zpravidla stanovenou ještě před zahájením léčby a pTNM – patologickou stanovenou patologem na základě výsledků odebraných tkání prsu a lymfatických uzlin. (Adam, 2004; TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2004)

#### 10.1.1 Stanovení T

Klasifikace T určuje velikost primárního nádoru a vypovídá o jeho vztahu k okolí. Ke stanovení T klasifikace se provádí mamografické popřípadě ultrasonografické vyšetření obou prsů. V případě nálezů více primárních nádorů se pro stanovení užívá průměr největšího z nich. Pokud je nádor zjištěn v obou prsech, měly by být stanoveny dvě klasifikace – každá zvlášť. Je to z důvodu rozdělení onemocnění podle histologického typu. Po přesném stanovení velikosti nádoru patologem se stanovuje pT. Klasifikace T je znázorněna v Příloze D. (Adam, 2004; TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2004; Vorlíček, 2012)

### *10.1.2 Stanovení N*

Předoperační klasifikaci regionálních uzlin – N určujeme pomocí palpačního a ultrazvukového vyšetření. Při hodnocení pN patolog určuje počet extirpovaných uzlin, přičemž vyšetřuje všechny extirpované uzliny a z nich udává počet uzlin postižených. Pokud se klasifikace pN zakládá pouze na výsledcích biopsie sentinelové uzliny, je užíváno označení pro mizní sentinelovou uzlinu.

U karcinomu prsu se za regionální uzliny považují axilární, vnitřní mamární, subklavikulární a supraklavikulární, ostatní se považují za vzdálené. Podrobné znázornění viz Příloha E a Příloha F. (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2004; Strnad, 2001)

### *10.1.3 Stanovení M*

Pro stanovení klasifikace M (Příloha G) se provádí rentgenový snímek plic, scintigrafie skeletu a ultrasonografické vyšetření břicha. Je to z důvodu, že karcinom prsu nejčastěji zakládá metastázy v plicích, kostech a játrech. Pokud vyšetření nejsou zcela jasná, k potvrzení, nebo vyvrácení může dopomoci výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance. (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2004; Vorlíček, 2012)

## **10.2 Grading**

Grading (Příloha H) určuje stupeň diferenciacie nádorových buněk, proto je podle tohoto ukazatele možné určit prognózu onemocnění. Čím lépe je nádor diferencovaný, tím lepší je prognóza. (Becker, 2005)

## **11. Terapie**

V léčbě karcinomu prsu je dnes využíván komplexní léčebný přístup, kdy se multidisciplinární tým skládá z několika odborníků (onkolog, chirurg, rentgenolog, histopatolog...).

Základem pro léčbu je stanovení lokalizace a rozsahu onemocnění, zjištění anamnézy a celkového stavu pacientky, prognózy. To vede ke stanovení co možná nejlepšího léčebného postupu. Stanovení stagingu hraje v léčbě velmi podstatnou roli.

Terapii rozlišujeme na lokální, ta zahrnuje operační postupy a radioterapii, a léčbu lokoregionální a systémovou (chemoterapie, hormonoterapie, imunoterapie,...). Podle časového sledu terapii dělíme na neoadjuvantní, adjuvantní a konkomitantní, podle cíle



se jedná o léčbu kurativní, paliativní či symptomatickou. (Heroková, 2008; Hulvat. 2009; Zeman, 2001)

## **11.1 Chirurgická terapie**

Chirurgická terapie je základním lokoregionálním léčebným postupem karcinomu prsu. Primárně se nejčastěji využívá podle stagingu do klinického stádia IIIA, sekundárně je možné přistoupit k chirurgickému zákroku po dosažení operability po jiné primární léčbě (chemoterapie, radioterapie). Dále je možné provést paliativní výkon a to v případě, kdy je přítomna ulcerace nebo hrozí masivní krvácení.

V minulosti byla chirurgická léčba jedinou terapeutickou možností, prováděly se především výkony radikální. Dnes dochází k rozvoji zákroků méně invazivních, které zároveň přináší vyšší stupeň kvality života.

Chirurgickou léčbu karcinomu prsu je možné rozdělit do dvou oblastí – oblast zahrnující samotný prs a oblast, do níž patří spádové lymfatické uzliny v axile. Z hlediska radikality se jedná o výkony radikální a výkony šetřící. (Adam, 2012; Heroková, 2008; Klener, 2002)

### *11.1.1 Výkony na prsu*

V roce 1882 provedl americký chirurg Halstedt radikální mastektomii spočívající v odstranění nejen celé mléčné žlázy, ale i obou pektorálních svalů, všech tří etáží axilárních uzlin a resekci torakodorzálního nervově cévního svazku. Výkon měl pro nemocné těžké funkční a psychologické následky. Dnes se středem zájmu stávají výkony odstraňující nádor a zároveň zachovávající prs. (Abrahámová, 2000; Zeman, 2001)

### Totální mastektomie

Pojem totální mastektomie je souhrnné označení pro mnoho postupů, při nichž dochází k odstranění celého prsu včetně pektorální fascie. Původní mastektomie podle Hastedta se dnes téměř neprovádí, hlavním důvodem jsou především výsledky klinických studií, které neprokázaly žádná pozitiva při současném odstranění pektorálního svalu.

Totální mastektomie se provádí hlavně u pokročilých nádorů. Primárně se provádí zejména u žen starších a oslabených. Nevhodné je naopak primární provedení u pokročilého stádia T3 a stádia T4 – vhodnější je indikace k zahájení jiné primární léčby (cytostatická léčba, radioterapie, hormonoterapie).

Mastektomie je výkon, kdy dochází k odstranění parenchymu prsní žlázy včetně bradavky. Sneseí pektorální fascie má oprávnění při fixaci tumoru ke spodině. (Adam, 2012; Becker, 2005)

### Prs šetřící výkony

Jedná se o výkony, které se od sebe liší množstvím odstraněné tkáně, většina jí však zůstává. Dnes se provádí až v 70 %, prs šetřící výkony se stávají trendem především z důvodu zlepšující se diagnostiky, moderní onkologické léčby, nových chirurgických možností a zejména z důvodu zavedení mamologického screeningu.

Řadíme sem kvadrantektomii, jedná se o odstranění příslušné části prsu s nádorem a bezpečnostním lemlem, jehož šířka je asi 3 – 4 cm. Tumorektomie (lumpektomie) je označení pro extirpaci nádorů s bezpečnostním lemlem.

Kontraindikací prs šetřících operací je radioterapie v minulosti, gravidita, nádory v různých kvadrantech prsu. Relativní kontraindikací je nepoměr velikosti nádoru a velikosti prsu, či nádor vyskytující se pod bradavkou.

Prs šetřící výkony se zpravidla doplňují radioterapií. (Adam, 2004; Becker, 2005; Fischer, 2002; Marieb, Mallat, 2005)

#### *11.1.2 Výkony na axile*

Karcinomy prsu mohou tvořit metastázy v regionálních lymfatických uzlinách, prs je drénován především do axily. Rozsah operačního zákroku výrazně ovlivňuje riziko vzniku pooperačních komplikací, především rozvoj lymfedému. Při disekci axily k těmto komplikacím dochází podstatně častěji, než pokud je provedena biopsie sentinelové uzliny. (Červinka, 2009; Heroková, 2008; Zeman, 2001)

### Disekce axily

Jedná se o výkon snižující riziko regionálních recidiv a zároveň je součástí stagingu u metastatického onemocnění, jedná se i o výkon kurativní. Prakticky se jedná o odstranění tukové – lymfatické tkáně axily včetně uzlin I. a II. etáže. Exentrace axily musí být provedena velmi šetrně s ponecháním thorakodorzálního nervově cévního svazku.

Disekce axily je spojena s velkým počtem komplikací, z nichž nejčastější je serom – první dny po operaci se vyskytuje až u 100 % operovaných pacientek, v průběhu měsíce většinou

odeznívá. Při nedostatečné rehabilitaci horní končetiny může dojít k poruchám hybnosti ramenního kloubu (syndrom tzv. „zamrzlého ramene“). Další výraznou komplikací je rozvoj otoku horní končetiny – lymfedému. (Hulvat, 2009; Jandorová, 2008)

### Biopsie sentinelové uzliny

Sentinelová uzlina je první spádová uzlina lymfatickém povodí tumoru, s vysokou pravděpodobností je jako první postižena metastatickým onemocněním.

K provedení biopsie jsou indikovány tumory s klinicky negativními uzlinami. Dnes se biopsie indikuje mnohem častěji, kontraindikací je klinicky pozitivní axila, zánětlivé karcinomy nebo multicentrické karcinomy. Sentinelová biopsie je spíše výkon pro určení stagingu než výkon léčebný. Při odběru sentinelové uzliny se předpokládá, že pokud je první spádová uzlina bez přítomnosti nádorových buněk, pak ani ostatní uzliny nejsou postiženy.

Určení sentinelové uzliny je možné provést třemi metodami – předoperační lymfoscintigrafie, peroperační metoda barvení přípravkem Patent Blue V. nebo peroperační radionavigační metoda. (Červinka, 2009; Heroková, 2008; Hulvat, 2009)

## **11.2 Onkologická terapie**

### *11.2.1 Radioterapie*

Při onemocnění karcinomem prsu má nezastupitelné místo v terapii léčba zářením. Radioterapii můžeme rozdělit na neoadjuvantní, adjuvantní nebo paliativní. Neoadjuvantní neboli předoperační ozařování se dnes příliš nepoužívá, uplatňuje se v případech, kdy je tumor příliš velký pro chirurgické odstranění. Cílem tedy je učinit nádor operabilním.

Adjuvantní radioterapie zpravidla doplňuje konzervativní operační výkony, uplatňuje se i u žen po totální mastektomii s negativními prognostickými parametry. Rozlišuje se teleterapie – zevní ozařování a brachyterapie. Obvykle se zahajuje po ukončení adjuvantní chemoterapie, pokud ta není indikována, ozařuje se ihned po zhojení operační rány. Ozařována je oblast jizvy, ponechaná část prsu, oblast axily nebo nadklíčku. Cílem je především zničení zbylých nádorových buněk. (Černý, 1996; Klener, 2002; Vaňásek, 2008; Vorlíček, 2012)

### *11.2.2 Hormonální terapie*

Základem pro možnost hormonální terapie karcinomu prsu je fakt, že se může jednat o hormonálně dependentní nádory. Schopnost působení hormonů je závislá na přítomnosti specifických buněčných receptorů. V případě nádorového onemocnění prsu se stanovují steroidní estrogenové a progesteronové receptory. Cílem je ovlivnění proliferace nádorových buněk extracelulárním podnětem. Možnosti hormonální terapie se dělí na ablační, aditivní, inhibiční a kompetitivní.

Jedná se o snížení produkce estrogenů nebo zablokování signálu zprostředkovaného estrogeny – tohoto efektu je možné dosáhnout několika způsoby. Radikální možností je odstranění orgánu produkujícího estrogeny – ovariectomie (chirurgická, radiační) nebo medikamentózní metoda (vyřazuje funkci vaječníků na úrovni hypofýzy – analoga gonadoliberinu). Jinou možností je vyřazení přenosu signálu na estrogenový receptor pomocí selektivních modulátorů estrogenních receptorů (preparát Tamoxifen) – metoda se označuje jako kompetitivní inhibice. Další možností je inhibice syntézy estrogenů – ta vede k zablokování enzymů, které mají rozhodující význam pro syntézu estrogenů v nadledvinách a tukové tkáni u postmenopauzálních žen. Zařazujeme sem inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol). Možností je i podávání vysokých dávek gestagenů, které vyřazují možnost vazby na hormonální receptor – jedná se o aditivní blokádu. Tato metoda se používá v případě neúspěchu předchozí hormonální léčby. (Abrahámová, 2008; Adam, 2004; Klener, 2002)

Komplikací je rezistence k hormonální terapii – může se jednat o primární rezistenci (nádor od počátku nereaguje) a sekundární rezistenci (získanou v průběhu léčby).

### *11.2.3 Chemoterapie*

V případě chemoterapie hovoříme o systémové terapii využívané v kombinaci s dalšími léčebnými metodami. Chemoterapie se dělí na adjuvantní, neoadjuvantní a paliativní.

Karcinomy prsu jsou citlivé na poměrně velkou škálu cytostatik, ty se mohou lišit mechanismem účinku. Často se podává několik cytostatických látek najednou – jedná se o polychemoterapeutické režimy.

Nejčastější cestou podání chemoterapie je cesta parenterální či perorální. Většinou se protinádorová léčba podává ambulantně, na základě indikace lékaře je možná hospitalizace

(z důvodu typu podávaného cytostatika nebo snášenlivosti pacientky). (American Cancer Society, 2011; Hladíková, 2009)

### Neoadjuvantní chemoterapie

Termínem neoadjuvantní chemoterapie se označuje podání cytostatické látky před operačním výkonem – to se provádí především z důvodu zmenšení nádorové masy a zlepšení operability nádoru. Nejčastěji je terapie indikována v případech, kdy není možná parciální mastektomie. Nejvyšší odezva na léčbu se vyskytuje u nádorů s negativními estrogenovými a progesteronovými receptory, vysokým gradem a tumory s vysokou proliferací.

Doporučené látky jsou taxany a antracyklíny. (American Cancer Society, 2011; Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008)

### Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní – pooperační chemoterapie je nejčastěji aplikována po chirurgickém výkonu s cílem usmrtit zbytek nádorových buněk. Nejvyššího efektu dosahuje terapie u žen s pozitivními axilárními uzlinami. Terapie výrazně snižuje riziko recidiv především u premenopauzálních žen. Adjuvantní chemoterapie by měla být aplikována nejpozději do tří týdnů po provedení chirurgického zákroku. (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008)

### Paliativní chemoterapie

U pacientek s metastatickým onemocněním prsu ve většině případů není možné plné vyléčení.

Hlavním cílem paliativní chemoterapie je zlepšení kvality života u nevléčitelných. (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008)

### Skupiny užívaných cytostatik

#### Alkylační látky

Jedná se o cytostatika, která jsou chemicky reaktivní a reagují s deoxyribonukleovou kyselinou (DNA). DNA se po působení těchto látek může rozštěpit nebo naopak nastane pevné semknutí dvou řetězců molekuly, případně dvou samostatných molekul DNA. Takto změněná molekula nejen špatně funguje, ale především je nemožné její dělení.

Z preparátů se jedná o cyklofosfamid, melfalan, ifosfamid. (Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2009)

#### Protinádorová antibiotika

Protinádorová antibiotika působí interkalací (vmezeřením) – pevně se spojují s oběma řetězci DNA a vzniká tak pevné spojení. To brání replikaci („kopírování“) DNA předcházející dělení buňky a také neumožňuje transkripci („načítání“) genetické informace. Některé látky této skupiny mohou poškodit buněčnou membránu, což vede k poškození celé buňky.

Řadíme sem doxorubicin, epirubicin, mitomycin C, idarubicin. (Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2009)

#### Antimetabolity

Antimetabolity brání dělení buňky tím, že brání vytvoření nové molekuly DNA. Pro vznik nové molekuly DNA je zapotřebí především sloučenin purinů a pyrimidinů – antimetabolity brání vzniku těchto sloučenin a tím zároveň brání vzniku molekuly DNA potřebné pro vznik nové buňky. Tento proces však ovlivňuje všechny buňky v organismu – i zdravé, jež se potřebují trvale obnovovat.

Do skupiny patří 5fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin, metotrexát. (Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2009)

#### Rostlinné alkaloidy

Před rozdělením buňky je nutné zkopírování molekuly DNA. Před rozdělením se tedy v buňce nachází dvojnásobek chromozomů – ty je nutné rozdělit do dvou dceřiných buněk. K tomu slouží mitotické vřeténko skládající se z mikrotubulů.

První podskupinou jsou **alkaloidy**, jedná se o mitotické jedy, které zabraňují správné tvorbě mikrotubulů – dochází tedy k zablokování buněk. Dochází i k ovlivnění dalších funkcí závislých na činnosti mikrotubulů. Alkaloidy se nachází v rostlině barvínek.

Další skupinou jsou **taxany**. Taxany brání rozpadu mikrotubulů na jednotlivé stavební jednotky. Opět dochází k zablokování dělení buněk a jejich poškození.

**Inhibitory topoizomerázy** – jedná se o enzym způsobující rozpletení dvoušroubovice DNA na segmenty. Následuje replikace DNA a opětovné splétání. Dojde – li k inhibici topoizomerázy I a topoizomerázy II, dojde k zablokování procesu a DNA se rozpadá.

Z preparátů rostlinných alkaloidů zmiňuji paclitaxel, vinblastin, vincristin, docetaxel. (Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2009)

#### *11.2.4 Cílená terapie*

##### Hreceptin – Trastuzumab

Jedná se o monoklonální protilátku proti humánnímu epidermálnímu receptoru – HER2. V případě pozitivity HER2 je buňka stimulována k nadměrnému dělení a růstu – takto vzniká nádor. Nádory s nadměrnou expresí HER2 se vyznačují rychlejším růstem, častějším zakládáním metastáz a s tímto spojenou horší prognózou onemocnění. HER2 pozitivita s sebou ale také přináší možnost podávání tzv. cílené léčby přípravkem Trastuzumab, známý pod firemním názvem Herceptin.

Terapeutickou indikací pro podání Herceptinu je zejména karcinom prsu, možné je i jeho podávání při diagnostikovaném metastazujícím adenokarcinomu žaludku.

Podávání Herceptinu se liší u časného stádia karcinomu prsu a metastazujícího onemocnění prní žlázy. (Herceptin: trastuzumab, 2010)

V případě časného karcinomu se lék indikuje po chirurgických zákrocích, chemoterapii nebo radioterapii. Jedná – li se o metastazující karcinom prsu je podávání Herceptinu indikováno v monoterapii u pacientů již léčených alespoň dvěma chemoterapeutickými režimy (antracyklin a taxan). Dále u pacientů, u nichž byla předchozí hormonální léčba neúspěšná. Lék je možné podávat také v kombinaci s paklitaxelem, pokud nebyli pacienti léčeni jinou chemoterapií.

Možnosti podání přípravku Herceptin jsou intravenózní infuze a subkutánní podání.

Dávkování se rozlišuje podle onemocnění. V případě časného karcinomu prsu se liší týdenní a třítýdenní režim – v případě třítýdenního režimu se začíná s nasycovací dávkou 8mg/kg tělesné hmotnosti, v udržovací dávce se podává 6 mg/kg s odstupem tří týdnů. Pokud se jedná o týdenní režim, zahajuje se podávání dávkou 4 mg/kg a dále se pokračuje s dávkou 2 mg/kg týdně. Jedná – li se o metastazující karcinom prsu, je možné podávání v týdenním režimu –

nasycovací dávka činí 4 mg/kg, pokračuje se s dávkou 2 mg/kg, třítydenní režim se zahajuje dávkou 8 mg/kg, poté se podává 6 mg/kg hmotnosti, nebo pak v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, v kombinaci s inhibítorem aromatázy. První intravenózní dávka přípravku Herceptin se podává zpravidla infuzí trvající 90 minut. V případě dobré tolerance se následující infuze podávají infuzí trvající 30 minut. Po první dávce je pacient sledován 6 hodin, po následujících aplikacích 2 hodiny. (Herceptin: trastuzumab, 2010)

V případě subkutánní aplikace se podává dávka 600 mg v rozmezí 3 týdnů, není brán ohled na hmotnost pacienta. Aplikačním místem je stehno – pravidelně se střídá aplikace do pravého a levého stehna. Doba podání je asi 5 minut. Lék se nikdy nesmí aplikovat do poškozeného nebo zarudlého místa, oblasti hematomu. Po prvním podání se doporučuje sledovat pacienta 6 hodin, po dalších aplikacích 2 hodiny po podání.

Při léčbě přípravkem Herceptin se mohou vyskytnout nežádoucí účinky. Nejzávažnějším z nich je kardiální dysfunkce. Stoupá riziko vzniku městnavého srdečního selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Proto je nutné věnovat zvýšenou pozornost těmto pacientům, především těm, u nichž je zvýšené kardiální riziko – pacienti s hypertenzí, městnavým srdečním selháváním, onemocněním věnčitých tepen. Může dojít až k srdečnímu selhání, proto se ještě před podáním přípravku pacient podrobí základnímu kardiologickému vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, elektrokardiogram, sono). V průběhu léčby se vyšetření opakuje po 3 měsících, po ukončení pacient dochází na kontroly v 6 – měsíčních intervalech po dobu 24 měsíců po posledním podání Herceptinu.

Mezi další často se vyskytující nežádoucí účinky se zahrnují poruchy krve a lymfatického systému (neutropenie, febrilní neutropenie, anémie), poruchy metabolismu (úbytek tělesné hmotnosti, anorexie), nespavost, poruchy nervového systému (bolesti hlavy, závratě), respiračního systému (dušnost a sípání, kašel, pneumonie), gastrointestinální poruchy (průjmy, bolesti břicha, zvracení), poruchy kůže (zarudnutí, vyrážka, alopecie), únava, infekce.

#### Perjeta - Pertuzumab

Podobně jako v případě přípravku Herceptin, indikuje se i Perjeta u HER2 pozitivních pacientů s metastazujícím či lokálně rekurentním karcinomem prsu, který je neresekovatelný. Přípravek se podává v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem.



Perjeta se podává intravenózní infuzí, jež při prvním podání trvá 60 minut a nasycovací dávka činí 840 mg. Dále se každé tři týdny podává infuzí trvajících 30 – 60 minut 420 mg. V případě současného podávání Perjety a trastuzumabu je jejich pořadí při podání libovolné. Pokud se jedná o kombinaci Perjety a docetaxelu, je vždy první v pořadí podaný přípravek Perjeta. Mezi jednotlivými infuzemi se doporučuje pauza 30 – 60 minut před podáním následujícího přípravku.

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je kardiotoxicita. Mezi další nejčastější nežádoucí účinky v průběhu podávání přípravku Perjeta patří poruchy krve a lymfatického systému (neutropenie, febrilní neutropenie, anémie, leukopenie), respirační poruchy (dušnost, kašel), gastrointestinální poruchy (průjem, zvracení, nauzea), poruchy kůže (alopecie, svědivost), pyrexie, únava, infekce. (Perjeta: pertuzumab, 2013)

#### Kadcyla – Trastuzumab emtansin

Lék Kadcyla vychází z přípravku Herceptin - trastuzumab, na který je navázán mikrotubulární inhibitor -DM1.

Terapeutickou indikací pro Kadcylu je HER2 – pozitivní karcinom prsu – lokálně pokročilý neresekovatelný nebo metastazující karcinom. Podává se jako monoterapie po léčbě trastuzumabem nebo taxanem.

Přípravek se podává intravenózní infuzí v třítydenním cyklu, podávaná dávka činí 3,6 mg/kg hmotnosti. První podání trvá 90 minut, během něhož je pacient sledován. Pacient se sleduje také 90 minut po ukončení aplikace Kadcyla. V případě dobré tolerance první dávky je možné u následujících snížit aplikační dobu na 30 minut.

I v případě aplikace přípravku Kadcyla se mohou vyskytnout nežádoucí účinky. Přípravek Kadcyla se rovněž vyznačuje vysokou kardiotoxicitou. Nejčastěji se objevují poruchy krve a lymfatického systému (trombocytopenie, anémie), poruchy gastrointestinálního systému (průjem, zvracení, nauzea), poruchy kůže (vyrážka), respirační poruchy (dyspnoe, kašel), únava, pyrexie. (Kadcyla: trastuzumab emtansin, 2013)

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

### **12. Výzkumné otázky**

1. Bude preferována parciální mastektomie před totální mastektomií po neoadjuvantní onkologické léčbě?
2. Bude mít neoadjuvantní onkologická léčba vliv na hodnotu proliferační aktivity Ki-67?
3. Bude mít neoadjuvantní onkologická léčba vliv na hodnoty ER?
4. Bude mít neoadjuvantní onkologická léčba vliv na hodnoty PR?

### **13. Popis oddělení a metodika**

Výzkumná část diplomové práce probíhala na onkologické ambulanci v nemocnici krajského typu. Ambulance se zaměřuje na poskytování péče pacientům v oblasti klinické a radiační onkologie a dispenzární péče. Na péči v onkologické ambulanci se podílí multidisciplinární tým složený z lékařů, všeobecných sester, radiologických asistentů.

Výzkum probíhal po kladném vyřízení žádosti o provádění výzkumného šetření v dubnu 2015. Praktická část byla realizována vyplněním po sobě tři následujících tabulek vlastní tvorby.

Do výzkumného šetření jsme vybrali pacienty s HER-2 pozitivním karcinomem prsu, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapeutická léčba a následně proveden chirurgický výkon. I přes to, že nerozhodovalo pohlaví pacientů, nakonec se výzkumu zúčastnilo 30 žen. Nejprve jsme do šetření zařadili 37 pacientek, 7 žen však muselo být vyřazeno z důvodu nemožnosti získání veškerých potřebných informací.

Jednalo se o kvantitativní výzkum, který proběhl na základě studia písemných dokumentů.

Výzkum probíhal na podkladě vytvořených tabulek (Příloha CH, Příloha I, Příloha J). Zjišťovali jsme věk pacientek v době diagnostiky, zda se jedná o premenopauzální, nebo postmenopauzální ženy, histologie z biopsie, předoperační hodnocení nádoru dle klasifikace TNM, jeho grading, velikost, proliferační aktivita a hormonální závislost nádoru, status HER-2 na základě vyšetření IHC a ISH.

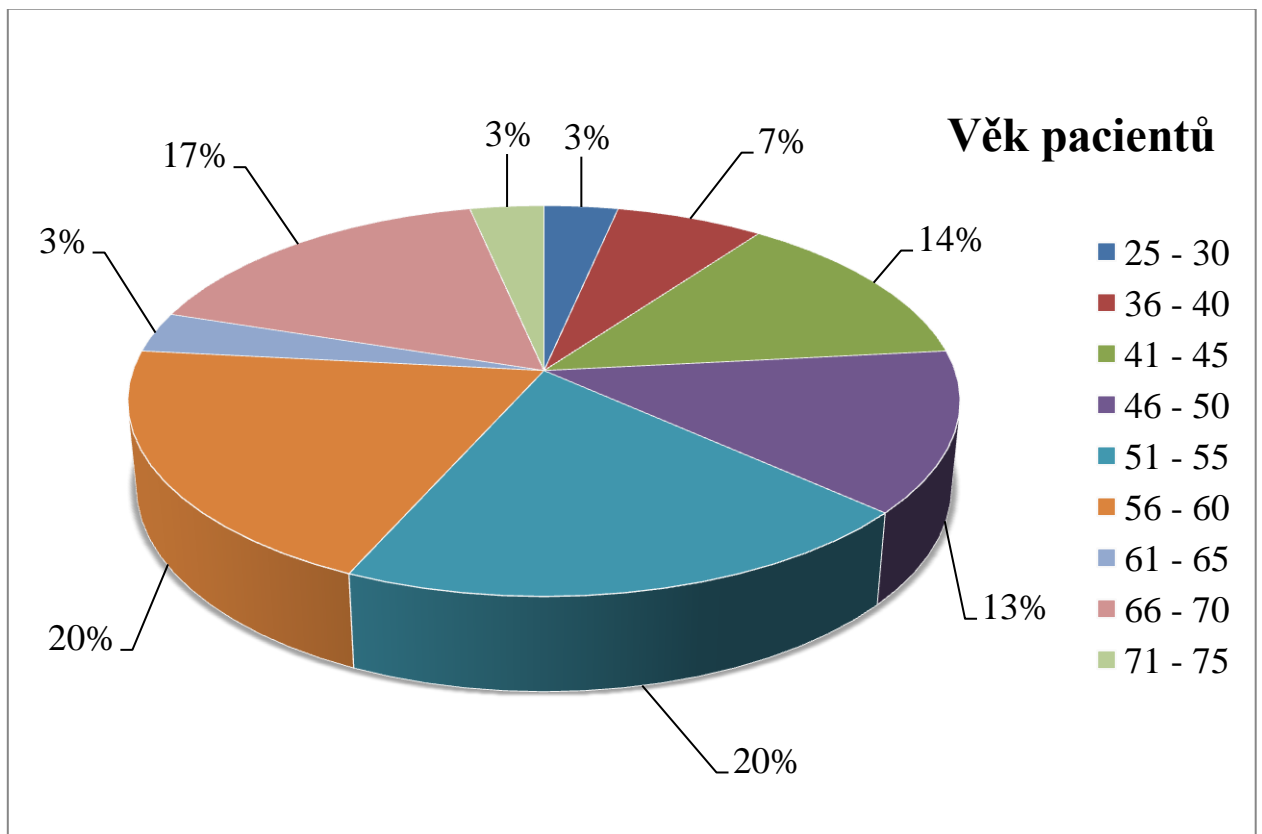
Tabulka 2 se zaměřuje na neoadjuvantní chemoterapii – typ, začátek a konec podávání, na neoadjuvantní podávání léku Herceptin, počet sérií Herceptinu do operace. Dále bylo zjišťováno datum operace, a jaký výkon byl proveden na prsu a na axile.

Tabulka 3 opět hodnotí nádor dle klasifikace TNM, grading, proliferační aktivitu a hormonální dependenci – tyto hodnoty jsme zjišťovali po provedení operace.

## 14. Výsledky výzkumu

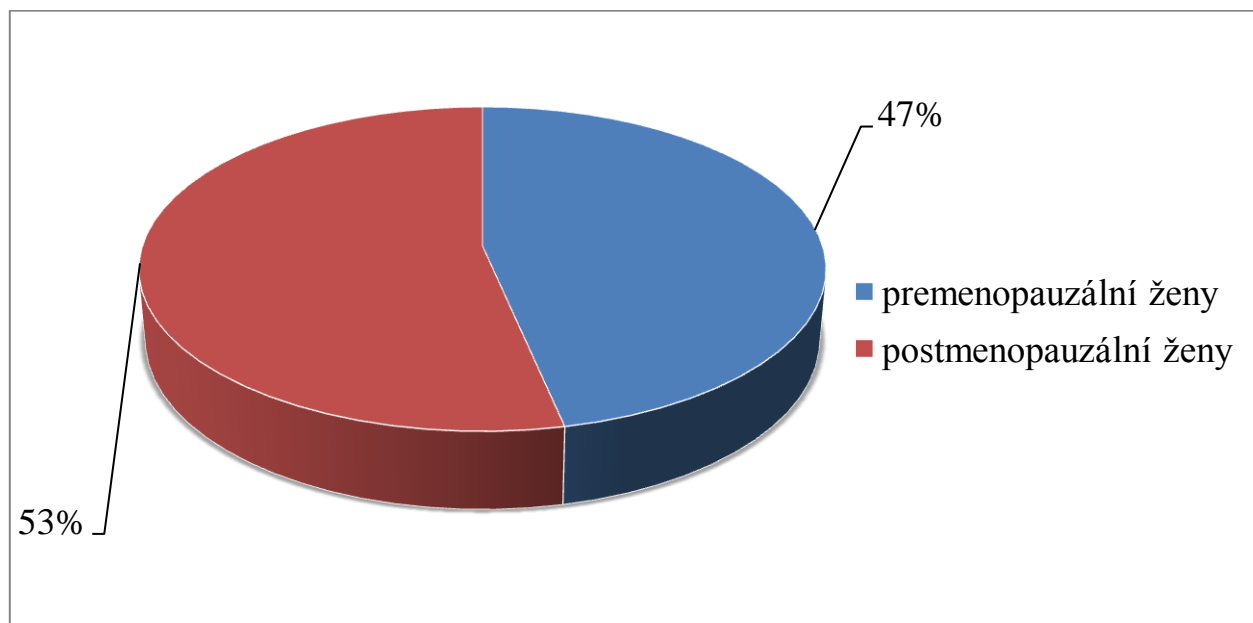
### 14.1 Charakteristika vzorku zkoumaných pacientů

Výzkumu se zúčastnilo 30 pacientů – jednalo se o 30 žen s diagnostikovaným duktálním karcinomem prsu.



Obrázek 1 – Zastoupení věkových skupin pacientů v %

Průměrný věk pacientek je 53, 63 let. Nejmladší pacientce bylo 28 let, nejstarší respondentka dosáhla v době diagnostikování onemocnění věku 71 let. Zastoupení jednotlivých věkových skupin v procentech můžete vidět na obrázku č. 1. Nejvíce nemocných se pohybovalo ve věkovém rozmezí 51 – 55 let a 56 – 60 let.

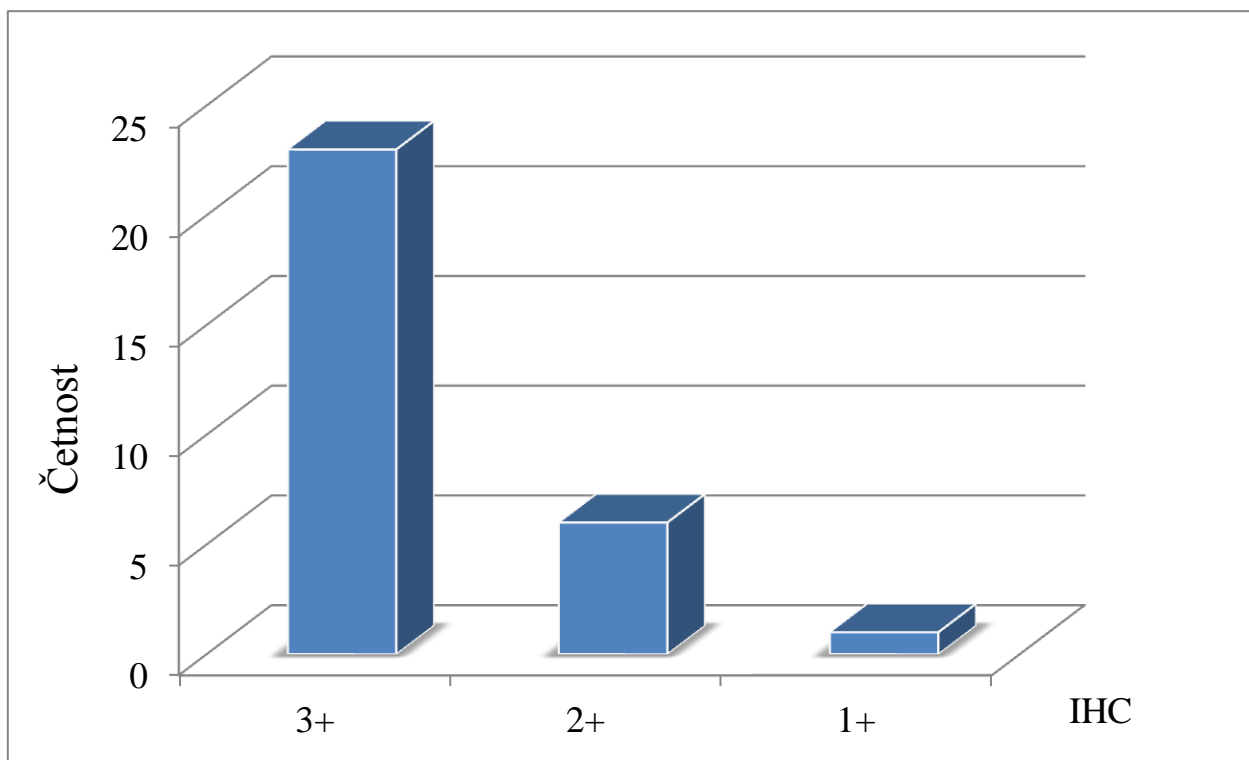


**Obrázek 2 – Vyjádření počtu pre a postmenopauzápních žen v %**

Výzkumu se zúčastnilo 30 žen, 14 z nich – tedy 47 % byly ženy, u nichž v době diagnostiky stále probíhal menstruační cyklus. V případě většiny žen – 53 % se jedná o ženy postmenopauzální.

## 14. 2 Stanovení HER-2 pozitivity

Status HER-2 jsme hodnotili pomocí dvou vyšetření. Jednalo se o imunohistochemické vyšetření (IHC) a o vyšetření pomocí in situ hybridizace (ISH).

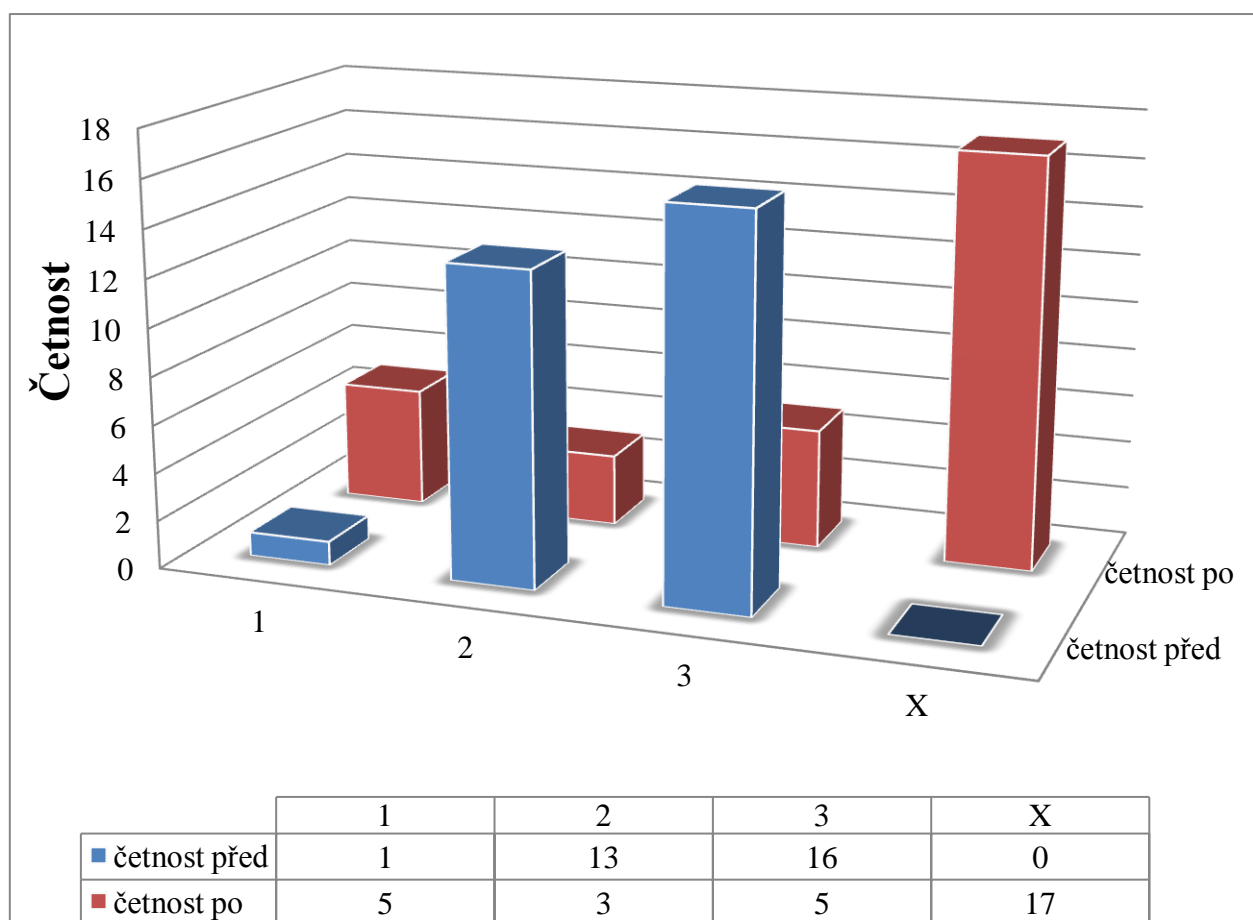


**Obrázek 3 – Graf výsledků imunohistochemického vyšetření**

Z obrázku 3 je patrné, že u většiny zkoumaných žen byly výsledky imunohistochemického vyšetření silně pozitivní 3+, z 30 žen byl tento výsledek zjištěn u 23 z nich. U 6 žen byl výsledek 2+ a u jedné ženy ze zkoumaného vzorku se jednalo o slabou pozitivitu – 1+.

U celého zkoumaného vzorku bylo dále provedeno vyšetření pomocí in situ hybridizace, které bylo u 100 % - tedy všech 30 žen pozitivní.

### 14.3 Hodnocení předoperačního a pooperačního gradingu



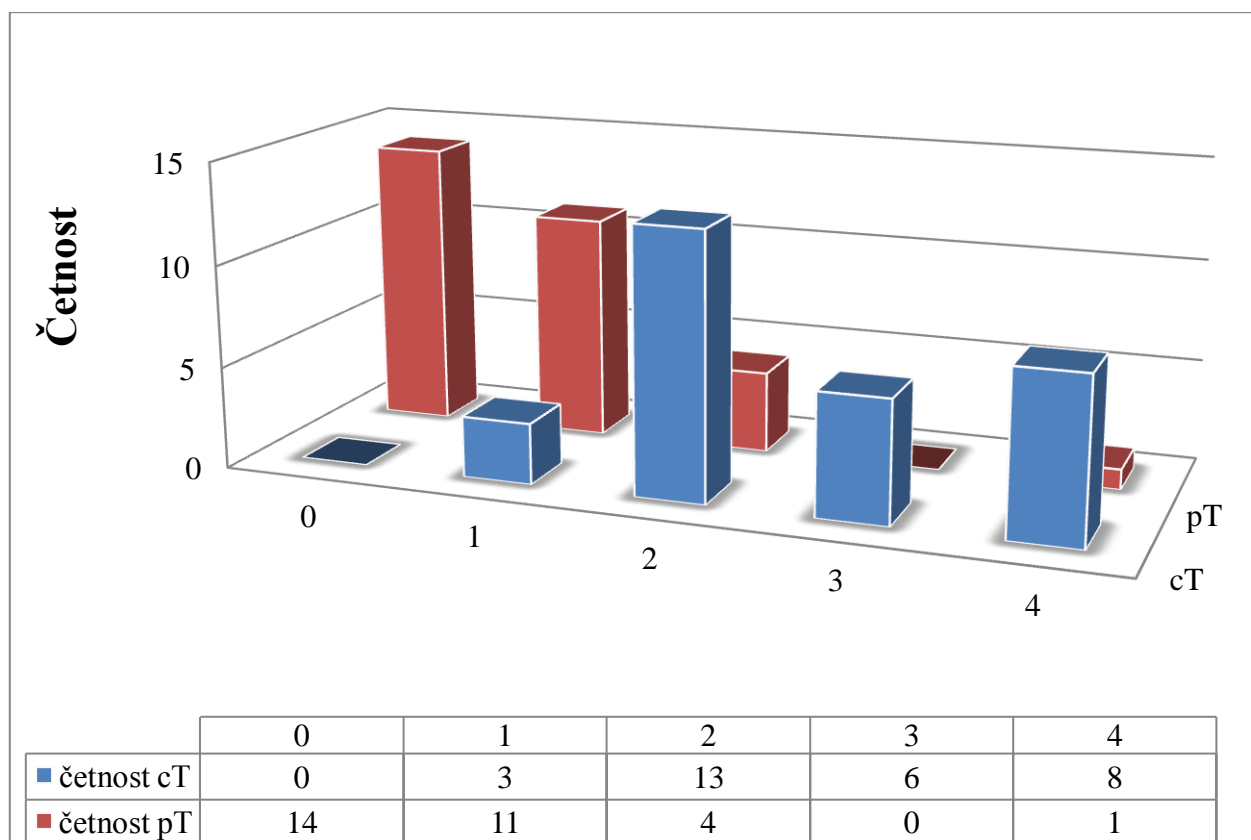
**Obrázek 4 – Zobrazení četností hodnot gradingu před a po léčbě**

Graf (Obrázek 4) znázorňuje rozložení hodnot gradingu před léčbou a po jejím ukončení. Před léčbou byl nejčetnější hodnotou stupeň 3 – tedy špatně diferencovaný nádor. Tuto hodnotu jsme zjistili u 16 pacientek, u 13 pacientek bylo předoperační hodnocení 2 (středně diferencovaný nádor) a pouze u jedné se jednalo o stupeň 1 (dobře diferencovaný nádor). Hodnocení X – nemožnost hodnocení stupně diference nádoru jsme před léčbou nezaznamenali.

Jako nejčetnější pooperační hodnocení bylo zaznamenáno hodnocení X – jednalo se o hodnocení stupně diference nádoru u 17 pacientek. U 5 pacíntek byl zjištěn stupeň 1 a stupeň 3 taktéž u 5 pacientek. Středně diferencovaný nádor se v pooperačním hodnocení zjistil u 3 pacientek.

## 14.4 Hodnocení klasifikace TNM před a po léčbě

### 14.4.1 Hodnocení T před a po léčbě



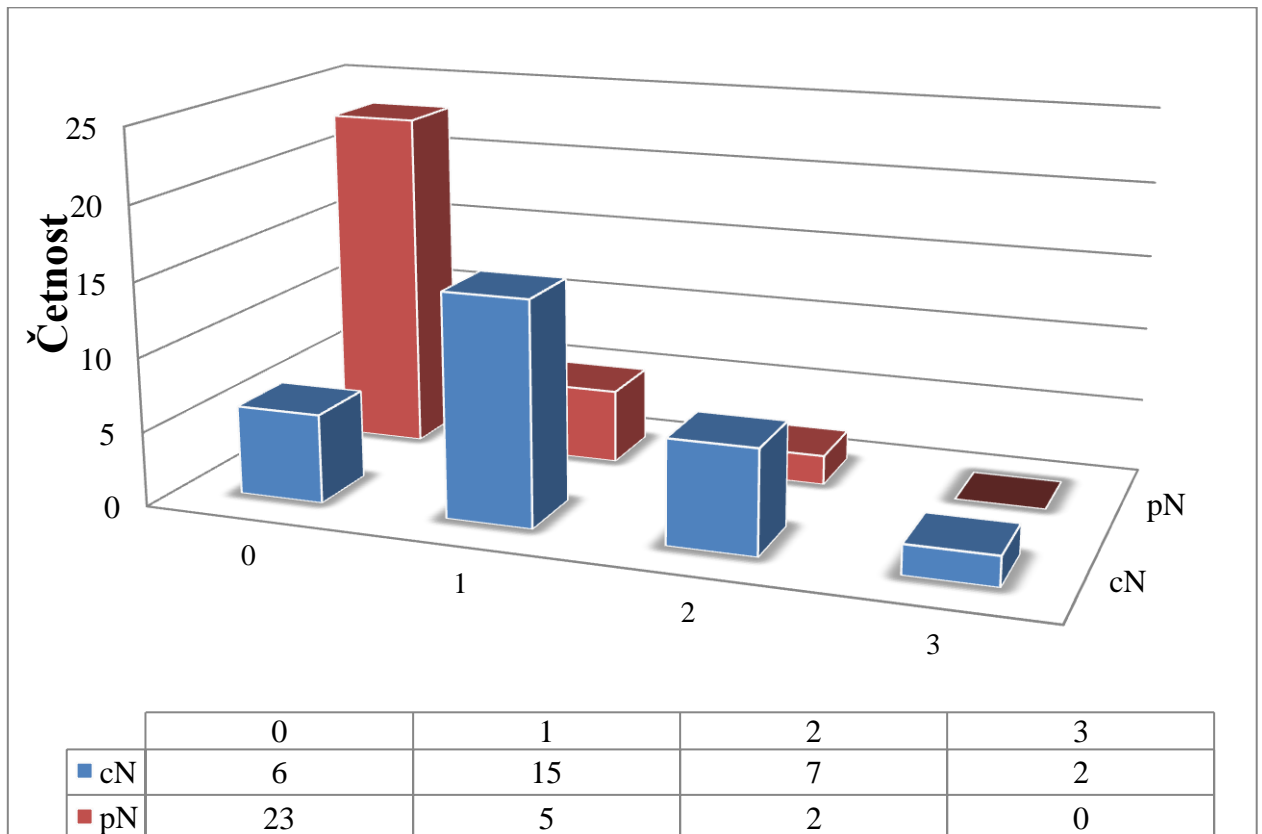
**Obrázek 5 – Zobrazení četností cT a pT**

Na grafu (Obrázek 5) můžeme pozorovat zastoupení četností u hodnocení tumoru před léčbou – cT a po léčbě – pT. Před léčbou zaznamenáváme jako nejčetnější hodnotu 2 – v tomto případě se jedná o nádory pohybující se svou velikostí v rozmezí od 2 do 5 cm. Nejlepšího hodnocení – stupně 1 dosáhly 3 ženy. Pro stupeň 1 platí, že nádor dosahuje velikosti do 2 cm. Stupeň 3 je charakterizován velikostí nádoru nad 5 cm a v předoperačním období byl stanoven u 6 žen. Nejvyšší hodnotou cT byla hodnota 4 – nádory s tímto hodnocením se přímo šíří na kůži nebo hrudní stěnu. Jednalo se o hodnocení u 8 žen.

Naopak u pooperačního hodnocení se nejčastěji vyskytoval stupeň 0 (u 14 žen) – to znamená, že se nevyskytují žádné známky primárního nádoru. Stupeň 1 jsme zaznamenali u 11 žen. Hodnocení 1 znamená, že se jedná o nádor menší než 2 cm v největším průměru. Stupeň 2 zjišťujeme u 4 pacientek a stupeň 4 u jedné ženy. Hodnocení 3 v pooperačním období jsme nezjistili.

Před léčbou byla velikost tumoru u 27 pacientek větší než 2 cm (to znamená cT = 2, 3 nebo 4). Po léčbě došlo k výraznému zlepšení, 25 pacientek mělo nádor o velikosti do 2 cm – tedy pT = 0 nebo 1.

#### 14.4.2 Hodnocení N před a po léčbě



**Obrázek 6 – Zobrazení četností cN a pN**

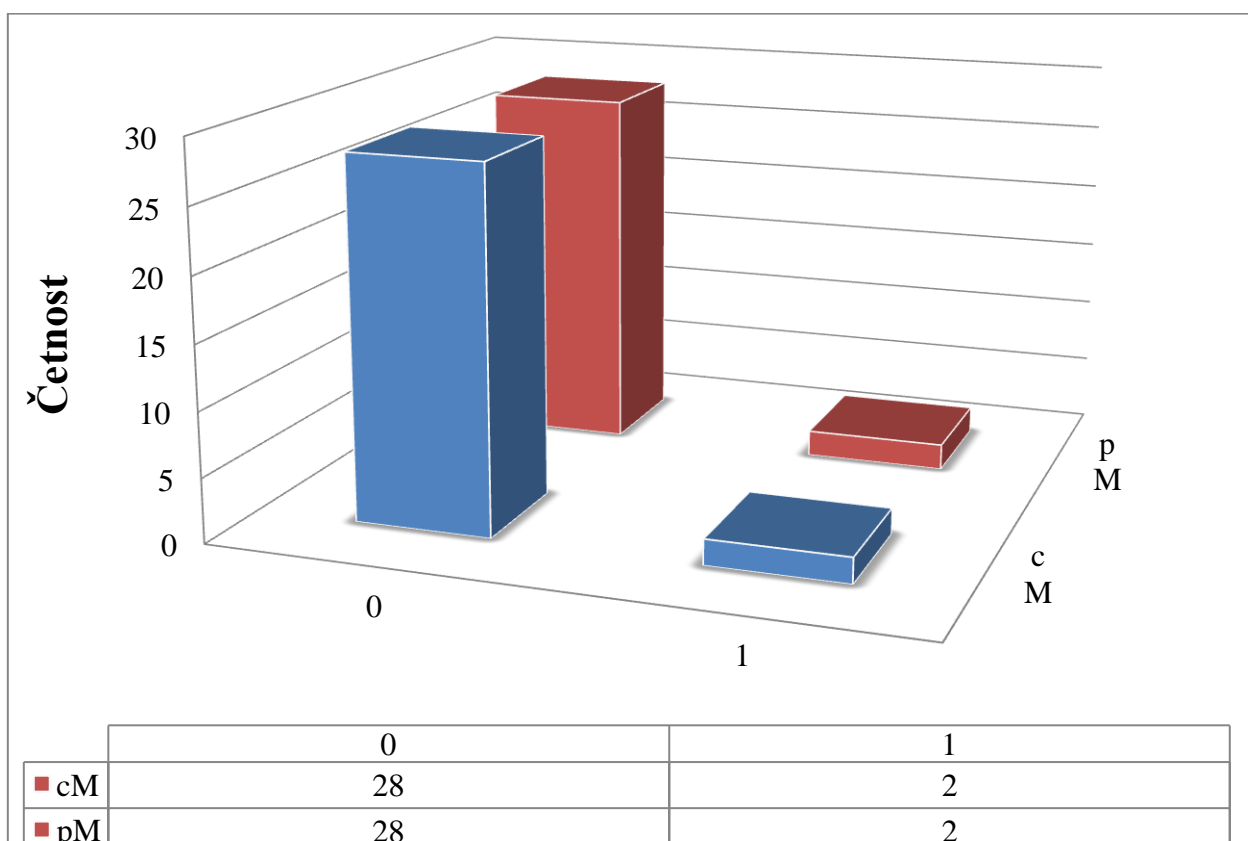
Graf (Obrázek 6) vypovídá o postižení regionálních uzlin. Stupeň 0 – tedy nepřítomnost metastáz jsme zjistili u 6 pacientek. U předoperačního hodnocení uzlin – cN se jako nejčastější vyskytovala hodnota 1 – toto hodnocení znamená, že se metastázy vyskytují v pohyblivých stejnostranných mízních uzlinách – zaznamenali jsme u poloviny žen ze zkoumané skupiny. Stupeň 2 znamenající postižení stejnostranných mízních uzlin, které mohou být fixovány k sobě vzájemně nebo k ostatním okolním strukturám, se vyskytl u 7 pacientek. Nejhorší stupeň - 3 se předoperačně taktéž vyskytoval. V tomto případě můžeme detekovat metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél mammární arterie. Přítomnost detekována u 2 pacientek.



Nejčtenější hodnotou u pooperačního hodnocení – pN byl stupeň 0 u 23 pacientek. Stupeň 3 nebyl vůbec zaznamenán.

V případě hodnocení regionálních uzlin před léčbou jsme zjistili jejich postižení u 24 žen. Po absolvování léčby naopak nejsou přítomny metastázy v regionálních uzlinách u 23 pacientek – u 17 žen tedy došlo k výraznému zlepšení hodnocení.

#### 14.4.3 Hodnocení M před a po léčbě



**Obrázek 7 – Zobrazení četností cM a pM**

Hodnocení předoperační (cM) a pooperační (pM) přítomnosti metastáz zobrazuje graf (Obrázek 7). Hodnocení 0 znamená, že nejsou přítomny vzdálené metastázy. Tento stupeň jsme zjistili jak předoperačně, tak pooperačně u 28 pacientek. U 2 pacientek v období před i po operaci jsme zaznamenali stupeň 1 – přítomnost vzdálených metastáz. V obou případech se jednalo o přítomnost plicních metastáz.

V hodnocení metastáz nedošlo ke změnám před a po léčbě.

## 14.5 Hodnocení předoperační velikosti nádoru

Zjišťovali jsme i předoperační velikost nádoru v mm. Její hodnocení následuje.

**Tabulka 1** – Hodnocení předoperační velikosti nádoru v mm

Velikost nádoru v mm	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
10 - 20	4	4	13,33	13,33
21 - 30	11	15	36,67	50,00
31 - 40	7	22	23,33	73,33
41 - 50	7	29	23,33	96,67
51 - 60	1	30	3,33	100,00
Celkem	30		100,00	

**Tabulka 2** – Základní popisná statistika hodnocení předoperační velikosti nádoru v mm

	Průměr	Medián	Modus	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
Hodnocení velikosti nádoru v mm	35,00	32,50	Vícenásobný	15,00	55,00	11,30

Uvedená tabulka 1 znázorňuje hodnocení velikosti nádoru v milimetrech (mm). Následující tabulka 2 se věnuje základní popisné statistice souboru.

Nejčastěji se velikost nádoru pohybovala v intervalu 21 – 30 mm. Největší hodnotu – 51 – 60 mm jsme zaznamenali u jedné z pacientek. Průměrná velikost nádorů u pacientek ve zkoumaném souboru je 35 mm. Nejmenší nádor měl velikost 15 mm a největší nádor dosáhl 55 mm.

#### 14.6 Hodnocení neoadjuvantní chemoterapie

Všem pacientkám ve sledovaném souboru byla podávána neoadjuvantní chemoterapie, jejíž délku jsme podrobněji zhodnotili.

**Tabulka 3** – Hodnocení délky neoadjuvantní chemoterapie

Délka neoadjuvantní chemoterapie v měsících	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
2	2	2	6,67	6,67
3	3	5	10,00	16,67
4	7	12	23,33	40,00
5	16	28	53,33	93,33
6	2	30	6,67	100,00
Celkem	30		100,00	

**Tabulka 4** – Základní popisní statistika délky neoadjuvantní chemoterapie v měsících

	Průměr	Medián	Modus	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
Hodnocení délky chemoterapie	4,43	5,00	5,00	2,00	6,00	1,01

Uvedené tabulky 3 a 4 se týkají délky neoadjuvantní chemoterapie. Doba trvání byla zjišťována v měsících. Nejčastěji chemoterapie probíhala po dobu 5 měsíců, nejkratší dobou byly 2 měsíce a nejdéle se chemoterapie podávala po dobu 6. měsíců. Průměrná délka činí 4,43 měsíce.

Standardní délka podávání neoadjuvantní chemoterapie činí přibližně 6 měsíců. Standardní délka podávání byla přibližně dodržena u 18 pacientek. U ostatních žen byla délka podávání neoadjuvantní chemoterapie kratší z důvodu zvýšené toxicity.

## 14.7 Hodnocení neoadjuvantní léčby Herceptinem

Stejně jako neoadjuvantní chemoterapie by l podáván i léčebný přípravek Herceptin všem pacientkám. Podávání Herceptinu jsme taktéž zhodnotili.

**Tabulka 5** – Hodnocení počtu sérií neadjuvantního Herceptinu

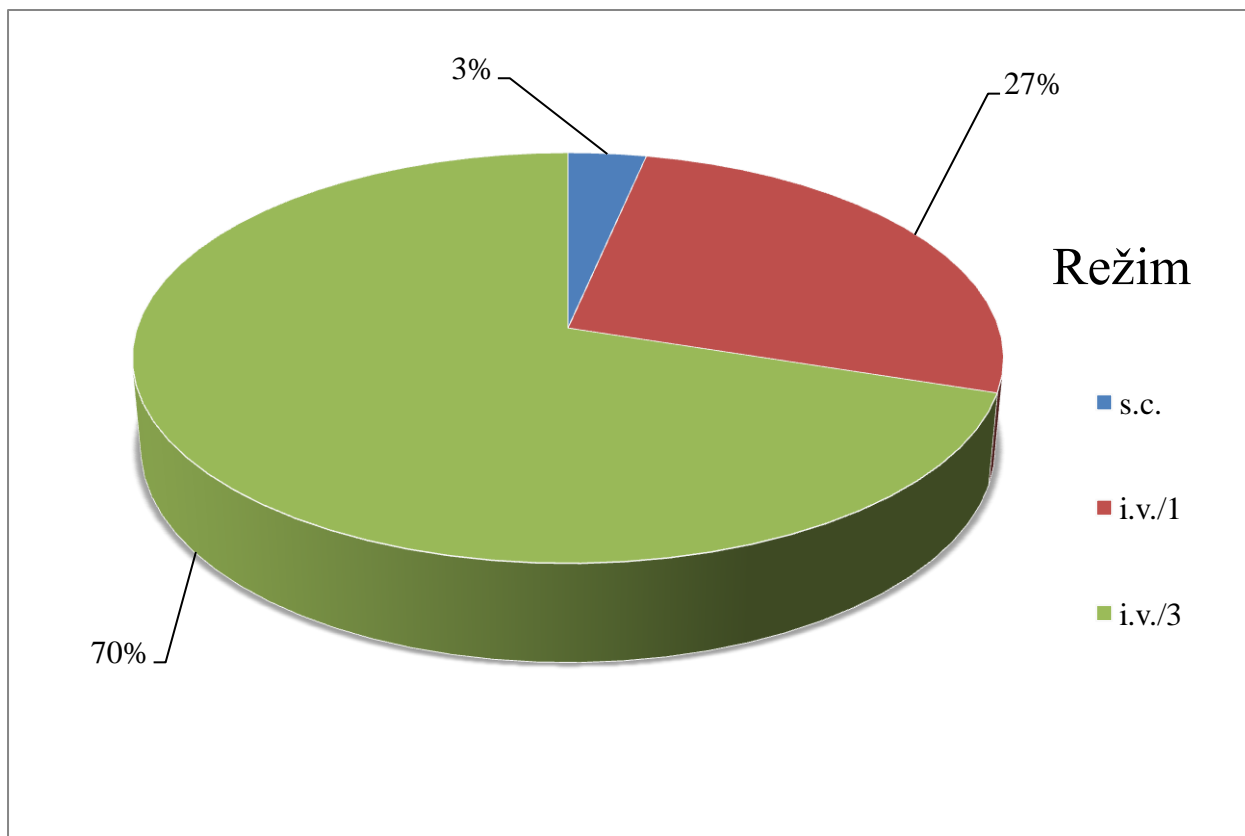
Týdenní režim		Třítýdenní režim		Týdenní režim s.c.	
Počet sérií	Absolutní četnost	Počet sérií	Absolutní četnost	Počet sérií	Absolutní četnost
10	2	8	18	12	1
12	8	9	3	-	-

Základní informace o počtu podaných sérií léku Herceptin před operací jsou uvedeny v tabulce 5.

Herceptin je možné podávat intravenózně, nebo subkutánně. Podáváme – li Herceptin nitrožilně, rozlišujeme dva základní režimy – týdenní a třítýdenní. Týdenní režim se standardně skládá z 12 sérií podávaných po týdnu, třítýdenní režim z 8 sérií aplikovaných v třítýdenním intervalu. V případě subkutánního podání se jedná o 12 sérií po týdnu.

V našem zkoumaném vzorku byl nejčastěji zvolen třítýdenní režim u 21 pacientek. 18 ženám bylo podáno 8 sérií, 3 bylo podáno 9 sérií. Druhým nečastějším režimem byl týdenní režim s intravenózní aplikací léku. Tento režim jsme zaznamenali u 10 nemocných. 8 žen dodrželo 12 standardně podávaných sérií, u 2 žen jsme zjistili podání pouze 10 sérií – tento fakt je způsoben pravděpodobně zvýšenou toxicitou.

Jedna žena byla léčena subkutánně podávaným Herceptinem a absolvovala všech 12 sérií.



**Obrázek 8 – Procentuální vyjádření zastoupení jednotlivých režimů podávání Herceptinu**

Neoadjuvantní Herceptin byl podáván ve třech režimech – procentuální zastoupení jednotlivých režimů je vidět na grafu (Obrázek 8). Označení s.c. znamená podávání Herceptinu 1x týdně a to subkutánní formou. Tímto způsobem byl lék aplikován pouze jedné ženě. U většiny žen byl lék aplikován intravenózní formou a to buď 1x týdně nebo 1x za 3 týdny. 1x týdně proběhla aplikace u 8 žen. Nejčastějším režimem bylo intravenózní podání 1x za 3 týdny – tato aplikace se týkala 21 žen.

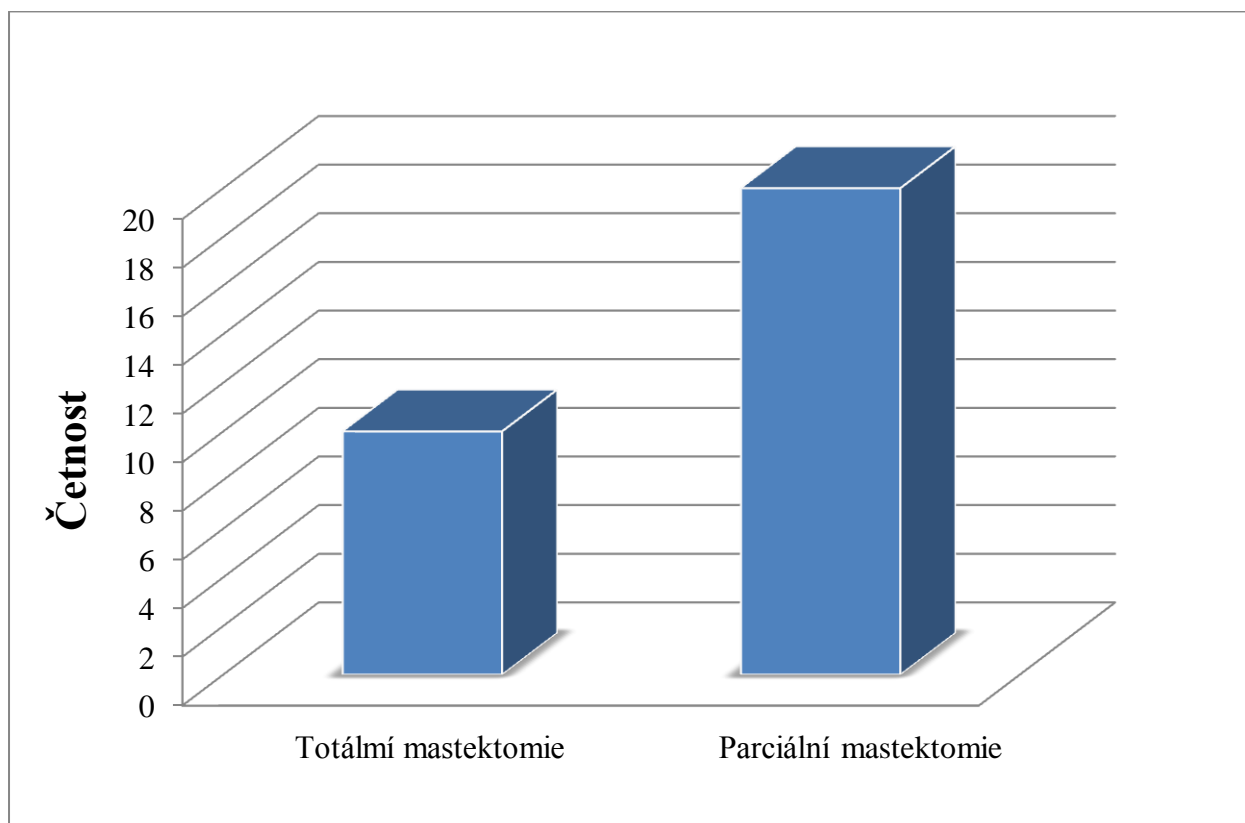
## 14.8 Hodnocení operačního výkonu

Po ukončení neoadjuvantní léčby byl proveden chirurgický výkon.

**Tabulka 6** – Hodnocení délky od provedení biopsie do operačního výkonu v měsících

Doba od biopsie po operaci v měsících	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
4	1	1	3,33	3,33
5	4	5	13,33	16,67
6	12	17	40,00	56,67
7	12	29	40,00	96,67
12	1	30	3,33	100,00
Celkem	30		100,00	

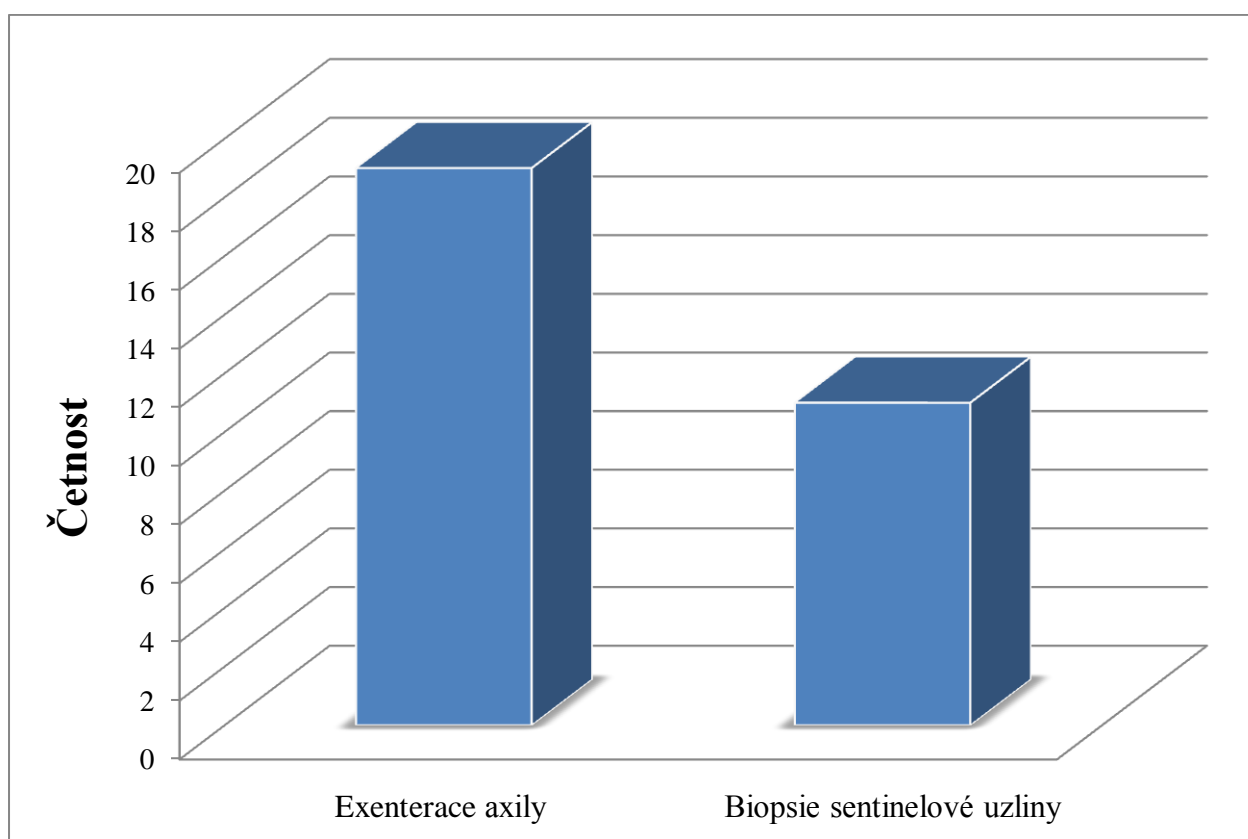
Dobu od provedení biopsie do provedení operačního výkonu zobrazujeme v tabulce 6. Nejkratší časové rozmezí činí 4 měsíce, nejdelší 12 měsíců. Nejčastěji byla operace provedena po 6 nebo 7 měsících od provedení biopsie.



**Obrázek 9** – Graf rozdělení typu operačních výkonů na prsu

Po aplikaci neoadjuvantní chemoterapie byl vždy proveden chirurgický výkon, byla provedena mastektomie a výkon na axile. V případě prsu se jednalo buď o totální mastektomii nebo častěji prováděnou parciální mastektomii. Totální mastektomie byla provedena u 10 žen, parciální výkon pak u většiny – 20 žen. Toto zobrazuje graf – Obrázek 9.

Přestože před léčbou byla většina nemocných v pokročilém stádiu onemocnění, mohla u nich být provedena pouze parciální mastektomie. Bez neoadjuvantní léčby by tyto ženy pravděpodobně podstoupily mastektomii radikální.



**Obrázek 10 – Graf rozdělení typu operačních výkonů na axile**

Výkony na axile můžeme u zkoumaného vzorku rozdělit na exenteraci axily a biopsii sentinelové uzliny. Z grafu (Obrázek 10) je možné pozorovat, že častějším výkonem byla exenterace axily provedená u 19 pacientek. U dalších 11 byla provedena biopsie sentinelové uzliny.

## 14.9 Hodnocení proliferační aktivity Ki-67

### Výzkumná otázka A

Existuje rozdíl v hodnocení proliferační aktivity Ki-67 u pacientů s ductálním karcinomem prsu před a po léčbě neoadjuvantní chemoterapií?

**Pracovní hypotéza A:** Hodnocení proliferační aktivity Ki-67 bude nižší po ukončení neoadjuvantní chemoterapeutické léčby než před začátkem léčby.

**Tabulka 7** – Hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií

Hodnocení předoperační hodnoty Ki-67 v %	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0 - 20	8	8	26,67	26,67
21 - 40	12	20	40,00	66,67
41 - 60	6	26	20,00	86,67
61 - 80	2	28	6,67	93,33
81 - 100	2	30	6,67	100,00
Celkem	30		0,00	100,00

**Tabulka 8** - Hodnocení proliferační aktivity Ki-67 po ukončení neoadjuvantní léčby chemoterapií

Hodnocení pooperační hodnoty Ki-67 v %	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0	6	6	20,00	20,00
1 - 10	18	24	60,00	80,00
11 - 20	2	26	6,67	86,67
21 - 30	3	29	10,00	96,67
31 - 40	1	30	3,33	100,00
Celkem	30		100,00	

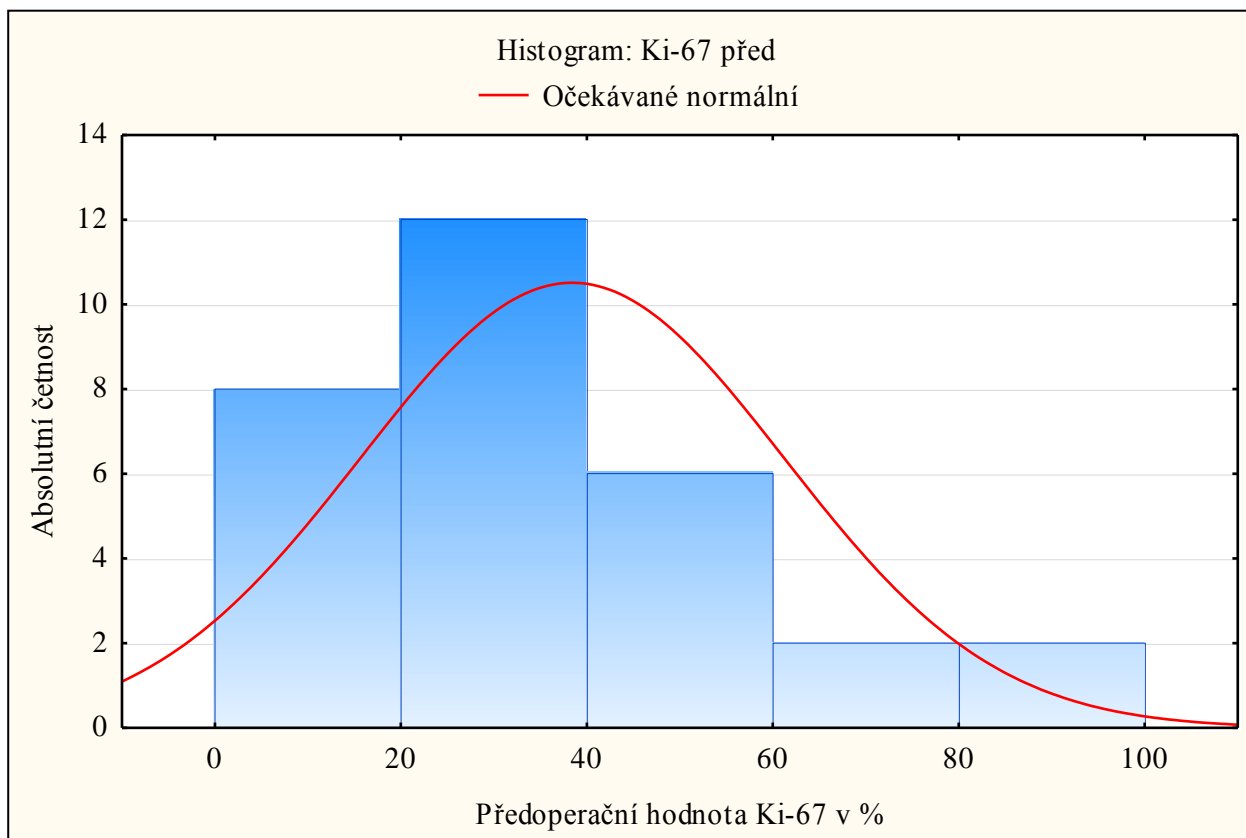


Uvedené tabulky 7 a 8 znázorňují hodnocení proliferační aktivity Ki-67 v % před zahájením léčby a po ukončení terapie.

**Tabulka 9** - Základní popisné statistiky hodnocení proliferační aktivity Ki-67

	Rozsah souboru	Průměr	Medián	Modus	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
Ki-67 před	30	38,43	32,50	25,00	10,00	90,00	22,77
Ki-67 po	30	9,50	5,00	5,00	0,00	40,00	10,03

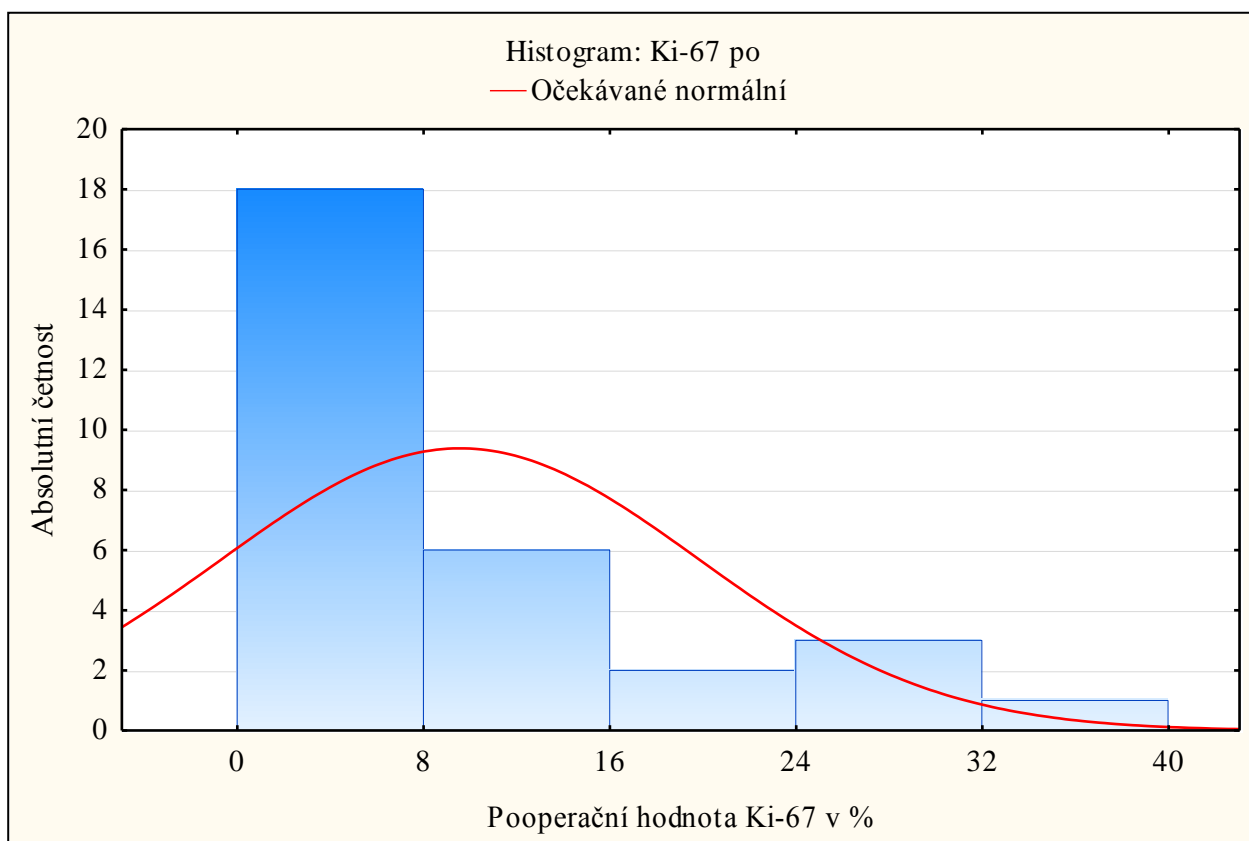
Tabulka 9 ukazuje základní hodnoty popisné statistiky souborů. Hodnocení proliferační aktivity Ki-67 se před zahájením léčby pohybuje v rozmezí 10 – 90 %, po ukončení léčby je to v intervalu 0 – 40 %.



**Obrázek 11** - Histogram procentuálního hodnocení proliferační aktivity i-67 před zahájením léčby

Histogram (Obrázek 11) znázorňuje rozložení četnosti procentuálního hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před zahájením léčby a očekávané normální rozložení. Z histogramu je patrné,

že nejčastěji se hodnoty pohybovaly v rozmezí 20 – 40 %, nejvyšší hodnota se pohybovala v intervalu 80 – 100 %.



**Obrázek 12 - Histogram procentuálního hodnocení proliferační aktivity i-67 po ukončení léčby**

Histogram (Obrázek 12) znázorňuje rozložení četnosti procentuálního hodnocení proliferační aktivity Ki-67 po ukončení léčby a očekávané normální rozložení. Z histogramu je možné určit, že nejčastěji zjištěné hodnoty se pohybovaly v rozmezí mezi 0 – 10 %. Jako nejvyšší hodnota po ukončení terapie se vyskytuje 40 %.

### Test normálního rozložení

Na základě zobrazení naměřených hodnot v histogramech otestujeme, zda mají naměřené hodnoty normální rozložení.

**H<sub>0</sub>:** Data patří do normálního rozložení.

V 1. souboru platí:  $p_1 - \text{hodnota} > \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$  ( $p_1 - \text{hodnota} = 0,386$ ). Test tedy prokázal, že hodnoty jsou normálně rozložené.

Ve 2. souboru platí:  $p_2 - \text{hodnota} < \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$  ( $p_2 - \text{hodnota} = 0,014$ ). Test prokázal, že hodnoty nepatří do normálního rozložení.

**$H_0$  zamítáme.**

### Testování hypotéz

Data v jednom ze souborů nepatří do normálního rozložení, přistupujeme tedy k testování pomocí neparametrického testu. U pacientů byly sledovány 2 hodnoty – hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před a po neoadjuvantní chemoterapeutické léčbě. Data jsou závislá, proto byl použit Wilcoxonův párový test. Hodnocení proběhlo v programu STATISTICA ©.

Formulace nulové a alternativní hypotézy:

**$H_0$ :** V hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před a po léčbě chemoterapií není žádný rozdíl.

**$H_A$ :** V hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před a po léčbě chemoterapií je statisticky významný rozdíl.

Hladina významnosti pro testování  $\alpha = 0,05$  neboli 5 %.

**Tabulka 10** – Wilcoxonův párový test aplikace STATISTICA © pro hodnoty před a po léčbě

	N	p - hodnota
Ki-67 před & Ki-67 po	30	< 0,001

$p < \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$

Hypotéza byla testována Wilcoxonovým párovým testem. Z dat testu (Tabulka 10) je možné vidět, že hodnota p je mnohem nižší než zvolená hladina významnosti 5 %, proto zamítáme  $H_0$  a přijímáme  $H_A$ .

### Závěr A

Podle výsledků testů můžeme tvrdit, že je statisticky významný rozdíl mezi hodnocením proliferační aktivity Ki- 67 před zahájením léčby chemoterapií a po ukončení. Testy byly provedeny na hladině významnosti 5 %.

## 14.10 Hodnocení estrogenových receptorů

### Výzkumná otázka B

Existuje rozdíl v hodnocení hodnot estrogenových receptorů (ER) u pacientů s duktálním karcinomem prsu před a po léčbě neoadjuvantní chemoterapií?

**Pracovní hypotéza B:** Hodnoty ER budou nižší po ukončení neoadjuvantní chemoterapeutické léčby než před začátkem léčby.

**Tabulka 11** – Hodnoty ER před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií

Hodnoty ER před léčbou v %	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0	11	11	36,67	36,67
1 - 20	2	13	6,67	43,33
21 - 40	1	14	3,33	46,67
41 - 60	1	15	3,33	50,00
61 - 80	3	18	10,00	60,00
81 - 100	12	30	40,00	100,00
Celkem	30		100,00	

**Tabulka 12** – Hodnoty ER po ukončení neoadjuvantní léčby chemoterapií

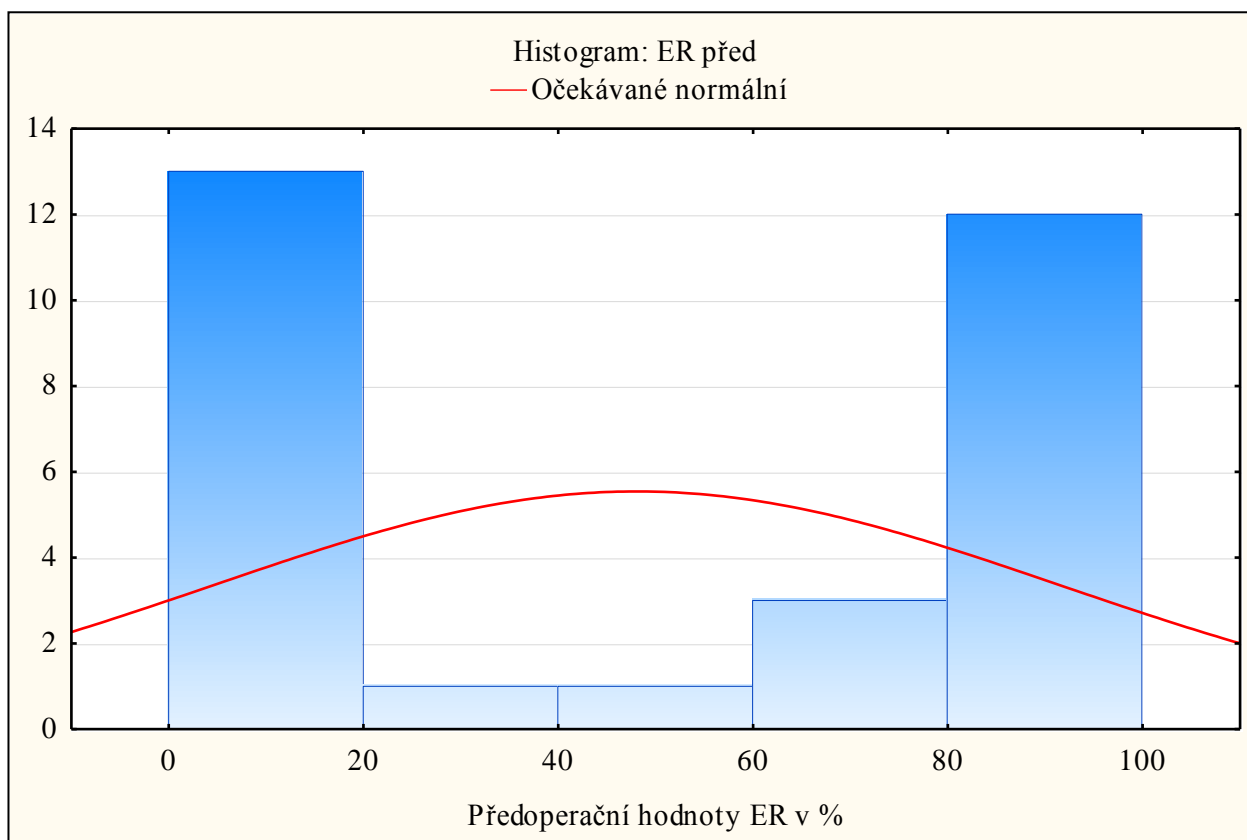
Hodnoty ER po léčbě v %	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0	10	10	33,33	33,33
1 - 20	0	10	0,00	33,33
21 - 40	2	12	6,67	40,00
41 - 60	7	19	23,33	63,33
61 - 80	5	24	16,67	80,00
81 - 100	6	30	20,00	100,00
Celkem	0		100,00	

Uvedené tabulky 11 a 12 znázorňují hodnocení ER v % před zahájením léčby a po ukončení terapie.

**Tabulka 13 - Základní popisné statistiky hodnocení ER**

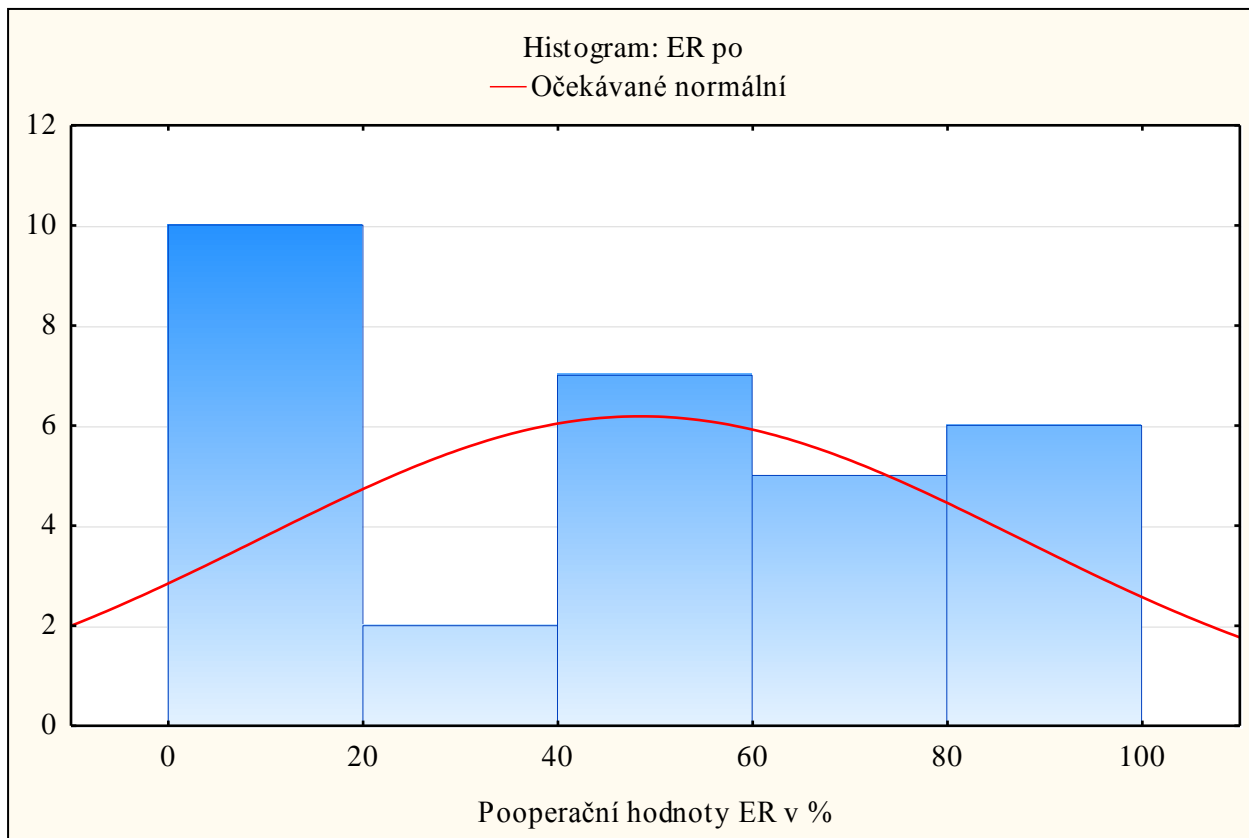
	Rozsah souboru	Průměr	Medián	Modus	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
ER před	30	47,77	65,00	0,00	0,00	100,00	43,18
ER po	30	48,17	60,00	0,00	0,00	100,00	38,70

Tabulka 13 ukazuje základní hodnoty popisné statistiky souborů. Hodnocení ER se před zahájením léčby i po jejím ukončení pohybuje v rozmezí 0 – 100 %.



**Obrázek 13 - Histogram procentuálního hodnocení ER před zahájením léčby**

Histogram (Obrázek 13) znázorňuje rozložení četnosti procentuálního hodnocení ER před zahájením léčby a očekávané normální rozložení. Z histogramu je patrné, že nejčastěji se hodnoty pohybovaly v rozmezí 0 – 20 %.



**Obrázek 14 - Histogram procentuálního hodnocení ER po ukončení léčby**

Histogram (Obrázek 14) znázorňuje rozložení četnosti procentuálního hodnocení ER po ukončení léčby a očekávané normální rozložení. Nejvyšší hodnota po ukončení terapie se vyskytuje v intervalu 80 - 100 %.

### Test normálního rozložení

Na základě zobrazení naměřených hodnot v histogramech otestujeme, zda mají naměřené hodnoty normální rozložení.

**H<sub>0</sub>:** Data patří do normálního rozložení.

V 1. souboru platí:  $p_1 - \text{hodnota} > \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$  ( $p_1 - \text{hodnota} = 0,054$ ). Test tedy prokázal, že hodnoty jsou normálně rozloženy.

Ve 2. souboru platí:  $p_2 - \text{hodnota} > \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$  ( $p_2 - \text{hodnota} = 0,078$ ). Test tedy prokázal, že hodnoty jsou normálně rozloženy.

**H<sub>0</sub> nezamítáme.**

## Testování hypotéz

Data v obou souborech jsou normálně rozložená, hypotézu tedy můžeme testovat pomocí parametrického testu. U pacientů byly sledovány 2 hodnoty – hodnoty ER před a po neoadjuvantní chemoterapeutické léčbě. Data jsou závislá, proto byl použit dvouvýběrový párový t – test na střední hodnoty. Hodnocení proběhlo v programu STATISTICA ©.

Formulace nulové a alternativní hypotézy:

**H<sub>0</sub>**: V hodnotách ER před a po léčbě není žádný rozdíl.

**H<sub>A</sub>**: V hodnotách ER před a po léčbě je statisticky významný rozdíl.

Hladina významnosti pro testování  $\alpha = 0,05$  neboli 5 %.

**Tabulka 14** – Párový t - test aplikace STATISTICA © pro hodnoty před a po léčbě

Proměnné	Průměr	Směrodatná odchylna	N	Rozdíl	p	Interval spolehlivosti (-95,0 %)	Interval spolehlivosti (+95,0 %)
ER před	47,77	43,18					
ER po	48,17	38,70	30,00	-0,40	0,96	-18,49	17,69

$$p > \alpha, \alpha = 0,05$$

Hypotéza byla testována t – testem pro závislé vzorky. Z dat t – testu (Tabulka 14) je možné vidět, že hodnota p je mnohem vyšší než zvolená hladina významnosti 5 %, proto přijímáme H<sub>0</sub> a zamítáme H<sub>A</sub>.

## Závěr B

Podle výsledků testů můžeme tvrdit, že není statisticky významný rozdíl v hodnocení ER před zahájením léčby chemoterapií a po ukončení léčby. Testy byly provedeny na hladině významnosti 5 %.

## 14.11 Hodnocení progesteronových receptorů

### Výzkumná otázka C

Existuje rozdíl v hodnocení hodnot progesteronových receptorů (PR) u pacientů s duktálním karcinomem prsu před a po léčbě neoadjuvantní chemoterapií?

**Pracovní hypotéza C:** Hodnoty PR budou nižší po ukončení neoadjuvantní chemoterapeutické léčby než před začátkem léčby.

**Tabulka 15** – Hodnoty PR před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií

Hodnoty PR před léčbou v %	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0	13	13	43,33	43,33
1 - 20	3	16	10,00	53,33
21 - 40	6	22	20,00	73,33
41 - 60	2	24	6,67	80,00
61 - 80	2	26	6,67	86,67
81 - 100	4	30	13,33	100,00
Celkem	30		100,00	

**Tabulka 16** – Hodnoty PR po ukončení neoadjuvantní léčby chemoterapií

Hodnoty PR po léčbě v %	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0	14	14	46,67	46,67
1 - 20	2	16	6,67	53,33
21 - 40	5	21	16,67	70,00
41 - 60	2	23	6,67	76,67
61 - 80	3	26	10,00	86,67
81 - 100	4	30	13,33	100,00
Celkem	30		100,00	

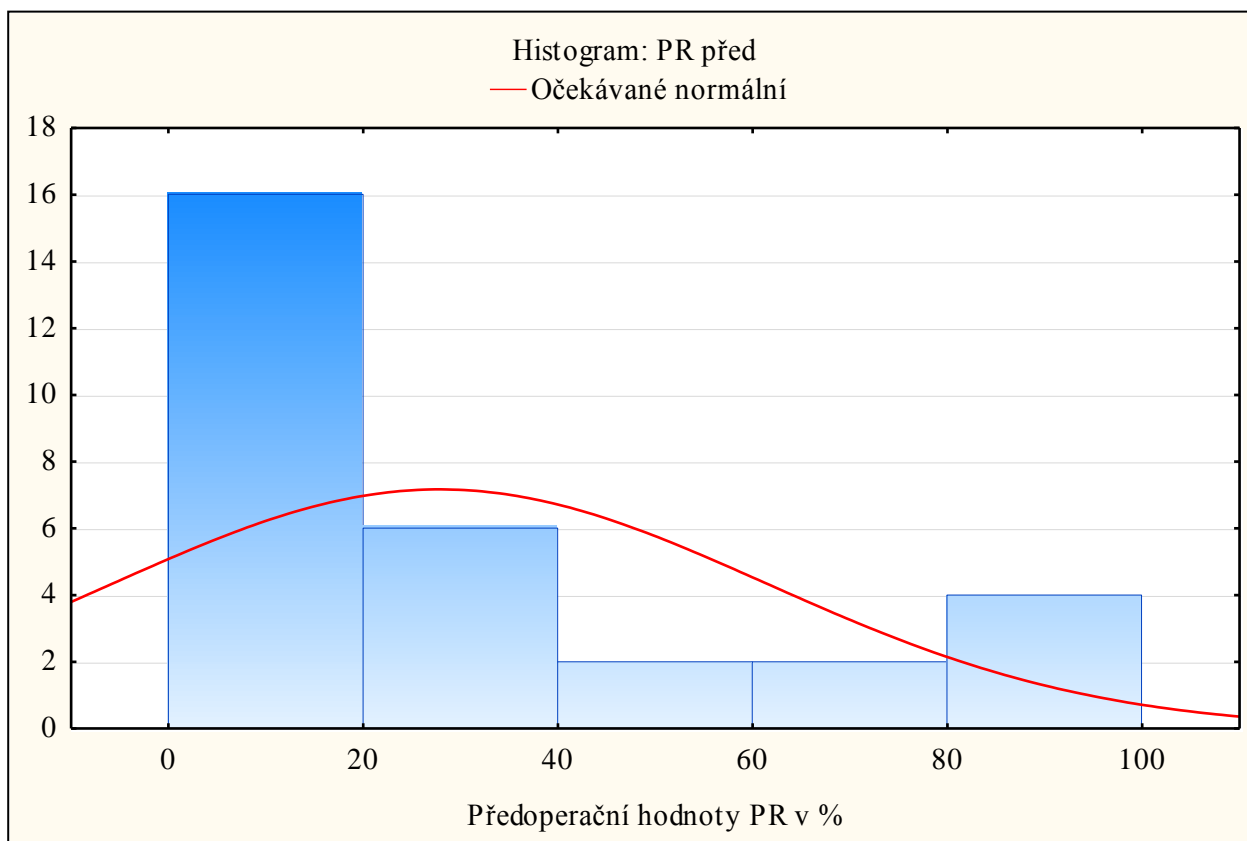


Uvedené tabulky 15 a 16 znázorňují hodnocení PR v % před zahájením léčby a po ukončení terapie.

**Tabulka 17 - Základní popisné statistiky hodnocení PR**

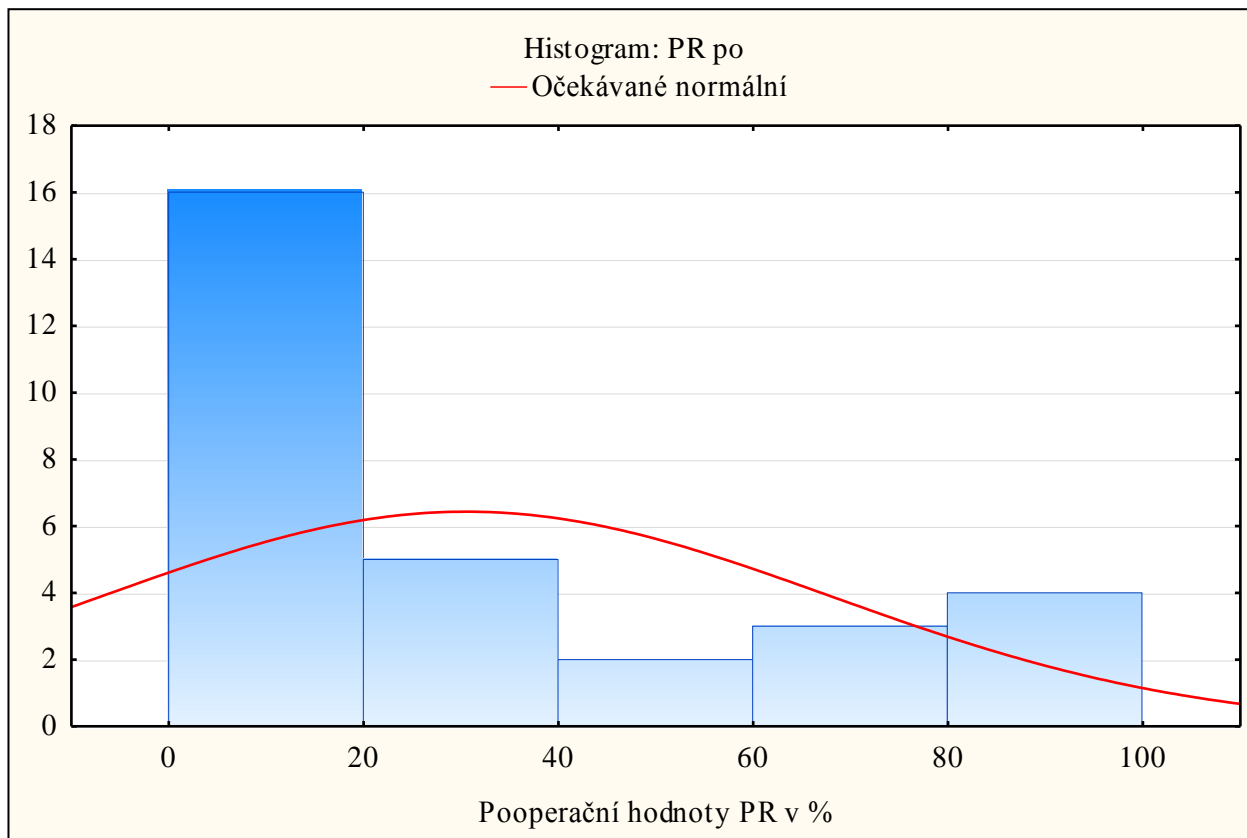
	Rozsah souboru	Průměr	Medián	Modus	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
PR před	30	27,67	12,50	0,00	0,00	100,00	33,39
PR po	30	30,33	12,50	0,00	0,00	100,00	37,21

Tabulka 17 ukazuje základní hodnoty popisné statistiky souborů. Hodnocení PR se před zahájením léčby i po jejím ukončení pohybuje v rozmezí 0 – 100 %.



**Obrázek 15 - Histogram procentuálního hodnocení PR před zahájením léčby**

Histogram (Obrázek 15) znázorňuje rozložení četnosti procentuálního hodnocení PR před zahájením léčby a očekávané normální rozložení. Z histogramu je patrné, že nejčastější hodnoty jsou v intervalu 0 - 20 %.



**Obrázek 16 - Histogram procentuálního hodnocení PR po ukončení léčby**

Histogram (Obrázek 16) znázorňuje rozložení četnosti procentuálního hodnocení PR po ukončení léčby a očekávané normální rozložení. Nejvyšší hodnota po ukončení terapie se vyskytuje v intervalu 80 - 100 %.

### Test normálního rozložení

Na základě zobrazení naměřených hodnot v histogramech otestujeme, zda mají naměřené hodnoty normální rozložení.

**H<sub>0</sub>:** Data patří do normálního rozložení.

V 1. souboru platí:  $p_1 - \text{hodnota} < \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$  ( $p_1 - \text{hodnota} = 0,037$ ). Test tedy prokázal, že hodnoty nepatří do normálního rozložení.

Ve 2. souboru platí:  $p_2 - \text{hodnota} < \alpha$ ,  $\alpha = 0,05$  ( $p_2 - \text{hodnota} = 0,029$ ). Test tedy prokázal, že hodnoty nepatří do normálního rozložení.

**H<sub>0</sub> zamítáme.**

## Testování hypotéz

Data v obou souborech nepatří do normálního rozložení, přistupujeme tedy k testování pomocí neparametrického testu. U pacientů byly sledovány 2 hodnoty – hodnocení PR před a po neoadjuvantní chemoterapeutické léčbě. Data jsou závislá, proto byl použit Wilcoxonův párový test. Hodnocení proběhlo v programu STATISTICA ©.

Formulace nulové a alternativní hypotézy:

**H<sub>0</sub>**: V hodnotách PR před a po léčbě není žádný rozdíl.

**H<sub>A</sub>**: V hodnotách PR před a po léčbě je statisticky významný rozdíl.

Hladina významnosti pro testování  $\alpha = 0,05$  neboli 5 %.

**Tabulka 18** – Wilcoxonův párový test aplikace STATISTICA © pro hodnoty před a po léčbě

	N	p - hodnota
PR před & PR po	24	0,98

$$p > \alpha, \alpha = 0,05$$

Hypotéza byla testována Wilcoxonovým párovým testem. Z dat testu (Tabulka 18) je možné vidět, že hodnota p je mnohem vyšší než zvolená hladina významnosti 5 %, proto přijímáme H<sub>0</sub> a zamítáme H<sub>A</sub>.

## Závěr C

Podle výsledků testů můžeme tvrdit, že není statisticky významný rozdíl v hodnocení PR před zahájením léčby chemoterapií a po ukončení léčby. Testy byly provedeny na hladině významnosti 5 %.

### III. Diskuze

Karcinomy prsu jsou v dnešní době závažným problémem a to nejen medicínským, ale i společenským. Dochází k nárůstu incidence tohoto nádorového onemocnění především z důvodu zavedení screenigu od roku 2002. Na druhou stranu tento fakt vede k zachycení nádorů v méně pokročilých fázích, to s sebou přináší určité výhody. Jedná se o snížení radikality operačních výkonů a především o snížení úmrtnosti na dané onemocnění. (Abrahámová, 2009; Petruželka, 2010)

Výzkum se týkal neoadjuvantní chemoterapeutické léčby a neoadjuvantní léčby přípravkem Herceptin. Výzkum proběhl u 30 pacientek, které měly společnou diagnózu – ductální karcinom prsu.

Jak uvádí Becker (2005) je dnes preferována parciální mastektomie před radikálními výkony. Prs šetřící výkony se dnes provádí až v 70 % případů. Tento fakt je umožněn zlepšením diagnostiky, zavedením screeningu a včasným záchytem onemocnění. Přínosem je i moderní onkologická léčba. Možnost provést prs šetřící výkon má pozitivní vliv na psychiku pacientky a lepší kvalitu života. (Adam, 2010)

Neoadjuvantní chemoterapie je označení pro prvotní léčbu pomocí cytostatických látek ještě před léčbou lokoregionální – chirurgickým výkonem. Neoadjuvantní podávání chemoterapie je léčebná strategie, jejíž cíl spočívá v tom, že některé inoperabilní nádory se po její aplikaci mohou stát operabilními. Nyní už se podává i u nádorů primárně operabilních s cílem zmenšení radikality výkonu. (Petruželka, 2010)

V našem souboru došlo ke zmenšení rozsahu nádorového postižení v oblasti T i N. Před léčbou jsme zaznamenali velikost nádoru větší než 2 cm u 27 pacientek, po léčbě byla velikost nádoru do 2 cm zjištěna u 25 pacientek. Před léčbou jsme taktéž zjistili postižení uzlin u 24 pacientek ze souboru 30 žen. U 23 pacientek jsme nezjistili postižení regionálních uzlin po podání neoadjuvantní léčby.

Po léčbě v důsledku zmenšení tumoru díky neoadjuvantní chemoterapii bylo možno u části pacientek provést parciální výkon.

V mém výzkumném vzorku byla tedy častěji provedena parciální mastektomie – z 30 zkoumaných ji podstoupilo 20 žen. 10 ženám byla provedena totální mastektomie z důvodu pokročilosti onemocnění.

Kompletní remisi označuje Petruželka (2010) za příznivý prognostický faktor – v našem souboru jsme zaznamenali změnu po ukončení léčby na pT0 u 14 nemocných.

Portera a Swain (2007) ve svém článku pojednávajícím o neoadjuvantní chemoterapii uvádí, že k této terapii jsou indikovány pacientky s vysokými hodnotami proliferační aktivity Ki-67 a zároveň ženy s HER-2 pozitivními karcinomy.

Ingolf et al. (2014) uvádí proliferační aktivitu Ki-67 jako významný prognostický faktor u karcinomu prsu. V retrospektivní studii provedené u 77 pacientů uvádí průměrnou prvotní hodnotu Ki-67 = 34,9 %. Průměrná hodnota Ki-67 v našem výzkumu před léčbou (38, 43 %) se blíží již zmíněné hodnotě z Ingolfova výzkumu.

V tomto výzkumu se předoperační hodnoty proliferační aktivity pohybovaly nejčastěji od 10 do 40 % - v tomto intervalu byly hodnoty Ki-67 zjištěny u 20 žen. Z provedeného statistického hodnocení vyplývá, že je statisticky významný rozdíl v hodnotách Ki-67 před a po onkologické léčbě.

Ve shodě s předpokladem, že účinek chemoterapie není závislý na přítomnosti estrogenových a progesteronových receptorů, z výzkumu vyplynulo, že v hodnocení estrogenových receptorů před zahájením a po ukončení neoadjuvantní cytostatické léčby není statisticky významný rozdíl.

Stejný případ nastal v hodnocení progesteronových receptorů před a po absolvování neoadjuvantní onkologické terapie.

## IV. Závěr

Účelem práce bylo zjistit, zda má neoadjuvantní onkologická terapie vliv na onemocnění – karcinom prsu. Daná problematika byla řešena na onkologické ambulanci u pacientek s diagnózou duktální HER-2 pozitivní karcinom prsu. Práci na dané téma jsem zvolila proto, že téma je aktuální, dochází k rychlému rozvoji jak diagnostických, tak terapeutických metod.

Součástí teoretické části bylo studium literatury a sběr dat týkajících se karcinomu prsu, epidemiologie, diagnostických a terapeutických metod, klasifikace nádorů. V průběhu tvorby teoretické části jsem se nesešla s žádnými většími obtížemi.

Podkladem pro tvorbu praktické části bylo studium písemných textů na onkologické ambulanci. Sběr dat probíhal pomocí tří tabulek vlastní tvorby. Výzkumnému šetření předcházela žádost o provádění výzkumu, která byla kladně vyřízena. V průběhu výzkumu jsem se setkala se vstřícným přístupem a ochotou personálu, takže ani zde nenastaly výrazné komplikace.

Do praktického výzkumu jsme zapojili 30 žen s diagnostikovaným HER-2 pozitivním duktálním karcinomem prsu. Všem pacientkám byla podávána neoadjuvantní chemoterapie a neoadjuvantní Herceptin. Poté byl proveden chirurgický výkon, kdy byla preferována parciální mastektomie před radikálním zákrokem.

Po ukončení léčby jsme zjistili zlepšení v hodnocení tumoru a uzlin podle klasifikace TNM. V případě postižení metastáz jsme nezjistili vliv neoadjuvantní léčby. Dále jsme sledovali hodnoty proliferační aktivity Ki-67 před a po léčbě – z testů vyplynulo, že v tomto hodnocení je statisticky významný rozdíl. Hodnotili jsme také estrogenové a progesteronové receptory - zde jsme nezjistili statisticky významný rozdíl mezi hodnotami, které jsme zjistili před léčbou a hodnotami po léčbě.

V případě všech nádorových onemocnění se jedná o problém medicínský, společenský, ale také ekonomický. Proto by měl být kladen velký důraz na prevenci onkologických chorob. Hovoříme – li o karcinomu prsu, nejvýznamnější roli hraje především samovyšetření prsu a screeningový program.

Příčiny onkologických onemocnění nejsou dodnes zcela známy a zůstávají předmětem mnoha výzkumů. Na vzniku onemocnění se pravděpodobně podílí více faktorů. Mnohé z nich nemůže nikdo z nás ovlivnit, ale je i mnoho těch, které naopak závisí na samotném jedinci.

Na každém je proto velká zodpovědnost za vlastní zdraví a zodpovědný přístup k preventivním programům a screeningovým vyšetřením. Stále se můžeme setkat s mnoha pacienty, kteří odmítají preventivní vyšetření, dokonce i s pacienty, kteří v případě objevení prvních obtíží otálejí s návštěvou lékaře.

Blízkým spolupracovníkem nejen praktického lékaře je všeobecná sestra. V ordinaci je setra v kontaktu jak s pacientem, tak i s jeho blízkými a příbuznými. Sestra by se tedy měla aktivně podílet na preventivní činnosti a poskytování potřebných informací.

Konečné rozhodnutí však má v rukou každý z nás.

## Seznam použitých zkratek

BRCA – breast cancer

CEA – karcinoembryonální antigen

cm – centimetr

CNS – centrální nervový systém

CT – výpočetní tomografie

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

ČR – Česká republika

DIC – invazivní ductální karcinom

DNA – deoxyribonukleová kyselina

ER – estrogenový receptor

FNA – biopsie tenkou jehlou (fine needle biopsy)

G – grading

GIT – gastrointestinální systém

H - hypotéza

HER – humánní epidermální receptor

i.v. – intravenózně

IHC – imunohistochemické vyšetření

ISH – vyšetření in situ hybridizací

kg – kilogram

Ki-67 – proliferační aktivita

MG – mamografie

mg – miligram

mm – milimetr

MR – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

PM – parciální mastektomie

PR – progesteronový receptor

s.c. – subkutánně

TM – totální mastektomie

TNM – klasifikace nádorů (tumor, nodes, metastasis)

UZ – sonografie



## **Seznam tabulek**

**Tabulka 1** – Hodnocení předoperační velikosti nádoru v mm

**Tabulka 2** – Základní popisní statistika hodnocení předoperační velikosti nádoru v mm

**Tabulka 3** – Hodnocení délky neoadjuvantní chemoterapie

**Tabulka 4** – Základní popisní statistika délky neoadjuvantní chemoterapie v měsících

**Tabulka 5** – Hodnocení počtu sérií neadjuvantního Herceptinu

**Tabulka 6** – Hodnocení délky od provedení biopsie do operačního výkonu v měsících

**Tabulka 7** – Hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií a chirurgickým výkonem

**Tabulka 8** - Hodnocení proliferační aktivity Ki-67 před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií a chirurgickým výkonem

**Tabulka 9** - Základní popisné statistiky hodnocení proliferační aktivity Ki-67

**Tabulka 10** – Wilcoxonův párový test aplikace STATISTICA © pro hodnoty před a po léčbě

**Tabulka 11** – Hodnoty ER před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií a chirurgickým výkonem

**Tabulka 12** – Hodnoty ER po ukončení neoadjuvantní léčby chemoterapií a chirurgickým výkonem

**Tabulka 13** - Základní popisné statistiky hodnocení ER

**Tabulka 14** – Párový t - test aplikace STATISTICA © pro hodnoty před a po léčbě

**Tabulka 15** – Hodnoty PR před zahájením neoadjuvantní léčby chemoterapií a chirurgickým výkonem

**Tabulka 16** – Hodnoty PR po ukončení neoadjuvantní léčby chemoterapií a chirurgickým výkonem

**Tabulka 17** - Základní popisné statistiky hodnocení PR

**Tabulka 18** – Wilcoxonův párový test aplikace STATISTICA © pro hodnoty před a po léčbě

## Seznam obrázků

**Obrázek 1** – Zastoupení věkových skupin pacientů v %

**Obrázek 1** – Vyjádření počtu pre a postmenopauzápních žen v %

**Obrázek 3** – Graf výsledků imunohistochemického vyšetření

**Obrázek 4** – Zobrazení četností hodnot gradingu před a po léčbě

**Obrázek 5** – Zobrazení četností cT a pT

**Obrázek 6** – Zobrazení četností cN a pN

**Obrázek 7** – Zobrazení četností cM a pM

**Obrázek 8** – Procentuální vyjádření zastoupení jednotlivých režimů podávání Herceptinu

**Obrázek 9** – Graf rozdělení typu operačních výkonů na prsu

**Obrázek 10** – Graf rozdělení typu operačních výkonů na axile

**Obrázek 11** - Histogram procentuálního hodnocení proliferační aktivity i-67 před zahájením léčby

**Obrázek 12** - Histogram procentuálního hodnocení proliferační aktivity i-67 po ukončení léčby

**Obrázek 13** - Histogram procentuálního hodnocení ER před zahájením léčby

**Obrázek 14** - Histogram procentuálního hodnocení ER po ukončení léčby

**Obrázek 15** - Histogram procentuálního hodnocení PR před zahájením léčby

**Obrázek 16** - Histogram procentuálního hodnocení PR po ukončení léčby

## Použitá literatura

### BIBLIOGRAFICKÉ CITACE

1. ABRAHÁMOVÁ, Jitka a Ladislav DUŠEK. *Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003, 227 s. ISBN 80-247-0499-4.
2. ABRAHÁMOVÁ, Jitka, Ctibor POVÝŠIL a Jaromír HORÁK. *Atlas nádorů prsu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2000, 326 s. ISBN 80-716-9771-0.
3. ABRAHÁMOVÁ, Jitka. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 143 s. Doktor radí. ISBN 978-802-4730-639.
4. ABRHÁMOVÁ Jitka. *Adjuvantní hormonální léčba časného karcinomu prsu*. Onkologická péče. 2008, r. XII, č. 2, s. 6 – 10. ISSN 1214-5602.
5. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, 684 s. ISBN 80-247-0896-5.
6. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011, 394 s. ISBN 978-807-2627-158.
7. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010, 417 s. ISBN 978-807-2626-489.
8. BECKER, Horst D. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Překlad Miloslav Duda. Praha: Grada, 2005, 852 s. ISBN 80-247-0720-9.
9. ČERNÝ, Ján. *Špeciálna chirurgia 3: chirurgia hrudníka*. 2. vyd. Martin: Osveta, 1996, 397 s. ISBN 80-888-2428-1.
10. ČERVINKA, V. a kol. *Nové trendy v diagnostice a léčbě karcinomu prsu na přelomu tisíciletí*. Rozhledy v chirurgii. 2009, roč. 88, č. 2, s. 79 – 82. ISSN 0035-9351.
11. FISCHER, B. et al. *Twenty-Year Follow-up of a Randomised Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy Plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer*. The New England Journal of Medicine. 2002, vol 347, n. 16, pp. 1233 - 1241.
12. HEROKOVÁ, J. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Onkologická péče. 2008, roč. XII, č. 2, s. 1 – 2. ISSN 1214-5602.
13. HLADÍKOVÁ, Zuzana, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické*

- lékaře*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009, 105 s. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-244-2268-8.
14. HULVAT, M. C. et al. *Multidisciplinary Care for Patients With Breast Cancer*. Surgical clinics of North America. 2009, vol. 89, n. 1, pp. 133 – 165. ISSN 0039-6109.
  15. JANDOROVÁ, V. *Porovnání diagnostiky a léčby karcinomu prsu v letech 1991 a 2006*. Bakalářská práce. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2008.
  16. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, 686 s. ISBN 80-246-0468-X.
  17. KLENER, Pavel. *Základy klinické onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011, 96 s. ISBN 978-807-2627-165.
  18. MARIEB, Elaine N. *Anatomie lidského těla*. 1. vyd. Brno: CP Books, 2005, 863 s. ISBN 80-251-0066-9.
  19. MOTLÍK, Karel a Jaroslav ŽIVNÝ. *Patologie v ženském lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2001, 550 s. ISBN 80-716-9460-6.
  20. PARKER, Steve, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Lidské tělo: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. 1. vyd. Praha: Euromedia Group - Knižní klub, 2007, 256 s. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-242-2211-0.
  21. PLACHETKA, J. *Velký slovník citátů a přísloví*. 1. vyd. Praha: Academia, 1996. 401 s. ISBN 80-200-0602-8.
  22. STRNAD, Pavel a Jan DANEŠ. *Nemoci prsu pro gynekology*. 1. vyd. Praha: Grada, 2001, 324 s. ISBN 80-716-9714-1.
  23. STRNAD, Pavel, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Včasný záchyt a management onemocnění prsu: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. 1. vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005, 6 s. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 80-869-9804-5.
  24. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. Česká verze 6. vyd. Editor L Sobin, Christian Wittekind. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2004, 196 s. ISBN 80-728-0391-3.
  25. VAŇÁSEK, J. a kol. *Radioterapie karcinomu prsu*. Onkologická péče. 2008, roč. XII, č. 2, s. 3 – 5. ISSN 1214-5602.

26. VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012, 448 s. ISBN 978-802-4737-423.
27. ZEMAN, Miroslav. *Speciální chirurgie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2001, 575 s. ISBN 80-726-2093-2.

#### INTERNETOVÍ ZDROJE

28. AMERICAN CANCER SOCIETY. *Chemotherapy* [online]. New York : American Cancer Society, 2011 [cit. 2014-11-01]. Dostupný z WWW: <<http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/breast-cancer-treating-chemotherapy>>
29. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP. *Chemoterapie neboli léčba cytostatiky* [online]. Brno : Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2009 [cit. 2014-11-01]. Dostupný z WWW: <[http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/f\\_chemo.php?x=2&text=Karcinom+prsu&Hledej=Hledej](http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/f_chemo.php?x=2&text=Karcinom+prsu&Hledej=Hledej)>
30. GREENE, F.L. et al. *Cancer staging manual - TNM staging system for breast cancer* [online]. New York, 2002 [cit. 2014-12-05]. Dostupný z WWW: <[http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11\\_8\\_Table7.gif](http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11_8_Table7.gif)>
31. *Herceptin: trastuzumab* [online]. 2010, 01. 09. 2014 [cit. 2015-01-30]. Dostupný z WWW: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)>
32. CHOVANEC, Josef; Zuzana DOSTÁLOVÁ a Jana NAVRÁTILOVÁ. *Karcinom prsu – aktuální problém* [online]. Brno: Gynekologicko-porodnická klinika MU a FN Brno, 2008 [cit. 2015-01-10]. Dostupný z WWW: <<http://www.solen.cz/pdfs/int/2008/02/10.pdf>>
33. INGOLF, Juhasz-Böss, Mavrova RUSSALINA, Moga SIMONA, Radosa JULIA, Schmidt GILDA, Rainer M. BOHLE, Hasenfus ANDREA, Solomayer ERICH a Herr DANIEL. Can Ki-67 Play a Role in Prediction of Breast Cancer Patients' Response to Neoadjuvant Chemotherapy?. *BioMed Research International* [online]. 2014, s. 1-7 [cit. 2015-04-28]. DOI: 10.1155/2014/628217.
34. *Kadcyla: trastuzumab emtansin* [online]. 2013, 03. 12. 2014 [cit. 2015-01-30]. Dostupný

z WWW: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human\\_med\\_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human_med_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#)>

35. NENUTIL, Rudolf a Aleš RYŠKA. *Doporučený postup pro zpracování a vyšetření bioptických vzorků prsu*. [online]. Společnost českých patologů, 2013 [cit. 2015-03-21]. Dostupný z WWW: <[http://www.patologie.info/soubor/standardy/24-Prs\\_Guidelines\\_final\\_2013.pdf](http://www.patologie.info/soubor/standardy/24-Prs_Guidelines_final_2013.pdf)>
36. PETRUŽELKA, Luboš. *Indukční (neoadjuvantní) chemoterapie u operabilních karcinomů prsu: pro a proti*. [online]. Univerzita Karlova v Praze, 2010 [cit. 2015-04-25]. Dostupný z WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/indukcni-neoadjuvantni-chemoterapie-u-operabilnich-karcinomu-prsu-pro-a-proti-450140>>
37. *Perjeta: pertuzumab* [online]. 2013, 30. 07. 2014 [cit. 2015-01-30]. Dostupný z WWW: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human\\_med\\_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)>
38. PORTERA, Chia C. a Sandra M. SWAIN. Neoadjuvantní chemoterapie: o krok blíže k individualizované léčbě. [online]. 2007 [cit. 2015-04-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.linkos.cz/asco/chapter/neoadjuvantni-chemoterapie-o-krok-blize-k-individualizovane-lecbe/>>
39. RYŠKA, Aleš. *HER2 testování v algoritmu cílené léčby trastuzumabem u karcinomu prsu*. [online]. 2012 [cit. 2015-03-21]. Dostupný z WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/her2-testovani-v-algoritmu-cilene-lecby-trastuzumabem-u-karcinomu-prsu-464241#>>
40. RYŠKA, Aleš. *Začíná nová éra diagnostiky i terapie karcinomu prsu* [online]. Praha: Onkologická klinika VFN, 2010 [cit. 2014-11-23]. Dostupný z WWW: <<http://www.projekt35.cz/media/novinky-v-lecbe/Zacina-nova-era-diagnostiky-i-terapie-karcinomu-prsu.html>>
41. SKÁLOVÁ, Alena a Jindřich FÍNEK. *Prognostické a prediktivní faktory v diagnóze invazivního karcinomu prsu* [online]. 2006 [cit. 2014-11-12]. Dostupný z WWW: <<http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/1466/>>
42. SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Rakovina prsu: Preventivní samovyšetření prsu*. [online]. Brno : Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, 2009 [cit. 2015-02-12].

Dostupný z WWW: <<http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-prsu--samovysetreni-prsu>>

43. STANĚK, Libor a Soňa LÍSOVÁ. *Nové možnosti v prediktivní diagnostice karcinomu prsu z pohledu patologa*. [online]. 2013 [cit. 2015-03-21]. Dostupný z WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/nove-moznosti-v-prediktivni-diagnostice-karcinomu-prsu-z-pohledu-patologa-469619>>



## **Seznam příloh**

PŘÍLOHA A - Anatomie prsu

PŘÍLOHA B - Techniky sebepozorování a samovyšetření prsu

PŘÍLOHA C - TNM staging

PŘÍLOHA D - Hodnocení velikosti tumoru – T

PŘÍLOHA E - Klinické hodnocení rozsahu postižení uzlin – N

PŘÍLOHA F - Patologické hodnocení rozsahu postižení uzlin – pN

PŘÍLOHA G – Hodnocení přítomnosti metastáz – M

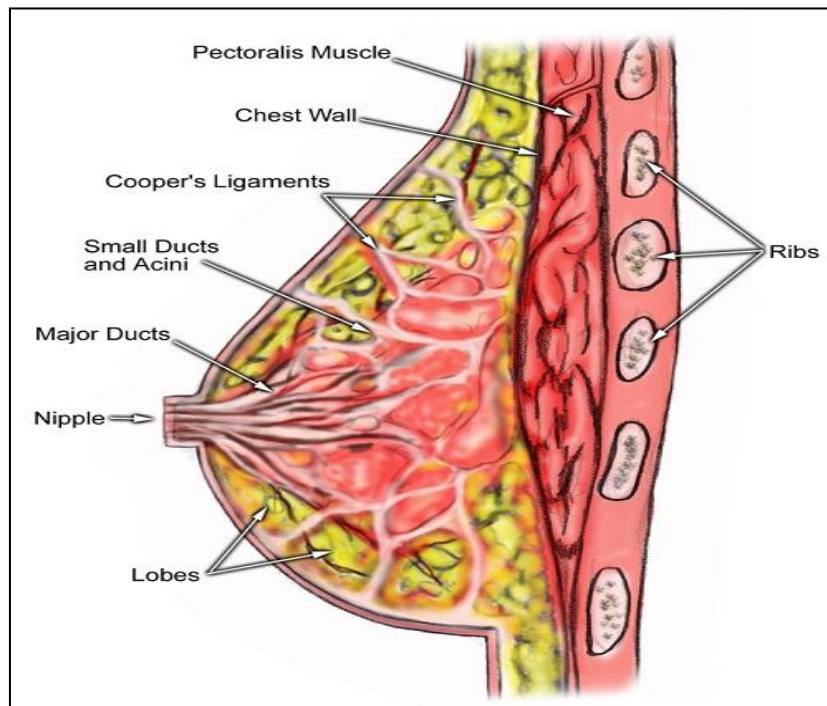
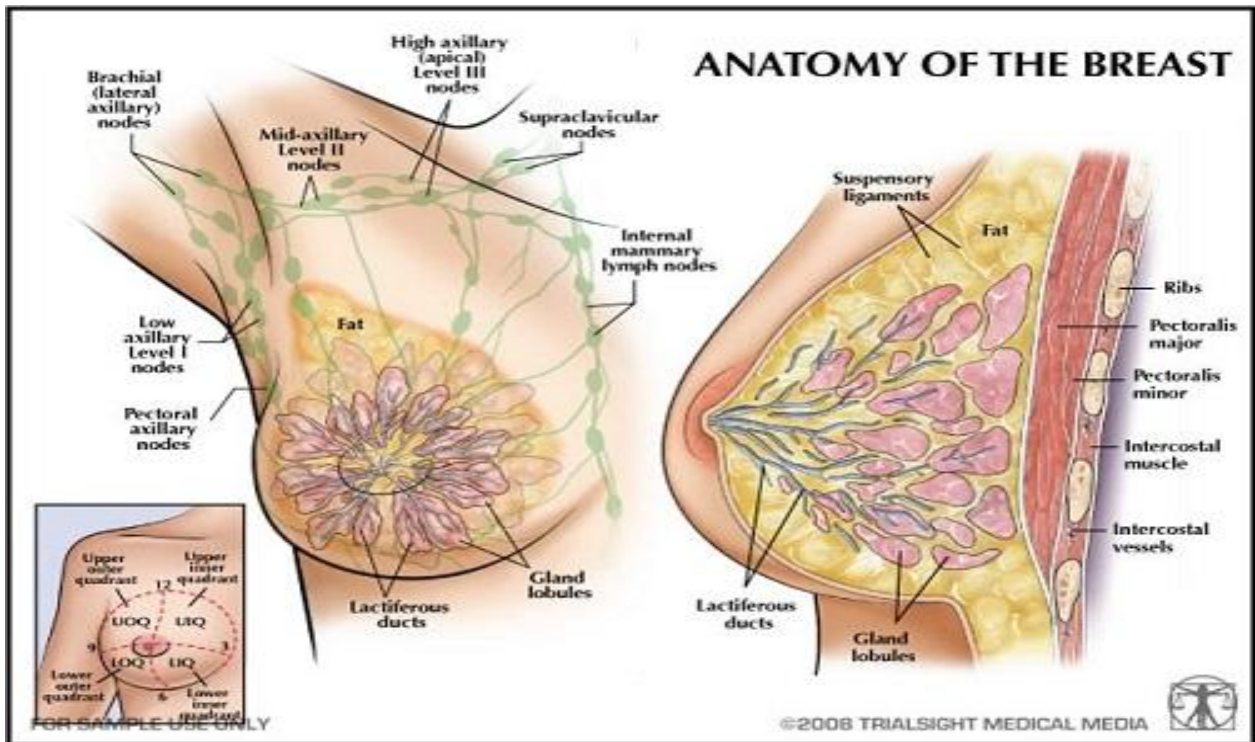
PŘÍLOHA H – Hodnocení stupně diferenciacie nádoru – gradingu (G)

PŘÍLOHA CH – Tabulka 1 – Předoperační hodnocení

PŘÍLOHA I – Tabulka 2 – Informace o neoadjuvantní léčbě

PŘÍLOHA J – Tabulka 3 - Pooperační hodnocení

# PŘÍLOHA A - Anatomie prsu



Zdroj: Dostupný z WWW: <http://humansanatomy.org/2015/02/02/breast-anatomy/>

## **PŘÍLOHA B - Techniky sebepozorování a samovyšetření prsu**

Samovyšetření prsu hraje významnou roli v sekundární prevenci karcinomu prsu. Vyšetření by si měla žena provádět pravidelně každý měsíc v době, kdy jsou v prsu nejmenší hormonální změny – jedná se o období těsně po skončení menstruace.

Samovyšetření můžeme dělit na sebepozorování a samovyšetření. Začínáme sebepozorováním, kdy se žena stanoví před zrcadlo, aby si prohlédla oba prsy. Prsy si prohlédne nejprve se spuštěnými rukama, poté ruce zvedá nahlas a sleduje přítomnost možných změn (vyklenutí, vtažení kůže). (Skovajsová, 2009)

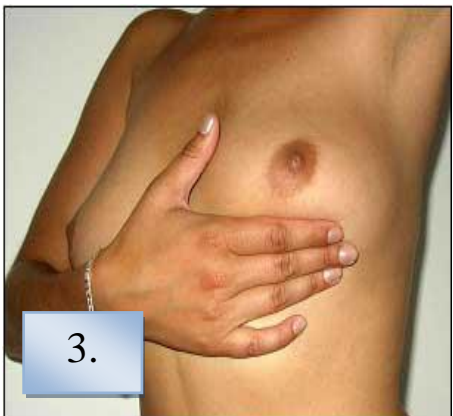
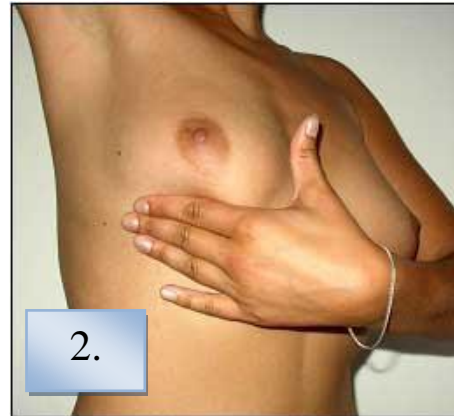
Poté následuje část samovyšetření. Důležité je, aby žena nevynechala žádný kvadrant prsu. Prsy by žena měla vyšetřovat pomocí tří vedle sebe položených prsů, kterými provádí krouživé pohyby mírným tlakem. Zevní části prsu se vyšetřují pomocí opačné ruky, druhou ruku žena zvedá. Nejprve ženy vyšetří jeden prs, poté druhý. Pozornost by měla být věnována i oblasti axily, kde se nacházejí za normálních okolností nehmátné uzliny. Uzliny mohou být zvětšené z různých příčin, z nichž jednou může být i karcinom prsu. Nakonec by žena měla provést srovnání prsů. Ve stejnou chvíli hodnotíme stejná místa na obou prsech, kdy opět rukama provádíme krouživé pohyby pod lehkým tlakem. (Skovajsová, 2009)

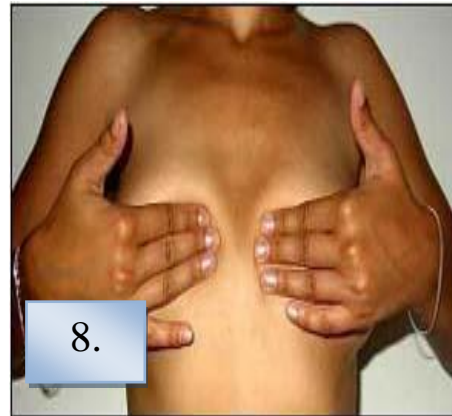
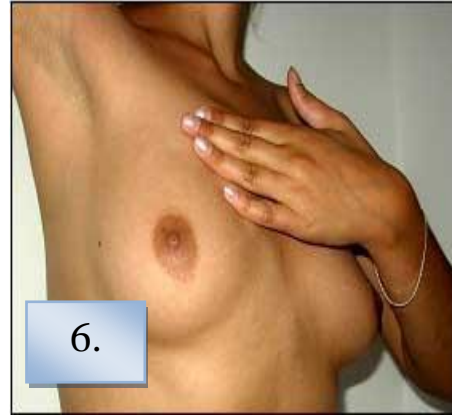
### **Sebepozorování**





### Samovyšetření





Zdroj:

SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Rakovina prsu: Preventivní samovyšetření prsu*. [online]. Brno : Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, 2009 [cit. 2015-02-12]. Dostupný z WWW:

<http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-prsu--samo-vysetreni-prsu>

## PŘÍLOHA C - TNM staging

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

Zdroj:

GREENE, F.L. et al. *Cancer staging manual - TNM staging system for breast cancer* [online]. New York, 2002 [cit. 2010-03-20]. Dostupný z WWW: [http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11\\_8\\_Table7.gif](http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11_8_Table7.gif)



## PŘÍLOHA D - Hodnocení velikosti tumoru – T

Označení	Velikost tumoru
<b>TX</b>	Primární nádor nelze posoudit
<b>T0</b>	Žádné známky primárního nádoru
<b>Tis</b>	Karcinom in situ
<b>T1</b>	Nádor 2 cm nebo méně v největším průměru
T1mic	Mikroinvaze 0,1 cm, nebo méně v největším průměru
T1a	Větší než 0,1 cm, ale ne více než 0,5 cm v největším průměru
T1b	Větší než 0,5 cm, ale ne více než 1,0 cm v největším průměru
T1c	Větší než 1,0 cm, ale ne více než 2,0 cm v největším průměru
<b>T2</b>	Nádor větší než 2 cm, ale ne více než 5 cm v největším průměru
<b>T3</b>	Nádor větší než 5 cm v největším průměru
<b>T4</b>	Nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením na stěnu hrudní nebo kůži
T4a	Šíření na hrudní stěnu, ale ne do pektorálního svalu
T4b	Edém, ulcerace kůže prsu nebo satelitní kožní metastázy
T4c	4a a 4b dohromady
T4d	Zánětlivý karcinom

Zdroj:

GREENE, F.L. et al. *Cancer staging manual - TNM staging system for breast cancer* [online]. New York, 2002 [cit. 2010-03-20]. Dostupný z WWW: <[http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11\\_8\\_Table7.gif](http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11_8_Table7.gif)>

## PŘÍLOHA E - Klinické hodnocení rozsahu postižení uzlin – N

Označení	Postižení uzlin
<b>NX</b>	Regionální mízní uzliny nelze posoudit
<b>N0</b>	Žádné metastázy v regionálních uzlinách
<b>N1</b>	Metastázy v pohyblivých stejnostranných mízních uzlinách
<b>N2</b>	Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách, které jsou fixované k sobě navzájem nebo k okolním strukturám
N2a	Metastázy v axilárních mízních uzlinách, fixované navzájem nebo k okolním strukturám
N2b	Metastázy pouze v klinicky zřejmých vnitřních mamárních mízních uzlinách, bez klinicky evidentních metastáz v axilárních uzlinách
<b>N3</b>	Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél arteria mammaria interna
N3a	Metastázy v infraklavikulárních a axilárních mízních uzlinách
N3b	Metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách
N3c	Metastázy v supraklavikulárních mízních uzlinách

Zdroj:

GREENE, F.L. et al. *Cancer staging manual - TNM staging system for breast cancer* [online]. New York, 2002 [cit. 2010-03-20]. Dostupný z WWW: <[http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11\\_8\\_Table7.gif](http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11_8_Table7.gif)>



## PŘÍLOHA F - Patologické hodnocení rozsahu postižení uzlin – pN

Označení	Postižení uzlin
pNX	Regionální uzliny nelze posoudit
pN0	Žádné metastázy v regionálních mízních uzlinách
pN0 (i-)	Bez metastáz v regionálních uzlinách, imunohistochemicky negativní
pN0 (i+)	Bez metastáz v regionálních uzlinách, imunohistochemicky pozitivní
pN0 (mol-)	Bez metastáz v regionálních uzlinách, negativní molekulární nález
pN0 (mol+)	Bez metastáz v regionálních uzlinách, pozitivní molekulární nález
pN1	Metastázy v 1 - 3 lymfatických uzlinách, a / nebo metastázy v lymfatických uzlinách podél a. mammae internae mikroskopicky detekované, ale nikoliv klinicky pozitivní
pN1mi	Mikrometastázy (<0,2 mm)
pN1a	Metastázy v 1 - 3 lymfatických uzlinách
pN1b	Metastázy v uzlinách podél a. mammae internae detekované mikroskopicky ale nikoliv klinicky pozitivní
pN1c	Metastázy v 1 - 3 lymfatických uzlinách a metastázy v lymfatických uzlinách podél a. mammae internae mikroskopicky detekované ale nikoliv klinicky pozitivní
pN2	Metastázy ve 4 - 9 axilárních lymfatických uzlinách nebo v klinicky pozitivních uzlinách podél a. mammae internae bez postižení axilárních uzlin
pN2a	Metastázy ve 4 - 9 axilárních lymfatických uzlinách (s alespoň jedním tumorovým lůžkem větším než 2 mm)
pN2b	Metastázy v klinicky pozitivních uzlinách podél a. mammae internae bez postižení axilárních uzlin
pN3	Metastázy v 10 či více axilárních lymfatických uzlinách nebo infraklavikulárních lymfatických uzlinách, nebo klinicky pozitivní uzliny podél a. mammae internae za přítomnosti jedné nebo více pozitivních axilárních uzlin, nebo více než 3 pozitivní axilární lymfatické uzliny s klinicky negativními, ale mikroskopicky detekovanými metastázami v uzlinách podél a. mammae internae, nebo v supraklavikulárních lymfatických uzlinách
pN3a	Metastázy v 10 či více axilárních lymfatických uzlinách (s alespoň jedním tumorovým lůžkem větším než 2 mm) nebo metastázy v infraklavikulárních lymfatických uzlinách
pN3b	Klinicky pozitivní uzliny podél a. mammae internae za přítomnosti jedné nebo více pozitivních axilárních uzlin, nebo více než 3 pozitivní axilární lymfatické uzliny s klinicky negativními, ale mikroskopicky pozitivními metastázami v uzlinách podél a. mammae internae
pN3c	Metastázy v supraklavikulárních lymfatických uzlinách

Zdroj:

GREENE, F.L. et al. *Cancer staging manual - TNM staging system for breast cancer* [online].  
New York, 2002 [cit. 2010-03-20]. Dostupný z WWW:  
<[http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11\\_8\\_Table7.gif](http://imaging.ubmmedica.com/cancernetwork/cmhb11/11_8_Table7.gif)>

## PŘÍLOHA G – Hodnocení přítomnosti metastáz – M

Označení	Výskyt metastáz
<b>MX</b>	Přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
<b>M0</b>	Vzdálené metastázy nejsou přítomny
<b>M1</b>	Vzdálené metastázy jsou přítomny

Zdroj:

*TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. Česká verze 6. vyd. Editor L Sobin, Christian Wittekind. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2004, 196 s. ISBN 80-728-0391-3.

## PŘÍLOHA H – Hodnocení stupně diferenciacce nádoru – gradingu (G)

Označení	Stupeň diferenciacce
G1	Dobře diferencovaný
G2	Středně diferencovaný
G3	Špatně diferencovaný

Zdroj:

BECKER, Horst D. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Překlad Miloslav Duda. Praha: Grada, 2005, 852 s. ISBN 80-247-0720-9.

# PŘÍLOHA CH – Tabulka 1 – Předoperační hodnocení

TABULKA 1 – PŘEDOPERAČNÍ HODNOCENÍ

	Věk (při dg.)	Dg.	Pre/postmeno pauzální	Histologie z biopsie	Datum biopsie	Grading	cT	cN	cM	Ki-67 předop. (%)	ER (%)	PR (%)	Velikost (mm)	HER-2		
														IHC	ISH	
1.																
2.																
3.																
4.																
5.																
6.																
7.																
8.																
9.																
10.																
11.																
12.																
13.																
14.																
15.																
16.																
17.																
18.																

**PŘÍLOHA I – Tabulka 2 – Informace o neoadjuvantní léčbě**

**TABULKA 2 – INFORMACE O NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ**

	Neoadjuvantní chemoterapie		Datum zahájení chemoterapie	Datum ukončení chemoterapie	Neoadjuvantní Herceptin	Datum zahájení podávání Herceptinu	Počet sérií Herceptinu do operace	Režim podávání Herceptinu	Datum operace	Operačního výkonu	
	Antracyklin/R	Taxan/R								Prs	Axila
1.											
2.											
3.											
4.											
5.											
6.											
7.											
8.											
9.											
10.											
11.											
12.											
13.											
14.											
15.											
16.											
17.											

# PŘÍLOHA J – Tabulka 3 – Pooperační hodnocení

TABULKA 3 – POOPERAČNÍ HODNOCENÍ

	Pooperační histologie	Grading	pT	pN	pM	Ki-67 pooper. (%)	ER (%)	PR (%)
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								
11.								
12.								
13.								
14.								
15.								
16.								
17.								
18.								