

GYNEKOLOGIE

Záchyt a léčba časného karcinomu prsu

Zhoubné novotvary (ZN) prsu jsou nejčastějším onkologickým onemocněním žen u nás. I když došlo ke stabilizaci incidence v nejméně četné věkové skupině 45 – 69 let, a dále k poklesu úmrtnosti na toto onemocnění, tak vlivem časnější diagnózy a účinnější léčby dochází ke zvyšující se prevalenci. Karcinom prsu tak představuje značnou zdravotní zátěž českého obyvatelstva i zátěž pro celé zdravotnictví. Databáze Národního onkologického registru (NOR) zaznamenává celoplošně veškeré novotvary v české populaci od roku 1977. Registrace novotvarů do NOR je legislativně zakotvená a je povinná.

V roce 2017 představoval karcinom prsu více než čtvrtinu (26,6 %) všech nově diagnostikovaných nádorových onemocnění u žen (kromě nemelanomových kožních novotvarů C44), nově bylo diagnostikováno 7 209 zhoubných novotvarů (ZN) prsu, což odpovídá 133,9 případům na 100 000 žen. Při mezinárodním porovnání výskytu této choroby je ČR na 21. – 22. místě v Evropě a na 34. – 35. místě na světě. Preinvazivních nádorů bylo v roce 2017 nově diagnostikováno 668, tj. 12,4 případů na 100 000 žen. Ve stejném roce zemřelo na karcinom prsu 1 620 žen, což představuje 30 úmrtí na 100 000 osob.

Karcinom prsu je 2. nejčastější příčinou úmrtí mezi onkologickými onemocněními u žen. Při mezinárodním porovnání úmrtnosti na toto onemocnění je ČR na 33. – 34. místě v Evropě a na 133. – 135. místě na světě.

Screening

U karcinomu prsu, u něhož není možná primární prevence, má význam jeho časná detekce, a to pomocí mamografického vyšetření – screeningu. Státem garantovaný celoplošný screening probíhá u nás od roku 2002 a je jedním z úspěchů české onkologie. Po zavedení screeningu došlo k vyššímu zastoupení časnějších klinických stadií a vzestupu incidence nádorů in situ. Od počátku screeningu pokrytí jeho cílové populace stoupl a v roce 2018 dosáhlo hodnoty 61,8 %.

Účelem screeningového programu je odhalení časných dobře léčitelných stadií onemocnění karcinomu prsu u žen, které nemají dosud příznaky daného onemocnění. Organizovaný mamární screeningový program byl v České republice zaveden původně pro ženy ve věku 45 – 69 let. V souladu s evropskými doporučeními je ženám nabízeno mamografické vyšetření každé 2 roky. V roce 2010 došlo na základě nové vyhlášky ke zrušení horní věkové hranice a preventivní mamografie je nyní bezplatně poskytována všem ženám starším 45 let.

Vývoj záchytu ZN prsu v dlouhodobém časovém horizontu ukazuje, že s postupem času dochází k nárůstu časných klinických stadií (stadium I a II), která jsou obecně spojována s vysokou úspěšností léčby a dobrou prognózou, a naopak k poklesu stadií pokročilých (stadium III a IV), pro něž je prognóza výrazně horší. V období 2013 – 2017 byly více než tři čtvrtiny (78,2 %) ZN prsu u žen diagnostikovány v časných klinických stadiích.

S postupně zkvalitňující se onkologickou péčí dochází také k výraznému zlepšení přežití pacientek s novotvary prsu. V období 2013 – 2017 dosahuje relativní 5leté přežití pacientek se ZN prsu celkové hodnoty 88,6 %. Při rozlišení klinického stadia při diagnóze se pak hodnoty přežití výrazně liší: stadium I dosahuje 100 %, stadium II 91,1 %, stadium III 67,4 % a stadium IV pouze 25,2 %. Pro porovnání – v období před zavedením organizovaného screeningu (1998 – 2002) byla hodnota relativního 5letého přežití léčených pacientek celkově pouze 78,8 % (97,6 % pro stadium I, 84,5 % pro stadium II, 59,7 % pro stadium III a 24,8 % pro stadium IV).

Vyšetření, staging

Příznivým trendem, jak už řečeno, je zvyšování podílu iniciálních stadií a snížení mortality. Kromě nepochybného vlivu screeningo-

vého programu ovlivňují tento trend kvalitní diagnostické metody a v neposlední řadě pokrok v léčebných možnostech v rámci jednotlivých léčebných linií. V rámci diagnosticko-léčebného programu karcinomu prsu se využívají všechny dostupné léčebné postupy používané v onkologii – chirurgická léčba, radioterapie a léčba systémová (chemoterapie, cílená léčba, hormonální léčba). Každá pacientka s nově diagnostikovaným onemocněním by měla projít multidisciplinárním týmem (klinický onkolog, chirurg, radiodiagnostik, patolog), v jehož rámci je stanoven další optimální postup. Multidisciplinární přístup je zcela zásadní, a pouze tímto způsobem je možno dosahovat nejlepších léčebných výsledků. Před zahájením léčby je nutno zjistit rozsah onemocnění. Výrazem tohoto rozsahu je tzv. staging, tj. rozdělení do klinických stadií (viz *tabulka 1*) se zjištěním všech prognostických a prediktivních faktorů (viz *tabulka 2*).

Tabulka 1 Rozdělení Ca prsu do stadií

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Poznámka: *T1 včetně T1mi.

Před zahájením léčby se provádí histologická verifikace nádoru a určuje se histologický typ karcinomu včetně základních prediktivních a prognostických faktorů.

Nejčastějším typem ZN prsu u žen je duktální karcinom, jenž v období 2013 – 2017 tvořil 83,3 % všech nově diagnostikovaných ZN prsu. Druhým nejčastějším typem je karcinom lobulární, jehož podíl ze všech nově diagnostikovaných ZN prsu u žen v období 2013 – 2017 dosáhl hodnoty 11,7 %. U prsu rovněž dominuje duktální typ (91,9 % všech NIS prsu u žen v období 2013 – 2017), druhým nejčastějším je také typ lobulární (7,0 % všech NIS prsu u žen v období 2013 – 2017).

Bioptickým vyšetřením nádoru se zjišťuje kromě typu karcinomu též jaderný grade, proliferativní index Ki-67 (MIB1), úroveň exprese hormonálních receptorů (estrogenní receptor – ER, progesterono-

Tabulka 2 Prognostické faktory pro karcinomy prsu

Prognostické faktory	Související s nádorem	Související s hostitelem	Související s prostředím
Základní	<ul style="list-style-type: none"> • ER • Receptor HER2 • Histologický grading • Počet a procento zasažených uzlin • Velikost nádoru • Přítomnost mizní nebo vaskulární invaze (LVI+) • Stav resekcčního okraje 	<ul style="list-style-type: none"> • Věk • Menopauzální stav 	<ul style="list-style-type: none"> • Předchozí ozáření zasahující hrudník nebo mediastinum (např. pro Hodgkinovu chorobu)
Doplňkové	<ul style="list-style-type: none"> • Progesteronové receptory 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutace <i>BRCA1</i> nebo <i>BRCA2</i> • Obezita 	<ul style="list-style-type: none"> • Použití postmenopauzální hormonální substituční terapie
Nové a perspektivní	<ul style="list-style-type: none"> • Ki-67 	<ul style="list-style-type: none"> • Úroveň aktivity nebo cvičení • Polymorfismus na úrovni nukleotidů (SNP) asociovaný s metabolismem léků nebo farmakodynamikou 	

Zdroj: archiv autora

vý receptor – PR) a vyšetření overexpresie HER2 (IHC – imunohistochemicky) a/nebo amplifikaci HER2 (vyšetření pomocí in situ hybridizace – ISH). Zobrazovacími metodami (mammografie, ultrazvuk, scintigrafie skeletu, popřípadě magnetická resonance či PET/CT) stanovíme velikost nádoru a stav regionálních lymfatických uzlin. Vyšetření prsů magnetickou resonancí není standardním vyšetřením v rámci stagingu onemocnění. Indikuje se v případě nejednoznačného rozsahu postižení, při podezření na multicentrické nebo multifokální postižení, při možném bilaterálním nádorovém postižení, při diskrepanci klinického nálezu s výsledkem zobrazovacích metod, a u některých histologických podtypů karcinomu prsu, jako je lobulární karcinom. Kromě biopsie vlastního nádoru se biopticky prověřuje podezřelé postižení regionálních lymfatických uzlin. Nezbytnou součástí vstupního stagingu je vyloučení vzdálené diseminace onemocnění pomocí RTG hrudníku, ultrazvuku břicha a scintigrafického vyšetření skeletu. Provádí se echokardiografické vyšetření srdce vzhledem k plánovanému použití kardiotoxické léčby (chemické, biologické, radiační). V případě lokálně pokročilého onemocnění (klinické stadium III) je vhodné provedení celotělové CT nebo PET/CT trupu. PET/CT je stále dostupnější a začíná nabývat na významu jak ve stagingu, tak v restagingu. Stanovení rozsahu onemocnění je zásadní pro určení dalšího postupu, a to rozsahu operačního výkonu, typu systémové léčby a indikace adjuvantní radioterapie. Pro vyjádření definitivního rozsahu onemocnění se používá povinně mezinárodní systém TNM – viz tabulka 1 (nyní od 1. 1. 2019 platí verze 8). Časným karcinomem prsu rozumíme nádory ve stadiu I a II, stadia III a IV hodnotíme již jako pokročilé onemocnění.

Na základě molekulárně genetických analýz se invazivní karcinom prsu dělí na několik podtypů (viz tabulka 3), a to na luminal A (hormonálně dependentní, s expresí steroidních receptorů, HER2-negativní, s nízkým proliferačním indexem Ki-67 do 15 %), luminal B (hormonálně dependentní, s různým stupněm exprese steroidních receptorů, s proliferačním indexem nad 15 %, HER2-negativní nebo HER2-positivní s nízkým proliferačním indexem), HER2-positivní neluminální (hormonálně independentní, s overexpresí receptoru HER2) a triple negativní (bez exprese ER a PR a bez overexpresie receptoru HER2). Jednotlivé imunofenotypy se liší svou prognózou a odpovědí na systémovou léčbu. Nejhorší prognózu mají pacientky s triple negativním karcinomem. Další postup se stanovuje individuálně na základě rozsahu a imunofenotypu onemocnění, po posouzení multidisciplinárním týmem (klinický onkolog, radiodiagnostik, chirurg, radiační onkolog, popř. další odbornost).

Karcinom prsu se nevyskytuje jen u žen, ale i u mužů. Karcinom prsu u mužů je velmi neobvyklá diagnóza, u nás incidence činí 1,18/100 000 mužů ročně. V mnohém se podobá karcinomu prsu

žen a v mnohém se odlišuje. Veškeré diagnostické i léčebné postupy jsou analogické jako u karcinomu prsu u žen.

Vzhledem k možnosti dlouhodobého přežití řady nemocných s karcinomem prsu se hledají takové léčebné způsoby a léčebné techniky, které by minimalizovaly pozdní poléčebné nežádoucí účinky, a tak udržovaly co nejlepší kvalitu života.

Podle všech diagnostických metod je možno nemocné zařadit do různých rizikových skupin (viz tabulka 4). Každé skupině je možno přiřadit určitou prognózu a určitou adjuvantní léčbu.

Veškerá léčebná doporučení jsou obsažena v Modré knize České onkologické společnosti. Naše doporučení vycházejí z doporučení evropských (ESMO) a amerických (NCCN), a aktualizují se 2x ročně. Veškerá doporučení vznikla na základě multicentrických mezinárodních randomizovaných studií a jsou založena na medicíně založené na vědeckých poznatcích (EBM – evidence-based medicine).

Vzhledem k vzestupu četnosti časnějších stadií nabývá na významu adjuvantní a neadjuvantní léčba, která směřuje k možnosti úspěšné terapie a dlouhodobému přežití.

Tabulka 3 Subtypy Ca prsu

• Luminal A	ER+ a/nebo PR+ HER2- Ki-67 nízké (<14 %) G 1, 2
• Luminal B	<p>(Luminal B HER2-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ER+ a/nebo PR+ - HER2- - Ki-67 - vysoké <p>G 3</p> <p>(Luminal B HER2+)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ER+ a/nebo PR+ - Jakékoliv Ki-67
• Overexpresie Erb-B2	(HER2+, non luminal) overexpresie nebo amplifikace HER2 ER- a PR-
• Bazální karcinom • („basal-like“)	Triple negativní ER- a PR- HER2-

Zdroj: archiv autora

Tabulka 4 **Kritéria rizikivosti**

Ukazatel	Riziko		
	Minimální	Střední	Vysoké
Velikost tumoru pT	Tu do 1 cm pT1a, b	Tu do 2 cm pT1c	Tu větší než 2 cm, pT2 a více
Uzliny pN	pN0	pN1 (do 3+)	pN1 (nad 3+) pN2
Grade G	G1	G2, 3	G3
Proliferační index Ki-67	Nízké <20 %	Střední	Vysoké
Hormonální receptory	Pozitivní	Pozitivní	Negativní
Subtyp	Luminal A		Triple negativní a HER2+
Věk pacientky		<35 let	

Zdroj: archiv autora

Při péči o nemocné s karcinomem prsu není možno zapomínat na možnost heredity. Na základě dědičné predispozice vzniká 5 – 10 % karcinomů prsu. Příčinou je zárodečná mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Molekulárně genetické vyšetření uvedených genů se doporučuje po předchozím podrobném zhodnocení rodinné a osobní anamnézy. Pacienti – nositelé mutací genu *BRCA1* a *BRCA2* mají značně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu a karcinomu ovarií. Častější jsou u nich karcinomy pankreatu, maligní melanom, karcinom prostaty... Uvedená mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* je velmi častá u nemocných s ovariálním karcinomem (až 25 %), proto u těchto pacientek ordinujeme genetické vyšetření vždy. U mužů trpících karcinomem prsu je velmi častý výskyt mutace genu *BRCA2*, méně *BRCA1*. Genetické vyšetření u těchto pacientů indikujeme rovněž vždy. Pacientky s karcinomem prsu – nositelky mutace genu *BRCA1* či *BRCA2* jsou ohroženy zvýšeným rizikem kontralaterálního karcinomu (až 65 %) a vysokým rizikem karcinomu ovaria. Asi 68 % karcinomů prsu asociovaných s mutací *BRCA1* je triple negativních, karcinomy sdružené s mutací *BRCA2* jsou spíše HR-pozitivní.

S vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu jsou sdruženy další genetické syndromy jako: syndrom Li-Fraumeni, syndrom Cowdenův, neurofibromatóza I. typu, Peutzův-Jeghersův syndrom, hereditární difuzní karcinom žaludku. Karcinom prsu může být spojen i s jinými geny, jako jsou geny *CHEK2*, *ATM*, *PALB2* aj.

U žen s karcinomem prsu spojených s genetickou predispozicí genetik rozhodne o možném vyšetření rodinných příslušníků.

Léčebné možnosti

Možnosti úspěšného odléčení a případného vyléčení a dlouhodobého přežití s sebou nesou mnohá úskalí. Dochází ke zvýšení prevalence, nebezpečí vzniku druhých primárních nádorů a ke vzniku pozdních poléčebných změn. Na všechny tyto nutné doprovodné jevy musí být připraveni všichni klinici pečující o úspěšně léčené nemocné, ale musí být připraven i celý zdravotnický systém. Systém musí totiž počítat se zvyšováním personálních, prostorových, přístrojových, a samozřejmě z toho vyplývajících finančních zdrojů.

* *Karcinomy s pozitivními hormonálními receptory (HR)* tvoří asi 75 % všech ženských karcinomů prsu. Pozitivita HR je definována hodnotou ER a/nebo PR ≥ 1 %. Pozitivita ER (estrogenní receptor) či PR (progesteronový receptor) predikuje sensitivitu k hormonální léčbě, a takovéto nemocné jsou rozhodně indikovány k hormonální léčbě. Obecně je možno říci, že starší nemocní ma-

jí spíše nádory HR-pozitivní, mladší nemocné trpí spíše nádory HR-negativními s vyšší proliferativní aktivitou a HER2-pozitivitou. Část z nich je triple negativní.

**HER2-pozitivní karcinom* patří mezi prognosticky nepříznivé karcinomy, tvoří v naší populaci asi 20 % všech karcinomů prsu. HER2-pozitivita je jednoznačným prediktorem použití léčby zaměřené proti HER2. Vyskytuje se spíše u mladších žen. HER2 v kombinaci s HR tvoří 2 skupiny. Skupina žen HER2-pozitivních a HR-pozitivních („triple pozitivní“) je méně citlivá na chemoterapii a cílenou léčbu, a dosahuje v neoadjuvanci menšího procenta patologických kompletních remisí, a k relapsům dochází spíše pozdě. Nemocné, jejichž karcinom je HER2-pozitivní a HR-negativní, odpovídají lépe na medikamentózní neoadjuvantní léčbu a recidivy se vyskytují většinou v prvních 3 letech po operaci.

**Triple negativní karcinomy (TNBC – triple negative breast cancer)* tvoří přibližně 15 % všech karcinomů prsu. Častější jsou u mladších žen, bývají často sdruženy s mutací genu *BRCA1*, vzácněji *BRCA2*, vyznačují se vysokou agresivitou, časným vznikem recidiv a vzdálených metastáz. Pětileté přežití dosahuje pouze v 77 %. Oblast TNBC je oblastí stálého hledání optimálních léčebných modalit.

Chirurgické výkony

Primární chirurgický výkon se indikuje u operabilního karcinomu prsu stadia IA a B, příp. IIA.

Veškeré chirurgické výkony musejí splňovat požadavky na onkologickou bezpečnost. Cílem výkonu na prsu je odstranění nádoru a maximální snížení rizika lokální recidivy. Cílem operačního zákroku v axile je na základě morfologického vyšetření identifikace stagingu a prognózy.

Trendem posledních 10 – 20 let je snížení radikality chirurgických výkonů, a tím snížení časných i pozdních pooperačních komplikací. Toto šetrnější operování však na druhé straně klade větší nároky na adjuvantní či neadjuvantní systémovou léčbu. Nyní se dává přednost zachovným operacím na prsu (parciální resekce), a vyšetření sentinelové (strážní uzliny) v axile (SLN – sentinel node biopsy). Uvedenou deeskalaci chirurgické radikality se (dříve relativně častý) postmastektomický bolestivý syndrom stal poměrně vzácným jevem.

Totální mastektomie se provádí v případě multifokálního postižení, v případě inflamatorního karcinomu, či při přítomnosti rozsáhlých mikrokalcifikací, nebo na přání pacientky. V případě předoperační nepřítomnosti klinicky postižených uzlin je vždy prováděno odstranění či biopsie sentinelové uzliny, místo dříve standardně prováděné axilární disekce.

Podrobné popisy chirurgických postupů a nových onkoplastických technik, které dosud nebyly standardizovány, nejsou předmětem tohoto sdělení.

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba následuje po operačním výkonu a klade si za cíl zničení možné předpokládané kryptogenní nádorové populace, která může v organismu persistovat a která není objektivními diagnostickými metodami prokazatelná. Adjuvantní léčba a její typ se volí podle typu a rozsahu nádoru, podle radikality operačního výkonu, podle definitivního morfologického nálezu a podle rizikových skupin.

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie se volí podle iniciálního rozsahu a podle imunofenotypu.

Před zahájením chemoterapie se vždy zvažuje poměr jejího přínosu vůči rizikům vyplývajícím z jejich nežádoucích účinků a toxicity. Kromě charakteristik nádoru je nutno vzít v úvahu i charakteristiky pacientky (její věk, přítomnost přidružených chorob, celkový biologický stav), a konečně i její přání.

Nutno podotknout, že adjuvantní chemoterapie riziko relapsů nepochybně snižuje, ale zcela je nevylučuje.

Základem adjuvantní (i neadjuvantní) chemoterapie je kombinace antracyklinů s cyclophosphamidem a taxany. U triple negativních karcinomů se podává vždy stejně jako u nemocných vysokého rizika. Někdy mohou nastat situace, kdy je obtížné stanovit poměr rizik a rozhodnout o podání či nepodání chemické léčby. K rozhodnutí může přispět provedení speciálních multigenových vyšetření (Oncotype Dx, Mamma Print a další).

Stanovení typu chemoterapie, její načasování, stanovení počtu cyklů se řídí prognostickými a prediktivními faktory, a patří do rukou kvalifikovaného klinického onkologa po týmovém zhodnocení konkrétní situace.

Adjuvantní cílená léčba

U pacientek s prokázanou pozitivitou HER2 (lidský epidermální růstový faktor) je indikována léčba zaměřená proti tomuto faktoru. Od r. 2006 se používá v léčbě časného karcinomu prsu protilátka trastuzumab (Herceptin), která se váže právě na lidský epidermální růstový faktor.

Po dokončení adjuvantního chemického režimu se pokračuje v aplikaci trastuzumabu, a to po dobu jednoho roku. V případě hormonální dependence se trastuzumab kombinuje s hormonální léčbou. Od r. 2018 je schválena adjuvantní duální anti-HER2 léčba (trastuzumab + pertuzumab), a to zejména u pacientek s HR-negativním nádorem a/nebo s pozitivními lymfatickými uzlinami. U nás má úhradu od ledna 2020. Léčba zaměřená proti HER2 vede ke snížení četnosti relapsů a k prodloužení celkové doby přežití.

Adjuvantní hormonální léčba

Adjuvantní hormonální léčbu by měly dostat všechny nemocné s pozitivními hormonálními receptory (ER+ a/nebo PR+) a to bez ohledu na věk, původní rozsah onemocnění a bez ohledu na indikaci či neindikaci k adjuvantní chemoterapii. Podání adjuvantní chemoterapie a hormonoterapie je vždy sekvenční. Po ukončení chemoterapie se zahajuje dlouhodobá hormonální léčba. Při volbě hormonální léčby je důležitý vztah nemocné k menopauze.

U pacientek postmenopauzálních se používá léčba tamoxifenem nebo inhibitory aromatáz (IA), které jsou buď nesteroidní (letrozol, anastrozol), nebo steroidní (exemestan). Optimální léčebné schéma, délka podávání hormonoterapie, podání tamoxifenu a přechod na IA je stále předmětem diskusí a předmětem klinických studií.

U pacientek premenopauzálních se kombinuje ovariální suprese (OS) s tamoxifenem či inhibitory aromatáz. Použití IA je možno jen v kombinaci s analogy LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) (goserelin) nebo s chirurgickou kastrací.

U skupiny pacientek s nízkým rizikem je možné podat pouze tamoxifen po dobu 5 let. U nemocných vysokého rizika se doporučuje ovariální suprese s IA, a případně prodloužená léčba tamoxifenem.

Optimální délka podání hormonální adjuvance u premenopauzálních pacientek je neustále předmětem diskusí. Nyní se má za to, že optimální délka podání goserelinu je 5 let.

Adjuvantní radioterapie

Adjuvantní radioterapie značně snižuje nejen riziko lokoregionální recidivy, ale prodlužuje i celkovou dobu přežití. Kombinace radioterapie a chemoterapie je vždy sekvenční. Kombinace radioterapie a hormonální léčby může být konkomitantní.

Standardní radioterapeutickou metodou je fotonové ozařování vycházející z lineárních akceleratorů nebo z přístrojů pro tomoterapii, či vzácněji z přístroje zvaného CyberKnife.

Fotonové záření předává energii ve tkáni těsně pod povrchem („šetří kůži“), přičemž s rostoucí hloubkou tkáně dávka klesá (energie ubývá se čtvercem vzdálenosti). Prozáří celý sloupec tkáně a vychází z těla, kde je tzv. výstupní dávka.

Naproti tomu protony (kladně nabitě částice) urychlované v cyklotronech či synchrotronech mají vyšší biologickou účinnost než

fotonové záření. Hloubka dosahu protonů je určena jejich vstupní energií, maximální energii předávají na konci jejich doletu (tzv. Braggův peak), chybí u nich výstupní dávka. Před oblastí Braggova peaku se předává relativně málo energie (cca 30 %), za touto oblastí není předávána již žádná energie.

Adjuvantní radioterapie se indikuje (až na výjimky) u všech žen po záchovné operaci prsou, a to v případě nepřítomnosti nádoru v regionálních uzlinách, jen na oblast prsu. V případě postižení uzlin je ozařovaný objem přiměřeně rozšířen.

Po provedené mastektomii se adjuvantní radiace provádí u původně lokálně pokročilejšího onemocnění (T3, T4), při pozitivních okrajích a při pozitivním uzlinovém postižení.

Cílovým objemem radioterapie je tedy prs/hrudní stěna s ozářením lymfatických oblastí v různém rozsahu (axila, nadklíček, vnitřní mamární uzliny), nebo bez ozáření uzlin (v případě jejich negativity).

Z uvedeného vyplývá, že rizikovými orgány jsou především srdce a jeho podstruktury a dále plíce, jícen, mícha, štítná žláza, druhostranný prs. Radioterapie v oblasti hrudníku (nejen u karcinomu prsu) je nebezpečná pro rozvoj kardiální toxicity (RIHD – radiot-ion-induced heart disease). Tento syndrom zahrnuje kardiomyopa-



Ilustrační foto: shutterstock.com

ti, perikarditis, postižení koronárních arterií, chlopenního aparátu a převodního systému srdečního. Incidence ischemické choroby srdeční se zvyšuje se zvyšující se dávkou na srdce. Toto pozdní poradiční postižení se objevuje po značné době latence (tj. i po desítkách let – 10 až 20). Je tedy třeba již dopředu pacientky s nepokročilým karcinomem prsu (vyžadujícím adjuvantní radioterapii) s předpokládaným vyléčením a dlouholetou dobou přežívání vystavovat co nejmenšímu riziku.

Nebezpečí radiační kardiální toxicity je vyšší u pacientek, které musí podstoupit kardiotoxickou medikamentózní léčbu (antracykliny, trastuzumab, aj.)

Protonová radioterapie díky své fyzikální, biologické a dozimetrické výhodě snižuje oproti fotonové léčbě poradiční toxicitu na kritické orgány. Je třeba ji indikovat zejména u mladých pacientek a všude tam, kde je předpoklad dlouhodobého přežití. V úvahu přichází zejména levostranný karcinom prsu. Roli hraje nepochybně i tvar hrudníku, blízkost srdce k hrudní stěně, bilaterální postižení, preexistující srdeční onemocnění, kardiotoxická léčba, předchozí radioterapie v oblasti hrudníku. Roli hraje i zjištěný genetický syndrom predisponující k vyššímu riziku sekundárního tumoru nebo ke zvýšené toxicitě (např. mutace *BRCA1*).

Podrobný výklad o radioterapii, vypracování radiačního plánu a jejich modalitách a dávkovacích schématech není předmětem tohoto sdělení. Protonová léčba je léčebnou metodou pro relativně velkou skupinu nemocných s nepokročilým karcinomem prsu. Návrh k indikaci radioterapie a její provedení náleží do rukou kvalifikovaného radiačního onkologa. Indikace musí být týmově diskutována u každé jednotlivé pacientky a úhrada je vázána na doporučení Komplexního onkologického centra (KOC) a schválení revizního lékaře příslušné pojišťovny.

Neoadjuvantní terapie

Neoadjuvantní medikamentózní systémová léčba se provádí u časného a lokálně pokročilého karcinomu prsu, tedy tam, kde je postižení nejvýše lokoregionální a kde nejsou objektivní známky generalizace. Uvedená léčba směřuje (kromě působení na primární nádor) k eliminaci možného kryptogenního mikro-metastatického postižení objektivně neprokazatelného. Primární medikamentózní léčba sleduje dosažení „downstagingu“.

Neoadjuvantní léčba se zahajuje co nejdříve po dokončení stagingu. V chemoterapii se uplatňují režimy s antracykliny a taxany, u HER2-pozitivních nádorů se chemická léčba kombinuje s léčbou cílenou (trastuzumab). Léčba trastuzumabem pokračuje po neoadjuvanci a operaci po celkovou dobu jednoho roku.

Neoadjuvantní léčba se indikuje u pacientek s lokálně neoperabilním karcinomem (st. IIIA – IIIC), nebo tam, kde je naděje na partiální chirurgický výkon (st. IIA, IIB) a to vše po předchozí morfologické verifikaci. Cílem neoadjuvantní léčby je:

1. zajištění operability lokálně pokročilé choroby;
2. snížení počtu radikálních operačních výkonů na prsu a nahrazení jich výkony zachovnými;
3. ověření účinnosti podávané systémové léčby;
4. omezení radikality výkonu v axile dosažením regrese případného nálezu a nahrazení disekce axily vyšetřením sentinelové uzliny.

Optimálním výsledkem neoadjuvance je kompletní patologická remise, tzn. nepřítomnost původního nádoru jak v prsu, tak v uzlinách. Míra regrese nádoru je mírou účinnosti zvolené medikamentózní léčby. Reziduální nádor po ukončené neoadjuvanci a jeho parametry je významným prognostickým faktorem možné recidivy choroby.

Nemocná je během neoadjuvance a po ní pečlivě sledována a objektivně vyšetřena – je proveden restaging. Následuje operační výkon, ozáření a adjuvantní hormonální či biologická cílená léčba v souladu s rozsahem choroby a biologickým profilem nádoru. O radiaci a hormonální a cílené léčbě v adjuvantní terapii po předchozí neoadjuvanci platí též pravidla, jež byla zmíněna v podkapitole o adjuvantní léčbě.

Závěr

Přežití nepokročilého karcinomu prsu se zlepšuje. Celý diagnosticko-léčebný program tohoto onemocnění u každé jednotlivé pacientky je stanoven na základě rozhodnutí komplexního multidisciplinárního týmu a konkrétní péče o nemocnou, a aplikace veškeré léčby náleží zásadně do rukou kvalifikovaného klinického a radiačního onkologa. Znovu zdůrazňuji, že jednotlivá léčebná schémata vycházejí z řady mezinárodních multicentrických randomizovaných kontrolovaných klinických studií, které jsou podkladem pro mezinárodní doporučení (ESMO, NCCN). Z těchto mezinárodních doporučení vycházejí doporučení České onkologické společnosti JEP. Tato jsou aktualizována 2x ročně a jsou zveřejňována v tzv. „Modré knize“. Medicína založená na důkazech je samozřejmostí.

Děkuji za spolupráci ÚZIS. Informace obsažené v podkapitolách epidemiologie a screening byly použity s laskavým svolením z práce RNDr. Jana Mužíka a jeho spolupracovníků.

Prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

*Proton Therapy Center Czech,
Komplexní onkologické centrum FN na Bulovce*

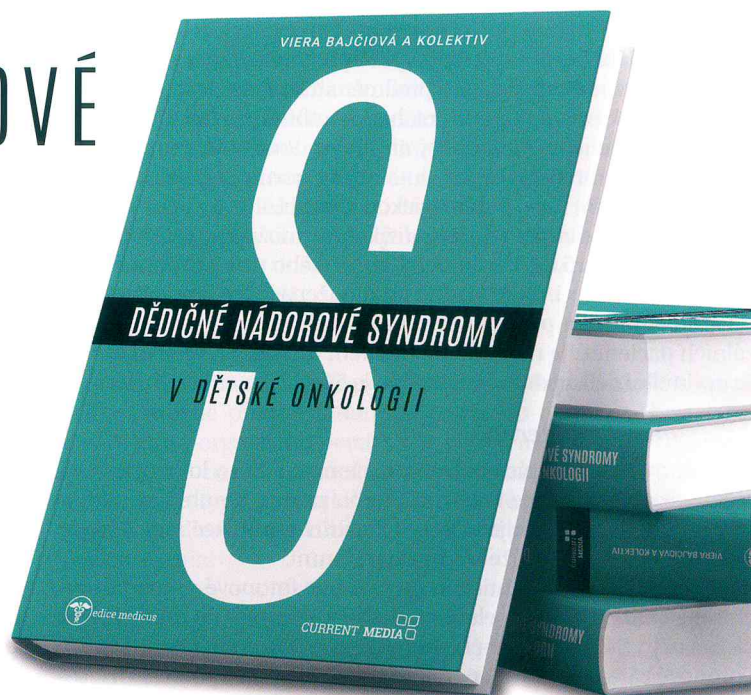
INZERCE ONCO 01

VIERA BAJČIOVÁ A KOLEKTIV

DĚDIČNÉ NÁDOROVÉ SYNDROMY V DĚTSKÉ ONKOLOGII

Objednávky přijímáme e-mailem na:

info@currentmedia.cz



www.currentmedia.cz