

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Sledování účinnosti a tolerance vybraných inovativních léčivých přípravků
v onkologii

Bc. Šárka Rášová, DiS.

Diplomová práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Šárka Rášová, DiS.**
Osobní číslo: **Z17171**
Studijní program: **N5341 Ošetřovatelství**
Studijní obor: **Ošetřovatelství ve vybraných klinických oborech**
Název tématu: **Sledování účinnosti a tolerance vybraných inovativních léčivých přípravků v onkologii**
Zadávací katedra: **Katedra ošetřovatelství**

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:

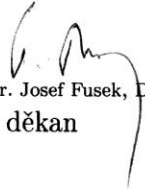
1. **BÜCHLER, Tomáš et al. Speciální onkologie. Praha: Maxdorf, 2017. ISBN 978-80-7345-539-2.**
2. **COUFAL, Oldřich, Vuk FAIT et al. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.**
3. **FRIEDRICHS, Kay, Heike OELLERICH a Miriam WESSELS. Rakovina prsu: poznejte nepřítele a porazte ho. Praha: Euromedia, 2017. ISBN 978-80-7549-155-8.**
4. **TOMÁŠEK, Jiří et al. Onkologie: minimum pro praxi. Praha: Axonite CZ, 2015. ISBN 978-80-88046-01-1.**
5. **VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ et al. Klinická onkologie pro sestry. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3742-3.**

Vedoucí diplomové práce: **MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.**


Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: **1. prosince 2017**

Termín odevzdání diplomové práce: **2. května 2019**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


PhDr. Kateřina Horáčková, DiS.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 4. března 2019

PROHLÁŠENÍ AUTORA

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

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 2. 5. 2019

Bc. Šárka Rášová, DiS.

PODĚKOVÁNÍ

Své poděkování bych chtěla věnovat MUDr. Ivetě Kolářové, PhD. za odborné vedení, trpělivost a cenné rady při zpracování diplomové práce. Zvláštní poděkování bych chtěla věnovat panu doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CsC. za odborné rady, připomínky a čas věnovaný této práci. Dále bych chtěla poděkovat všem, kteří mě podporovali během celého studia. V poslední řadě bych chtěla poděkovat všem, co se podíleli na realizaci výzkumné části, hlavně za poskytnutí informací, bez kterých by tato práce nevznikla.

ANOTACE

Diplomová práce se zabývá sledováním účinnosti a tolerance vybraných inovativních léčivých přípravků u žen s karcinomem prsu. V teoretické části je charakterizována problematika karcinomu prsu, popsána jeho epidemiologie, rizikové faktory, histopatologie, symptomatologie, diagnostika, TNM klasifikace a prognostické faktory. Následuje kapitola terapie karcinomu prsu, která je rozdělená na lokoregionální a systémovou terapii. Další kapitola je zaměřena na podávání vybraných inovativních léčivých přípravků. V poslední kapitole je shrnuta ošetrovatelská péče o ženu s karcinomem prsu. Výzkumná část je zaměřena na zhodnocení výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu, po podání cílené terapie trastuzumabem v neoadjuvatním, adjuvantním a paliativním režimu.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prsu, cytostatická léčba, cílená léčba, trastuzumab, kardiotoxicita

TITLE

Monitoring the efficacy and tolerance of selected innovative medicinal products in oncology.

ANNOTATION

The thesis deals with the monitoring of the effectiveness and tolerance of selected innovative drugs in women with breast cancer. In the theoretical part the issue of breast cancer is characterized, its epidemiology, risk factors, histopathology, symptomatology, diagnostics, TNM classification and prognostic factors are described. Follows chapter on breast cancer therapy, which is divided into locoregional and systemic therapy. The next chapter focuses on the administration of selected innovative drugs. The last chapter summarizes nursing care for a woman with breast cancer. The research part is focused on the evaluation of the incidence of cardiotoxicity in women with breast cancer after administration of targeted therapy with trastuzumab in neoadjuvant, adjuvant and palliative regimens.

KEYWORDS

breast cancer, cytostatic therapy, targeted therapy, trastuzumab, cardiotoxicita

OBSAH

Úvod.....	13
1 Cíl práce	14
I. Teoretická část	15
2 Karcinom prsu.....	15
2.1 Epidemiologie	15
2.2 Rizikové faktory	15
2.3 Histopatologie	16
2.3.1 Podtypy karcinomu prsu	17
2.4 Symptomatologie.....	18
2.5 Diagnostika.....	19
2.5.1 Klinické vyšetření	19
2.5.2 Laboratorní vyšetření	19
2.5.3 Zobrazovací metody.....	20
2.5.4 Bioptické metody	20
2.5.5 Imunohistochemické vyšetření	22
2.6 TNM klasifikace.....	23
2.7 Prognostické faktory.....	24
2.8 Screeningový program	24
2.9 Dispenzarizace.....	24
3 Terapie.....	26
3.1 Lokoregionální terapie	26
3.1.1 Chirurgická terapie.....	26
3.1.2 Radioterapie	27
3.2 Systémová terapie.....	28
3.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie	29
3.2.2 Adjuvantní systémová terapie	30

3.2.3	Paliativní systémová terapie.....	30
4	Cílená léčiva karcinomu prsu.....	32
5	Ošetrovatelská péče o ženu s karcinomem prsu.....	35
5.1	Role sestry v prevenci karcinomu prsu	35
5.2	Role sestry v chirurgické onkologii.....	35
5.3	Role sestry při aplikaci systémové terapie	35
5.4	Role sestry při extravazaci cytostatik	36
5.5	Role sestry v péči o psychiku ženy s karcinomem prsu	37
5.5.1	Fáze reakce dle Kübler-Ross.....	37
6	Rešeršní strategie	39
6.1	Shrnutí teoretické části	40
II.	Výzkumná část	41
7	Cíle práce a výzkumné otázky	41
7.1	Výzkumné cíle.....	41
7.2	Výzkumné otázky.....	41
8	Metodika výzkumného šetření	43
8.1	Výzkumný vzorek	43
8.2	Metodika sběru dat	43
8.3	Analýza dat.....	44
9	Interpretace výsledků	45
9.1	Věk respondentek	45
9.2	Terapeutický režim.....	46
9.3	Počet antracyklinových cytostatik.....	47
9.4	Počet sérií trastuzumabu.....	48
9.5	Ejekční frakce.....	49
9.6	Radioterapie.....	51
9.7	Výsledky vztahující se k výzkumným otázkám	52

9.8	Testování hypotéz.....	61
9.8.1	Formulace hypotéz.....	61
10	Diskuze.....	65
10.1	Sledovaná kritéria	65
10.2	Vyhodnocení výzkumných otázek.....	66
10.3	Limity výzkumu.....	69
11	Závěr	70
12	Použitá literatura	71

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 - Chemoterapeutický režim	46
Obrázek 2 – Podíl ozařovací dávky ve sledovaném souboru.....	52
Tabulka 1 – Historie vyhledávání (www.pubmed.org).....	39
Tabulka 2 – Popisná statistika věkového rozložení	45
Tabulka 3 – Přehled četností věkového rozložení.....	45
Tabulka 4 – Přehled četností terapeutických režimů	46
Tabulka 5 – Popisná statistika počtu antracyklinových cytostatik.....	47
Tabulka 6 – Přehled četností antracyklinových cytostatik.....	47
Tabulka 7 – Popisná statistika počtu trastuzumabu	48
Tabulka 8 – Přehled četností sérií trastuzumabu.....	48
Tabulka 9 – Popisná statistika ejekční frakce při zahájení terapie.....	49
Tabulka 10 – Přehled četností ejekční frakce při zahájení terapie.....	49
Tabulka 11 – Popisná statistika ejekční frakce po 3 měsících.....	49
Tabulka 12 – Přehled četností ejekční frakce po 3 měsících	50
Tabulka 13 – Popisná statistika ejekční frakce po 2 letech.....	50
Tabulka 14 – Přehled četností ejekční frakce po 2 letech	51
Tabulka 15 – Přehled četností radioterapie	51
Tabulka 16 – Hodnocení ejekční frakce v neoadjuvantním režimu.....	53
Tabulka 17 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí v neoadjuvantním režimu.....	54
Tabulka 18 – Hodnocení ejekční frakce v adjuvantním režimu	55
Tabulka 19 – Jednotlivé hodnoty efekčních frakcí v adjuvantním režimu	56
Tabulka 20 – Hodnocení ejekční frakce v paliativním režimu	57
Tabulka 21 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí v paliativním režimu	58
Tabulka 22 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí	59
Tabulka 23 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí	60
Tabulka 24 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí	61
Tabulka 25 – T – Test závislé vzorky	62
Tabulka 26 – T – Test závislé vzorky	62
Tabulka 27 – T – Test závislé vzorky	63
Tabulka 28 – T – Test závislé vzorky	63

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ALNB	Disekce axilární uzliny
BRCA	Breast Cancer
CCB	Core cut biopsie
CT	Počítačová tomografie
cTNM	Klinická klasifikace
DFS	Disease free survival
EGFR	Epidermální růstový faktor
ER	Estrogen
FISH	Fluorescenční In Situ Hybridizace
FNAB	Aspirační cytologická biopsie
GnRH	Gonadotropiny uvolňující hormon releasing hormon
HER2	Humánní Epidermální Receptor 2
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MAX	Maximum
MG	Mamografie
MR	Magnetická Rezonance
NIS	Nemocniční Informační Systém
OS	Overall Survival
PET/CT	Pozitronová Emisní Tomografie
PICC	Periferní Centrální Catheter
PCNA	Proliferující buněčný jaderný antigen
PR	Progesteron

PTEN	Phosphatase and tensin homolog
pTNM	Patologická klasifikace
RFA	Radiofrekvenční ablace
RTG	Rentgen
SLNB	Biopsie sentinelové uzliny
SVAB	Stereotaktická vakuová biopsie
TDM-1	Transtuzumab emtasin
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
tzv.	tak zvaný
USG	Ultrasonografie
VAB	Vakuová biopsie

ÚVOD

Karcinom prsu patří mezi nejčastěji diagnostikovaný zhoubný novotvar u žen v České republice. Počet hlášených novotvarů stoupl v roce 2015 na 7 719 případů, i přes včasnou diagnostiku a terapii došlo v roce 2015 k úmrtí přibližně 1 839 žen. V posledních letech je patrná stoupající incidence a mortalita má klesající tendenci od poloviny 90. let (Staněk et al., 2017, s. 45). Etiologie karcinomu prsu není známá. Do souvislosti se vznikem onemocnění jsou dávány určité rizikové faktory. Nejčastěji jsou karcinomem prsu postiženy ženy v produktivním věku od 50–70 let. Pro snížení morbidit a mortality je vyhláškou definován screeningový program, který má za cíl odhalit karcinom prsu v nejčasnějším stádiu. Při terapii karcinomu prsu je zapotřebí zhodnotit velikost nálezu, komorbidit a celkový stav ženy. U žen s pozitivními receptory je vhodné zahájit terapii cílenými léčivými (Tomášek et al., 2015, s. 320).

Diplomová práce je členěna na teoretickou a výzkumnou část. V teoretické části je popsána problematika karcinomu prsu, jeho epidemiologie, rizikové faktory, histopatologie, symptomatologie, diagnostika, TNM klasifikace, screeningový program, dispenzarizace, prognostické a prediktivní faktory. Druhá kapitola se věnuje terapii karcinomu prsu, která je rozdělena na lokoregionální a systémovou. Třetí kapitola charakterizuje indikace k podávání vybraných inovativních léčivých přípravků. Poslední kapitola se věnuje ošetrovatelské péči o ženu s karcinomem prsu. Na teoretickou část navazuje výzkumná část. Cílem výzkumné části, je zjistit, jaký je výskyt kardiální toxicity po podání cílené terapie trastuzumabem.

Ve výzkumné části bude popsána metodika výzkumu a interpretace výsledků se zaměřením na sledovaná kritéria v rámci retrospektivní studie. Následně bude vyhodnocena míra výskytu kardiální toxicity před zahájením a po podání cílené terapie trastuzumabem v neoadjuvantním, adjuvantním a paliativním režimu. Na konci výzkumné části bude vyhodnocen výskyt kardiální toxicity při kombinaci cílené terapie společně s lokoregionální terapií. Na konci výzkumné části bude provedeno shrnutí výsledků.

1 CÍL PRÁCE

Diplomová práce je členěna na teoretickou a výzkumnou část. Cílem teoretické části je shrnout problematiku karcinomu prsu, především jeho histopatologii, diagnostiku a terapii. Dílčím cílem je popsat vybraná inovativní léčiva využívaná v terapii karcinomu prsu. Posledním cílem je popsat ošetrovatelskou péči o ženu s karcinomem prsu.

Na teoretickou část navazuje část výzkumná, která se zabývá hodnocením výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání vybraných inovativních přípravků. Výsledky výzkumné části budou srovnány s podobnými relevantními výzkumy.

I. TEORETICKÁ ČÁST

V první kapitole je popsána problematika karcinomu prsu, jeho epidemiologie, rizikové faktory, histopatologie, symptomatologie, diagnostika, TNM klasifikace, prognostické faktory, screeningový program a dispenzarizace. V druhé kapitole je charakterizována terapie, která je rozdělena na terapii lokoregionální a systémovou. Třetí kapitola se zabývá popisem nejčastěji podávaných cílených léčiv v terapii karcinomu prsu. Čtvrtá kapitola se zaměřuje na ošetrovatelskou péči o ženu s karcinomem prsu. Poslední kapitola zahrnuje popis rešeršní strategie.

2 KARCINOM PRSU

Tato kapitola se věnuje karcinomu prsu jeho epidemiologii, rizikovým faktorům, histopatologii, symptomatologii, diagnostice, TNM klasifikaci, prognostickým faktorům, screeningovému programu a dispenzarizaci.

2.1 Epidemiologie

Karcinom prsu je nejčtenější malignitou u žen. Největší výskyt je pozorován u žen ve věku od 50–70 let. Incidence karcinomu prsu v posledních letech výrazně roste a mortalita má klesající tendenci. Tento fakt se vysvětluje časnou diagnostikou díky mamografickému screeningu a účinnější léčbě časných, ale i pokročilých stádií karcinomu prsu (Tomášek et al., 2015, s. 311).

2.2 Rizikové faktory

Etiologie karcinomu prsu není zcela objasněna. Existují určité rizikové faktory dávané do souvislosti se vznikem této choroby (Büchler et al., 2017, s. 71).

Genetické predispozice

Karcinom prsu patří mezi geneticky podmíněná onemocnění. Mezi mutace, které se podílí na vzniku karcinomu prsu, patří mutace v genu BRCA-1, BRCA-2, p53 a PTEN. Karcinom prsu má hereditární a sporadickou formu. Hereditární karcinom prsu vzniká na základě mutace genu BRCA-1, BRCA-2 a jeho výskyt je často bilaterální u mladých žen do 35 let. Geny se přenáší oběma pohlavími, ale někteří jedinci i přes přítomnost genu ne onemocní. Potomci osob s vrozenou mutací genu mají 50% šanci defektní gen zdědit. Nositelky mutace genu BRCA-1 a BRCA-2 mají vysoké, až 85% riziko vzniku karcinomu prsu. Zmíněné geny zvyšují výskyt jiných malignit u obou pohlaví. Jedná se o karcinom

vaječnicků, pankreatu, tlustého střeva, prostaty a melanomu (Prausová, 2010, s. 27; Tomášek et al., 2015, s. 311).

Hormonální změny

Na vzniku sporadického karcinomu prsu se podílí delší expozice estrogenů. Vznikem karcinomu prsu jsou ohroženy ženy, které měly časnou menarche před 12. rokem, pozdní menopauzu po 50. roce, krátkou laktaci, nuliparitu, první graviditu po 30. roce, a ty, které dlouhodobě užívaly kombinaci estrogenů a gestagenů v rámci substituční léčby (Hoch et al., 2011, s. 41; Tomášek et al., 2015, s. 311).

Premaligní změny prsu

Karcinomem prsu jsou ohroženy ženy, které mají pozitivní rodinnou anamnézu v první příbuzenské linii vertikální či horizontální. Výskyt karcinomu prsu je až 5krát vyšší u žen, které mají v anamnéze benigní hyperplazii prsu hlavně s atypiiemi, než ženy, které podobné změny nikdy neměly (Vorlíček et al., 2012, s. 343).

Zevní prostředí

Známé, jsou i stochastické účinky ionizujícího záření na mléčnou žlázu hlavně v dětském a dívčím věku pro benigní onemocnění např. hemangiom. Dále ionizující záření před 40. rokem života, při léčbě jiné malignity např. ozařování pro Hodgkinovu chorobu. Rizikovým faktorem je vyšší denzita prsu vlivem opakovaných mamografických vyšetření. Za rizikový faktor se považuje životní styl, stres, alkohol, zvýšený příjem tuků a sacharidů a nedostatek fyzické aktivity (Friedrichs et al., 2017, s. 22; Vorlíček et al., 2012, s. 344).

2.3 Histopatologie

Při zvažování onkologické terapie je důležité stanovení histologického typu karcinomu patologem. Karcinom prsu nejčastěji vychází z terminálních lalůček (lobulů) a vývodů mléčné žlázy (duktů). Dle diferenciální diagnostiky se karcinom prsu dělí na neinvazivní a invazivní. Vzniku neinvazivního karcinomu předchází premaligní změny prsu a tyto karcinomy se označují jako karcinomy in situ. Existují dva typy neinvazivního karcinomu, jedná se o duktální karcinom in situ (DCIS) a lobulární karcinom in situ (LCIS). Invazivní karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovaným karcinomem. Dělí se na duktální invazivní karcinom, který se vyskytuje až v 80 % a lobulární invazivní karcinom, který je diagnostikován asi v 10 %. Zbýlých 10 % tvoří méně často se objevující podtypy

invazivního karcinomu, patří se sem medulární karcinom, mucinózní karcinom, apokrinní karcinom a další (Friedrich et al., 2017, s. 25; Vorlíček et al., 2012, s. 348).

Zvláštním typem karcinomu je inflamatorní (erysipeloidní) karcinom. Jedná se o velmi agresivní typ duktálního karcinomu. Inflamatorní karcinom se vyskytuje asi ve 3 % a rychle se šíří lymfatickými cévami do celého prsu. Kůže je červená a infiltrovaná lymfedémem. Prs má vzhled pomerančové kůže – peau d'orange. Jedná se o špatně diferencovaný karcinom obvykle s negativními estrogen/progesteronovými receptory (ER/PR). Prognóza tohoto druhu karcinomu je velmi špatná. Nádor se velmi rychle lokálně šíří a časně regionálně i vzdáleně metastazuje (Prausová, 2010, s. 28).

2.3.1 Podtypy karcinomu prsu

Karcinom prsu se kromě výše uvedených histologických typů dělí na biologické podtypy. Řadí se sem luminální typ, HER2 a basal like typ. (Tomášek et al., 2015, s. 312).

Luminální typ

Luminální typ A jsou karcinomy dobře diferencované (grade 1 a grade 2) s nízkou proliferační úrovní stanovenou pomocí Ki67. Vyznačuje se pozitivitou ER a PR receptorů, HER2 receptor je často negativní a hodnota Ki67 je nízká < 20 %. U tohoto typu karcinomu je špatná odpověď na systémovou léčbu chemoterapií, ale má výbornou odpověď na hormonální terapii (Brychta, 2018, s. 69; Ferda, 2017, s. 178).

Luminální typ B se dělí na HER2 negativní a HER2 pozitivní. Luminální typ HER2 negativní se vyskytuje u málo diferencovaných karcinomů (grade 3). U tohoto typu je receptor ER pozitivní, PR negativní, HER2 negativní a hodnota markeru Ki67 je vysoká > 20 %. Typ HER2 pozitivní má receptor ER pozitivní, PR může být negativní či pozitivní, HER2 receptor je pozitivní a marker Ki67 může mít jakoukoli hodnotu. Odpověď těchto karcinomů na terapii je výrazně nižší než u typu A. Zde je lepší reakce karcinomu na systémovou léčbu chemoterapií oproti hormonální terapii (Ferda, 2017, s. 178; Tomášek et al., 2015, s. 312).

HER2 typ

S ohledem na cílenou léčbu se stanovuje amplifikace genu HER2/neu. Receptorový protein HER2 se nachází na dlouhém raménku chromosomu 17q a je členem rodiny HER-EGFR receptorů (Staněk et al., 2017, s. 48). HER2 karcinomy patří díky své molekulární

diagnostice k vysoce citlivým na kombinaci chemoterapie s antiHER2 terapií s vyšší pravděpodobností dosažení kompletní remise. Obecně se jedná o karcinomy málo diferencované (grade 3). Receptory ER a PR jsou negativní a receptor HER2 je pozitivní. Než byl do klinické praxe zaveden inhibitor receptoru trastuzumabu, jednalo se o karcinomy s horší prognózou. V dnešní době se jedná o karcinomy s lepší prognózou než karcinomy typu basal like. Z prozatímních výsledků probíhajících studií se uvažuje o terapii pouze duální HER2 blokádou bez chemoterapie (Ferda, 2017, s. 180; Kolářová et al., 2019, s. 26–27).

Basal like typ

Karcinomy basal like typ neboli triple negativní karcinomy (TNCB), mají všechny tři druhy receptorů s negativní hodnotou. Jedná se zpravidla o málo diferencované karcinomy (grade 3). Vyskytují se přibližně v 15 %, zejména u žen mladšího věku s genovou mutací typu BRCA-1. Vyznačují se vysokou agresivitou, brzkým vznikem recidiv a vznikem orgánových metastáz. I když jsou považovány za chemosenzitivní karcinomy, hůře reagují na podání cílené léčby. Nejúčinnější terapií je prozatím kombinace jednotlivých cytostatik zejména taxanů, antracyklinu, platinových derivátů a alkylačních látek (Dvořák et al., 2017, s. 192–193; Navrátil et al., 2015, s. 406, 413).

2.4 Symptomatologie

Karcinom prsu může probíhat dlouho asymptomaticky. Prvním příznakem karcinomu prsu je rezistence v prsu, kterou žena většinou zjistí při pravidelném samovyšetřování prsu (Tomášek et al., 2015, s. 312).

Změny v prsu

V prsní tkáni mohou být přítomny změny benigního nebo maligního charakteru. Nejčastějším příznakem je nahmatání bulky nebo rezistence v prsu nebo axile. Za podezřelou se považuje bulka či rezistence, která je tvrdá, nepravidelná a má neohrazené okraje. Bolest prsu může být známkou pokročilého nádoru, ale bolest je spíše typická pro zánětlivé onemocnění prsu. Karcinomy umístěné pod povrchem kůže způsobují patrné vyklenutí a může dojít k zjevnému zvětšení prsu. Podezřelým příznakem je vpáčení prsní bradavky. Tento stav se zvyrazňuje při vzpažení rukou (Büchler et al., 2017, s. 70).

Změny na bradavce a dvorci

V oblasti dvorce a bradavky se může objevit zarudnutí, mokvání, ulcerace či výtok. Důležité je diagnostikovat, zda změny v oblasti bradavky a dvorce jsou projevem kožního onemocnění, popř. zda se nejedná o Pagetův karcinom bradavky. Výtok z bradavky není považován za typický příznak karcinomu prsu, v případě přítomnosti karcinomu bývá výtok průhledný, nazelenalý nebo s příměsí krve (Büchler et al., 2017, s. 70; Hoch et al., 2011, s. 41).

Změny kůže prsu

Nejčastějším příznakem je změna charakteru a zbarvení kůže. Patří sem erytém, ulcerace a edém kůže tzv. pomerančová kůže, která je způsobena především kožní lymfostázou. Při přítomnosti karcinomu nebo metastáz v axilárních uzlinách může docházet k lymfedému horní končetiny (Büchler et al., 2017, s. 70; Tomášek et al., 2015, s. 312).

2.5 Diagnostika

Prvotním vyšetřením je odběr rodinné a osobní anamnézy, která je nedílnou součástí diagnostického vyšetření a může upozornit na možný genetický původ onemocnění (Prausová, 2010, s. 28).

2.5.1 Klinické vyšetření

Ihned po odběru anamnézy následuje klinické vyšetření, které by mělo být provedeno důkladně a kompletně se zaměřením na prsy. Vyšetření pohledem se provádí ve stoje, žena má ruce za hlavou, volně spuštěné podél těla nebo v bok. Pohledem se hodnotí velikost a tvar prsů, barva kůže, edém kůže, sekrece z bradavky a její vpáčení. Pohmat se provádí při vzpřímeném hrudníku vsedě nebo vleže. Žena zaujímá postavení rukou jako při vyšetřování pohledem. Vyšetřovaný prs se dělí do čtyř pomyslných kvadrantů, největší pozornost by měla být věnována hornímu zevnímu kvadrantu každého prsu. Pohmatem se zjišťuje výskyt rezistence v prsu, její konzistence, velikost a pohyblivost vůči spodině a kůži. Nedílnou součástí je vyšetření svodných lymfatických uzlin v podpaží na krku a nadklíčkové oblasti (Coufal et al., 2011, s. 92).

2.5.2 Laboratorní vyšetření

Pro primární diagnostiku karcinomu prsu podstupuje žena základní biochemické a hematologické vyšetření. Součástí biochemického vyšetření je stanovení nádorových markerů, zejména marker CEA a CA 15–3. Monitorování těchto markerů je v poslední

době velmi diskutovaným tématem, jelikož i u pokročilého nádorového onemocnění nemusí být hodnoty markerů zvýšené. Výsledky markerů slouží především k monitorování nemoci a sledování léčebné odpovědi u lokálně a pokročilého metastatického onemocnění (Hoch et al., 2011, s. 43; Tomášek et al., 2015, s. 314).

2.5.3 Zobrazovací metody

Ultrazvukové vyšetření (USG) má své nezastupitelné místo a výpovědní hodnotu při diagnostice karcinomu prsu. Využívá se zejména u mladých, kojících a těhotných žen. Nejvhodnější dobou k provedení USG je týden po menstruačním cyklu. Zároveň je doplňujícím vyšetřením u nejednoznačných nálezů při mamografickém vyšetření u žen, které mají denzní typ prsní žlázy. Mamografie prsů (MG) je hlavní diagnostickou a screeningovou metodou, která odhalí až 85 % všech karcinomů prsu. Vyšetření se uplatňuje především u žen od 45 let, kdy je prsní žláza v involuci a výsledný obraz je přehlednější. V případě patologické sekrece z bradavky je žena indikovaná k duktografii (Brychta, 2018, s. 68; Skovajsová, 2012, s. 17–19).

Magnetická rezonance (MR) je součástí rutinního vyšetření, indikuje se u nejasností na ultrazvukovém a mamografickém vyšetření. Využívá se pro určení rozsahu karcinomu, vyloučení multifokality a multicentricity karcinomu prsu. Hlavní roli hraje při plánování operačního výkonu a zhodnocení léčebné odpovědi po neoadjuvantní léčbě (Tomášek et al., 2015, s. 314).

Doplňující zobrazovací metody jsou využívány v rámci stagingu, restagingu a v případě recidivy onemocnění. Řadí se sem USG vyšetření břicha, jater, RTG snímek plic a skeletu, CT vyšetření břišní dutiny a mozku k vyloučení metastatického šíření. Scintigrafie skeletu se provádí zejména při klinických příznacích a k vyloučení kostních metastáz (Vorlíček et al., 2012, s. 350).

Pozitronová emisní tomografie (PET/CT) je celotělové funkční vyšetření, které není standardní součástí diagnostiky karcinomu prsu. V rámci této metody lze určit velikost, přesnou polohu a povahu ložiska. K diagnostice se používá radioaktivně označená glukóza, ta se více spotřebovává ve tkáních, které potřebují více energie, tedy v nádorech a metastázách (Brychta, 2018, s. 69; Friedrichs et al., 2017, s. 66).

2.5.4 Bioptické metody

Pro včasnou diagnostiku karcinomu prsu je nutné provést biopsii z podezřelého ložiska. Na základě výsledků z bioptických metod se stanovuje histologický typ (grade) nádoru.

Podle intenzity se rozděluje na tři rozdílné vývojové dráhy. Stupeň G1 představuje dobře diferencované karcinomy, které rostou nejpomaleji a jsou málo agresivní. Stupeň G2 představuje středně diferencované karcinomy a G3 málo diferencovaný (dediferencovaný) typ karcinomu, který roste rychle a má tendenci k šíření do okolí. Úspěšnost stanovení histologického typu karcinomu závisí na správně zvolené bioptické metodě (Friedrichs et al., 2017, s. 27; Houserková a Váša, 2014, s. 184).

Aspirační cytologická biopsie (fine needle aspiration biopsy – FNAB)

Další metodou je aspirační cytologická biopsie (FNAB). Jedná se o jednoduchou bioptickou metodu, prováděnou pod ultrazvukovou kontrolou. K odběru materiálu se používají jehly a aspirační pistole. Cytologické vyšetření získaného vzorku stanoví diagnózu karcinomu, ale nedokáže stanovit histologický typ karcinomu. V případě nejasného nálezu z USG, kdy není známo, zda se jedná o cystickou nebo solidní povahu ložiska, je FNAB metodou první volby biopsie. Celkově však tato metoda v ČR ustupuje do pozadí a do popředí vstupuje core cut biopsie. V dnešní době je indikována spíše k punkci patologických a podezřelých axilárních uzlin (Coufal et al., 2011, s. 76; Houserková a Váša, 2014, s. 184).

Core cut biopsie

Core cut biopsie (CCB) neboli tkáňová biopsie je považována za nejběžnější typ biopsie. Jedná se o krátký ambulantní miniinvazní zákrok prováděný v lokální anestezii pod ultrazvukovou kontrolou, u kterého není zapotřebí vysazovat antikoagulační terapii. Jde o odběr válečku tkáně pomocí speciální bioptické jehly, tzv. tru-cut, nasazené na bioptické dělo. Během výkonu se jehla opakovaně vytahuje a znovu zavádí do prsní tkáně. Z tkáňových vzorků je stanovena diagnóza karcinomu, histologický typ, imunoprofil a další prognostické faktory, které mají význam při rozhodování o onkologické terapii. Během odběru vzorku se do podezřelé tkáně zavádějí klipy, které jsou dobře viditelné na MG a při USG. Klip se zavádí za účelem lepší orientace karcinomu před operačním výkonem (Houserková a Váša, 2014, s. 185; Skálová a Fínek, 2015, s. 64).

Vakuová biopsie

Vakuová biopsie (VAB) představuje bioptickou metodu, kde je potřeba odebrat větší množství tkáně, které nelze srovnávat se vzorky odebrané pomocí CCB. Výhodou této biopsie je zavedení bioptické jehly do tkáně bez nutnosti jehlu vytahovat. Za asistence

vakua je prsní tkáň prsu přitažena k odběrovému okénku jehly, kde se za pomoci rotujícího nože odebírají vzorky tkáně. Zde se také zavádějí klipy jako u CCB. Nevýhodou VAB je vyšší bolestivost, větší hemoragie a hematom po biopsii (Coufal et al., 2011, s. 76–77; Houserková a Váša, 2014, s. 186–187).

Stereotaktická vakuová biopsie

Indikací ke stereotaktické vakuové biopsii (SVAB) jsou drobné léze, distorze žlázy, benigní či nejednoznačné mikrokalifikace, které nelze pod USG zobrazit. Za pomoci MG se nejprve provede kontrolní snímek prsu. Po kontrole snímku je zavedeno bioptické dělo, které provede odběr tkáně (Coufal et al., 2011, s. 77; Houserková a Váša, 2014, s. 187–188).

Radiofrekvenční ablace

Radiofrekvenční ablace (RFA) představuje diagnostickou metodu, která využívá k odběru tkáně vysokofrekvenční elektrochirurgické zařízení za vakuové podpory. Indikace k provedení RFA jsou stejné jako při SVAB a CCB biopsii. Před započítím odběru je nutné tkáň přesně stereotakticky zaměřit pod MG nebo pod USG kontrolou, jelikož nelze provést korekci během výkonu a odběr nelze opakovat. Za pomoci RFA lze odebrat kompletní lézi v jediném neporušeném vzorku a stanovení bezpečného okraje zdravé tkáně patologem (Houserková a Váša, 2014, s. 188–189).

2.5.5 Imunohistochemické vyšetření

Imunohistochemické vyšetření slouží především k určení přítomnosti bílkovin v maligních buňkách, kde významně ovlivňují jejich metabolismus. V současné době lze již standardně stanovit pozitivitu hormonálních receptorů. Jedná se o receptory estrogenové (ER) a progesteronové (PR), které vedou k upřesnění předvídané reakce na hormonální léčbu (Tomášek et al., 2015, s. 312; Vorlíček et al., 2012, s. 352).

Mezi hlavního ukazatele buněčné proliferace, který se standardně vyšetřuje, je proliferační marker Ki67, který je prognostickým a proliferačním faktorem u karcinomu prsu. Buněčný protein je exprimován pouze v dělicích se buňkách G1, S, G2 a M fázi. V klidových buňkách G0 detekován není. Nízké hodnoty proteinu Ki67 jsou přítomny ve fázi G1 a S. Čím vyšší jsou hodnoty Ki67, tím rychleji se maligní buňky množí a rostou (Li et al., 2014, 1566–1577).

Proliferující buněčný jaderný antigen (PCNA) je přítomen v S fázi. Zvýšená exprese antigenu je spojena se stavem axilárních uzlin, významně ovlivňuje celkovou dobu přežití a má své zvláštní postavení při stanovení cílené léčby (Smith et al., 2015, s. 263).

Protoonkogen HER2 se vyskytuje přibližně u 30 % invazivních karcinomů, jedná se o důležitý prognostický faktor, který ovlivňuje vytvoření léčebného režimu. Je přítomen v maligních buňkách a jeho zvýšená exprese vede k zrychlení růstu a zvýšení agresivity karcinomu. V případě, že je výsledek nejasný nebo hraniční, využívá se fluorescenční in situ hybridizace (FISH), která stanoví zvýšený počet kopií genu HER2, a tyto karcinomy jsou indikovány k cílené léčbě. Hodnotícím kritériem pro podání léčby antiHER trastuzumabem je síla proteinového receptoru. Označuje se číslem od 0–3+. Za negativní výsledek je považována síla 0–1+, výsledek 2+ je hodnocen jako slabě pozitivní, zde je nutné doplnit druhý test pomocí FISH. Výsledek 3+ je identifikován jako silně pozitivní výsledek a tudíž je vhodný pro podání cílené léčby (Friedrichs et al., 2017, s. 28; Prausová, 2010, s. 28).

2.6 TNM klasifikace

Klasifikace TNM slouží ke zhodnocení rozsahu primárního karcinomu, uzlinových či vzdálených metastáz. Před zahájením léčebného režimu je důležité mít lokalizovanou postiženou oblast. Na základě zjištěné lokalizace se určuje klinická a patologická klasifikace. Klinická klasifikace (cTNM) neboli předléčebný staging je založen na výsledcích z klinických a diagnostických metod. Patologickou klasifikací (pTNM) se určuje histopatologie, zpřesnění klinického stagingu a prognóza maligního onemocnění (Sobin, 2011, s. 17–19).

Tumor (T) určuje velikost primárního nádoru, jeho umístění a vztah k okolním strukturám. Noduli (N) hodnotí stav regionálních mízních uzlin, stanovuje jejich velikost a vztah k okolí. Metastases (M) stanovuje přítomnost vzdálených metastáz. Na základě TNM klasifikace se maligní onemocnění rozděluje do jednotlivých klinických stádií, která hrají významnou roli při rozhodování o léčebném postupu a určení prognózy. Do stádia 0 se zařazují karcinomy in situ. Ve stádiu I a II se nacházejí karcinomy lokalizované v orgánu svého původu. Stádium III je charakteristické pro lokálně pokročilé karcinomy s postižením regionálních mízních uzlin. Stádium IV je typické pro karcinomy s přítomností vzdálených metastáz (Vorlíček et al., 2012, s. 349–350; Sobin, 2011, s. 20, 26).

2.7 Prognostické faktory

Na základě prognostických a prediktivních faktorů je možné zvolit nejvhodnější léčebné schéma a současně lze vyslovit pravděpodobnou délku a kvalitu života ženy. Prognostické faktory souvisí s délkou přežití bez ohledu na systémovou terapii. Řadí se sem věk pod 35 let, velikost karcinomu, histologický grade, klinické stádium onemocnění, počet postižených axilárních uzlin metastázami a přítomnost či absence hormonálních receptorů. Prediktivní faktory souvisí s léčebnou odpovědí. Pozitivita ER a PR receptorů je předpokladem pro podání hormonoterapie a pozitivita HER2 receptoru je indikací pro podání antiHER terapie trastuzumabem (Brychta, 2018, s. 69; Vorlíček et al., 2012, s. 351–352).

2.8 Screeningový program

Nezákladnějším vyšetřením, které přispívá k časnému záchytu změn na prsu, patří samovyšetření prsu. Žena, která se samovyšetřením prsu začíná, by měla nejprve poznat geografii svých prsou. V tomto případě je vhodné, aby žena vyšetření prováděla po dobu jednoho měsíce každý den. Následně je vhodné vyšetření provádět jednou měsíčně druhý nebo třetí den po ukončení menstruačního cyklu, kdy jsou prsy bez zjevného napětí. Žena, která pravidelně provádí samovyšetření prsu, přichází ke svému gynekologovi s poměrně menšími nádory, než žena která vyšetření neprovádí. U žen s pozitivní rodinou anamnézou je vhodné zahájit klinické vyšetření prsou o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině (Puchmajerová et al., 2018, s. 92; Vorlíček et al., 2012, s. 346).

V ČR byl zahájen plošný mamografický screening v roce 2002. Cílem screeningu je chránit ženu před možnými riziky a zachytit karcinom prsu v nejčasnějším stádiu, zejména u karcinomu in situ. Preventivní mamografický screening se provádí u žen od 45 let bez omezení horní hranice jednou za dva roky. Výjimkou jsou ženy s pozitivní mutací genů BRCA, u kterých se mamografický screening provádí před 40. rokem života. (Skovajsová, 2012, s. 24, 38; Vorlíček et al., 2012, s. 347).

2.9 Dispenzarizace

Po ukončeném léčebném procesu dochází žena na onkologickou ambulanci k pravidelným kontrolám, zpočátku každé 3 měsíce po dobu dvou let, kdy je největší výskyt relapsu onemocnění. Při každé kontrole je nezbytné, aby žena sdělila lékaři své pocity a problémy, které zpozoruje. Ženy, které jsou léčeny hormonoterapií, zejména tamoxifenem, by měly jednou za rok podstoupit gynekologické vyšetření z důvodu vyššího rizika vzniku

endometrálního karcinomu (Tomášek et al., 2015, s. 322–323; Vorlíček et al., 2012, s. 364).

3 TERAPIE

Stanovení terapeutického postupu probíhá za mezioborové spolupráce diagnostika, patologa, chirurga, radiačního onkologa, klinického onkologa a psychologa. Spolupráce s multidisciplinárním týmem je nezbytná pro správné a úspěšné provedení terapie karcinomu prsu. Při volbě terapeutického režimu je potřebné nejprve zhodnotit věk, komorbiditu a celkový stav ženy. Důležitými ukazateli jsou výsledky histopatologie, imunohistochemického vyšetření, klinického stádia, prognostických a prediktivních faktorů. V terapii karcinomu prsu se využívá kombinace lokoregionální a systémové terapie v různém pořadí (Brychta, 2018, s. 69).

3.1 Lokoregionální terapie

Jedná se o terapii zaměřenou na primární karcinom a regionální mízní uzliny. Lokoregionální terapie zahrnuje především chirurgickou terapii a radioterapii (Vorlíček et al., 2012, s. 353).

3.1.1 Chirurgická terapie

Cílem chirurgické léčby je především kompletní odstranění karcinomu. Snahou chirurgické léčby je zajištění nejlepších funkčních pooperačních výsledků s maximálním léčebným efektem a co nejmenším narušením psychiky ženy (Vorlíček et al., 2012, s. 354).

Operační výkony na prsu

Prvním chirurgickým přístupem, který se uplatňoval u karcinomu prsu, byla Haldseldova technika. Jednalo se o radikální výkon, při kterém byl odstraněn celý prs, axilární uzliny, malý a velký pektorální sval. V dnešní době je tato technika nahrazena méně radikálními výkony (Brychta, 2018, s. 69).

Parciální mastektomie se indikuje tam, kde se předpokládá odstranění celého maligního ložiska s volným resekčním okrajem a dosažením přijatelného kosmetického efektu. Radikální mastektomie (ablace) se volí jen tehdy, pokud nelze splnit předchozí podmínky nebo jej žena preferuje jako alternativu. V současné době má své nezpochybnitelné místo zejména u žen s BRCA pozitivitou a inflamatorním karcinomem. Za chirurgický standard se považují výkony prs zachovávající, mezi které se řadí kvadrantektomie, kdy se odstraní maligní ložisko s příslušným kvadrantem prsu. Druhým využívaným chirurgickým přístupem, který se provádí, je tumorektomie, což je exstipace maligního ložiska

s nejméně centimetrovým lemem nepostíženě tkáně (Brychta, 2018, s. 69; Büchler et al., 2017, s. 73).

Operační výkony na regionálních mízních uzlinách

Stav regionálních mízních uzlin je nezávislým prognostickým faktorem, na kterém se odráží charakter operačního řešení. Na těchto uzlinách se provádějí dva operační výkony, a to biopsie sentinelové uzliny a disekce axilárních uzlin (Coufal et al., 2011, s. 112–113).

Biopsie sentinelové uzliny (SLNB) je technikou v rámci stagingu a zároveň je výkonem první volby. Sentinelová uzlina je první uzlina, která je postižena metastatickým procesem. Výhodou SLNB je nízká morbidita a nižší časová náročnost oproti disekci axilárních uzlin. Pro označení před biopsií sentinelové uzliny se využívá speciálních barviv zejména patentové modři, která se aplikuje několik minut před zahájením operačního výkonu. U žen, které podstupují nejprve neoadjuvantní chemoterapii lze sentinelovou uzlinu označit preparátem uhlíku nebo klipem, který se do uzliny aplikuje během prováděné biopsie. V případě postižení sentinelové uzliny je nutné přistoupit k disekci axilárních uzlin (Dostálek a Šašková, 2017, s. 422; Pecha et al., 2011, s. 17).

Disekce axilárních uzlin (ALND) se indikuje v případě pozitivity metastatického procesu v sentinelové uzlině při biopsii. Disekce axilárních uzlin je spojena s vysokým výskytem komplikací při a po operačním výkonu, ke kterým patří krevní ztráty, poškození cévní nervové pleteně a s tím souvisí snížená ztráta síly, rozsahu pohybu a vznik lymfedému končetiny (Büchler et al., 2017, s. 73; Pecha et al., 2011 s. 17).

3.1.2 Radioterapie

Radioterapie má své nezastupitelné místo v terapii karcinomu prsu. Je metodou, která celkově snižuje výskyt recidiv a zlepšuje kvalitu života ženy. V dnešní době se nejčastěji používá adjuvantní radioterapie po parciální mastektomii, kdy cílovým objemem je hrudní stěna a regionální mízní uzliny. V případě, že žena nepodstoupila kompletní disekci axilárních uzlin, je indikována k radioterapii axily. Ženy po radioterapii axily trpí lymfedémem, který výrazně ovlivňuje kvalitu života ženy. Standardní radioterapie celého prsu po totální mastektomii probíhá dávkou 50 Gy v 25 frakcích po dobu 35 dnů. Radioterapie po parciální mastektomii probíhá v 25 frakcí + boost na lůžko tumoru v 16 Gy (Kolářová a Vaňásek, 2016, s. 176–177; Zapletal a Kubeš, 2017, s. 180).

V radioterapii karcinomu prsu se využívá techniky IMRT (intensity modulated radiotherapy), což je metoda konformní radioterapie s cílem šetřit okolní zdravé tkáně. Touto technikou se podařilo snížit výskyt postradiační dermatitidy, edému a dlouhodobých nežádoucích kosmetických efektů. Další technikou využívanou v terapii karcinomu prsu je akcelerovaná parciální radioterapie prsu (APBI). Jedná se o techniku, při které se ozařuje pouze lůžko tumoru (boost). Techniku lze provést několika způsoby např. intraoperační radioterapií, brachyterapií a zevní radioterapií. Předpokladem APBI je minimální odklad radioterapie u žen, které podstupují adjuvantní chemoterapii, zároveň snížení dávek záření na zdravé tkáně a celkově kratší doba léčby, která má vliv na kvalitu života ženy (Kolářová a Vaňásek, 2016, s. 177–178; Zapletal a Kubeš, 2017, s. 181–182).

3.2 Systémová terapie

Karcinom prsu je považován za systémové onemocnění, které již v časných stádiích zakládá mikrometastázy. Mezi systémovou terapií se řadí chemoterapie, hormonoterapie a cílená léčba. Všechny vypsané formy terapie lze podávat v režimu neoadjuvantním, adjuvantním a paliativním (Vorlíček et al., 2012, s. 356).

Chemoterapie patří mezi nejčastěji využívaný způsob podání systémové terapie. V současné době existuje široká škála cytostatik, která se podávají v monoterapii nebo se mezi sebou kombinují (Vorlíček et al., 2012, s. 356).

Hormonoterapie patří mezi nejstarší způsob systémové léčby karcinomu prsu a jejím cílem je snížení hladiny estrogenů nebo blokáda estrogenových receptorů. Pro zahájení hormonoterapie je důležitá přítomnost pozitivních ER a PR receptorů v maligních buňkách karcinomu prsu (Brychta, 2018, s. 70; Tomášek et al., 2015, s. 318). Při hormonoterapii je zapotřebí zohlednit menstruační stav ženy, podle kterého se volí vhodné preparáty k léčbě. U premenopauzálních žen se volí léčba antiestrogeny nebo inhibitory ovlivňující ovariální funkci. V případě postmenopauzálních žen se uplatňují antiestrogeny a inhibitory aromatáz (Lukešová a Kopecký, 2014, s. 120; Vorlíček et al., 2012, s. 357). U žen s karcinomem prsu, u kterých není nutné rychle zahájit chemoterapii, se dá využít kombinace hormonoterapie společně s antiHER2 léčbou. Kombinační hormonoterapie může zlepšit čas postupu karcinomu prsu do progresu, i když efekt léčby je minimální (Lukešová a Kopecký, 2014, s. 121–122; Novotný, 2017, s. 261).

Posledním typem terapie je cílená léčba, dříve označována jako biologická nebo terčová léčba. Snahou biologické léčby je specificky ovlivňovat „terče“ na maligních buňkách,

a tím eliminovat jejich dělení. Cílovými molekulami pro podání cílené léčby je protoonkogen HER2, EGFR, a VEGF, které hrají významnou roli v angiogenezi a v nádorové diseminaci. Cílená léčba významně ovlivňuje prognózu žen a celkové přežití (Boublíková a Kordíková, 2017, s. 186; Sobande et al., 2015, s. 81).

3.2.1 Neoadjuvantní systémová terapie

Hlavním cílem neoadjuvantní systémové terapie je dosáhnout lepší operability a umožnit provedení výkonu zachovávající prs. Neoadjuvantní systémová terapie se indikuje nejen u inoperabilního, ale také operabilního karcinomu prsu u žen, kde by provedení výkonu zachovávající prs nemělo optimální kosmetický efekt. Neoadjuvantní systémová terapie zlepšuje prognózu onemocnění a významně ovlivňuje kvalitu života (Tomášek et al., 2015, s. 316).

Neoadjuvantní chemoterapie je založena na kombinaci cytostatik obsahující antracykliny a taxany a podává se nejméně 6 cyklů po dobu 4 až 6 měsíců. Zhodnocení léčebné odpovědi se provádí za 6 až 9 týdnů od zahájení (Vyzula et al., 2018, s. 80).

Neoadjuvantní hormonoterapie se indikuje u postmenopauzálních žen a měla by být zvažována zejména u karcinomu prsu luminálního typu A, který je chemorezistentní, ale vysoce hormonálně citlivý. V dnešní době se neoadjuvantní hormonoterapie využívá nejen v rámci pokročilého metastatického karcinomu, ale i u mikrometastatického karcinomu s negativními biologickými charakteristikami. Preferovaným preparátem používaným v neoadjuvantní hormonoterapii jsou inhibitory aromatáz, které jsou účinnější než tamoxifen. Pokud žena po 4 měsících užívání preparátu dosáhne regrese, je indikována k chirurgickému výkonu. Pokud se regrese nedosáhne nebo jen minimálně, pokračuje se v užívání preparátu po dobu 8 až 12 měsíců (Novotný, 2017, s. 257; Paulík, 2015, s. 22–23).

Základním standardním neoadjuvantním režimem cílené léčby, který má dobré výsledky na patologickou odpověď, je podání 4 cyklů AC (doxorubicin a cyklofosfamid) a 4 cyklů trastuzumabu. V dnešní době je možné kombinovat chemoterapii, trastuzumab a pertuzumab, výsledkem této kombinace je lepší patologická odpověď a významně nižší výskyt celkové toxicity (Boublíková a Kordíková, 2017, s. 188; Tesařová, 2016, s. 175-176).

3.2.2 Adjuvantní systémová terapie

Adjuvantní systémová terapie slouží k odstranění mikrometastáz po chirurgickém zákroku. Indikuje se u žen s vysokým rizikem relapsu, nepříznivými prognostickými faktory a negativními estrogenovými receptory. Jejím výsledkem je výrazné snížení počtu recidiv, pozdějšího metastazování a prodloužení života ženy (Tomášek et al., 2015, s. 316).

V rámci adjuvantní chemoterapie se doporučuje kombinace cytostatik obsahující antracyklin, taxan, cyklofosfamid a výjimečně platinové deriváty, které se podávají od 4 do 8 cyklů v rozmezí 4 až 6 měsíců (Tomášek et al., 2015, s. 316; Vyzula et al., 2018, s. 76-77).

Adjuvantní hormonoterapii lze aplikovat u premenopauzálních žen, kdy se podává preparát tamoxifenu samostatně nebo v kombinaci s farmakologickou kastrací. Zde se podávají GnRH analoga v nadfyziologických dávkách po dobu 5 let. Farmakologická kastrace je na rozdíl od chirurgické kastrace vratná. U postmenopauzálních žen se podává tamoxifen nebo inhibitory aromatáz po dobu 5 let. Z nových klinických studií je prokázáno snížení rizika recidivy karcinomu prsu u žen léčených letrozolem po dobu 10 let (Büchler et al., 2017, s. 73; Novotný, 2017, s. 258; Tomášek et al., 2015, s. 318–319).

Adjuvantní cílenou léčbu je možné podat u žen, které mají HER2 s pozitivitou, s cílem snížit počet recidiv. Základním režimem používaným v adjuvantní cílené léčbě je podání trastuzumabu, antracyklinů a taxanů, ale kombinace léčiv nesmí být podávána nikdy společně. Ženy, které dostávají trastuzumab po chemoterapeutickém režimu s antracyklinem, mají zvýšené riziko kardiotoxicity, a proto musí být sledovány kardiální funkce. U žen s nízkým rizikem karcinomu prsu bez postižení regionálních mízních uzlin je efektivnější podání kombinace trastuzumabu a paklitaxelu. Duální podání kombinace trastuzumabu, pertuzumabu a chemoterapie prokázala zvýšený efekt a zlepšení kvality života ženy. Za standardní délku podávání trastuzumabu v adjuvantní cílené léčbě se považuje 12 měsíců (Boublíková a Kordíková, 2017, s. 187–188; Vyzula et al., 2018, s. 77).

3.2.3 Paliativní systémová terapie

Paliativní systémová terapie se indikuje se u žen s metastatickým karcinomem prsu. Cílem této terapie je odstranění nežádoucích symptomů onemocnění a zachování kvality života (Tomášek et al., 2015, s. 316).

V paliativní chemoterapii je v současné době upřednostňována léčba monoterapií oproti léčbě kombinované. Kombinaci cytostatik je vhodné využít u žen s rychle progredujícím onemocněním. Je nutné mít na paměti, že kombinace cytostatik je spojena s výskytem nežádoucích účinků. (Tomášek et al., 2015, s. 316; Vyzula et al., 2018, s. 84).

Paliativní hormonoterapie je indikována u žen s metastatickým karcinomem prsu a pozitivními hormonálními receptory. Z důvodu dobré tolerance by měla být první volbou systémové léčby. V paliativní hormonoterapii se využívá preparátu anastrozolu nebo fulvestrantu v monoterapii (Abrahámová, 2017, s. 168; Novotný, 2017, s. 258).

Paliativní cílenou léčbu lze podat v indikovaných případech u metastatického karcinomu prsu v kombinaci s chemoterapií, hormonoterapií nebo v rámci monoterapie. Standardním režimem paliativní cílené léčby v první linii je kombinace trastuzumabu, pertuzumabu a taxanu. Tato kombinace se doporučuje u žen, které byly léčeny trastuzumabem v rámci neoadjuvantní a adjuvantní cílené léčby, kde nedošlo k progresi onemocnění. V první linii lze podat trastuzumab spolu s perorálně podaným vinorelbinem, který je efektivní a často dobře tolerovaný především staršími ženami. Přidáním pertuzumabu do paliativní léčby se prokazatelně zlepšuje OS a PFS u žen bez výrazného zvýšení kardiální toxicity. V případě selhání léčby v první linii se přistupuje k podání léčiv v rámci druhé linie, zde se podává T-DM1 ta je považována za nejefektivnější léčbu. Indikuje se u žen, které byly léčeny chemoterapií a trastuzumabem. V následujících liniích lze opět kombinovat chemoterapii s cílenou léčbou, v takovém případě se podává lapatinib a kapecitabin, jejichž výhodou je perorální podávání (Boublíková a Kordíková, 2017, s. 189; Vyzula et al., 2018, s. 83).

4 CÍLENÁ LÉČIVA KARCINOMU PRSU

V dnešní době se rozšířilo spektrum podávaných inovativních léčiv v cílené léčbě karcinomu prsu, zejména antiHER léčiv. K nejužívanějším preparátům patří trastuzumab, pertuzumab, lapatinib a trastuzumab emtansin (Tomášek et al., 2015, s. 320).

Trastuzumab

Trastuzumab se v České republice vyskytuje pod firemním názvem Herceptin. Patří mezi nejúčinnější biologické léčivo u solidních nádorů. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku namířenou proti HER2 receptorům. Podává se u žen s karcinomem prsu v rámci neoadjuvantní, adjuvantní a paliativní cílené terapie. Kombinuje se s ostatními cytostatiky, hormonoterapií, nebo se aplikuje v rámci monoterapie. Hlavním nežádoucím účinkem je jeho kardiotoxicita. Z tohoto důvodu je důležité sledovat kardiovaskulární funkce, zejména ejekční frakci levé komory (LVEF). Zvýšená pozornost by měla být věnována ženám, které mají v anamnéze hypertenzní nemoc nebo symptomatické srdeční selhání a jejich LVEF činí 55 % nebo méně. V případě, že během terapie dojde k poklesu LVEF o 10 % a zároveň pod 50 %, měla by být terapie přerušena a žena by měla projít opětovným vyšetřením LVEF, které by se mělo během tří týdnů opakovat (Fusek et al., 2012, s. 133; Mladosievčová, 2014, s. 69).

Trastuzumab se může podávat v rámci intravenózní nebo subkutánní aplikace každé tři týdny. V případě prvního podání intravenózní infuze trastuzumabu se doporučuje jako standardní délka aplikace 90 minut. Pokud je první dávka dobře tolerována, mohou být následující aplikace podávány intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Intravenózní podávání je pro ženu a všeobecné sestry časově a organizačně náročné, z tohoto důvodu se více využívá subkutánní aplikace (Vitásková a Melichar, 2012, s. 438).

Podáváním subkutánního trastuzumabu dochází k lepší distribuci cíleného léčiva do systémové cirkulace. V rámci klinických studií byla stanovena fixní dávka pro podávání subkutánního trastuzumabu 600 mg/5 ml bez ohledu na tělesnou hmotnost či povrch těla. Subkutánní podání je ženami velmi vítanou a zároveň dobře tolerovanou metodou aplikace. Ženě poskytuje větší životní komfort a časovou úsporu při průchodu onkologickým stacionářem. Nabízí také nižší dobu samotné aplikace, která trvá 5 minut, a především se obejde bez nutnosti kanylace. Nepříjemným symptomem po aplikaci subkutánního trastuzumabu je mírná bolestivost a reakce v místě aplikace na podané

léčivo. Při podávání subkutánního trastuzumabu se zásadně neliší vývoj kardiotoxicity oproti intravenózní aplikaci (Vitásková a Melichar, 2012, s. 438–440).

Pertuzumab

Pertuzumab – Perjeta představuje novou monoklonální protilátku, která se váže na extracelulární domény HER2 receptoru, ale v jiném místě než trastuzumab. Indikuje se v neoadjuvantních a paliativních režimech v podobě intravenózní infuze. Úvodní dávkování činí 840 mg a dále se aplikuje 420 mg každé tři týdny po dobu 30 minut. Pertuzumab se podává po dřívější terapii taxany a nejčastěji se kombinuje s trastuzumabem. Hlavním nežádoucím účinkem je febrilní neutropenie a průjem (Büchler a Čejková, 2015, s. 9; Vyzula et al., 2018, s. 92). V současné době se rozšiřuje možnost podávat pertuzumab v subkutánní podobě, ale prozatím se v rámci klinických studií zjišťuje bezpečnost, tolerance a fixní dávka pro podávání (Kirschbrown et al., 2019, s. 2-3).

Prozatímní výsledky probíhající III. fáze klinické studie APHINITY hodnotí přínos podávání pertuzumabu v adjuvantním režimu. V rámci studie je doporučeno podávat kombinaci trastuzumabu a pertuzumabu po dobu jednoho roku u žen s vysokým rizikem HER2 pozitivního karcinomu prsu v raném stádiu nemoci. Přidání pertuzumabu v rámci adjuvantního režimu ukazuje pozitivní výsledky v rámci DFS a OS (Denduluri et al., 2018, s. 2438, 2441).

Lapatinib

Lapatinib – Tyverb je perorálně podávaný inhibitor inhibující proteiny EGFR a HER2. Nejčastěji se podává v kombinaci s kapecitabinem u žen, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí terapii, jež zahrnovala antracykliny, taxany a trastuzumab. Mezi nejčastější nežádoucí účinky se řadí vyrážka a průjem (Büchler a Čejková, 2015, s. 9; Klener, 2013, s. 117).

Trastuzumab emtansin

Trastuzumab emtansin – Kadcyla, neboli T-DM1, je kombinace trastuzumabu a cytostatika emtansin, která dopraví léčivo přímo k cílové maligní buňce. Je indikován u žen s metastatickým karcinomem prsu, které byly předtím léčeny trastuzumabem a taxany samostatně nebo v kombinaci. Doporučené dávkování je 3,6 mg na kilogram tělesné hmotnosti v podobě intravenózní infuze každé tři týdny. Ke zvládnutí symptomatických

nežádoucích účinků, lze dávky snižovat až na 2,4 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale po snížení se nesmí zpětně navyšovat. Nežádoucími účinky je zejména kardiotoxicita, hepatotoxicita a trombocytopenie (Doležalová, 2015, s. 195; Tesařová, 2013, s. 28).

5 OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE O ŽENU S KARCINOMEM PRSU

V níže popsané kapitole je definovaná role sestry jako důležitého člena multidisciplinárního týmu, která ženu provází od prvních okamžiků, je pro ni rádcem a psychickou oporou během celého procesu (Vorlíček et al., 2012, s. 48).

5.1 Role sestry v prevenci karcinomu prsu

Ošetrovatelská péče primárně začíná v ordinacích praktického a gynekologického lékaře v rámci preventivních prohlídek. Sestra je se ženou v nejužším kontaktu. Žena sestře, svěruje své problémy, očekává od ní radu a psychickou podporu v případě potvrzení závažné diagnózy. Sestra může z rodinné anamnézy zjistit, že má žena vyšší riziko vzniku karcinomu prsu a na základě toho ženě poskytnout základní informace o rizikových faktorech, prvotních příznacích a preventivních programech v rámci karcinomu prsu. Sestra vybavuje ženu dostatkem informačních materiálů, příruček a letáků, jejichž součástí je názorná ukázka samovyšetřování prsu, které by mělo být nedílnou součástí osobní hygieny každé ženy (Vorlíček et al., 2012, s. 50–52).

5.2 Role sestry v chirurgické onkologii

Karcinom prsu představuje pro ženu velkou psychickou zátěž, kterou doprovází strach a obavy z chirurgického výkonu. Zde zaujímá své postavení sestra, která bude ženu provádět v před a pooperační fázi chirurgického výkonu. V rámci předoperační péče je důležité ženě srozumitelně vysvětlit přípravu k operačnímu výkonu a jeho průběh. Sestra poskytuje ženě dostatek času a prostoru pro pochopení informací a kladení otázek. Pooperační péče o ženu s karcinodem prsu je komplexní, sestra sleduje fyziologické funkce, celkový stav, operační ránu a zároveň pečuje o psychiku ženy. Po zhojení operační rány je nutné ženu edukovat v péči o jizvu a v případě radikálních výkonů zahájit co nejdříve cvičení k udržení normální pohyblivosti končetiny (Vorlíček et al., 2012, s. 85-90).

5.3 Role sestry při aplikaci systémové terapie

Před zahájením systémové terapie prochází žena onkologickou ambulancí, kde je lékařem informována o možnostech systémové terapie, jejím průběhu a nežádoucích účincích. Zahájení systémové terapie může začít na základě podepsaného informovaného souhlasu.

Žena se setkává se sestrou v onkologické ambulanci a v onkologickém stacionáři při zahajování systémové terapie. Hlavní úlohou sestry je edukace ženy o způsobu podání systémové terapie, dostatečné výživě, zajištění žilního řečiště a výskytu nežádoucích účinků, které mohou nastat po aplikaci systémové terapie (Vorlíček et al., 2012, s. 159). Před samotnou aplikací systémové terapie musí sestra zajistit adekvátní žilní přístup, jelikož většina léčiv se podává v intravenózní formě. Opakovanou aplikací systémové terapie do periferního žilního systému postupně dochází k vyčerpání žilního přístupu, a proto je vhodné zajistit permanentní žilní přístup. V dnešní době se v onkologii využívá kanylace centrálního žilního řečiště a nejčastěji se přistupuje k zavedení venózního portu (PORT) nebo periferního centrálního katétru (PICC). V případě indikace k zavedení PORT katétru se může u ženy objevit psychický odpor k cizímu tělesu zavedenému do podkoží v oblasti dekoltu. Preferovaný PICC katétr je ženou velmi vítaný hlavně z důvodu kosmetického efektu a možností katétr po léčbě odstranit (Maňásek et al., 2012, s. 10, 14).

5.4 Role sestry při extravazaci cytostatik

Extravazace je stav, kdy dochází k úniku cytostatik mimo cévní systém do okolní tkáně. Na základě chemického složení může dojít k lokálnímu podráždění, tvorbě puchýřů či k nekróze tkáně. Sestra pracující s cytostatiky by měla znát základní dělení cytostatik a jejich ošetření v případě extravazace. Cytostatika se dělí na tři základní skupiny, a to na vezikanty, iritanty a non-vezikanty. Vezikanty jsou látky, které při úniku vyvolávají tvorbu puchýřů a vyžadují okamžité ošetření specifickými antidoty. Mezi vezikaty se řadí antracykliny, taxany, vinca alkaloidy a alkylační cytostatika. Iritanty patří mezi látky dráždicí, které způsobují poškození přilehlé tkáně a ošetření extravazace probíhá specifickými antidoty. Non-vezikanty jsou cytostatika, která nevedou k významnému poškození tkáně a při extravazaci nevyžadují specifický způsob ošetření. K extravazaci cytostatik dochází ve většině případů u periferního žilního katétru, méně často u centrálních žilních katétrů. Při extravazaci je sestra povinna dodržovat postup při úniku cytostatika. Sestra během aplikace cytostatik průběžně kontroluje místo vpichu a v případě zjištění extravazace musí okamžitě zastavit a odpojit infuzi. Z ponechaného periferního žilního katétru se sestra pokusí aspirovat co největší množství cytostatika a následně periferní katétr odstraní. Sestra označí místo extravazace fixem, informuje lékaře a společně zahájí specifická opatření dle povahy cytostatika. Na závěr je zapotřebí extravazaci důkladně zaznamenat do dokumentace (Maňásek, 2016, s. 94–97; Charvát et al., 2016, s. 39–40).

5.5 Role sestry v péči o psychiku ženy s karcinomem prsu

Sdělení závažné diagnózy představuje pro ženu značnou stresovou a psychickou zátěž, která výrazně ovlivní kvalitu života. Po sdělení závažné diagnózy si sestra všimá změn nálad. Vybudování vztahu mezi sestrou, ženou a jejími příbuznými významně ovlivní současný a budoucí vztah k sestře a celému zdravotnickému zařízení. Sestra poskytuje ženě psychickou podporu, dává jí naději na zlepšení celkového stavu, zvláště v průběhu léčby. Hlavním úkolem sestry je znát reakce na sdělení závažné diagnózy (Dostálová, 2016, s. 60–61; Marková et al., 2015, s. 132–133).

5.5.1 Fáze reakce dle Kübler-Ross

Jednotlivé fáze reakce na sdělení závažné diagnózy mohou být prožity v různém pořadí, některé se neustále opakují a jiné ani nemusí nastat. Důležité je pamatovat na to, že fázemi na sdělení závažné diagnózy může procházet i rodina ženy. V textu níže budou vyjmenovány a stručně popsány dané fáze (Angenendt, 2010, s. 207).

Šok/popření

Šok či popření představují velmi silnou odezvu organismu na sdělenou diagnózu. Žena reaguje pláčem, neklidem nebo naopak emoční strnulostí. Komunikace se ženou ve fázi popření je velmi náročná v tom, že nedůvěřuje zdravotníkům, proto je důležité, aby sestra se ženou mluvila o pocitech, které prožívá. Sestra pomáhá ženě vyrovnat se s náročnou životní situací, pomáhá ji najít rovnováhu, respektuje potřebu samoty a klidu. V této fázi je důležité ženu povzbudit a dát jí naději na kvalitní život. Samotná šoková fáze odeznívá poměrně v krátkém čase, ale popírání diagnózy může probíhat po celou dobu léčby a tím výrazně ztížit její průběh (Angenendt, 2010, s. 208; Vorlíček et al., 2012, s. 433).

Agrese/hněv

Ve fázi agrese či hněvu se sestra setkává s odmítavým postojem ženy komunikovat se zdravotnickým personálem a odkláněním se od pomoci. Žena je v této fázi emočně labilní a má zlost na všechny zdravé lidi kolem sebe, což je výrazem obrovského strachu z budoucnosti. Sestra by měla využít svých profesionálních komunikačních schopností, kterými dokáže zklidnit napjatou atmosféru a následně vyzvat ženu ke spolupráci v ošetrovatelské péči (Angenendt, 2010, s. 2010; Vorlíček et al., 2012, s. 434).

Smlouvání

Další fází představuje smlouvání. Než žena začne smlouvat se životem, hledá vinu ve své minulosti a slibuje si vykoupení z těžkého stavu. Přichází strategie smlouvat s vyšší instancí, žena se uchyluje k pomyslné autoritě boží, upíná se k léčitelství či alternativní medicíně. Žena se snaží usmlouvat od života nějaký čas, aby mohla dokončit to, co v životě začala např. vychovat děti, dožít se vnoučat nebo dokončit nějaký dlouhodobý úkol. Hlavním úkolem sestry je vyslechnout ženy přání, která by měla podpořit, a poskytnout naději na dobrý výsledek (Vorlíček et al., 2012, s. 434).

Deprese

Deprese je nejtěžší fází psychické odezvy. Ženu provází pocity strachu, beznaděje, úzkosti, strnulosti a nezvladatelný neklid. Popisují se dva druhy deprese tj. reaktivní deprese, která je reakcí na utrpené ztráty, a přípravná deprese, která je reakcí na ztrátu z budoucnosti. Tato fáze je pro ženu velmi nebezpečná a může se několikrát opakovat, a proto je zapotřebí ji překonat psychofarmaky. Žena se uzavírá do sebe, odmítá veškerou spolupráci se zdravotníky a rodinou. Hlavním heslem dne je ztráta. Žena s karcinomem prsu ztrácí svou sociální roli, koníčky, práci a vyrovnává se změnou postavy. Komunikace se ženou v této fázi je velmi obtížná a vyčerpávající jak pro ženu, zdravotníky, tak i pro rodinu ženy. Role sestry spočívá v psychické podpoře, zejména ve zvýšení sebevědomí (Kübler-Ross, 2015, s. 101–103; Vorlíček et al., 2012, s. 434–435)

Smíření

Ve fázi smíření dochází k psychickému uvolnění, kdy místo emočního vypětí převažuje rozumový přístup. Sestra by měla umět rozeznat, zda se žena nachází ve fázi smíření nebo v rezignaci. Komunikace se ženou ve fázi smíření je velkou úlevou pro sestru i její rodinu. Žena je v této fázi schopna hovořit o svých pocitech, zdravotním stavu a aktivně se zapojovat do léčebného procesu (Vorlíček et al., 2012, s. 435).

6 REŠERŠNÍ STRATEGIE

Zkoumaným problémem diplomové práce je sledování výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu léčených trastuzumabem. Pro tvorbu literárního přehledu byla na základě zkoumaného problému stanovena rešeršní otázka, PICO. Rešeršní otázka zahrnuje tři základní komponenty, populaci (P), intervenci (I) a očekávaný výsledek (O).

Formulace klinické otázky zní: Je podávání trastuzumabu (I) u žen s karcinomem prsu (P) spojeno s vyšším výskytem kardiotoxicity (O)?

Vyhledávací strategie probíhala v časovém období od října 2018 do ledna 2019 na základě zvolené klinické otázky. Pro vyhledávání relevantních zdrojů byly využity elektronické databáze Google Scholar, Bibliografía Medica Českoslovacca a PubMed.

Preferovanou elektronickou databází pro vyhledávání zahraničních zdrojů byla citační databáze PubMed. Cílem vyhledávání bylo, aby se klíčová slova klinické otázky vyskytovala v celém textovém poli. Vyhledávání klíčových slov probíhalo v rámci pokročilého vyhledávače a jejich umístěním v celém textu. Celkem bylo dohledáno 1743 publikací za použití kombinace Booleanských operátorů AND a OR. S pomocí jednotlivých filtrů došlo k zúžení rešeršní strategie na 19 publikací. Hlavním vyhledávacím kritériem bylo ženské pohlaví, dostupnost plného textu, datum zveřejnění článků max. 5 let a preferované randomizované studie prováděné na lidech. Průběh vyhledávání zdrojů citační databází PubMed znázorňuje (Tabulka 1).

Tabulka 1 – Historie vyhledávání (www.pubmed.org)

# 7	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7) Filters: Clinical Trial; Free full text; published in the last 5 years; Humans; Female; 19; 10:41:46
# 6	Search ((breast cancer) OR trastuzumab) AND cardiotoxicity Filters: Clinical Trial; Free full text; published in the last 5 years; Humans; Female; 19; 10:38:03
# 5	Search ((breast cancer) OR trastuzumab) AND cardiotoxicity Filters: Free full text; published in the last 5 years; Humans; Female; 144; 10:37:59
# 4	Search ((breast cancer) OR trastuzumab) AND cardiotoxicity Filters: published in the last 5 years Humans; Female 373,10:37:54
# 3	Search ((breast cancer) OR trastuzumab) AND cardiotoxicity Filters: Humans; Female 1095; 10:37:49
# 2	Search ((breast cancer) OR trastuzumab) AND cardiotoxicity Filters: Female 1131; 10:37:44
# 1	Search ((breast cancer) OR trastuzumab) AND cardiotoxicity, 1743; 10:37:36

Na základě dohledaných publikací bylo pro diplomovou práci využito 10 relevantních zdrojů v anglickém jazyce. Zbylých 9 zdrojů bylo vyřazeno pro svou nekompatibilitu se stanovenou klinickou otázkou.

Pro vyhledávání zdrojů v českém jazyce byly využity elektronické databáze Google Scholar a Bibliografía Medica Českoslovac. Vyhledávání relevantních zdrojů probíhalo stejně jako vyhledávání zahraničních zdrojů. Celkově bylo dohledáno 690 publikací. Z tohoto celkového počtu bylo pro tvorbu vybráno 28 relevantních zdrojů, které byly kompatibilní se stanovenou klinickou otázkou.

6.1 Shrnutí teoretické části

V teoretické části je komplexně shrnuta problematika karcinomu prsu, která byla popsána na základě vyhledané literatury pomocí rešeršní strategie a knižních publikací, jež jsou vypsány v seznamu použité literatury. Uvedené informace v jednotlivých kapitolách sloužily k pochopení této obsáhlé problematiky. Klíčovými kapitoly teoretické části jsou histopatologie, terapie a cílená léčiva, které jsou podstatné pro zpracování výzkumné části. Výsledky jednotlivých výzkumů budou porovnány v samostatné kapitole diskuze.

II. VÝZKUMNÁ ČÁST

Výzkumná část byla zaměřena na sledování účinnosti a tolerance vybraných inovativních přípravků. V první kapitole jsou popsány výzkumné cíle a stanoveny výzkumné otázky. V následující kapitole je popsána metodika výzkumného šetření, dále interpretace výsledků, diskuze, limity výzkumu a závěrečné shrnutí.

7 CÍLE PRÁCE A VÝZKUMNÉ OTÁZKY

Hlavním cílem výzkumné části diplomové práce je vyhodnotit výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu léčených trastuzumabem v běžné klinické praxi.

7.1 Výzkumné cíle

1. Zjistit, míru výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v neoadjuvantním režimu.
2. Zjistit, míru výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v adjuvantním režimu.
3. Zjistit, míru výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v paliativním režimu.
4. Zjistit, v jaké míře dochází k výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu, u kterých probíhá podávání trastuzumabu společně s radioterapií na levou hrudní stěnu.
5. Zjistit, do jaké míry dochází při podávání trastuzumabu u žen s karcinomem prsu k snížení hodnot LVEF pod 50 %.
6. Zjistit, zda u žen s karcinomem prsu došlo k přerušení podávání trastuzumabu při snížené hodnotě LVEF pod 50 %.

7.2 Výzkumné otázky

1. Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v neoadjuvantním režimu?
2. Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v adjuvantním režimu?
3. Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v paliativním režimu?
4. Jak radioterapie ovlivňuje výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu při současném podávání trastuzumabu?

5. V jaké míře se vyskytuje snížení LVEF pod 50 % u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu?
6. Jaká je četnost výskytu přerušení podávání trastuzumabu u žen s karcinomem prsu?

8 METODIKA VÝZKUMNÉHO ŠETŘENÍ

Výzkumné šetření diplomové práce bylo prováděnou formou kvantitativního výzkumu. Jedná se o retrospektivní studii, která byla zvolena jako vhodná metoda na základě předem stanovených výzkumných cílů. Hlavním cílem výzkumného šetření bylo vyhodnocení hodnot LVEF před a po podání cílené terapie trastuzumabem v jednotlivých terapeutických režimech. Výzkumné šetření probíhalo od září 2018 do ledna 2019.

8.1 Výzkumný vzorek

Výzkumné šetření probíhalo v Krajské nemocnici Liberec a.s. po předchozím písemném schválení ředitelky ošetrovatelské péče a přednosta komplexního onkologického centra o provedení výzkumného šetření. Do výzkumného vzorku byly záměrně vybrány ženy s karcinomem prsu, u kterých byla ukončena terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem v neoadjuvatním, adjuvantním a paliativním režimu. Významně sledovanými kritérii byly hodnoty LVEF při zahájení terapie, po 3 měsících a po 2 letech od ukončené terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Dalším vyhledávacím kritériem bylo, kolik cyklů antracyklinových cytostatik a cílené terapie trastuzumabu žena podstoupila. Nadále bylo pátráno po tom, zda žena podstoupila radioterapii na levou hrudní stěnu a axilární uzliny v průběhu aplikace výše zmíněné terapie. Výzkumný vzorek tvořilo 80 respondentek.

8.2 Metodika sběru dat

Prvním kritériem před zahájením výzkumného šetření byl souhlas Krajské nemocnice Liberec a.s. o provedení výzkumného šetření. Data pro výzkumnou část byla získána studiem lékařské dokumentace a chorobopisu. Vyhledání dat probíhalo přes nemocniční informační systém (NIS). Po celou dobu získávání dat, byla dodržována anonymita a ochrana osobních údajů. Do vyhledávacího protokolu bylo zadáno hlavní kritérium, a to samotná diagnóza karcinomu prsu u žen. Následovalo prohledávání ambulantních záznamů, kde bylo pátráno po terapii antracyklinovými cytostatiky a následně cílenou terapií trastuzumabem. Po dohledání těchto záznamů se vyhledávání zaměřilo na sledování LVEF při zahájení terapie, po 3 měsících a po 2 letech.

8.3 Analýza dat

Po dohledání validní dat ($n = 80$, 100 %) došlo následně k jejich analýze. K zpracování dat byl využit Microsoft Office Excel a statistický program STATISTICA 12 ©. Pro analýzu dat byla použita popisná (deskriptivní) statistika. Před samotnou analýzou dat byla stanovena hladina významnosti $\alpha 0,05$. Po zjištění normálního rozložení dle Gaussovy křivky a testu normality bylo rozhodnuto pro parametrický test. Data popisující rozdíl mezi naměřenými hodnotami byly vyhodnoceny pomocí párového Studentova t – test pro závislé vzorky. Výsledky jednotlivých dat byly zpracovány ve statistických tabulkách a grafických znázorněních se slovním výkladem.

9 INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Následující kapitola se zabývá interpretací a objasněním výsledků z výzkumného šetření. Popsána bude terapie antracyklinovými cytostatiky, cílenou terapií trastuzumabem, terapeutický režim, hodnoty LVEF a následně statistickou metodou vyhodnocen rozdíl mezi hodnotami LVEF před zahájení a po ukončení terapie v jednotlivých terapeutických režimech.

9.1 Věk respondentek

Tabulka 2 – Popisná statistika věkového rozložení

Proměnná	Počet	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
VĚK	80	59,84	62,50	67,00	5	33,00	81,00	11,73

Výzkumný vzorek tvořilo 80 respondentek ($n = 100\%$). Nejmladší respondentce s karcinomem prsu, která podstoupila cílenou terapii trastuzumabem bylo 33 let, nejstarší respondentce bylo 81 let. Průměrný věk všech respondentek byl 59,84 let. Nejčastěji se vyskytující hodnota věku respondentek byla 67 let. Směrodatná odchylka věku činila 11,73 let. Podrobněji jsou informace o věku uvedeny v (Tabulce 2) a (Tabulce 3).

Tabulka 3 – Přehled četností věkového rozložení

VĚK	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
30-40 let	5	5	6,25	6,25
40-50 let	14	19	17,50	23,75
50-60 let	19	38	23,75	47,50
60-70 let	27	65	33,75	81,25
70-80 let	14	79	17,50	98,75
80-90 let	1	80	1,25	100,00
Celkem	80		100,00	

Z výsledků (Tabulky 3) je patrné, že nejvíce zastoupenou věkovou kategorií byly respondentky ve věkové hranici 60–70 let, kdy sledovaný počet tvořilo 27 (33,75 %) žen s karcinomem prsu. Druhou nejpočetnější věkovou kategorií bylo rozmezí 50–60 let, kde počet tvořilo 19 (23,75 %) respondentek. Ve věkové kategorii 40–50 let se nacházelo 14 (17,50 %) respondentek. Stejný počet respondentek byl zastoupen ve věkové kategorii 70–80 let. V posledních dvou věkových kategoriích činily respondentky nejmenší

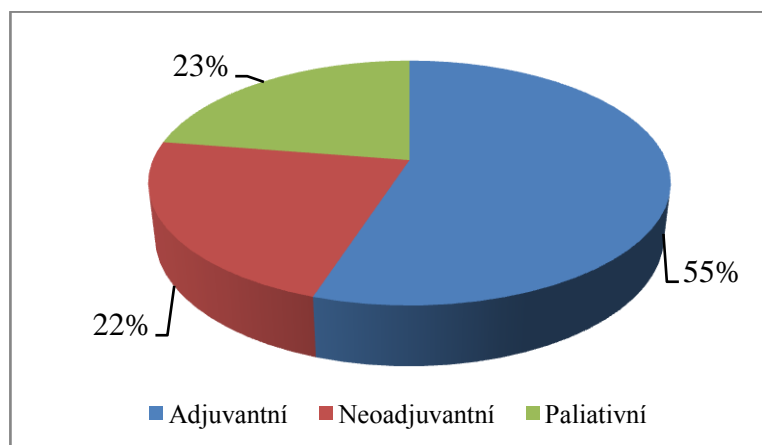
zastoupení. Ve věkové kategorii 30–40 let bylo zastoupeno 5 (6,25 %) respondentek. Pouze jedna respondentka (1,25 %) byla zastoupena ve věkové kategorii 80–90 let.

9.2 Terapeutický režim

Následující (Tabulka 4) a (Obrázek 1) znázorňuje jednotlivé terapeutické režimy u respondentek s karcinomem prsu, léčených cílenou terapií trastuzumabem. Nejčetněji zastoupeným terapeutickým režimem bylo adjuvantní podání trastuzumabu u 44 (55,00 %) respondentek. Neoadjuvantní podávání trastuzumabu bylo využito u 18 (22,50 %) respondentek. V paliativním režimu byl zastoupen stejný počet respondentek jako v režimu neoadjuvatním.

Tabulka 4 – Přehled četností terapeutických režimů

REŽIM	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
Adjuvantní	44	44	55,00	55,00
Neoadjuvantní	18	62	22,50	77,50
Paliativní	18	80	22,50	100,00
Celkem	80		100,00	



Obrázek 1 - Terapeutický režim

9.3 Počet antracyklinových cytostatik

V (Tabulce 5) je znázorněn počet podávaných antracyklinových cytostatik u respondentek s karcinomem prsu před zahájením terapie trastuzumabem. Nejčastěji se u respondentek podávaly 4 cykly antracyklinových cytostatik. Průměrně bylo u respondentek podáno 3,71 cyklů antracyklinových cytostatik v rámci systémové terapie. Maximálně bylo podáno u respondentek 6 cyklů. Směrodatná odchylka činila 1,21 cyklů. U respondentek se vyskytovalo i nezařazení antracyklinových cytostatik do terapie.

Tabulka 5 – Popisná statistika počtu antracyklinových cytostatik

	Počet	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
CYKLY	80	3,71	4	4	59	0	6	1,21

Tabulka 6 – Přehled četností antracyklinových cytostatik

CYKLY	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
0 cyklů	5	5	6,25	6,25
2 cykly	4	9	5,00	11,25
3 cykly	6	15	7,50	18,75
4 cykly	59	74	73,75	92,50
5 cyklů	1	75	1,25	93,75
6 cyklů	5	80	6,25	100,00
Celkem	80		100,00	

Nejčastěji byly preferovány čtyři cykly antracyklinových cytostatik u 59 (73,75 %) respondentek s karcinomem prsu. Tři cykly byly podány u 6 (7,50 %) respondentek. U 5 (6,25 %) respondentek bylo podáno 6 cyklů antracyklinových cytostatik. Nepodání antracyklinových cytostatik bylo preferováno u 5 (6,25 %) respondentek. Dva cykly byly aplikovány u 4 (5,00 %) respondentek. Pouze jedna (1,25 %) respondentka prodělala pět cyklů antracyklinovými cytostatiky (Tabulka 6). U respondentek byl převážně podáván doxorubicin méně často epirubicin. Kumulativní dávka doxorubicinu je stanovena na 550mg/m^2 z toho vyplývá, že žádná z respondentek nepřekročila kumulativní dávku doxorubicinu, která průměrně činila 300 mg/m^2 . Respondentky, u nichž byl podáván epirubicin nepřekročily kumulativní dávku 1000 mg/m^2 , průměrně dávka činila 890 mg/m^2 .

9.4 Počet sérií trastuzumabu

Tabulka 7 – Popisná statistika počtu trastuzumabu

	Počet	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
CYKLY	80	21,38	18	17	27	16	37	7,27

V zobrazené (Tabulce 7) je definován počet podaných sérií subkutánního trastuzumabu. Nejčastěji bylo u respondentek s karcinomem prsu podáno 17 sérií trastuzumabu. Minimálně bylo respondentkám podáno 16 sérií. Maximálně bylo respondentkám v celém procesu terapie podáno 37 sérií trastuzumabu. Průměrně bylo podáno 21,38 sérií trastuzumabu. Směrodatná odchylka činila 7,27 sérií trastuzumabu.

Tabulka 8 – Přehled četností sérií trastuzumabu

	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
16 sérií	7	7	8,75	8,75
17 sérií	27	34	33,75	42,50
18 sérií	18	52	22,50	65,00
19 sérií	9	61	11,25	76,25
20 sérií	1	62	1,25	77,50
32 sérií	1	63	1,25	78,75
34 sérií	8	71	10,00	88,75
35 sérií	5	76	6,25	95,00
36 sérií	3	79	3,75	98,75
37 sérií	1	80	1,25	100,00
Celkem	80		100,00	

V znázorněné (Tabulce 8) je zobrazen počet sérií trastuzumabu u respondentek s karcinomem prsu. Z přehledu četností vyplývá, že aplikace 17 sérií trastuzumabu proběhlo u 27 (33,75 %) respondentek. Druhé zastoupení tvořilo podání 18 sérií trastuzumabu u 18 (22,50 %) respondentek. Z celkového počtu 80 respondentek bylo u 9 (11,25 %) respondentek podáno 19 sérií trastuzumabu. U 8 (10,00 %) respondentek byl trastuzumab aplikován v 34 sériích. U 7 (8,75 %) respondentek bylo podáno 16 sérií. Ve zbylých případech proběhlo u 5 (6,25 %) respondentek 35 sérií, u 3 (3,75 %) respondentek 36 sérií, u 1 (1,25 %) respondentky 37 sérií, u jedné (1,25 %) respondentky 32 sérií. Poslední respondentka (1,25 %) podstoupila 20 sérií trastuzumabu. V neoadjuvatním a adjuvantním režimu proběhlo u respondentek max. 20 sérií trastuzumabu. Větší počet sérií byl zastoupen u respondentek v paliativním režimu.

9.5 Ejekční frakce

Tabulka 9 – Popisná statistika ejekční frakce při zahájení terapie

	Počet	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
LVEF	80	63,69	65,00	65,00	51	55,00	75,00	3,08

Následující (Tabulka 9) se zabývá celkovým hodnocením LVEF při zahájení systémové terapie antracyklinovými cytostatiky. Nejčteněji se vyskytovala hodnota LVEF 65 %. Minimálně naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 55 %. Nejvýše naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 75 %. Průměrná hodnota LVEF se pohybovala okolo 63,69 %. Směrodatná odchylka činila hodnotu 3,08 % LVEF.

Tabulka 10 – Přehled četností ejekční frakce při zahájení terapie

LVEF	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
55 %	1	1	1,25	1,25
60 %	24	25	30,00	31,25
65 %	51	76	63,75	95,00
68 %	1	77	1,25	96,25
69 %	1	78	1,25	97,50
73 %	1	79	1,25	98,75
75 %	1	80	1,25	100,00
Celkem	80		100,00	

V (Tabulce 10) se u 51 (63,75 %) respondentek pohybovala hodnota LVEF po podání antracyklinových cytostatik okolo 65 %. Druhou nejvíce zastoupenou hodnotou LVEF byla u 24 (30,00 %) respondentek hodnota 60 %. Hodnota LVEF 55 % se vyskytla u jedné (1,25 %) respondentky. U jedné (1,25 %) respondentky byla hodnota LVEF 68 %. Hodnota LVEF 69 % se vyskytla u jedné (1,25 %) respondentky. U zbylých dvou respondentek byla hodnota LVEF 73 % a 75 %.

Tabulka 11 – Popisná statistika ejekční frakce po 3 měsících

	Počet	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
LVEF	80	63,46	65,00	65,00	51	51,00	75,00	3,38

V (Tabulce 11) je celkově vyhodnocena LVEF po 3. měsíční terapii. Nejčastěji vyskytující se byla hodnota LVEF 65 %. Minimálně naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 51 %. Nejvýše naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 75 %. Průměrná hodnota LVEF se pohybovala okolo 63,46 %. Směrodatná odchylka činila hodnotu LVEF 3,38 %

Tabulka 12 – Přehled četností ejekční frakce po 3 měsících

LVEF	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
51 %	1	1	1,25	1,25
55 %	2	3	2,50	3,75
60 %	22	25	27,50	31,25
65 %	51	76	63,75	95,00
68 %	2	78	2,50	97,50
70 %	1	79	1,25	98,75
75 %	1	80	1,25	100,00
Celkem	80		100,00	

Následující (Tabulka 12) zobrazuje hodnoty LVEF po 3. měsíční terapii. Z celkového počtu sledovaných mělo 51 (63,75 %) respondentek hodnoty LVEF 65 %. Druhou nejvíce zastoupenou hodnotou LVEF byla hodnota 60 % u 22 (27,50 %) respondentek. Z tabulky četností je patrné, že u jedné (1,25 %) respondentky se objevila hodnota LVEF 51 %. U 2 (2,50 %) respondentek byla hodnota LVEF 55 %. U dvou (2,50 %) respondentek byla hodnota LVEF 68 %. U zbylých dvou respondentek byla hodnota LVEF 70 % a 75 %.

Tabulka 13 – Popisná statistika ejekční frakce po 2 letech

	Počet	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
LVEF	80	62,55	65	65,00	42	55,00	70,00	3,30

V znázorněné (Tabulce 13) jsou celkově vyhodnoceny hodnoty LVEF u respondentek po ukončené terapii antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Nejčastěji vyskytující se byla hodnota LVEF 65 %. Nejvýše naměřená hodnota LVEF činila 70 %. Minimálně vyhodnocenou hodnotou LVEF byla hodnota 55 %. Průměrná hodnota LVEF byla 62,55 %. Směrodatná odchylka činila hodnotu LVEF 3,30 %

Tabulka 14 – Přehled četností ejekční frakce po 2 letech

LVEF	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
55 %	6	6	7,50	7,50
60 %	28	34	35,00	42,50
63 %	2	36	2,50	45,00
65 %	42	78	52,50	97,50
68 %	1	79	1,25	98,75
70 %	1	80	1,25	100,00
Celkem	80		100,00	

Následující (Tabulka 14) vyhodnocuje hodnoty LVEF po 2 letech od ukončené terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Z celkového počtu sledovaných byla u 42 (52,50 %) respondentek hodnota LVEF 65 %. Druhou nejvíce naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 60 % u 28 (35,00 %) respondentek. Hodnota LVEF 55 % byla naměřena u 6 (7,50 %) respondentek. U 2 (2,50 %) respondentek se objevila hodnota LVEF 63 %. U dvou respondentek byla hodnota LVEF 68 % a 70 %.

9.6 Radioterapie

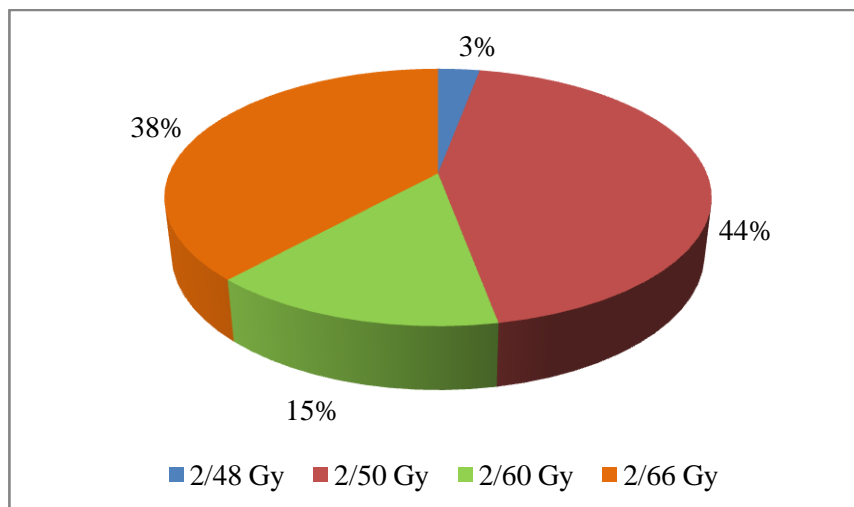
Tabulka 15 – Přehled četností radioterapie

	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ANO	34	34	42,50	42,50
NE	46	80	57,50	100,00
Celkem	80		100,00	

V znázorněné (Tabulce 15) je zobrazeno, zda respondentka v průběhu terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem, prodělala radioterapii na levou hrudní stěnu a axilární uzliny. Z celkového počtu 80 respondentek proběhla radioterapie u 34 (42,50 %) sledovaných respondentek. Radioterapie během systémové terapie neprobíhala u 46 (57,50 %) respondentek.

Na následujícím (Obrázku 2) je zobrazen přehled ozařovací dávky na levou hrudní stěnu a axilární uzliny u respondentek s karcinomem prsu. Z celkového počtu 34 (n = 100%) respondentek, u kterých probíhala radioterapie na levou hrudní stěnu a axilární uzliny, bylo u 15 (44 %) respondentek využito standardní radioterapie 50 Gy v 25 frakcích. Druhou nejvíce zastoupenou dávkou bylo u 13 (38 %) respondentek využito 66 Gy v 33 frakcích.

Radioterapie 60 Gy v 30 frakcích proběhla u 5 (15 %) respondentek. Pouze jedna (3 %) respondentka prodělala radioterapii 48 Gy v 24 frakcích.



Obrázek 2 – Podíl ozařovací dávky ve sledovaném souboru

9.7 Výsledky vztahující se k výzkumným otázkám

V následujících tabulkách budou interpretovány výsledky vztahující se k výzkumným otázkám č. 1–4. Otázka č. 1 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v neoadjuvantním režimu? Dále k výzkumné otázce č. 2 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v adjuvantním režimu? Otázce č. 3 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v paliativním režimu a otázce č. 4 – Jak radioterapie ovlivňuje výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu při současném podávání trastuzumabu?

Do výzkumného šetření bylo zahrnuto 80 respondentek s karcinomem prsu po ukončené terapii antracyklinovými cytostatiky a následně cílenou terapií trastuzumabem. V zobrazených tabulkách jsou vyhodnoceny hodnoty LVEF při zahájení terapie, po 3. měsíční terapii a po 2 letech od ukončené terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Cílem výzkumného šetření bylo zjistit, jak výše zmíněná terapie ovlivnila kardiální funkce.

Tabulka 16 – Hodnocení ejekční frakce v neoadjuvantním režimu

NEOADJUVANTNÍ REŽIM			
HODNOTY	PŘI ZAHÁJENÍ	PO 3 MĚSÍCÍCH	PO 2 LETECH
LVEF 51 %	0	0	0
LVEF 55 %	0	0	0
LVEF 60 %	7	6	6
LVEF 63 %	0	0	0
LVEF 65 %	10	11	11
LVEF 68 %	0	1	1
LVEF 69 %	1	0	0
LVEF 70 %	0	0	0
LVEF 75 %	0	0	0
CELKEM	18	18	18

Následující (Tabulka 16) znázorňuje celkové rozložení hodnot LVEF. Jednotlivé výsledky se vztahují k výzkumné otázce č. 1 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v neoadjuvantním režimu?

V zobrazené tabulce jsou vyhodnoceny hodnoty LVEF po podání neoadjuvantní terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Z celkového počtu 80 respondentek probíhala neoadjuvantní terapie u 18 sledovaných respondentek.

Při zahájení neoadjuvantní terapie mělo 10 respondentek hodnoty LVEF 65 %. U 7 respondentek se hodnoty LVEF pohybovaly okolo 60 % a jedna respondentka měla hodnotu LVEF 69 %. Následně byly vyhodnoceny hodnoty LVEF po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky. Z výsledků je patrné, že po podání antracyklinových cytostatik a následně zahájenou cílenou terapií trastuzumabem, došlo u jedné respondentky k zvýšení hodnoty LVEF na 65 %. U 6 respondentek se hodnoty LVEF po 3. měsíční terapii pohybovaly okolo 60 % a jedna respondentka měla hodnotu LVEF 68 %. Po 2 letech od ukončené terapie, byly hodnoty LVEF totožné u stejného počtu respondentek, jako při hodnocení LVEF po 3. měsíční terapii.

Tabulka 17 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí v neoadjuvatním režimu

POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky	POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky
1	60 %	65 %	65 %	10	60 %	60 %	60 %
2	65 %	65 %	65 %	11	60 %	60 %	60 %
3	60 %	60 %	60 %	12	60 %	60 %	60 %
4	65 %	65 %	65 %	13	65 %	65 %	65 %
5	65 %	65 %	65 %	14	60 %	60 %	60 %
6	65 %	65 %	65 %	15	69 %	68 %	68 %
7	65 %	65 %	65 %	16	65 %	65 %	65 %
8	65 %	65 %	65 %	17	65 %	65 %	65 %
9	65 %	65 %	65 %	18	60 %	60 %	60 %

V (Tabulce 17) jsou zobrazeny jednotlivé hodnoty LVEF u respondentek léčených v neoadjuvatním režimu. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla při zahájení terapie hodnota LVEF 65 % u 10 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 60 % u 7 respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 69 %, která se vyskytla u jedné respondentky. Dále jsou zobrazeny hodnoty LVEF po podání antracyklinových cytostatik. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 % u 11 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 60 % u 6 respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 68 % u jedné respondentky. Nakonec jsou zobrazeny hodnoty LVEF, po ukončené cílené terapii trastuzumabem. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 65 % u 11 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 60 % u 6 respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 68 % u jedné respondentky. V rámci neoadjuvantního režimu nedošlo u žádné z respondentek k poklesu LVEF po antracyklinových cytostatikách ani po cílené terapii trastuzumabem.

Tabulka 18 – Hodnocení ejekční frakce v adjuvantním režimu

ADJUVANTNÍ REŽIM			
HODNOTY	PŘI ZAHÁJENÍ	PO 3 MĚSÍCÍCH	PO 2 LETECH
LVEF 51 %	0	0	0
LVEF 55 %	0	2	3
LVEF 60 %	11	10	12
LVEF 63 %	0	0	0
LVEF 65 %	30	29	28
LVEF 68 %	1	1	0
LVEF 69 %	0	0	0
LVEF 70 %	0	1	1
LVEF 73 %	1	0	0
LVEF 75 %	1	1	0
CELKEM	44	44	44

Tabulka 18 znázorňuje celkové rozložení hodnot LVEF. Jednotlivé výsledky se vztahující k výzkumné otázce č. 2 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v adjuvantním režimu? V tabulce jsou shrnuty výsledky LVEF po podání adjuvantní terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem u respondentek s karcinomem prsu. Z celkového počtu 80 respondentek, probíhala adjuvantní terapie u 44 sledovaných respondentek. Při zahájení terapie se u 30 sledovaných respondentek, pohybovala hodnota LVEF okolo 65 %. U 11 respondentek, byla hodnota LVEF 60 %. Z výsledků je patrné, že u jedné respondentky byla vyhodnocena hodnota LVEF na 68 %. Jedna respondentka měla hodnotu LVEF 73 % a poslední respondentka měla hodnotu LVEF 75 %. Následně byly interpretovány hodnoty LVEF po 3. měsíční terapii. U všech sledovaných respondentek, probíhala terapie antracyklinovými cytostatiky po dobu 3 měsíců a na konci třetího měsíce byla zahájena cílená terapie trastuzumabem. Po tří měsíční terapii se u 29 respondentek, pohybovala hodnota LVEF okolo 65 %. U 10 respondentek byla hodnota LVEF 60 %. K poklesu hodnoty LVEF na 55 % došlo u dvou respondentek. Jedna respondentka měla hodnotu LVEF 68 %. U zbylých dvou respondentek byla hodnota LVEF vyhodnocena na 70 % a 75 %. Posledním hodnotícím kritériem, byly hodnoty LVEF po 2 letech od ukončené terapie trastuzumabem. Po ukončené terapii se hodnoty LVEF u 28 respondentek, pohybovaly okolo 65 %. Z celkového počtu 44 respondentek, mělo 12 respondentek hodnotu LVEF 60 %.

U 3 respondentek nastal pokles hodnot LVEF na 55 % a jedna respondentka měla hodnotu LVEF 70 %.

Tabulka 19 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí v adjuvantním režimu

POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky	POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky
1	65 %	65 %	65 %	23	65 %	65 %	65 %
2	65 %	65 %	65 %	24	65 %	65 %	65 %
3	60 %	55 %	55 %	25	60 %	60 %	60 %
4	73 %	70 %	65 %	26	65 %	65 %	65 %
5	65 %	65 %	60 %	27	65 %	65 %	65 %
6	65 %	55 %	55 %	28	65 %	65 %	65 %
7	60 %	60 %	60 %	29	60 %	60 %	60 %
8	65 %	65 %	65 %	30	60 %	60 %	60 %
9	60 %	60 %	55 %	31	65 %	65 %	65 %
10	65 %	65 %	65 %	32	65 %	65 %	65 %
11	65 %	65 %	65 %	33	60 %	60 %	60 %
12	65 %	65 %	65 %	34	65 %	65 %	65 %
13	75 %	75 %	70 %	35	60 %	60 %	60 %
14	65 %	65 %	65 %	36	65 %	65 %	60 %
15	65 %	65 %	65 %	37	60 %	60 %	60 %
16	65 %	65 %	65 %	38	65 %	65 %	65 %
17	65 %	65 %	65 %	39	65 %	65 %	65 %
18	60 %	60 %	60 %	40	65 %	65 %	65 %
19	65 %	65 %	65 %	41	60 %	60 %	60 %
20	65 %	65 %	65 %	42	65 %	65 %	65 %
21	65 %	65 %	65 %	43	68 %	68 %	65 %
22	65 %	65 %	65 %	44	65 %	65 %	60 %

V (Tabulce 19) jsou zobrazeny konkrétní hodnoty LVEF u respondentek léčených v adjuvantním režimu. Nejprve byly vyhodnoceny hodnoty LVEF při zahájení adjuvantní terapie. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 65 % u 30 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou, byla hodnota LVEF 60 % u 11 respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 75 %, která se vyskytla u jedné respondentky. Dále jsou zobrazeny hodnoty LVEF po podání antracyklinovými cytostatiky. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 % u 29 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 55 % u dvou respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 75 % u jedné respondentky. Nakonec jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené cílené terapii trastuzumabem. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 % u 28 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 55 % u tří respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 70 % u jedné respondentky.

Tabulka 20 – Hodnocení ejekční frakce v paliativním režimu

PALIATIVNÍ REŽIM			
HODNOTY	PŘI ZAHÁJENÍ	PO 3. MĚSÍCÍCH	PO 2. LETECH
LVEF 51 %	0	1	0
LVEF 55 %	1	0	3
LVEF 60 %	6	6	10
LVEF 63 %	0	0	2
LVEF 65 %	11	11	3
LVEF 68 %	0	0	0
LVEF 69 %	0	0	0
LVEF 70 %	0	0	0
LVEF 75 %	0	0	0
CELKEM	18	18	18

Tabulka 20 znázorňuje celkové rozložení hodnot LVEF. Jednotlivé výsledky se vztahují k výzkumné otázce č. 3 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v paliativním režimu? Zde jsou znázorněny hodnoty LVEF po podání paliativní terapie antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Z celkového počtu

44 respondentek probíhala paliativní terapie u 18 sledovaných respondentek. Při zahájení paliativní terapie se u 11 respondentek pohybovaly hodnoty LVEF okolo 65 %. U 6 respondentek byly vyhodnoceny hodnoty LVEF okolo 60 % a jedna respondentka měla hodnotu LVEF 55 %. Následně jsou interpretovány hodnoty LVEF po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapií trastuzumabem. Z výsledků je patrné, že u 11 respondentek zůstaly hodnoty LVEF okolo 65 % z toho vyplývá, že terapie významně neovlivnila hodnoty LVEF. U 6 respondentek se hodnoty LVEF pohybovaly okolo 60 % u jedné respondentky se hodnota LVEF pohybovala okolo 51 %. V rámci paliativní terapie, probíhala u respondentek cílená terapie trastuzumabem v kombinaci s pertuzumabem po dobu dvou let. Z výsledků po ukončeném podávání trastuzumabu se hodnoty LVEF výrazně změnily. Z celkového počtu se u 10 respondentek po ukončení terapie, pohybovaly hodnoty LVEF okolo 60 %. U 3 respondentek se hodnoty LVEF pohybovaly okolo 65 %, další 3 respondentky měly hodnotu LVEF 55 % a 2 respondentky měly hodnotu LVEF vyhodnocenou na 63 %.

Tabulka 21 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí v paliativním režimu

POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky	POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky
1	55 %	51 %	60 %	10	60 %	60 %	55 %
2	65 %	65 %	55 %	11	65 %	65 %	60 %
3	65 %	65 %	60 %	12	60 %	60 %	60 %
4	65 %	65 %	65 %	13	65 %	65 %	60 %
5	65 %	65 %	60 %	14	65 %	65 %	60 %
6	60 %	60 %	60 %	15	60 %	60 %	63 %
7	65 %	65 %	65 %	16	60 %	60 %	60 %
8	60 %	60 %	55 %	17	65 %	65 %	63 %
9	65 %	65 %	60%	18	65 %	65 %	65 %

V (Tabulce 21) jsou zobrazeny jednotlivé hodnoty LVEF u respondentek léčených v paliativním režimu. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla při zahájení terapie hodnota LVEF 65 % u 11 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 55 % u jedné respondentky. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 %, která se vyskytla u 11 respondentek. Dále jsou zobrazeny hodnoty

LVEF po podání antracyklinových cytostatik. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 % u 11 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 51 % u jedné respondentky. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 % u 11 respondentek. Nakonec jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené cílené terapii trastuzumabem. Z výsledků je patrné, že nejčastěji naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 60 % u 10 respondentek. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 55 % u 3 respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 65 % u tří respondentek.

Tabulka 22 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí

RADIOTERAPIE X NEOADJUVANTNÍ REŽIM							
POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky	POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky
1	60 %	65 %	65 %	4	65 %	65 %	65 %
2	60 %	60 %	60 %	5	65 %	65 %	65 %
3	65 %	65 %	65 %	6	69 %	69 %	68 %

V následující (Tabulce 22) je zobrazeno rozložení hodnot LVEF u respondentek při radioterapii a cílené terapii trastuzumabem v neoadjuvantním režimu. Hlavním sledovaným kritériem byla radioterapie na levou hrudní stěnu a axilární uzliny. Jednotlivé výsledky se vztahují k výzkumné otázce č. 4 – Jak radioterapie ovlivňuje výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu při současném podávání trastuzumabu? Z celkového počtu 80 sledovaných, probíhala radioterapii v neoadjuvantním režimu u 6 respondentek. Při zahájení radioterapie a systémové terapie antracyklinovými cytostatiky, byla u 3 respondentek hodnota LVEF 65 %. Nejnížší naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 60 %, která se objevila u dvou respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 69 % u jedné respondentky. Dále jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené terapii antracyklinovými cytostatiky, ale stále pokračující radioterapií. Z výsledků je patrné, že 4 respondentky měly hodnotu LVEF 65 %. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 60 % u jedné respondentky. Nejvyšší naměřená hodnota LVEF 69 %, byla vyhodnocena u jedné respondentky. Nakonec jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené radioterapii a cílené terapii trastuzumabem. U 4 respondentek byla hodnota LVEF 65 %. Nejnížší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 60 %, která se objevila

u jedné respondentky. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 69 % u jedné respondentky.

Tabulka 23 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí

RADIOTERAPIE X ADJUVANTNÍ REŽIM							
POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky	POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky
1	65 %	65 %	65 %	14	65 %	65 %	65 %
2	65 %	65 %	65 %	15	60 %	60 %	60 %
3	73 %	70 %	65 %	16	65 %	65 %	65 %
4	65%	55 %	55 %	17	65 %	65 %	65 %
5	60 %	60 %	60 %	18	60 %	60 %	60 %
6	65 %	65 %	65 %	19	60 %	60 %	60 %
7	65 %	65 %	65 %	20	60 %	60 %	60 %
8	75 %	75 %	70 %	21	60 %	60 %	60 %
9	65 %	65 %	65%	22	65 %	65 %	65 %
10	65 %	65 %	65 %	23	65 %	65 %	65 %
11	65 %	65 %	65 %	24	65 %	65 %	65 %
12	65 %	65 %	65 %	25	68 %	68 %	65 %
13	65 %	65 %	65 %				

Následující (Tabulka 22) zobrazuje rozložení hodnot LVEF u respondentek při radioterapii a cílené terapii trastuzumabem v adjuvantním režimu. Z celkového počtu 80 sledovaných probíhala radioterapii v adjuvantním režimu u 25 respondentek. Při zahájení radioterapie a systémové terapie antracyklinovými cytostatiky, byly u 16 respondentek hodnoty LVEF 65 %. Nejnižší naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 60 %, která se vyskytovala u 6 respondentek. Nejvyšší naměřenou hodnotou LVEF byla hodnota 75 % u jedné respondentky. Dále jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené terapii antracyklinovými cytostatiky, ale stále pokračující radioterapií. Z výsledků je patrné, že 15 respondentek mělo hodnotu LVEF 65 %. Nejnižší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 55 % u jedné respondentky. Nejvyšší naměřená hodnota LVEF 75 % byla vyhodnocena u jedné respondentky. Nakonec jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené radioterapii a cílené terapii trastuzumabem. Nejčastěji se u 17 respondentek vyskytovala hodnota LVEF 65 %.

Nejnižší naměřenou hodnotou byla hodnota 55 %, která se objevila u jedné respondentky. Nejvyšší naměřenou hodnotou byla hodnota LVEF 70 % u jedné respondentky.

Tabulka 24 – Jednotlivé hodnoty ejekčních frakcí

RADIOTERAPIE X PALIATIVNÍ REŽIM			
POČET	LVEF zahájení	LVEF 3. měsíc	LVEF 2 roky
1	65 %	65 %	55 %
2	65 %	65 %	60 %
3	65 %	65 %	60 %

Následující (Tabulka 24) zobrazuje rozložení hodnot LVEF u respondentek při radioterapii a cílené terapii trastuzumabem v paliativním režimu. Z celkového počtu 80 sledovaných probíhala radioterapii v paliativním režimu u 3 respondentek. Při zahájení radioterapie a systémové terapie antracyklinovými cytostatiky byly u všech 3 respondentek hodnoty LVEF 65 %. Dále jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené terapii antracyklinovými cytostatiky, ale stále pokračující radioterapií. Z výsledků je patrné, že u respondentek nebyl shledán rozdíl v hodnotách LVEF po terapii antracyklinovými cytostatiky. Nakonec jsou zobrazeny hodnoty LVEF po ukončené radioterapii a cílené terapii trastuzumabem. Nejnižší naměřenou hodnotou byla hodnota 55 %, která se objevila u jedné respondentky. Zbylé dvě respondentky měly hodnotu LVEF 60 %.

9.8 Testování hypotéz

V následujících tabulkách je vyhodnocen výskyt kardiotoxicity v neoadjuvantním, adjuvantním a paliativním režimu u respondentek s karcinomem prsu. Na základě statistických ukazatelů průměru a rozptylu bylo zjištěno, že se jedná o data normálně rozložená. Pro testování hypotéz byl využit parametrický test v podobě párového Studentova t – testu pro závislé vzorky. Výsledky testu byly vyhodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ %. Pro testování hypotéz byla stanovena nulová a alternativní hypotéza a na základě výsledku hladiny významnosti, byla hypotéza přijata nebo zamítnuta.

9.8.1 Formulace hypotéz

K výzkumným otázkám byly zformulovány hypotézy a následně bude vyhodnocen výskyt kardiotoxicity u respondentek léčených v neoadjuvantním režimu.

Výzkumná otázka: Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v neoadjuvantním režimu?

Hypotézy:

H₀: Hodnoty LVEF budou stejné před zahájením a po ukončení terapie.

H_A: Hodnoty LVEF před zahájením a po ukončení terapie je rozdílný.

Tabulka 25 – T – Test závislé vzorky

Hodnoty LVEF	Průměr	Směr. odch.	N	p	Int. spolehl. (-95,00%)	Int. spolehl. (+95,00%)
PŘED	63,28	2,85				
PO	63,50	2,64	18	0,448561	-0,826611	0,382167

Tabulka 25 hodnotí rozdíl hodnot LVEF po neoadjuvantním podáním cílené terapie trastuzumabem. Celkově podstoupilo neoadjuvantní terapii 18 respondentek. Z výsledků testu je hodnota $p = 0,448561$ vyšší, než stanovená hladina významnosti, kdy dochází k přijetí nulové hypotézy. Na základě výsledků lze tvrdit, že hodnoty LVEF jsou stejné před zahájením a po ukončení terapie.

Výzkumná otázka: Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v adjuvantním režimu?

Hypotézy:

H₀: Mezi naměřenými hodnotami LVEF před zahájením a po ukončení terapie není rozdíl.

H_A: Mezi naměřenými hodnotami LVEF před zahájením a po ukončené terapii je statisticky významný rozdíl.

Tabulka 26 – T – Test závislé vzorky

Hodnoty LVEF	Průměr	Směr. odch.	N	t	p	Int. spolehl. (-95,00%)	Int. spolehl. (+95,00%)
PŘED	64,23	3,13					
PO	63,07	3,27	44	3,10	0,003375	-0,0405930	1,912251

V (Tabulce 26) je vyhodnocen rozdíl hodnot LVEF před a po podání cílené terapie trastuzumabem. Adjuvantní podávání cílené terapie probíhalo u 44 respondentek. Na základě výsledků t-testu je parné, že hodnota $p = 0,003375$ je menší, než stanovená

hladina významnosti. Dochází k zamítnutí nulové hypotézy a přijetí alternativní hypotézy. Podle výsledků lze tvrdit, že mezi naměřenými hodnotami je statisticky významný rozdíl.

Výzkumná otázka: Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v paliativním režimu?

Hypotézy:

H_0 : V hodnotách LVEF před zahájením a po ukončení terapie není rozdíl.

H_A : Hodnoty LVEF před zahájením a po ukončení terapie jsou rozdílné.

Tabulka 27 – T – Test závislé vzorky

Hodnoty LVEF	Průměr	Směr. odch.	N	p	Int. spolehl. (-95,00%)	Int. spolehl. (+95,00%)
PŘED	62,78	3,08				
PO	60,33	3,12	18	0,011877	0,613535	4,275354

Tabulka 27 hodnotí rozdíl hodnot LVEF po paliativním podání cílené terapie trastuzumabem u 18 respondentek. Z výsledků testu je patrné, že hodnota $p = 0,011877$ je nižší, než stanovena hladina významnosti. Na základě toho dochází k zamítnutí nulové hypotézy a přijetí alternativní hypotézy. Lze konstatovat, že mezi naměřenými hodnotami LVEF je patrný statisticky významný rozdíl.

Výzkumná otázka: Jak radioterapie ovlivňuje výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu při současném podávání trastuzumabu?

Hypotézy:

H_0 : Hodnoty LVEF při radioterapii a cílené terapii trastuzumabem jsou stejné.

H_A : Hodnoty LVEF při radioterapii a cílené terapii trastuzumabem jsou rozdílné.

Tabulka 28 – T – Test závislé vzorky

	Průměr	Směr. odch.	N	p	Int. spolehl. (-95,00%)	Int. spolehl. (+95,00%)
PŘED	64,56	3,40				
PO	63,32	3,32	34	0,027566	0,145180	2,325408

V znázorněné (Tabulce 28) je vyhodnocen rozdíl hodnot LVEF u 18 respondentek při podávání cílené terapie trastuzumabem společně s radioterapií. Z výsledků testu je patrné, že hodnota $p = 0,027566$ je nižší, než zvolená hladina významnosti. Na základě toho dochází k zamítnutí nulové hypotézy a přijetí alternativní hypotézy. Dle výsledků lze tvrdit, že mezi hodnotami LVEF při současné cílené terapii trastuzumabem a radioterapií je statisticky významný rozdíl.

10 DISKUZE

V této kapitole budou shrnuty výsledky výzkumu týkající se výskytu kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu, které podstoupily terapii antracyklinovými cytostatiky a cílenou terapii trastuzumabem. Zjištěné výsledky výzkumu budou porovnány s již proběhlými výzkumy na dané téma. Diskuze bude členěna do několika podkapitol. Nejprve budou celkově zhodnoceny výsledky sledovaných kritérií a výzkumných otázek. Nakonec budou probrány limity a doporučení pro praxi a výzkum.

10.1 Sledovaná kritéria

Výzkumné šetření proběhlo v rámci retrospektivní studie. Na základě provedené analýzy dat bylo odhaleno, že většina výsledků se shoduje se známými fakty uváděnými v odborných publikacích.

Výzkumný vzorek pro tuto studii tvořilo 80 respondentek. Nejvíce respondentek bylo zastoupeno ve věkové kategorii od 60–70 let. Nejmladší respondentce ve výzkumném šetření bylo 33 let, naopak nejstarší respondentce bylo 81 let. Prvním sledovaným kritériem byla četnost upřednostňovaného terapeutického režimu. Na základě výsledků výzkumného šetření bylo u 44 (55,00 %) respondentek uplatňováno nejčastěji adjuvantního režimu systémové terapie. Druhým sledovaným kritériem byl počet cyklů podávané systémové terapie antracyklinovými cytostatiky. Z výsledků dat vyplynulo, že u 59 (73,75 %) respondentek bylo preferováno podání 4 cyklů antracyklinových cytostatik, což je považováno za standardní léčebný režim. Třetím sledovaným kritériem byl počet podaných sérií cílené terapie trastuzumabem. Nejčastěji bylo u respondentek podáno 17 sérií subkutánního trastuzumabu. Významně sledovanými kritérii byly hodnoty LVEF. Při zahájení systémové terapie antracyklinovými cytostatiky, byla vyhodnocena nejčastěji hodnota LVEF na 65 % u 51 (63,75 %) respondentek. Další hodnocení LVEF bylo po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky. Zde byla nejčastěji hodnota LVEF, vyhodnocena na hodnotu 65 % u stejného počtu respondentek, jako při zahájení terapie. Nejčastěji vyhodnocenou hodnotou LVEF po 2 letech od ukončené terapie trastuzumabem, byla hodnota 65 % u 42 (52,50 %) respondentek. Posledním vyhodnoceným kritériem byla kombinace lokoregionální a systémové terapie, která probíhala u 34 (42,50 %) respondentek.

10.2 Vyhodnocení výzkumných otázek

K vyhodnocení kardiotoxicity byly porovnávány hodnoty LVEF při zahájení terapie, po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky a po 2 letech od ukončené cílené terapie trastuzumabem.

Výzkumná otázka č. 1 - Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v neoadjuvantním režimu?

Tato otázka se vztahovala k problematice výskytu kardiotoxicity u respondentek po podání cílené terapie trastuzumabem v neoadjuvantním režimu. Výsledky k této výzkumné otázce jsou vyhodnoceny v (Tabulce 16 a 17). Neoadjuvantní podání trastuzumabu proběhlo u 18 respondentek. Z výsledků dat je patrné, že u 10 respondentek byla při zahájení terapie antracyklinovými cytostatiky, vstupní hodnota LVEF 65 %. Po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky, nebyl shledán významný rozdíl mezi hodnotami LVEF. U jedné respondentky po antracyklinové terapii, lze pozorovat zvýšení hodnoty LVEF z 60 % na 65 %. Pizzuti et al., (2016) ve své retrospektivní studii uvádí, že po aplikaci antracyklinových cytostatik, mají výsledné hodnoty LVEF, zásadní vliv pro podání neoadjuvantního trastuzumabu. Na základě výsledků výzkumného šetření vyplývá, že neoadjuvantní podání trastuzumabu proběhlo u všech 18 respondentek bez poklesu hodnot LVEF a známek kardiální dysfunkce. Hodnoty LVEF po podání neoadjuvantního trastuzumabu, byly shodné s hodnotami po podání antracyklinových cytostatik. Pro tuto výzkumnou otázku byla stanovena hypotéza, která předpokládala, že hodnoty LVEF budou stejné před zahájením a po podání neoadjuvantního trastuzumabu. Pomocí párového t - testu lze tvrdit, že mezi naměřenými hodnotami LVEF před zahájením a po ukončené terapii trastuzumabem, není statisticky významný rozdíl, jelikož hodnota $p = 0,448561$ je vyšší, než stanovena hladina významnosti. Pizzuti et al., (2016) dále uvádí, že neoadjuvantní podání trastuzumabu, není spojené s vyšším výskytem kardiotoxicity, což se potvrdilo na základě stanové hypotézy.

Výzkumná otázka č. 2 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v adjuvantním režimu?

Tato otázka se vztahovala k problematice výskytu kardiotoxicity u respondentek, po podání cílené terapie trastuzumabem v adjuvantním režimu. Výsledky k této výzkumné otázce jsou vyhodnoceny v (Tabulce 18 a 19). Z výsledku dat je patrné, že adjuvantní podání trastuzumabu proběhlo u 44 respondentek. Při zahájení terapie antracyklinovými

cytostatiky, byla u 30 respondentek hodnota LVEF 65 %. Po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky, byla hodnota LVEF 65 % vyhodnocena u 29 respondentek. Lze pozorovat, že u jedné respondentky došlo k poklesu LVEF o 5 % z původní hodnoty LVEF 60 % na 55 %. Pokles LVEF o 10 % proběhl také u jedné respondentky, kdy došlo k poklesu z hodnoty LVEF 65 % na 55 %. Mladosievičová (2014) ve své knize uvádí, že kardiotoxicita se nejčastěji vyskytuje po podání antracyklinových cytostatik a cílené terapii trastuzumabem. Matos et al., (2016) porovnává ve své koherentní studii výskyt kardiotoxicity u žen, po adjuvantním podání trastuzumabu. Výsledek koherentní studie se shoduje s výsledky výzkumného šetření diplomové práce, tudíž během terapie došlo k poklesu hodnot LVEF, ale nedošlo k výskytu kardiotoxicity. Pro tuto výzkumnou otázku byla zvolena hypotéza, která předpokládala, že mezi naměřenými hodnotami LVEF před a po podání adjuvantního trastuzumabu, nebude rozdíl. Analýza dat byla provedena pomocí párového studentova t – testu. Stejnou statistickou metodu využil Guglin et al., (2017) ve své randomizované studii, pro porovnání rozdílů mezi hodnotami LVEF před zahájením a po ukončené terapii trastuzumabem. Pomocí studentova párového t – testu lze poukázat na to, že hodnoty LVEF před zahájením a po ukončené terapii trastuzumabem jsou statisticky významné, jelikož hodnota $p = 0,003375$ je nižší, než stanovená hladina významnosti.

Výzkumná otázka č. 3 – Jaký je výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu v paliativním režimu?

Tato otázka se vztahovala k problematice výskytu kardiotoxicity u respondentek po podání cílené terapie trastuzumabu v paliativním režimu. Výsledky k této výzkumné otázce jsou vyhodnoceny v (Tabulce 20 a 21). Paliativní podání trastuzumabu proběhlo u zbylých 18 respondentek. Z výsledků dat je patrné, že u 11 respondentek byla vstupní hodnota LVEF vyhodnocena na 65 %. Před zahájením terapie byla u jedné respondentky hodnota LVEF 55 %, která je považována za referenční hodnotu pro podání terapie antracyklinovými cytostatiky. Po 3. měsíční terapii antracyklinovými cytostatiky, nebyl shledán významný rozdíl u 11 respondentek. U respondentky, která měla před zahájením terapie hodnotu LVEF 55 %, došlo po podání antracyklinových cytostatik k poklesu hodnoty LVEF o 4 % na hodnotu 51 %. Lynce et al., (2017) ve své retrospektivní analýze uvádí, že paliativní podání antracyklinových cytostatik je spojeno s neočekávanou kardiální dysfunkcí a vyšším rizikem vzniku kardiotoxicity. I přes vysoké riziko spojené s výskytem kardiotoxicity, podstoupila respondentka s hodnotou LVEF 51 %, cílenou

terapii trastuzumabem. Tesařová (2012) uvádí, že u žen s hraniční hodnotou LVEF může být zahájena cílená terapie trastuzumabem, tudíž u všech respondentek ve výzkumném šetření proběhla cílená terapie. Významným ukazatelem je ukončená terapie paliativního podání trastuzumabu, kde došlo k výrazným změnám v hodnotách LVEF. Pouze 3 respondentky měly hodnotu LVEF stejnou od zahájení až po ukončení terapie. Pokles LVEF o 5 % je patrný u 6 respondentek, které disponovaly hodnotami LVEF 60 %. Snížení hodnoty LVEF o 10 % proběhlo u jedné respondentky, kdy při zahájení byla hodnota LVEF 65 % a po ukončení byla hodnota LVEF 55 %. Pro tuto výzkumnou otázku byla stanovena hypotéza, která předpokládala, že v hodnotách LVEF před zahájením a po ukončené cílené terapii trastuzumabem, není rozdíl. Lynce et al., (2017) uvádí, že cílená terapie trastuzumabem může být bezpečně podávána u žen s mírně sníženou hodnotou LVEF a výsledný rozdíl mezi hodnotami bude statisticky významný. Na základě výsledků párového t – testu lze poukázat na to, že vyjádření Lynce et al., (2017) se shoduje s výsledkem výzkumného šetření diplomové práce. Výsledná hodnota $p = 0,011877$ je nižší, než stanovená hladina významnosti. Lze tvrdit, že mezi naměřenými hodnotami před zahájením a po ukončené cílené terapii trastuzumabem v paliativním režimu, je statisticky významný rozdíl.

Výzkumná otázka č. 4 – Jak radioterapie ovlivňuje výskyt kardiotoxicity u žen s karcinomem prsu při současném podávání trastuzumabu?

Tato výzkumná otázka se vztahovala k problematice výskytu kardiotoxicity při radioterapii v kombinaci s trastuzumabem. Výzkumné šetření tvořilo 34 respondentek, u kterých probíhala radioterapie na levou hrudní stěnu a axilární uzliny v kombinaci s cílenou terapií trastuzumabem. Výsledky k této výzkumné otázce jsou vyhodnoceny v (Tabulce 22, 23 a 24). Nejprve byla kombinovaná terapie zhodnocena u 6 respondentek v neoadjuvantním režimu, kde před zahájením a po ukončené terapii, nebyl shledán významný rozdíl v hodnotách LVEF. V rámci adjuvantního režimu probíhala radioterapie u 25 respondentek. Pokles hodnoty LVEF o 5 % byl u jedné respondentky, která měla před zahájením terapie hodnotu LVEF 75 % a po ukončení terapie hodnotu LVEF 70 %. U jedné respondentky došlo k poklesu hodnoty LVEF o 10 %, která měla před zahájením terapie hodnotu LVEF 65 % a po ukončení terapie hodnotu LVEF 55 %. V paliativním režimu probíhala radioterapie u 3 respondentek. U jedné respondentky došlo k poklesu LVEF o 10 % z hodnoty před zahájením 65 % na hodnotu LVEF po ukončení na 55 %. U zbylých dvou respondentek došlo k poklesu hodnoty LVEF o 5 % z hodnoty 65 %

na 60 %. Cao et al., (2016) ve své retrospektivní studii uvádí, že radioterapie formou IMRT výrazně omezila dávku záření na oblast srdce a tím došlo k snížení výskytu kardiotoxicity při současném podávání trastuzumabu. Tesařová (2012) uvádí, že podání trastuzumabu v kombinaci s radioterapií je bezpečné a souběžná aplikace nemá zásadní vliv na rozvoj kardiotoxicity. Pro tuto výzkumnou otázku byla stanovena hypotéza, která předpokládala, že hodnoty LVEF při radioterapii a cílené terapii trastuzumabem jsou stejné. Na základě výsledku párového t – testu lze konstatovat, že mezi naměřenými hodnotami před zahájením a po ukončení kombinované terapie, je statisticky významný rozdíl. Výsledná hodnota $p = 0,027566$ je nižší, než stanovena hladina významnosti. Cao et al., (2016) dále uvádí, že kombinace radioterapie a podávání trastuzumabu výrazně neovlivní vznik kardiotoxicity i přes rozdílnost naměřených hodnot.

Výzkumná otázka č. 5 – V jaké míře se vyskytuje snížení LVEF pod 50 % u žen s karcinomem prsu po podání trastuzumabu?

K této výzkumné otázce se vztahují všechny uvedené tabulky četností výzkumného šetření. Z výsledků četností je patrné, že u všech 80 respondentek proběhla cílená terapie trastuzumabem a žádná respondentka po aplikaci trastuzumabu neměla výslednou hodnotu LVEF po 50 %. Na základě výsledků lze tvrdit, že po podání trastuzumabu došlo k poklesu hodnot LVEF o 5–10 %, ale vždy se jednalo o pokles v referenční mezi.

Výzkumná otázka č. 6 – Jaká je četnost výskytu přerušení podávání trastuzumabu u žen s karcinomem prsu?

Všechny respondentky zahrnuté ve výzkumném šetření, prodělaly cílenou terapii trastuzumabem z toho vyplývá, že u žádné respondentky nedošlo k přerušení podávání trastuzumabu.

10.3 Limity výzkumu

Určitým limitem výzkumného šetření je velikost výzkumného vzorku, jelikož studie zabývající se problematikou kardiotoxicity při podávání trastuzumabu, pracují s velkým počtem respondentek. Významným limitem je zvolený typ výzkumného šetření, tzv. retrospektivní studie, který je ovlivněn správností a pečlivostí provedených záznamů v lékařské dokumentaci a chorobopise. Hlavním limitem a vyřazovacím kritériem výzkumného šetření bylo zjištění neúplnosti dat uvedených v lékařské dokumentaci.

11 ZÁVĚR

Diplomová práce se zabývala sledováním účinnosti a tolerance vybraných inovativních přípravků u respondentek s karcinomem prsu. Hlavním cílem diplomové práce bylo zjistit, výskyt kardiální toxicity u žen po podání cílené terapie. Kardiální toxicita patří mezi nejčastější komplikace po podání cílené terapie. Důvodem zkoumání této problematiky bylo, že se cílená terapie podává ženám ve všech stádiích onemocnění. Ve výzkumné části bylo provedeno vyhodnocení sledovaných kritérií, které byly porovnány s jinými výzkumy a odbornou publikací na dané téma. Pro bezpečné podávání cílené terapie, je zapotřebí pravidelně kontrolovat kardiální funkce, zejména hodnotu ejekční frakce levé komory, která rozhoduje o pokračování terapie. Kardiální funkce byly hodnoceny u žen před zahájením a po ukončení cílené terapie.

Oblast kardiální toxicity byla hodnocena u žen před chirurgickou terapií, která proběhla bez výrazného poklesu kardiálních funkcí, a proto je výsledek považován za klinicky významný. Po chirurgické terapii došlo u žen před zahájením a po ukončení cílené terapie k poklesu kardiálních funkcí. V rámci paliativního podání cílené terapie, došlo k rozdílnosti naměřených hodnot před zahájením a po ukončení. Významně hodnoceným výsledkem pro klinickou praxi, byla kombinace cílené terapie s radioterapií na levou hrudní stěnu a axilární uzliny. Zde je patrné, že kombinovaná terapie je spojena s poklesem kardiálních funkcí.

V rámci výzkumného šetření došlo u žen po podání cílené terapie k poklesu kardiálních funkcí, ale u žádné z nich nedošlo k poklesu pod referenční mez. Z výsledků je patrné, že všechny ženy výzkumného šetření podstoupily cílenou terapii bez nutnosti ukončení kvůli kardiální toxicitě. Závěrem lze konstatovat, že pokud jsou kardiální funkce při cílené terapii pravidelně kontrolovány, je riziko vzniku kardiální toxicity minimální.

12 POUŽITÁ LITERATURA

ABRAHÁMOVÁ Jitka. Možnosti překonání endokrinní rezistence u pokročilého karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory a s HER2 negativitou. *Onkologie* [online]. 2017, **11**(4), 167–174 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z:

<https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/04/03.pdf>

ANGENENDT, Gabriele, U. SCHÜTZE-KREILKAMP a V. TSCHUSCHKE.

Psychoonkologie v praxi: psychoedukace, poradenství a terapie. Praha: Portál, 2010. ISBN 978-80-7367-781-7

BRYCHTA, Milan. Karcinom mléčné žlázy. *Onkologie* [online]. 2018, **12**(2), 68–73 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2018/02/04.pdf>

BOUBLÍKOVÁ Ludmila a D. KORDÍKOVÁ. Léčebné postupy u karcinomu prsu s HER2 pozitivitou, možnosti eskalace a deescalace léčby. *Onkologie* [online]. 2017, **11**(4), 186–191 [cit. 2019-03-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/04/06.pdf>

BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2017. ISBN 978-80-7345-539-2.

BÜCHLER Tomáš a J. Čejková. Přehled biologické léčby HER2-positivního metastatického karcinomu prsu. *Klinická farmakologie* [online]. 2015, **29**(1), 8–12 [cit. 2019-05-03]. Dostupné z:

<https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2015/01/03.pdf>

CAO Lu et al. Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of leftsided breast cancer with or without concurrent trastuzumab. *Oncotarget* [online]. 2016, **7**(1), 1042–1054 [cit. 2019-08-03]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808050/pdf/oncotarget-07-1042.pdf>

COUFAL, Oldřich et al. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.

DENDULURI Neelima et al. Select of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal Of Clinical Oncology* [online]. 2018, **36**(23), 2433–2443. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.78.8604>

DOLEŽALOVÁ Lenka. Cílená léčba v onkologii solidních nádorů. *Praktické lékárenství* [online] 2015, **11**(6), 194–196 [cit. 2019-10-03] Dostupné z:

<https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/06/03.pdf>
[https://www.praktickelekarens
tvi.cz/pdfs/lek/2015/06/03.pdf](https://www.praktickelekarens
tvi.cz/pdfs/lek/2015/06/03.pdf)

DOSTÁLEK Lukáš a P. ŠAŠKOVÁ. Možnosti snížení radikality operací v axile a značení axilárních lymfatických uzlin v rámci terapie karcinomu prsu. *Klinická onkologie* [online]. 2017, **30**(6), 420–425 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z:

<http://redakce.ambitmedia.cz/ko/article/view/1124>

DOSTÁLOVÁ, Olga. *Péče o psychiku onkologicky nemocných: dlouhodobé a střednědobé*. Praha: Grada Publishing, 2016. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-5706-

DVOŘÁK, Josef et al. Perspektivní léčebné postupy u triple negativního karcinomu prsu. *Klinická onkologie* [online]. 2017, **11**(4), 192–195 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/04/07.pdf>

FERDA, JIŘÍ. Poznámky k recentním přístupům k předoperačnímu stanovení pagingu a klinického stadia karcinomu prsu. *Česká radiologie* [online]. 2017, **71**(3), 177–182 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1703_177_182.pdf

FRIEDRICH, Kay, H. OELLERICH a M. WESSELS. *Rakovina prsu: poznejte nepřítel a porazte ho*. Praha: Euromedia, 2017. ISBN 978-80-7549-155-8.

FUSEK, Martin et al. *Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3727-0.

GUGLIN M. et al. lisinopril or coreg cr in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: a rationale and design of a randomized clinical trial. *American heart journal* [online]. 2017, 188, 87–92 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5458618/pdf/nihms861961.pdf>

HOCH, Jiří a Jan LEFFLER. *Speciální chirurgie: minimum pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2011. ISBN 978-80-7345-253-7.

HOUSERKOVÁ, Dana a P. VÁŠA. Bioptické metody v současné mamodiagnostice. *Česká radiologie* [online]. 2014, **68**(3), 183–190 [cit. 2019-15-03]. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1403_183_190.pdf

CHARVÁT, Jiří et al. *Žilní vstupy: dlouhodobé a střednědobé*. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5621-9.

KIRSCHBROWN Whitney P. et al. Development of Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2019, **59**(5), 702–716 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z:

https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcph.1362?purchase_referrer=accp1.onlinelibrary.wiley.com&tracking_action=preview_click&r3_referer=wol&show_checkout=1

KOLÁŘOVÁ, Iveta et al. Mají subtypy HER pozitivního karcinomu prsu význam pro klinickou praxi?. *Klinická onkologie* [online]. 2019, **32**(1), 25–30 [cit. 2019-08-04]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/449/5460.pdf>

KOLÁŘOVÁ Iveta a J. Vaňásek. Sporné otázky v radioterapii karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. 2016, **10**(4), 175–180 [cit. 2019-12-03]. Dostupné z:

https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon2016040005_Sporne_otazky_v_radioterapii_karcinomu_prsu.php

KLENER, Pavel a P. KLENER. *Principy systémové protinádorové léčby*. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4171-0.

KÜBLER-ROSS, Elisabeth. *O smrti a umírání: co by se lidé měli naučit od umírajících*. Praha: Portál, 2015. ISBN 978-80-262-0911-9.

LI Tao Li et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. *Molecular medicine reports* [online]. 2015, **11**(3), 1566–1572 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/11/3/1566>

LUKEŠOVÁ Šárka a O. Kopecký. Praktické aspekty hormonální léčby karcinomu prsu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2014, **28**(3), 120–123 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2014/03/09.pdf>

LYNCE Filipa et al. SAFE-HEaRt: Rationale and Design of a Pilot Study Investigating Cardiac Safety of HER2 Targeted Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function. *The Oncologist* [online]. 2017, **22**(5), 518–525 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423511/pdf/onco12094.pdf>

MAŇÁSEK Viktor et al. Žilní vstupy v onkologii. *Klinická onkologie* [online]. 2012, 25(1), 9 – 16. [cit. 2019-02-04]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/168/3916.pdf>

MARKOVÁ, Alžběta. *Hospic do kapsy: příručka pro domácí paliativní týmy*. Praha: Cesta domů, 2015. Sestra (Grada). ISBN 978-80-905809-4-7.

MATOS Erika et al. A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. *Sociedade Brasileira de Cardiologia* [online]. 2016, 107(1), 40–47 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976955/pdf/abc-107-01-0040.pdf>

MLADOSIEVIČOVÁ, Beata et al. *Kardioonkologie*. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4838-2.

NAVRÁTIL, Jiří et al. Triple negativní karcinom prsu. *Klinická onkologie* [online]. 2015, 28(6), 405–415 [cit. 2019-20-03]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/201/4895.pdf>

NOVOTNÝ Jan. Novinky v hormonální léčbě karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. 2017, 11(5), 257–262. [cit. 2019-08-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/05/09.pdf>

PAULÍK Adam. Současná indikace systémové neoadjuvatní terapie u pacientek s karcinodem prsu. *Onkologie* [online]. 2015, 9(1), 22–26 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/01/07.pdf>

PIZZUTI Laura et al. Neoadjuvant Sequential Docetaxel Followed by High-Dose Epirubicin in Combination With Cyclophosphamide Administered Concurrently With Trastuzumab. The DECT Trial. *Journal of Cellular Physiology* [online]. 2016, 231(11), 251-2547 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089631/pdf/JCP-231-2541.pdf>

PECHA Václav et al. Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinodem prsu. *Onkologie* [online]. 2011, 5(1), 16–22 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/01/04.pdf>

PUCHMAJEROVÁ, Alena et al. Hereditární formy karcinomu prsu: gentická etiologie a současné možnosti prevence a chirurgické léčby. *Časopis lékařů českých* [online]. 2018,

157, 90–95 [cit. 2019-04-04]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/archiv-cisel/2018-2>

PRAUSOVÁ, Jana. Karcinom prsu – problém i v 21. století. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, **12**(1), 26–32 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: https://www.internimedica.cz/artkey/int-201001-0005_Karcinom_prsu-problem_i_v_21_stoleti.php

SOBANDE Folakemi et al. EGFR in triple negative breast carcinoma: significance of protein expression and high gene copy number. *Česko-Slovenská patologie* [online]. 2015, **51**(2), 80–86 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <http://www.cspatologie.cz/docs/711-fulltext.pdf>

SOBIN, L. H. a Christian WITTEKIND. *TNM-klasifikace zhoubných novotvarů*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. ISBN 978-80-904259-6-5.

SKÁLOVÁ Alena a J. FÍNEK. Kontroverze v onkologické diagnostice: limity a výhody core cut biopsie v diagnostice lézí prsu. *Klinická onkologie* [online]. 2015, **9**(2) 64–66 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/02/04.pdf>

SKOVAJSOVÁ, Miroslava. *Screening nádorů prsu v České republice*. Praha: Maxdorf, 2012. ISBN 978-80-7345-310-7.

SMITH, Shanna et al. A peptide mimicking a region in proliferating cell nuclear antigen specific to key protein interactions is cytotoxic to breast cancer. *Molecular Pharmacology* [online]. 2015, **87**(2), 263–276 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/edboard>

STANĚK, Libor et al. *Molekulární onkologie*. Praha: Current Media, 2017. ISBN 978-80-881-2927-1.

TESAŘOVÁ Petra. Cílená léčba karcinomu prsu. *Remedia* [online]. 2016, **26**(2), 171–179. [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: <https://www.remédia.cilenalelecbakarcinomuprsu.php>

TESAŘOVÁ Petra. Novinky v anti-HER2 cílené léčbě u karcinomu prsu. *Farmakoterapia* [online]. 2013 **3**(1), 26–30 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: https://www.farm-servis.cz/ext/files/article/3678/1_ntf_01.pdf

TESAŘOVÁ Petra. Trastuzumab a poškození srdce. *Farmakoterapia* [online]. 2012, **2**(1), 39–43 [cit. 2019-04-03].

Dostupné z: https://www.farmservis.cz/ext/files/article/3050/1_ftp_05.pdf

TOMÁŠEK, Jiří et al. *Onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015. ISBN 978-80-88046-01-1.

VITÁSKOVÁ Denisa a B. MELICHAR. Subkutánní trastuzumab. *Remedia* [online]. 2012, **22**(6), 438–441 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z:

<https://www.remmedia.subkutánnítrastuzumab.php>

VORLÍČEK, Jiří et al. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3742-3.

VYZULA Rostislav et al. *Modrá kniha české onkologické společnosti*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018. ISBN 978-80-86793-44-3.

ZAPLETAL Radek a J. KUBEŠ. Nejnovější názory na adjuvantní radiační léčbu nepokročilého karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. 2017, **11**(4), 179–184 [cit. 2019-02-03]. Dostupné z: [https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-](https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-2017040005Nejnovejsi_nazory_na_adjuvantni_radiacni_lecibu_nepokrocileho_karcinomu_prsu.php)

[2017040005Nejnovejsi_nazory_na_adjuvantni_radiacni_lecibu_nepokrocileho_karcinomu_prsu.php](https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-2017040005Nejnovejsi_nazory_na_adjuvantni_radiacni_lecibu_nepokrocileho_karcinomu_prsu.php)