

UNIVERZITA KARLOVA

2. Lékařská Fakulta

**Prognostické faktory ve vztahu k riziku  
karcinomu prsu a indikace cílené léčby jako  
prevence relapsu a komplikací léčby**

**DIZERTAČNÍ PRÁCE**

MUDr. Jana Prausová

Vedoucí dizertační práce: Prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.

2007

Děkuji Prof. MUDr. Tomáši Eckschlagerovi, CSc. za odborné vedení mé dizertační práce a za pomoc při jejím vypracování. Za spolupráci a pomoc děkuji svým spolupracovníkům z Radioterapeuticko – onkologického oddělení, jmenovitě MUDr. Kateřině Kubáčkové a MUDr. Václavovi Štadlmanovi. Dále děkuji za spolupráci Ústavu patologie a molekulární medicíny, jmenovitě Prof. MUDr. Romanu Kodetovi, CSc. a Prof. RNDr. Blance Říhové, DrSc z Mikrobiologického ústavu Akademie věd České republiky.

## Obsah

<b>SEZNAM ZKRATEK .....</b>	<b>5</b>
<b>1 ÚVOD .....</b>	<b>8</b>
<b>2 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE .....</b>	<b>10</b>
<b>3 LITERÁRNÍ PŘEHLED - NÁDORY PRSU .....</b>	<b>11</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIE .....	11
3.2 ETIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY .....	13
3.3 PATOLOGIE .....	16
3.4 PŘÍZNAKY NEMOCI.....	18
3.5 STANOVENÍ DIAGNÓZY .....	18
3.6 STANOVENÍ STÁDIA ONEMOCNĚNÍ – STAGING.....	22
3.7 PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ FAKTORY .....	24
3.8 TERAPIE.....	25
3.9 KOMBINACE LÉČEBNÝCH MODALIT A LÉČBA RELAPSU .....	32
3.10 KOMPLIKACE PO LÉČBĚ .....	33
3.11 PREVENCE, SKRÍNING.....	33
3.12 KARCINOM PRSU U MUŽŮ.....	36
3.13 NEEPITELOVÉ NÁDORY PRSU A METASTÁZY JINÝCH NÁDORŮ .....	37
<b>4 KLINICKÁ A MOLEKULÁRNĚ PATOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝCH KARCINOMŮ PRSU.....</b>	<b>38</b>
4.1 HYPOTÉZA .....	38
4.2 ZDŮVODNĚNÍ CÍLŮ PRÁCE.....	38
4.3 METODY PRÁCE .....	40
4.4 VÝSLEDKY .....	43
4.5 DISKUZE .....	50
<b>5 PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S POLYMERNÍMI CYTOSTATIKY S IMUNOPROTEKTIVNÍM A IMUNOMODULAČNÍM EFEKTEM U PACIENTEK S POKROČILÝM A PŘEDLÉČENÝM KARCINOMEM PRSU. ....</b>	<b>53</b>
5.1 TEORETICKÝ A EXPERIMENTÁLNÍ POHLED NA SMĚROVANÁ LÉČIVA .....	53
5.2 PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI SE SMĚROVANÝM LÉČIVEM .....	61
5.3 ZÁVĚR A SHRNTUÍ POZNATKŮ Z APLIKACE SMĚROVANÉHO LÉČIVA KLINICKÉ PRAXI.....	66
<b>6 LYMFEDÉM U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ.....</b>	<b>67</b>
6.1 ZÁKLADNÍ POZNATKY O LYMFEDÉMU U PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM .....	67
6.2 LYMFEDÉM - KOMPLIKACE KOMPLEXNÍ LÉČBY KARCINOMU PRSU.....	69
6.3 ZÁVĚREČNÉ POZNATKY K LYMFEDÉMU U KARCINOMU PRSU.....	75

<b>7 STANDARDY LÉČEBNÉ PÉČE NA RADIOTERAPEUTICKO – ONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE PRO KARCINOM PRSU.....</b>	<b>77</b>
7.1 PRIMÁRNÍ KARCINOMY PRSU – HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE (WHO).....	77
7.2 ZÁSADY LÉČEBNÉ STRATEGIE.....	83
7.3 STANDARDNÍ POSTUP PŘI PLÁNOVÁNÍ A PROVÁDĚNÍ LÉČBY ZÁŘENÍM NA RADIOTERAPEUTICKO – ONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE.....	97
OZÁŘENÍ PRSU .....	102
<b>8 DISKUZE K DIZERTAČNÍ PRÁCI.....</b>	<b>111</b>
<b>9 ZÁVĚR DIZERTAČNÍ PRÁCE .....</b>	<b>115</b>
<b>10 LITERATURA .....</b>	<b>118</b>
<b>11 PUBLIKACE AUTORKY .....</b>	<b>126</b>
1. PUBLIKACE V ZAHRANIČNÍCH ČASOPISECH S IF .....	126
2. KAPITOLA V KNIZE ZAHRANIČNÍ.....	126
3. KAPITOLY V KNIZE ČESKÉ .....	126
4. PUBLIKACE V ČESKÝCH ČASOPISECH .....	127
5. ABSTRAKTA MEZINÁRODNÍ.....	128
6. ABSTRAKTA DOMÁCÍ .....	130

## SEZNAM ZKRATEK

---

- 3D** Trojrozměrný
- AC** Doxorubicin, cyklofosfamid
- ADCC** Antibodydependent cellular cytotoxicity
- AFP** Alfa fetoprotein
- APC** Antigen presenting cells
- AT** Doxorubicin, paklitaxel
- BCG** Bacillus Calmette-Guerin
- BCL1** B buněčná leukémie u myší
- BRCA-1, BRCA-2** Supresorové geny s autosomálně dominantní dědičností
- CB** Celková bílkovina
- CD** Clusters of differentiation
- CDC** Complement dependent cytotoxicity
- CEA** Karcinomembryonální antigen
- c-erb-B2 (ERBB2, HER-2/neu)** Onkogen na membránách nádorových buněk
- CFU-s** Colony-forming units-spleen
- cisDDP** Cisplatina
- CMF** Cyklofosfamid, methotrexat, 5-fluorouracil
- CT** Počítačová tomografie
- CTL** Cytotoxické CD8 T lymfocyty
- CTV** Clinical treatment volume
- DCIS** Duktální karcinom in situ
- DNA** Deoxyribonukleová kyselina
- DOCE** Docetaxel
- EC** Epirubicin, cyklofosfamid
- EGF** Epidermal growth factor
- EGFR** Epidermal growth factor receptor
- ECHO** Echokardiografie
- EORTC** European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- EPR** Enhanced Permeation and Retention Efekt
- ER** Estrogenový receptor
- ErbB1, ErbB2** Intracelulární membránový receptor
- ET** Epirubicin, paklitaxel, (docetaxel)
- EUSOMA** European Society of Mastology

**FAC** 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid  
**FDA** Federal Drug Administration  
**FEC** 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid  
**FISH** Fluorescenční in situ hybridizace  
**FNA** Fine needle aspiration  
**FW** Sedimentace  
**G** Grade  
**G-CSF** Granulocyte colony stimulating factor  
**GTV** Gross tumor volume  
**HDR** High dose rate  
**HER-2/neu** Transmembránový protein homologní s receptorem růstového epidermálního faktoru  
**HNPCC** Hereditární nonpolypózní kolorektální karcinom  
**HPMA** N-(2hydroxypropyl)methakrylamid  
**HPV** Lidský papilomavirus  
**HR** Hormonální receptory  
**HTLV** Human T-leukemia virus  
**IA** Inhibitory aromatáz  
**ICAM-3, LFA-3** Adhezní molekuly  
**ICRU** International Commission on Radiation Units and Measurements  
**IgG1** Monoklonální protilátka  
**IL** Interleukin  
**KO+dif** Krevní obraz a diferenciál  
**LAK** Lymphokine activated killer cells  
**LCIS** Lobulární karcinom in situ  
**LDH** Laktátdehydrogenáza  
**LHRH** Luteinizing hormone-releasing hormone  
**LVEF** Erečtní frakce levé komory  
**MAF** Macrophage arming factor  
**MCA** Methylcholantracen  
**MDR** Multidrug resistance  
**MeV** Megaelektronvolty  
**MHC** Major Histocompatibility Complex  
**MIF** Migration inhibitory factor  
**MP** Monoklonální protilátky

**MRI** Magnetická rezonance  
**MTD** Maximálně tolerované dávky  
**MV** Megavolty  
**NCCN** National Comprehensive Cancer Network  
**NK buňky** Natural killer buňky  
**NPI** Nottinghamský prognostický index  
**OA** Ovariální ablace  
**PAKLI** Paklitaxel  
**PCNA** Proliferation cell nuclear antigen  
**PDGFR** Platelet – derived growth factor receptor  
**PET** Pozitronová emisní tomografie  
**PR** Progesteronový receptor  
**RNA** Ribonukleová kyselina  
**RT** Radioterapie  
**RTOG** Radiation Therapy Oncology Group  
**SW 620** Lidský kolorektální karcinom inokulovaný myším  
**TAM** Tamoxifen  
**TH Lymfocyty** Helper lymfocyty  
**TIL** Tumor infiltrating lymphocytes  
**TK** Tyrosinkináza enzym  
**TNM** Tumor, noduli, metastases  
**TRA** Tumor rejection antigen  
**TSTA** Tumor specific transplantation antigen  
**TV** Treatment volume  
**VEGF** Vascular endothelial growth factor  
**WHO** World health organization

# 1 ÚVOD

---

Nádorová onemocnění jsou zcela nepochybně jedním z nejdůležitějších problémů i v 21. století. Svědčí o tom především neustálý nárůst počtu nemocných, kteří jsou postiženi tímto onemocněním. Tento problém je celosvětový a je velmi aktuální i v České republice, kde na některý z druhů maligních nádorů v průběhu života onemocní každý třetí a zemře každý čtvrtý z nás. Nádorová onemocnění postihují jedince v každém věku, od útlého novorozeneckého až po vysoké stáří. Maligní nádory jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v dospělosti po kardiovaskulárních onemocněních.

V České republice dle posledních údajů z roku 2004 onemocnělo zhoubným nádorem 68 641 jedinců za 1 rok a zemřelo 29 168. V roce 1994 onemocnělo 52 770. Tento rozdíl v incidenci potvrzuje jednoznačnou tendenci k růstu počtu nových onemocnění v čase. Častěji onemocní nádory muži, incidence standardizovaná podle světového standardu představuje 447,1 mužů na 100 000 obyvatel v České republice a 354,8 žen na 100 000 obyvatel. Incidence malignit stoupá s věkem, 80% vzniká nad 50 let věku. Ve srovnání se světem má Česká republika nepříliš dobrou pozici. U mužů jsme v incidenci maligních nádorů na druhém místě v Evropě a u žen na třetím místě.

Karcinom prsu představuje v České republice 16,6% všech nádorů a je u žen nejčastější malignitou. Incidence karcinomu prsu stále meziročně stoupá a stoupá i s věkem potenciálních pacientek, v rozmezí od 30 do 35 let jsou asi 2% všech nově hlášených karcinomů prsu, od 40 do 44 let 6%, od 45 do 49 let 10% a od 65 do 69 let 12% nových onemocnění. I ve světě je toto onemocnění časté především v severních státech Ameriky a v Evropě. V USA je incidence karcinomu prsu 100 na 100 000 žen a v Evropě 70 na 100 000 žen.

Prognóza onemocnění je závislá na stádiu onemocnění. I objemnější nádor prsu, který nemá postiženy uzliny ve svodné lymfatické oblasti má pětileté přežití 82%. Jsou-li však postiženy lymfatické uzliny ve svodné lymfatické oblasti (axile) pětileté přežití významně klesá (nádor do 5cm a postižení do 3 uzlin jen 73%, postižení více než 3 uzlin dokonce pouze 45%). Pacientky s metastatickou chorobou mají medián přežití 24 měsíců. Rozdíl je v přežití u žen pouze s kostními metastázami, kde je lepší než s viscerálními metastázami, které se terapeuticky zvládají hůře. Avšak i když nemocná přežívá 5 let bez progresu, není ještě vyléčena, protože u tohoto onemocnění může vzniknout i pozdní progresu choroby po 10 až 20 letech. Rozdílnou prognózu mají také



ženy, které byly postiženy tímto onemocněním před menopauzou a po menopauze. Mladší ženy především do 35 let věku jsou vysoce rizikové a jejich prognóza je velmi nejistá. V posledních letech se podařilo díky funkčnímu skríningu zachytit více nemocných v I. a II. klinickém stádiu, což je pro prognózu velmi podstatné.

Pro prognózu nemocných má stěžejní význam správná volba léčebného postupu, adekvátní jejich patologickému nálezu a rozsahu onemocnění. Pro stanovení správného léčebného postupu je na prvním místě nezbytná perfektní diagnostika, která zahrnuje klinické vyšetření, zobrazovací metody, laboratorní vyšetření a histopatologické vyšetření včetně imunohistochemické charakteristiky onemocnění. Na základě jmenovaných diagnostických metod jsou stanoveny prognostické faktory, které určují a volí správnou léčebnou taktiku pro konkrétní nemocnou. Tato léčebné strategie je určena na základě výsledků multicentrických randomizovaných studií provedených a analyzovaných na tisících pacientek. Teprve splnění těchto podmínek může být zárukou, že volba terapeutického postupu bude optimální pro nemocnou a bude prevencí nežádoucího over-treatment, či naopak nedostatečné léčby.

Naším cílem je hledání stále podrobnější charakteristik nádorového onemocnění, užší specifikace prognostických faktorů a jejich vzájemných vztahů, aby zvolená léčba pro pacientku byla co nejúčinnější, ale zároveň přinášela co nejmenší následky. Protože v současnosti je cílem nejen pacientku uzdravit či jí významně prodloužit přežití, ale vrátit ji do normálního plnohodnotného života.

## 2 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

---

1. Shrnutí dosavadních literárních poznatků o karcinomu prsu z hlediska algoritmu správné diagnostiky, zhodnocení doposud používaných prognostických a prediktivních faktorů rizika onemocnění a nastavení adekvátní terapie. Zhodnocení významu skríningu jako předpokladu pro včasný záchyt onemocnění karcinomem prsu.
2. Analýza prognostických faktorů karcinomu prsu na vlastním souboru pacientek, korelace těchto prognostických faktorů mezi sebou a porovnání trendů vzájemných vztahů rizika s literárními údaji. S cílem využití těchto poznatků pro správnou volbu léčebné strategie.
3. Zhodnocení efektu a především toxicity a tolerance léčby na prvních pacientkách s karcinomem prsu léčených směrovanými léčivy na základě teoretických předpokladů a experimentálních výsledků.
4. Zdůraznění významu prevence a návržení způsobu léčby komplikace provázející terapii karcinomu prsu - lymfedému, s cílem zamezit vzniku komplikace či omezení jejího rozvoje.
5. Na základě dosavadních výsledků mezinárodních klinických studií a analýzy vlastních zkušeností s léčbou karcinomu prsu se zařazením poznatků o prognostických faktorech, vytvoření vlastního standardu léčebné strategie karcinomu prsu závazného pro naše pracoviště.

## 3 LITERÁRNÍ PŘEHLED - NÁDORY PRSU

---

Mléčná žláza, která je sídlem nádorů prsu, je tvořena žlázovým tělesem a stromatem. Základní anatomickou a funkční jednotkou žlázového tělesa je lalůček (lobulus) složený ze žlázek napojených na intralobulární dukty (vývody). Extralobulární dukty se spojují v mlékovody, které ústí v bradavce. Stroma mléčné žlázy je tvořeno tukovou a fibrózní pojivovou tkání (1, 2).

Poměr mezi objemem stromatu a žlázového tělesa se v průběhu života mění. Největší převaha žlázového tělesa nad stromatem je na konci těhotenství a v době laktace. S ukončením laktace se žlázové těleso zmenšuje a stroma je hlavní částí objemu prsu. Po menopauze žlázové těleso atrofuje a fibrózní pojivová tkáň se nahrazuje tukovou. Pro vývoj, funkci i involuci mléčné žlázy mají stěžejní význam hormonální vlivy (3).

Epitel mléčné žlázy, který je výstelkou vývodů, může proliferovat a vzniká duktální epitelová hyperplazie, která se podílí s řadou dalších změn na vzniku mastopathie - fibrocystické choroby prsu, která se při klinickém vyšetření může zaměnit s nádorovým postižením.

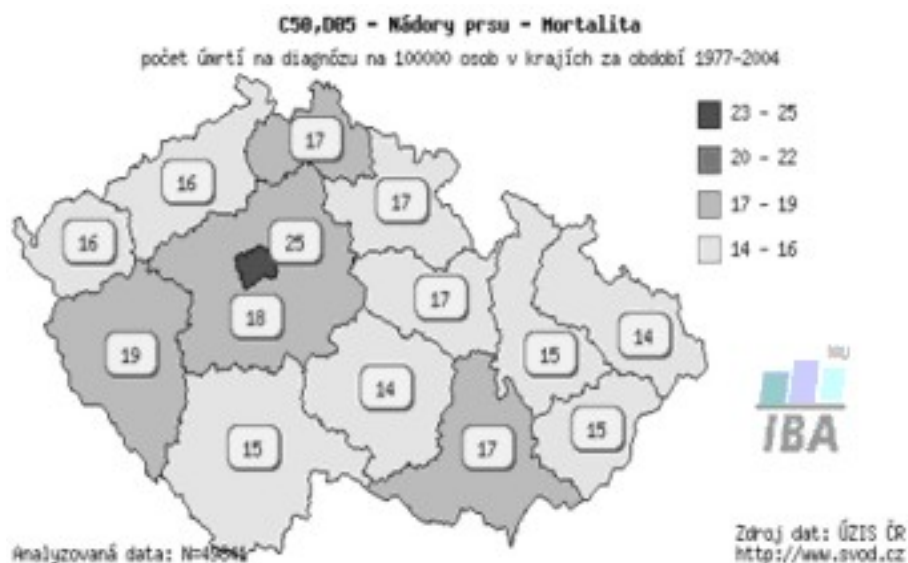
Epitel mléčné žlázy je odpovědný za vývoj benigních nádorů, kterými jsou fibroadenomy a papilomy. Benigní nádory mohou vzniknout i z tkáně tukové – lipomy.

Hyperplazie v atypické formě v duktech i lobulech pak vede ve svém důsledku až k vývoji maligního nádoru – karcinomu prsu (2).

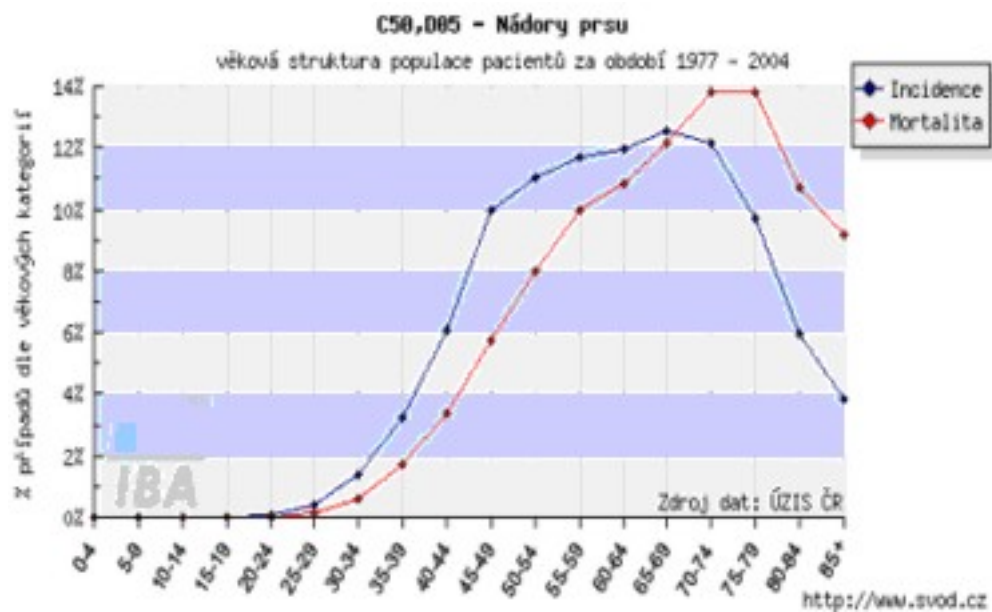
### 3.1 EPIDEMIOLOGIE

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen. Poslední statistické údaje z roku 2003 ukazují, že karcinodem prsu onemocní 30% žen ze všech postižených zhoubným nádorem za rok. Absolutní počet nově diagnostikovaných případů karcinomu prsu u žen za rok 2003 v České republice je 5 784. To představuje 110,5 na 100 000 žen. Meziroční nárůst nových případů (incidence) tvoří až 2% (Graf. 1) (4). Úmrtnost (mortalita) na toto onemocnění se zvyšuje, ale ne tak prudce jako incidence, je to v důsledku včasějšího záchytu onemocnění a úspěšnější léčby (4). Zajímavé jsou i rozdíly ve výskytu onemocnění karcinodem prsu z geografického pohledu. Výskyt karcinomu prsu u žen v Severní Americe a severozápadní Evropě je





Graf 3. Počet úmrtí na 100 000 obyvatel v krajích



Graf 4. Věková struktura populace pacientů za období let 1977 - 2004

### 3.2 ETIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikové faktory, které ovlivňují vznik karcinomu prsu, zahrnují genetické, hormonální a nutriční příčiny. Nádory prsu, které jsou výsledkem dědičných genetických vad jsou **hereditární karcinomy**, které vznikají v 5 - 7%. Z nich

nejpočetnější skupinou jsou karcinomy prsu, které se vyvinuly na základě mutace supresorových genů BRCA-1 a BRCA-2 s autosomálně dominantní dědičností. Míra rizika vzniku karcinomu prsu u nositelky mutace BRCA-1 je velmi vysoká, představuje 56 - 85% riziko vzniku onemocnění. Hereditární karcinom prsu je často oboustranný a postihuje mladé ženy do 35 let. Přítomnost mutace BRCA-1 genu, který je lokalizovaný na 17q21 chromozomu, je odpovědná i za další malignity – karcinom vaječnicků a karcinom tlustého střeva a karcinom prostaty u mužů. Vznik karcinomu vaječnicků u nositelky mutace je v 15 – 45% (6, 7). BRCA-2 gen je lokalizovaný na 13q12 chromozomu, jeho mutace zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu u žen i u mužů, dále je odpovědná za vyšší riziko vzniku karcinomu vaječnicků, pankreatu a melanomu (6, 7). Velmi častý výskyt mutace BRCA je zaznamenán u židovské populace Ashkenazi (8). Mutace supresorového genu p53 umístěného na 17p13 chromozomu způsobuje Li-Fraumeni syndrom, který je spojen s výskytem více typů malignit - sarkomy měkkých tkání, nádory mozku, leukémie, lymfomy, adrenokortikální karcinomy a mezi nimi i karcinomu prsu. Jedná se o autosomálně dědičné onemocnění, nositel má 50% riziko vzniku malignity. Cowdenův syndrom je autosomálně dědičné onemocnění vyvolané mutací PTEN genu na 10q chromozomu, při kterém vznikají nádory prsu, tlustého střeva, štítné žlázy a nádory pojivové tkáně. I u Lynchova syndromu II. typu, autosomálně dědičného onemocnění, hereditárního nonpolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC), s mutací reparačních genů na chromozomech 2p, 3p nebo 7p může být nositelka postižena karcinomem prsu vedle nádorů tlustého střeva, vaječnicků, žlučových cest, žaludku, melanomu a dělohy (5, 9).

Peutzův – Jeghersův syndrom, dominantně dědičné onemocnění především gastrointestinálního traktu s tvorbou polypů, které malignizují, vzniká mutací genu STK 11. Dále vznikají čteněji malignity čípku děložního, vaječnicků a varlat. Ataxia telangiectatica – recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací genu ATM je spojené hlavně s dětskými nádory (lymfomy, leukémie). V dospělosti se projevuje nádory prsu, žaludku, mozku, dělohy a prsu (Tab. 1) (5).

Mutovaný gen	Chromozom	Syndrom	Nádory
P53	17p13	Li-Fraumeni	Prs, CNS, sarkomy, lymfomy, leukémie, adrenokortikální karcinomy
BRCA-1	17q21		Prs, vaječníky, tlusté střevo, prostata
BRCA-2	13q12		Prs, vaječníky, melanom, pankreas
PTEN	10q	Cowdenův	Prs, tlusté střevo, štítná žláza, sarkomy
Reparační geny	2p, 3p, 7p	Lynchův II.	Prs, tlusté střevo, děloha
STK 11		Peutzův-Jeghersův	Prs, nádory GIT, čípek děložní, vaječníky, varlata
ATM		Ataxia telangiectatica	Prs, žaludek, mozek, děloha, lymfomy, leukémie

Tab. 1. Mutace genů spojené s vyšším výskytem maligních nádorů včetně prsu

Genetické změny jsou příčinou i **familiárních karcinomů** prsu, kde je v jedné rodině postiženo více žen jak ve vertikální tak i horizontální linii. Zde není identifikována jednoznačná genetická změna, která je původem výskytu tohoto typu karcinomu prsu.

U 75 – 85% nemocných a hovoříme o **sporadickém karcinomu**.

Karcinom prsu je tzv. hormon dependentním nádorem, tedy nádorem hormonálně závislým. Nejvýznamnější roli na vznik a růst nádoru prsu mají estrogény – ženské pohlavní hormony. Indukují expresi růstových faktorů a onkogenů, jejichž produkty podněcují proliferaci buněk.

Trvající vyšší estrogenní aktivita naruší rovnováhu mezi proliferační a antiproliferační fyziologickou aktivitou působků ve prospěch proliferace. Na procesu se pak podílí i další kancerogeny, které zasahují do genetické informace buňky a způsobují abnormality, vznikají i spontánní mutace. Ty někdy dokáže buňka sama opravit, ale pokud zůstanou, aktivují onkogeny (myc, ras, HER-2/neu) nebo inaktivují či alterují antionkogeny, tzv. recesivní onkogeny (p53, Rb). Na základě změny genotypu mění buňka fenotyp stává se dysplastickou až nádorovou. Procesu napomáhají i změny stromatu, kde stimulované stromální buňky začnou produkovat proteolytické enzymy a angiogenní působky, které mají klíčovou úlohu v růstu a šíření nádoru (10).

Mezi **rizikové faktory**, které mohou ovlivnit vznik **sporadického karcinomu** prsu, patří delší expozice estrogenům. Tomu odpovídá časný nástup menstruační aktivity a pozdní menopauza, pozdní první gravidita, krátká laktace a dlouhodobé užívání

substituční léčby exogenními estrogény. Více ohroženy jsou ženy, které nerodily (11). S rostoucím věkem roste i vyšší riziko vzniku karcinomu prsu.

Na vzniku karcinomu prsu se mohou podílet i dietní faktory, kterými jsou alkohol, vysoký příjem tuků, nedostatek fyzické aktivity doprovázený váhovým nárůstem. Vyšší koncentraci estrogenů v plazmě v menopauze způsobuje konverze androgenních prekurzorů produkovaných nadledvinami pomocí aromatáz v tukové a jiné periferní tkáni. Rizikovým faktorem je i exogenní příjem estrogenních hormonů. Hormonální antikoncepce byla hodnocena metaanalýzou 54 studií, kde bylo zařazeno 53 297 žen s karcinomem prsu a 100 239 žen kontrolní skupiny. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu bylo jednoznačné u žen které užívaly antikoncepci, avšak jednalo se o kontraceptiva s vysokou a střední dávkou estrogenů, nikoli o antikoncepci s nízkým obsahem estrogenů. Horší je situace u substituční terapie žen po menopauze, pokud ženy užívají substituční léčbu déle než 5 let, riziko se výrazně zvyšuje až k 45%. Rizikem pro vznik karcinomu prsu je i přítomnost některých proliferujících benigních lézí – hyperplazií. I vliv zevního prostředí je odpovědný za vznik karcinomu prsu. Především ionizující záření před 40. rokem věku, je-li prs v ozařovaném objemu pro léčbu zářením předchozího maligního onemocnění (10, 12, 13).

### 3.3 PATOLOGIE

Vzniku karcinomu prsu mohou předcházet premaligní změny, kterými jsou duktální hyperplazie, atypická duktální a lobulární hyperplazie. Z hyperplazií se vyvinou nejprve neinvazivní karcinomy, které se nazývají **karcinomy „in situ“**. Vyrůstají z maligně transformovaných epitelových buněk vývodů (duktální karcinom *in situ*, DCIS) a nepronikají basální membránou. Jsou častější u žen v menopauze a na mamografickém snímku mohou být přítomny mikrokalcifikace. Speciálním typem tohoto karcinomu je Pagetův karcinom, kde je postižena epidermis areoly.

Neinvazivní karcinomy mohou vyrůstat i z epitelových buněk lalůček (lobulární karcinom *in situ*, LCIS). Tyto nádory postihují spíše premenopauzální ženy a jsou hůře detekovatelné na mamografickém snímku. Jsou často multicentrické (více ložisek v různých kvadrantech prsu) a mohou postihovat současně oba prsy.

**Invazivní karcinomy** se dále dělí na nejčastější **duktální** (84%) a **lobulární** (15%). Podrobnější klasifikaci karcinomů prsu WHO ukazuje tabulka 2. Invazivní lobulární karcinom může být i ve více ložiscích vzdálených od sebe (multicentrický) nebo ve více



ložiscích v jednom z kvadrantů prsu (multifokální). Může být asi ve 30% v obou prsech současně. Šíří se lokálně, cestou lymfatických cév do lymfatických uzlin v podpaží a cestou krevní do vzdálených orgánů (pohrudnice, pobřišnice, vaječníky).

Invazivní duktální karcinom je čtenější, šíří se lokálně, do lymfatických uzlin podpaží a hematogenně do vzdálených orgánů, především plic, jater a kostí. Vzdálené metastázy mohou být přítomny u karcinomů prsu již při velmi malé nehmátné lézi. Je tedy nutné toto onemocnění vnímat vždy jako systémové.

K dalším podtypům invazivního duktálního karcinomu patří medulární karcinom častěji u mladších žen, tubulární karcinom s dobrou prognózou, mucinózní karcinom, akumulující mucin, papilární karcinom typický pro starší ženy a komedonový karcinom se špatnou prognózou. Velmi agresivní formou karcinomu prsu je ***erysipeloidní (inflamatorní) karcinom*** – patří mezi duktální karcinomy a je dediferencovaný. Infiltruje celý prs, který je zarudlý, bolestivý s postižením kůže, která má vzhled pomerančové kůry (peau d'orange). Roste velmi rychle a velmi záhy zakládá metastázy v uzlinách podpaží i v dalších orgánech (15).

**Tab.2. WHO (World Health Organization) klasifikace karcinomu prsu**

Neinvazivní karcinom
Duktální karcinom <i>in situ</i>
Lobulární karcinom <i>in situ</i>
Invazivní karcinomy
Inazivní duktální karcinom
Invazivní lobulární karcinom
Mucinózní karcinom
Medulární karcinom
Papilární karcinom
Tubulární karcinom
Adenoidně cystický karcinom
Sekretorní (juvenilní) karcinom
Apokrinní karcinom
Metaplastický karcinom (karcinom s metaplazií)
Inflamatorní karcinom
Další
Pagetova choroba bradavky

### 3.4 PŘÍZNAKY NEMOCI

Karcinom prsu může být dlouho bez zjevných a výrazných příznaků. Přesto si může každá žena odhalit toto onemocnění sama při pravidelném samovyšetřování prsu. Příznaky, které by měly ženu přivést k vyšetření u odborného lékaře, jsou: změna tvaru a velikosti prsu, změna tvaru bradavky a její vtažení, ekzém bradavky, výtok z bradavky, změna charakteru kůže prsu a jejího zbarvení, bolesti prsu, hmatná bulka v prsu či podpaží. Celkové příznaky nemoci vyplývají až z přítomnosti vzdálených metastáz. Jsou to bolesti v kostech, nechutenství, hubnutí, teploty, dušnost. Specifickým projevem mohou být paraneoplastické příznaky kožní (dermatomyozitida, acanthosis nigricans). Některé iniciální nálezy nejsou při vyšetření pohmatem zjistitelné, proto je nutné vedle fyzikálního vyšetření prsů, krčních, nadklíčkových a axilárních uzlin i preventivní vyšetření pomocí zobrazovacích metod - ultrazvuku a rentgenu (mamografie).

### 3.5 STANOVENÍ DIAGNÓZY

Základem je pečlivá *anamnéza rodinná i osobní*, která upozorní na možný genetický původ nemoci, dobu trvání nemoci a dynamiku růstu nádoru. Následuje *fyzikální vyšetření*, žena musí být vyšetřena kompletně se zaměřením na prsy. Pohledem lze zjistit již některé výše uvedené změny. Vyšetření má probíhat při vzpřímeném hrudníku i v leže. Následuje pohmat, kterým se vyšetří oba prsy ve všech kvadrantech. Pokud je hmatná resistence, určí se její velikost, konzistence, pohyblivost proti spodině a kůži. Součástí palpce je i vyšetření uzlin v podpaží, nadklíčku a na krku.

Nezbytnou součástí vyšetření jsou zobrazovací metody. *Mamografie* je rentgenologické vyšetření měkkým zářením ve dvou projekcích s cílem vyhledat nehmatnou patologickou změnu nebo zobrazit hmatnou resistenci, stanovit její velikost a vztah k okolním strukturám. Vyšetření by mělo být provedeno na pracovišti s velkou zkušeností s diagnostikou karcinomu prsu a s adekvátním technickým vybavením. Pod mamografickou kontrolou lze provést odběr tkáně na histopatologické vyšetření.

*Ultrasonografické vyšetření* prsů, uzlin podpaží a nadklíčků je doplňkovým vyšetřením. Má význam hlavně u mladých žen s hmatnou resistencí, kde může být mamografie nepřehledná. Je doplňkem k mamografii k zjištění důležitých informací o charakteru resistence. Umožní odlišit cystický útvar od solidního a pod jeho kontrolou

je možné provést bioptické vyšetření tj. odběr tkáně k dalšímu histopatologickému zhodnocení.

Prs lze vyšetřit i pomocí *magnetické rezonance* k odhalení multifokálního postižení. Pomocí *počítačové tomografie* lze hodnotit vztah nádoru k okolí. *Pozitronová emisní tomografie (PET)* odliší nenádorový původ resistance od nádorového.

Zobrazovací metody slouží i ke stanovení nálezu v ostatních orgánech, které mohou být postiženy metastázami. Plicní postižení hodnotí rentgenový snímek nebo počítačová tomografie, orgány dutiny břišní ultrazvuk nebo počítačová tomografie a stav skeletu scintigrafie kostí.

Pro zhodnocení stavu nemocné před pravděpodobnou terapií je nutné *biochemické vyšetření*, které zhodnotí jaterní testy, stav ledvinných funkcí, iontogram, celkovou bílkovinu, metabolismus tuků a součástí je stanovení nádorových markerů CEA (karcinomembryonální antigen) a CA 15-3, které jsou zvýšeny u karcinomu prsu především generalizovaného do dalších orgánů. Markery se opakovaně vyšetřují k sledování průběhu léčby a po jejím ukončení k stanovení možné progresse onemocnění.

*Hematologické vyšetření* určí stav krvetvorby. Vyšetření koagulace je nutné před plánovaným chirurgickým výkonem diagnostickým i terapeutickým.

### **Získání materiálu k histopatologickému vyšetření**

Základním předpokladem stanovení diagnózy je získání tkáně pro histopatologické vyšetření. Odběr tkáně se provádí stereotakticky pod kontrolou mamografu nebo z volné ruky pod kontrolou ultrasonografu.

*Fine needle aspiration (FNA)* (aspirace tenkou jehlou) je výkon, kterým se získá tkáňový mok z ložiska a z nátěru na sklo určí patolog, zda se jedná o patologický nález. Význam tohoto vyšetření klesá. Cytologie je pro stanovení diagnózy nedostačující.

*Core cut biopsy* – odběr tkáně samořeznou jehlou je spolehlivější, protože se pomocí této metody získá váleček tkáně, který se dá lépe a spolehlivěji histopatologicky hodnotit a stačí i pro stanovení imunohistochemických parametrů (hormonální receptory

v nádorových buňkách, ERBB-2 pozitivita a pod.) i eventuální vyšetření fluorescenční in situ hybridizace.

Otevřená *biopsie z chirurgického řezu* je určena pro nehmavné léze, které jsou označeny tenkým drátkem pod ultrasonografickou kontrolou při vyšetření prsu.

*Chirurgická extirpace*, pacientka je připravena na definitivní chirurgický zákrok a v první době má provedenu extirpaci resistance, která je zhodnocena patologem v řezech připravených ze zmrzlého preparátu. Výsledkem je pouhé odlišení malignity od benigní léze bez bližšího histopatologického a imunohistochemického hodnocení v době operace. Vzhledem k nynějšímu využití core cut biopsie tato metoda ztrácí na významu a stanovení diagnózy v předstihu chirurgického zákroku s přesnou histopatologickou a imunohistochemickou specifikací umožňuje lepší rozhodování o správné volbě léčebné strategie.

*Vakuová mamotomie* – minimálně invazivní metoda, která umožňuje získat objemný reprezentativní vzorek tkáně cíleně z podezřelé oblasti zjištěné při mamografii, např. oblast mikrokalcifikací a je zatím nejspolehlivější metodou.

*Základní histopatologické vyšetření* – hodnotí *velikost nádoru*, kdy by měla být měřena jen invazivní část mikroskopicky.

Musí být určen *histologický typ* nádoru, dále *histologický grade*, který se stanovuje ze zastoupení tubulů, nukleárního pleomorfizmu a počtu mitóz, je bodově hodnocen v každé ze tří jmenovaných podmínek a na základě počtu bodů je určen konečný grade. Grade 1 dobře diferencovaný, grade 2 středně diferencovaný a grade 3 nízké diferencovaný. Dále se hodnotí přítomnost invaze do lymfatických a krevních cév, kdy přítomnost invaze je nepříznivým prognostickým faktorem. Přítomnost perineurální propagace a nekróz v nádoru je opět pro pacienta nepříznivou. Dále se hodnotí radikalita chirurgického výkonu z hlediska dostatečnosti lemu zdravé tkáně v okolí extirpovaného nádoru.

### **Imunohistochemické vyšetření:**

#### **1. Stanovení hormonálních receptorů – estrogenních a progesteronových**

Stanovují se v cytosolu a imunohistochemicky v tkáňovém řezu. Při stanovení v cytosolu jsou hodnoty ve fentomolech na 1mg bílkoviny a pozitivní jsou hodnoty nad 10fmol/mg.

Imunohistochemicky se stanovuje procento buněk s nálezem receptoru pro estrogeny či progesterony. Pozitivní jsou nádory s více než 10% buněk s receptorem. Nádory s pozitivitou hormonálních receptorů jsou hormonálně dependentní a pozitivita určuje možnost léčby pomocí hormonální manipulace.

## **2. Ukazatelé buněčné proliferace Ki-67 a PCNA**

*Ki-67* je jaderný proliferační marker – antigen, který je exprimován ve fázích G1, S, G2 a M, ale ne G0. Také PCNA (Proliferation cell nuclear antigen) je přítomen v jádrech buněk v S fázi buněčného cyklu.

## **3. Stanovení zvýšené exprese onkogenu c-erb-B2 (ERBB2, HER-2/neu) na membránách nádorových buněk**

Gen ERBB2 kóduje transmembránový protein HER-2/neu, který je částečně homologní s receptorem růstového epidermálního faktoru. Jeho intracelulární doména vykazuje tyrosinkinázovou aktivitu, extracelulární část má vazebnou kapacitu pro skupinu ligandů typu heregulinu (58). Zvýšená exprese vede k vyšší proliferační aktivitě nádoru, je známkou vyšší agresivity nádoru a představuje důležitý prognostický faktor, který ovlivňuje výběr léčebného přístupu. Je prokazatelná u 25 - 30% invazivních karcinomů, provádí se imunohistochemicky pomocí protilátek proti HER-2 proteinu. Používá se králičí protilátka, která má vysokou afinitu k c-erb B-2 onkoproteinu a vyšetření se nazývá Herceptest. Na základě intenzity exprese proteinu ERBB-2 se nádory rozdělí na čtyři skupiny: na nádory s nulovou, velmi nízkou, střední a silnou pozitivitou proteinu. U nádorů s hraniční či nejednoznačnou pozitivitou se používá dále metoda FISH (fluorescenční in situ hybridizace), která pomocí fluorescenčně značených DNA sond stanoví počet kopií HER-2 genu a počet signálů pro centromeru chromozomu 17. Zvýšený počet kopií (amplifikace) genu HER-2 koreluje se zvýšenou expresí proteinu ve většině případů. A právě tyto nádory jsou indikovány i k terčové terapii protilátkou trastuzumab (Herceptin) - humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která je produkována buněčnou linií savčích buněk (buňky získané z ovarií čínského křečka - CHO) za využití postupu kontinuální perfuze.

## **4. Další vyšetření**

Významným je i určení DNA *ploidie* vyšetřením suspenze nádorových buněk průtokovou cytometrií. Aneuploidní nádory jsou agresivnější a více proliferují.

Prognostický význam má určení přítomnosti mutace genu p53, spojená se silnou expresí *p53 proteinu* nebo amplifikace a deregulace *cyklinu D1*.

### **Stav lymfatických uzlin**

Pro stanovení stádia onemocnění, tedy míry pokročilosti onemocnění, je nutné znát kolik uzlin z celkového počtu odebraných a vyšetřených uzlin je infiltrováno nádorovými buňkami.

V současné době je pozornost směřována i k vyšetření sentinelových uzlin. Extirpace sentinelové uzliny je založena na předpokladu, že nádorové buňky se šíří lymfatickou cestou z primárního nádoru do spádové uzliny v příslušném regionu, kde se s vysokou pravděpodobností zachytí právě v této sentinelové uzlině. Pokud je tedy tato infiltrována nádorovými buňkami, je míra rizika postižení ostatních uzlin v regionální oblasti vysoká. Falešná negativita sentinelové uzliny se pohybuje mezi 3 - 5%. Sentinelovou uzlinu lze označit nabarvením cesty z nádoru patentní modří nebo označit radiofarmakem. Uzlina takto zviditelněná je pak extirpována na základě zbarvení či po odečtu scintilační sondou. Uzlina musí být velmi pečlivě histopatologicky vyšetřena, aby byly zachyceny i event. mikrometastázy.

Zjišťuje se, do jaké míry je možné usuzovat na stav axilárních uzlin dle vyšetření sentinelové uzliny. Neboť extirpace sentinelové uzliny je na většině pracovišť doplněna exenterací axily. Samostatné vyšetření pouze sentinelové uzliny, jako náhrady za exenteraci axilárních uzlin, může provádět jen pracoviště s velkou zkušeností po mnoha předchozích kombinací obou metod exenterace axily a extirpace sentinelové uzliny při dosažení maximální shody.

Uvedené metody diagnostiky ukazují na nezbytnost úzké spolupráce s patologií a molekulárními biology.

### **3.6 STANOVENÍ STÁDIA ONEMOCNĚNÍ – STAGING**

Stádium onemocnění se určuje podle klasifikace TNM (tumor, noduli, metastases), slouží k stanovení morfologické diagnózy a je vodítkem k určení léčebné strategie. Klasifikace velikosti a míry propagace primárního nádoru prsu T je dána indexy 1a až 4d a –is, které značí carcinoma in situ.

Postižení uzlin je od N0 – nejsou postiženy žádné uzliny, N1 – metastázy ve stejnostranných podpažních uzlinách pohyblivé, N2 – metastázy ve stejnostranných

uzlinách axilárních nepohyblivé, až N3 – metastázy ve stejnostranných uzlinách podél arteria mamma interna. M0 – vzdálené metastázy nejsou přítomné, M1 – vzdálené metastázy jsou prokázány. Na základě stanovení TNM po klinickém vyšetření a pTNM po operaci a histopatologickém vyšetření se určí stadium nemoci I. – IV. (14) (Tab.3).

### **TNM po klinickém vyšetření**

#### ***Primární nádor (T)***

**TX** Primární nádor nemůže být identifikován

**T0** Primární nádor není diagnostikován

**Tis** Carcinoma in situ

**Tis (DCIS)** Ductální carcinoma in situ

**Tis (LCIS)** Lobulární carcinoma in situ

**Tis (Paget)** Pagetova choroba bradavky

**T1** Nádor nebo léze do 2cm

**T1mic** Mikroinvaze do 0,1cm

**T1a** Nádor od 0,1 do 0,5cm

**T1b** Nádor od 0,5 do 1cm

**T1c** Nádor od 1 do 2cm

**T2** Nádor od 2cm do 5cm

**T3** Nádor větší než 5cm

**T4** Nádor jakékoli velikosti s invazí do stěny hrudní nebo kůže

**T4a** Nádor s invazí do stěny hrudní, bez postižení pectorálního svalu

**T4b** Nádor s invazí do kůže, včetně satelitních kožních lézí

**T4c** Obě invaze T4a i T4b

**T4d** Inflamatorní karcinom

#### ***Regionální lymfatické uzliny (N)***

**NX** Uzliny nemohou být identifikovány

**N0** Uzliny nejsou diagnostikovány

**N1** Metastatické postižení stejnostranných axilárních lymfatických uzlin

**N2** Metastatické postižení stejnostranných axilárních lymfatických uzlin fixované k okolí nebo postižení stejnostranných vnitřních intramamárních uzlin

**N2a** Postižení axilárních fixovaných uzlin

**N2b** Postižení intramamárních uzlin

**N3** Postižení stejnostranných supraklavikulárních uzlin nebo infraklavikulárních uzlin nebo stejnostranných axilárních a intramamárních uzlin

**N3a** Postižení infraklavikulárních uzlin

**N3b** Postižení axilárních a intramamárních stejnostranných uzlin

**N3c** Postižení supraklavikulárních uzlin

*Tab. 3. Stádium onemocnění karcinomu prsu*

<b>STÁDIUM</b>	<b>Tumor T</b>	<b>Uzliny N</b>	<b>Metastázy M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M1
IIIB	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Jakékoli T	N3	M0
IV	Jakékoli T	Jakékoli N	M1

### 3.7 PROGNOTICKÉ A PREDIKTIVNÍ FAKTORY

Pro volbu správné léčebné strategie je nutné zhodnotit prognostické a prediktivní faktory a je možné i vyslovit prognostický odhad, který umožní předpovědět délku a kvalitu života nemocné.

Významnými faktory jsou:

- Velikost nádoru, se zvětšujícím se rozměrem stoupá riziko generalizace a zhoršuje se délka přežití
- Počet postižených axilárních uzlin z celkového počtu vyšetřených, negativním faktorem jsou již více než 3 uzliny s metastázou, podmínkou je dostatečný počet axilárních vyšetřených uzlin, který by měl být nejméně 10
- Klinické stádium, přítomnost vzdálených metastáz významně zhoršuje délku přežití
- Věk a vztah k menopauze, mladší ženy jsou rizikovější a především ženy v premenopauze mají horší prognózu
- Přítomnost hormonálních receptorů estrogenových a progesteronových v nádorových buňkách – důležitý prognostický faktor, který určuje tím lepší prognózu čím vyšší procento buněk nádoru je nositelem hormonálního receptoru
- Míra malignity – grading, čím méně diferencovaný nádor tím horší prognóza



- Rychlý růst nádoru – špatná prognóza
- Šíření cévami (angioinvaze, lymfangioinvaze) – špatná prognóza
- Zvýšená exprese onkogenu c-erb B-2 na membránách nádorových buněk , představuje horší prognózu
- Histologický typ nádoru, horší prognózu má inflamatorní karcinom, lepší má tubulární, mucinózní, adenoidně cystický
- Aneuploidie je známkou horší prognózy
- Přítomnost většího množství buněk v S fázi, svědčí o proliferační aktivitě a je negativním prognostickým znakem
- Exprese proteinu p53, deregulace a amplifikace cyklinu D1 svědčí o horší prognóze
- Pozitivita markerů CEA a CA 15-3, svědčí pro pravděpodobnou generalizaci

Byly vypracovány určité modely posuzování prognostických faktorů jedním z nich je *Nottinghamský prognostický index (NPI)*, který vychází z velikosti tumoru, gradingu a stavu mízních uzlin. ( $NPI = \text{velikost nádoru} \times 0,2 + \text{grade} + pN$ ).

Velikost nádoru měřená v centimetrech; postižení uzlin ve třech skupinách: 1. uzliny nepostiženy, 2. postiženy 1-3 uzliny, 3. postiženy více než 4. uzliny; grade ve třech kategoriích: 1. dobře diferencovaný; 2. středně diferencovaný, 3. špatně diferencovaný.

Hodnota NPI méně než 3 – pacientka má výbornou prognózu.

Hodnota NPI 3,01 – 3,4 – pacientka má dobrou prognózu.

Hodnota NPI 3,41 – 4,4 – pacientka má středně dobrou prognózu.

Hodnota NPI 4,41 – 5,3 – pacientka má středně špatnou prognózu.

Hodnota NPI více než 5,5 – pacientka má špatnou prognózu.

Další je Gailův model, který odhad rizika vztahuje k věku menarché, prvního porodu, počtu příbuzných v první linii s karcinomem prsu a počtu provedených bioptických vyšetření v osobní anamnéze (15, 16).

### **3.8 TERAPIE**

Základem pro správně zvolený léčebný postup je odpovídající erudice a racionální volba multidisciplinárního týmu, který se intenzivně zabývá problematikou karcinomu prsu.

Do týmu patří lékaři, kteří hodnotí zobrazovací metody, patolog, klinický onkolog, radioterapeut a chirurg. Od počátku léčby by mělo být pamatováno i na rehabilitaci a psychosociální problematiku.

### **Chirurgická léčba**

Odnětí nádoru chirurgickou cestou je metodou, která byla prováděna již v 19. století. Výkon byl původně velmi radikální, se zásahem do svaloviny stěny hrudní a doplněný exenterací axily a byl pro nemocnou zdrojem četných funkčních důsledků. (Operace dle Halstedta).

V současné době se provádí *modifikovaná radikální mastektomie* dle Pateyho, která je doplněna axilární lymfadenektomií, kdy požadavkem je odstranění a histopatologické vyšetření alespoň 10 uzlin. Některá chirurgická pracoviště provádí, jak bylo uvedeno, extirpaci tzv. *sentinelové uzliny*.

*Prostá mastektomie* je indikována jako sanační výkon u lokálně pokročilých nálezů, především tam, kde je nemocná ohrožena krvácením nádoru.

V posledních letech se zavedl nový typ operace, kterému se říká *záchovná, prs šetřící operace*. Patří sem *kvadrantektomie*, která představuje odstranění příslušného kvadrantu s nádorem. Dále pak *lumpektomie*, která je odstraněním samotného nádoru s minimálně jednocentimetrovým okrajem zdravé tkáně.

Podmínky nutné pro správnou indikaci záchovného výkonu:

- Solitární nádor do 4 cm nebo 2 nádory se společným objemem do 4 cm<sup>3</sup>
- Absence vícečetných kalcifikací roztroušených na mamografickém snímku
- Bez postižení kůže nádorem
- Správný poměr mezi velikostí nádoru a prsu, u malých prsů je mnohdy velmi těžko realizovatelný záchovný výkon pro nutnost ponechání dostatečného lemu zdravé tkáně, u velkých pendulujících prsů nelze po záchovném výkonu dokonale prozářit zbývající objem prsu
- Nehmatné axilární uzliny
- Bez kontraindikace radioterapie (např. přítomnost kolagenóz, jizev po popálení na kůži)

### **Kontraindikace parciálního výkonu:**

- Nemožnost provést výkon s negativními okraji resekátu
- Nádory větší než 4cm
- Subareolární uložení nádoru
- Předchozí ozáření ipsilaterálního prsu
- Nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru
- Rozsáhlá intraduktální komponenta
- Inflamatorní karcinom prsu
- Multicentrický karcinom
- Difúzní mikrokalcifikace susp. z malignity
- Nemožnost následné radioterapie
- Gravidita

Pacientky, které měly modifikovaný radikální výkon, mohou po dvou až pěti letech podstoupit **rekonstrukční plastickou operaci**, pokud jsou bez projevů základního onemocnění. Rekonstrukční výkon se provádí náhradou žlázového tělesa vlastní tkání ze stěny břišní nebo zad nebo se používají syntetické implantáty.

U žen s pozitivitou BRCA–1 a BRCA–2 je indikována **profylaktická bilaterální mastektomie** a ovariectomie (15, 17, 18, 19, 20, 21).

### **Radioterapie**

Ačkoli karcinom prsu nepatří mezi radiosenzitivní nádory, jsou v terapeutickém algoritmu indikace, kdy je radioterapie jednoznačným přínosem pro prognózu nemocné. Zdrojem záření musí být kvalitní ozařovač pro **teleterapii** (lineární urychlovač) s přesným plánovacím systémem, který umožňuje třídimenzionální zobrazení ozařovaného objemu.

**Adjuvantní radioterapie** (léčba předpokládané mikroskopické lokoregionální choroby po předchozím chirurgickém výkonu). Jednoznačnou indikací je lokoregionální aktinoterapie prsu, axily a nadklíčku vždy po záchovném chirurgickém výkonu. Aplikuje se zevním ozářením **teleteradioterapií** (zdroj záření v definované vzdálenosti od středu ozařovaného objemu mimo tělo pacienta) dávka 50Gy s doplněním dávky na místo původního ložiska do 65Gy. Tuto boost dávku lze aplikovat zevním ozářením nebo pomocí **brachyradioterapie** (ozařování na krátkou vzdálenost), pomocí aplikace

intersticiálních jehel do místa původního ložiska v celkové anestézii, do kterých je po té zaveden radioaktivní zdroj (izotop iridia).

Další indikací je lokoregionální aktinoterapie na stěnu hrudní, axilu a nadklíček po mastektomii při nádoru velikosti nad 4cm a při více než 4 infiltrovaných axilárních uzlinách. Aplikuje se dávka 50Gy.

***Paliativní radioterapie*** je indikována u lokálně pokročilých nádorů, které nebyly operovány, kde systémová terapie adekvátně nezmenšila objem nádoru a neumožnila operabilitu. Dále je indikována k léčbě metastáz, především do skeletu s cílem zastavit proces a odstranit bolest, k léčbě mozkových metastáz a lokálních recidiv ve stěně hrudní (15,19, 20, 21).

## **Chemoterapie**

Jak bylo uvedeno, karcinom prsu je systémovým onemocněním a proto je dominantní léčebnou metodou tohoto onemocnění systémová léčba, kterou je chemoterapie.

Chemoterapie v adjuvanci (léčba předpokládané systémové mikroskopické choroby) je indikována zpravidla jako kombinace 2 nebo 3 cytostatik. Paliativní chemoterapie pokročilého onemocnění může být také kombinovaná, ale zvláště u starších, předlěčených a polymorbidních nemocných se indikuje monoterapie. Účinných režimů cytostatických kombinací existuje celá řada, jsou určovány na základě výsledků klinických studií a po té jsou doporučovány pro adjuvantní či paliativní režimy léčby.

**Adjuvantní chemoterapie** - léčba zbytkové choroby je indikována po předchozí operaci. Je indikována u nemocných s nepříznivými prognostickými faktory, které byly výše jmenovány. Typ kombinované chemoterapie se volí podle míry rizika progresu onemocnění a vychází z výsledků klinických vyšetření, histopatologického nálezu a imunohistochemických metod. Adekvátně indikovaná adjuvantní chemoterapie prodlužuje bezpříznakové období onemocnění a celkové přežití u pacientek.

**Neoadjuvantní chemoterapie** je indikována u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním nikoli neoperabilním s cílem zmenšit lokálně nádor, umožnit event. zachovný operační výkon nebo zlepšit operabilitu. Zařazení neoadjuvance představuje u lokálně pokročilých nádorů prodloužení doby do progresu nemoci a celkové doby přežití.

**Paliativní chemoterapie** je indikována u generalizovaného onemocnění do dalších orgánů. Jejím cílem je především zachování dobré kvality života. Zařazením nových molekul cytostatik a využitím biologické léčby se daří i v případě generalizace onemocnění dosáhnout kompletní remise a prodloužit přežití pacientek.

Cytostatika, která se podávají v adjuvanci, neoadjuvanci i paliaci v kombinacích jsou cyklofosamid, methotrexat, 5-fluorouracil, doxorubicin, vinorelbin, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, kapecitabin, cisplatina, karboplatina.

Je snahou stále účinněji zasahovat nádorovou populaci buněk a tak se uplatňují i nové postupy aplikace chemoterapie. **Sekvenční podávání** (postupné) různých cytostatik a jejich kombinací. Dále zkracování intervalů mezi jednotlivými cykly chemoterapie – **intenzifikace**. Zkoušela se i **vysokodávkovaná chemoterapie** s následnou autologní transplantací progenitorových kmenových buněk separovaných z periferní krve. Tato metoda zatím nepřinesla žádaný výsledek a je předmětem klinických studií (15, 19, 20, 21, 22).

### **Hormonoterapie**

Je metodou, která je též aplikována jako systémová léčba v neoadjuvanci, adjuvanci a paliaci. Základním předpokladem indikace je přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách ve vyšetřené nádorové tkáni. Hormonální léčba je tak první známou cílenou terapií, která působí díky terči na nádorové buňce. Je známo, že pro růst karcinomu prsu je stěžejní kumulativní expozice estrogenům, proto růst nádorů s hormonální dependencí lze ovlivnit potlačením účinku estrogenů.

U žen před menopauzou může být indikována léčba **ablativní** (odstranění vaječnicků – ovariectomie) cestou chirurgickou, radiací či medikamentózně pomocí analogů či antagonistů gonadoliberinů, které působením na hypofýzu při dlouhodobé aplikaci vyřadí funkci vaječnicků. Po jejich vysazení se funkce vrací k normálu. Ablativní léčba je indikována u pokročilých nálezů karcinomu prsu jako paliativní léčba nebo naopak u zcela iniciálních nálezů k samostatné hormonoterapii spolu s **kompetitivní antiestrogenní léčbou**. Dále po ukončené adjuvantní chemoterapii u premenopauzálních žen s hormonálně dependentním nádorem opět s antiestrogenní terapií.

V adjuvantní léčbě u žen po menopauze s nízkým rizikem choroby je indikována samotná kompetitivní antiestrogenní léčba, u žen s vyšším rizikem navazuje na adjuvantní chemoterapii. Nejrozšířenějším antiestrogenním preparátem je tamoxifen. Antiestrogen obsadí estrogenní receptor, po té se komplex naváže na DNA. Ve svém důsledku dojde k omezení proliferace buňky, indukuje se apoptóza. Nevýhodou antiestrogenního tamoxifenu je jeho agonistický efekt estrogenní, který vede k nežádoucím efektům léčby (vznik hyperplazie endometria až karcinomu endometria). Jsou nyní k dispozici i selektivní estrogen receptor modulátory jako je fulvestrant, které již estrogenní efekt postrádají.

U žen s již vyřazenou funkcí vaječníků je indikována **léčba inhibiční** pomocí inhibitorů aromatáz, které inhibují konverzi androgenů na estrogen. Tato konverze pomocí aromatáz u žen po menopauze, která probíhá v játrech, v tukové tkáni, svalech a tkáni nádoru a je hlavním zdrojem estrogenů. Právě inhibicí tohoto procesu se významně snižuje estrogenní vliv na hormonálně dependentní nádory prsu. Aplikuje se v paliativní léčbě, ale i v adjuvanci při kontraindikaci tamoxifenu (hyperplazie děložní sliznice, tromboembolická nemoc). Užívanými preparáty jsou anastrozol, letrozol, exemestan.

Gestageny se užívají jako **léčba aditivní** především však s cílem podpurným po vyčerpání ostatních preparátů k zlepšení kondice nemocné (15, 19, 20, 21, 23).

### **Terčová terapie - biologická léčba u karcinomu prsu**

Základní charakteristikou maligního fenotypu je schopnost autonomní proliferace buněk. U lidských nádorů mohou být konstitutivně aktivovány a deregulovány různé komponenty signálních mechanismů zodpovědných za proliferaci a přežívání buněk. Cílem současného výzkumu je identifikace klíčových molekulárních změn zodpovědných za karcinogenezi. Jejich význam spočívá nejen v objasnění nádorové patogeneze, ale i v možnosti identifikace cílových molekul pro terapeutické účely. V posledních letech bylo identifikováno velké množství molekul, jejichž cílené ovlivnění může představovat nový způsob léčby - cílené, biologické terapie, odlišné od necílené klasické chemoterapie mechanismem účinku a toxickým profilem. Nejdéle používanou cílenou léčbu je hormonální terapie. Biologickou léčbou může být ovlivněno nejen chování nádorových buněk, ale může zasáhnout i nádorové mikroprostředí, jenž je stěžejní pro buněčnou proliferaci, přežívání a metastazování.

Vývoj cílené biologické terapie by nebyl možný bez rozvoje molekulární patologie, která se s využitím nových znalostí molekulární genetiky a nádorové biologie buňky položila základ této nové léčebné strategii.

Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab, protilátka proti HER-2 receptoru) byl první schválenou cílenou monoklonální protilátkou pro léčbu solidních nádorů vůbec.

Nádorové buňky karcinomu prsu exprimují celou řadu receptorů pro růstové faktory. Nejlépe prostudovanou skupinou jsou receptory pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor - EGF). Dnes je známo více než 20 různých typů těchto receptorů a jejich ligandů a hovoří se o rodině receptorů epidermálního růstového faktoru (EGFR family). Tato rodina receptorů se skládá z příbuzných receptorů jako je EGFR (synonymum ErbB1/EGFR/HER1), ErbB2 (HER-2/neu), ErbB3 (HER3) a ErbB4 (HER4). Základní úlohou těchto receptorů je přenos informace, která přichází na povrch buňky, do intracelulárního prostředí, její přenos cytoplasmou, jedná se o signální cestu realizovanou celou kaskádou proteinů, až do jádra buňky, kde dochází k vlastnímu uplatnění této informace - indukci exprese určitých genů, které jsou zodpovědné za proliferaci, mitotickou aktivitu, za přežívání a další život buňky. Intracelulární cesta není přímočará, ale může probíhat různými paralelními procesy, které se prolínají jak vertikálně tak horizontálně. Jejich ovlivnění bude pravděpodobně vyžadovat kombinaci různých látek ovlivňující signální cesty na různých úrovních, aby výsledným efektem byla zástava proliferace nádorové buňky.

HER-2, jeden receptor z rodiny EGFR, se skládá z extracelulární vazebné domény, transmembránového segmentu a intracelulární domény, která je vazebným místem pro cytoplasmatický enzym tyrosinkinázu (TK). TK je jedním z klíčových enzymů nutných i pro normální buněčný růst, diferenciaci, dělení buňky a její adhezivitu. Po vazbě ligandu dochází k homodimerizaci receptoru či heterodimerizaci s jinými členy HER rodiny a k aktivaci tyrosin kinázové intracelulární signální cesty (24, 25, 34).

U 20% - 30% karcinomů je tento gen amplifikován, což vyvolává zvýšenou expresi membránového proteinu. Tento stav je provázen kratším přežitím, časnými relapsy a zvýšeným počtem infiltrovaných lymfatických uzlin. Jednoznačně zvýšená exprese HER-2 představuje horší prognostický faktor. Bývá často provázena vyšším histologickým gradem a nepřítomností hormonálních receptorů. V současné době je

Herceptin indikován pro léčbu první řady metastatického karcinomu prsu u nemocných se zvýšenou expresí HER-2 a s amplifikací ERBB2 prokázanou metodou FISH (fluorescence in situ hybridization) v monoterapii či v kombinaci s paklitaxelem (a dalšími cytostatiky) a pro adjuvantní léčbu nemocných s uzlinovým postižením též v kombinaci s paklitaxelem. Dále se zjišťuje jeho význam u duktálních karcinomů prsu, kde je prokázána jeho vysoká exprese. Hypotéza vychází z možnosti redukce nádorové masy a zabránění transformace do invazivního karcinomu.

Lapatinib, nová malá molekula působící jako intracelulární duální inhibitor ErbB1 a ErbB2, je schválen pro léčbu pokročilých karcinomů prsů po selhání terapie trastuzumabem (27, 28, 31, 33). Další molekulou pro léčbu karcinomu prsu je bevacizumab, monoklonální protilátka inhibující VEGF (vascular endothelial growth factor). Studie fáze III. v kombinaci s paklitaxelem prokázala signifikantní prodloužení přežití bez progresu choroby a zvýšení četnosti léčebných odpovědí u lokálně recidivujícího či metastatického onemocnění. Bevacizumab se tak zařadil do standardní léčby 1. linie metastatického onemocnění spolu s paklitaxelem. Princip léčby pomocí antiangiogenních léčiv vychází z předpokladu, že nádorové ložisko může existovat bez cévního vlastního řečiště do velikosti maximálně 2mm<sup>3</sup>. Pak se díky hypoxii stává geneticky instabilním, vznikají mutace, které vedou k potlačení produkce antiangiogenních působků a zvyšuje se produkce angiogenních, tzv. angiogenní „switch“. Nádorové ložisko si tvoří vlastní cévy. Pokud se podaří tento proces zastavit, nádor není schopen dále růst, protože má nedostatek kyslíku a živin (26, 30).

Do pokročilého stádia klinického zkoušení se dostala další malá molekula sunitinib, která inhibuje několik receptorů tyrosinkinázy, VEGFR, PDGFR (platelet - derived growth factor receptor), KIT a FLT3. Na základě slibných výsledků klinických studií fáze II. se připravují studie fáze III. v kombinaci s chemoterapií pro pokročilé karcinomy prsu (29, 32).

Biologická léčba otvírá slibné možnosti protinádorové terapie se specifitějším mechanismem účinku a s nižší toxicitou ve srovnání s cytostatickou léčbou.

### **3.9 KOMBINACE LÉČEBNÝCH MODALIT A LÉČBA RELAPSU**

Všechny jmenované léčebné přístupy – chirurgický, radioterapie, chemoterapie, hormonoterapie, terčová terapie jsou vzájemně kombinovány a postupně vyčerpávány podle míry pokročilosti a rizikovosti onemocnění u každé nemocné. Správné využívání



všech léčebných modalit a jejich správná sekvence opět vyplývá z výsledků multicentrických klinických studií.

V případě, že dojde po proběhlé terapii k relapsu onemocnění, tj. k jeho dalšímu projevu, je nutné volit nový léčebný postup, který je při systémovém postižení léčbou systémovou, při lokální progresi léčbou lokoregionální. V dalším textu bude podrobně popsán terapeutický přístup k jednotlivým konkrétním stádiím onemocnění karcinomem prsu, tak jak byl vypracován a je prováděn na Radioterapeuticko – onkologickém oddělení Fakultní nemocnice v Motole. Vychází ze standardů České onkologické společnosti, navazující na světový a evropský standardní postup.

### **3.10 KOMPLIKACE PO LÉČBĚ**

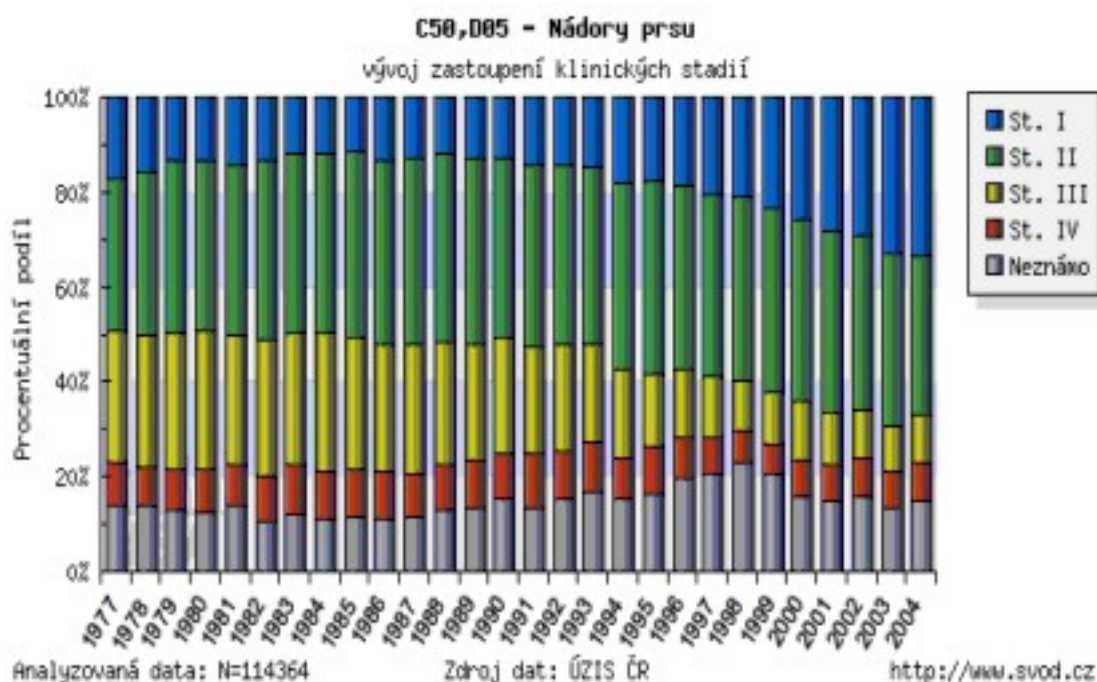
Kromě obvyklých komplikací onkologické léčby je nutné zmínit dvě nejvýznamnější typické pro karcinom prsu, kterými jsou algický syndrom a lymfedém stejnostranné horní končetiny.

Algický syndrom se objevuje na postižené straně hrudníku a postihuje i rameno, nemocná má bolesti, pálení, zmrzlé rameno. Stav je nutné řešit od počátku, tedy již v průběhu léčby, fyzioterapeuticky. Zcela nežádoucí je absolutní klid stejnostranné končetiny nebo naopak její nepřiměřené zatěžování.

Lymfedému stejnostranné horní končetiny je třeba předcházet od počátku terapie též intenzivní fyzioterapií, užitečné mohou být i proteolytické enzymy. Této problematice bude věnována samostatná část práce.

### **3.11 PREVENCE, SKRÍNING**

Je nutné zdůraznit, že délka přežití a celková prognóza nemocné je jednoznačně závislá na včasnosti zahájení léčby a odhalení nemoci v jejím iniciálním stádiu. Proto je nezbytné věnovat pozornost prevenci, ve smyslu včasného zachytu onemocnění a sledování rizikových skupin žen. Přichází stále vysoké procento žen v pokročilých stádiích nemoci (ve III. a IV. klinickém stádiu až 40%). Z grafu 5. je však patrné, že situace se poněkud zlepšuje a od poloviny 90. let se zvyšuje zastoupení zachytu pacientek v I. klinickém stádiu na úkor III. klinického stádia, zastoupení II. a IV. klinického stádia se nemění. Tuto pozitivní změnu lze přičíst včasné diagnostice a skríningu (4).



**Graf. 5. Zastoupení klinických stadií – vývoj v čase**

Možnost odhalení jednoduché preventivní metody vedoucí k eliminaci nebo alespoň snížení

rizika vzniku karcinomu prsu všeobecně, u všech žen, je iluzorní. Karcinom prsu není preventabilní tak, jak je známo u bronchogenního karcinomu nebo karcinomu močového měchýře, eliminací kouření nebo vyloučením expozice některých kancerogenů. Nejúčinnější zbraní je včasný záchyt karcinomu prsu (35).

Nádorový skrínig je definován jako cílené testování asymptomatických, dosud zdravých, dobrovolně souhlasících osob běžné populace, s cílem rozdělit je do skupin s vysokou a nízkou pravděpodobností onemocnění hledaným nádorem. Jedinci, kteří mají pozitivní skrínigový test pak postupují do dalšího kola vyšetření k potvrzení či vyloučení choroby (36).

O smysluplnosti skrínigu hovoří randomizované studie. První byla Newyorská studie – Health Insurance Plan of New York Randomized Clinical Trial, která byla zahájena v roce 1961. Studie probíhala u 64 000 žen ve dvou skupinách, sledovaná skupina měla jedenkrát ročně mamografii a klinické vyšetření po dobu 4 let. Po 18 letech sledování byla úmrtnost ve sledované skupině oproti kontrolám o 23% nižší, 33%

karcinomů prsu se diagnostikovalo díky mamografickému vyšetření, 45% klinickým vyšetřením a 22% kombinací obou metod (37). Další studií byla Švédská studie dvou hrabství (Two County Study) která zahrnovala 133 000 žen. 77 000 žen bylo sledováno mamograficky jednou za 24 měsíců, celkem 8 let. Snížení úmrtnosti se zjistilo o 30% ve sledované skupině. Z dalších studií Edinburská též potvrdila redukci mortality, Kanadská byla poněkud rozporuplná a kritizovaná. Nerandomizovaná Britská a Americká studie potvrdily opět redukci mortality u žen, které se zúčastnily skríningu. Stále není jasný efekt skríningu u žen pod 50 let věku, pokoušela se o to metaanalýza randomizovaných studií z roku 1993. Kdy redukce mortality u žen mezi 40 - 49 lety byla 15% a u žen ve věku od 50 do 74 let v době vstupu do studie byla 24% (38). Další analýza (39), prokázala signifikantní snížení mortality o 24% u žen od 40 do 49 let. Věk zahájení skríningu není ještě jednoznačný a musí se vyčkat výsledků dalších studií, které v Evropě probíhají. Celkem jasný je postoj u žen vyšší věkové kategorie nad 69 let, kde efekt nevyváží anxiositu, nepříjemnost vyšetření i obtížnou organizaci.

Určitým úskalím skríningových programů je vyvolání obav až strachu u některých žen, diskomfort a bolest při vyšetření a radiační zátěž, i když tato při použití moderních přístrojů a vyloučení nejrizikovějších období pro parenchym mléčné žlázy (menarché a gravidita) je prakticky vyloučena. Citlivost mléčné žlázy s věkem klesá a u žen nad 50 let dávka při mamografickém vyšetření cca 1mGy nezvyšuje incidenci karcinomu prsu. Trochu větší riziko je u žen s genetickými predispozicemi (40).

V České republice první pilotní skríningovou studii provedla Fakultní Thomayerova nemocnice od roku 1996. Studie zařadila 2 788 žen a zjistila 39 karcinomů a 6 Carcinoma in situ . Od října 2002 platí v České republice Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR (Částka 11). Je doporučen standard poskytování a vykazování výkonů skríningu nádorů prsu v České republice. Pracoviště provádějící skríning musí být akreditována podle přísných pravidel.

V roce 1998 se sešla První evropská konference karcinomu prsu (First European Breast Cancer Conference) organizovaná European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) evropskou mastologickou společností European Society of Mastology (EUSOMA) a dobrovolnou organizací Europa Donna. Cílem bylo vypracovat kvalitní standardy pro diagnosticko – terapeutický postup, sledování a následnou péči. Mamární jednotky by měly být při velkých nemocnicích se spádovou

oblastí 250 tisíc obyvatel. Pracovní skupina při EORTC definovala cíle, které by měly vést ke snížení úmrtnosti, snížení stagingu v kategorii T a N a zvýšit zastoupení Carcinoma in situ.

EORTC uznává tři varianty skrínungu: celonárodní, pro všechny ženy určité věkové skupiny, lokální pro určitou oblast, města a veřejnosti otevřenou, kdy jsou ženy získávány na doporučení publicity problému a praktickými lékaři.

Zásadní pro provádění skrínungu je multidisciplinární péče klinika, radiologa, patologa a chirurga. V České republice probíhá příprava skrínungu již řadu let. Významnou úlohu má mamární diagnostika radiologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a pravidla jsou dána Metodickým opatřením č.12 – Doporučený standard při poskytování výkonů skrínungu nádorů prsu v České republice, je uveřejněno ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR, Částka 11, v říjnu 2002. Metodické opatření reguluje vstup pracovišť do programu. Pracoviště usilující o vstup musí splňovat kritéria integrace diagnostického procesu (mamografie, sonografie, duktografie, intervenční výkony), trvání diagnostického procesu maximálně ve 3 dnech s výsledkem do 15 dnů, kvalifikace pracovníků (2000 mamografií za rok na 1 lékaře v posledních 3 letech, na pracovišti musí být provedeno nejméně 5000 vyšetření žen za rok) a čekací doba maximálně 1 měsíc. Přísná kritéria pro technické vybavení, požadavky radiační ochrany, následnou a návaznou péči nemocné.

Preventivně jsou vyšetřovány ženy od 45 do 69 let věku zdarma ze zdravotního pojištění, každé 2 roky, ženy s genetickou zátěží, s kancerofóbií potvrzenou psychiatrem, ženy nad 40 let jako samoplátkyně. Výsledek vyšetření je kombinací fyzikálního vyšetření, mamografu a ultrazvuku, popřípadě dalších nutných vyšetření (41).

### **3.12 KARCINOM PRSU U MUŽŮ**

Vyskytuje se velmi vzácně v roce 2003 bylo hlášeno 36 případů karcinomu prsu u mužů v České republice. To je 0,7 na 100 000 mužů (4). Je onemocněním starších mužů po 50. roce věku. Karcinom prsu u mužů je v 80% hormonálně závislý. Významným rizikovým faktorem je přísun estrogenů při poruše jaterních funkcí nebo terapii karcinomu prostaty. Příznaky, diagnostika i terapie jsou obdobné jako u karcinomu prsu u žen.

### 3.13 NEEPITELOVÉ NÁDORY PRSU A METASTÁZY JINÝCH NÁDORŮ

Prs může být postižen i jinými nádory nejen karcinomem např. *cystosarcoma phyllodes*, jehož původ může být ve fibroadenom, v 70% je benigní. V prsu mohou být přítomny metastázy jiného solidního nádoru (bronchogenní karcinom, maligní melanom, sarkom).

Z neepitelových nádorů může být v prsu primárně zastižen sarkom např. *fibrosarkom*, *angiosarkom* nebo *karcinosarkom*. Chovají se jako sarkomy v jiných lokalizacích. Rychle rostou a metastazují převážně krevní cestou do plic, jater, skeletu. Řeší se chirurgicky a chemoterapií. Dalším nádorem v prsu může být *Non Hodgkinský lymfom*, jehož léčba se řídí zásadami léčby tohoto systémového onemocnění.

## 4 KLINICKÁ A MOLEKULÁRNĚ PATOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝCH KARCINOMŮ PRSU

---

### 4.1 HYPOTÉZA

Způsob terapie u karcinomu prsu se vybírá na základě *standardních prognostických znaků* jako je velikost tumoru, infiltrace lymfatických uzlin axily, nádorový grade a exprese hormonálních receptorů. Výsledky léčby, které jsou stále nedostatečné u léčených pacientek, stimulují k hledání nových, především molekulárně patologických markerů, které by zpřesnily jak diagnózu a tím cílily přesněji léčbu. Myslíme, že základem moderní onkologie je jednak působit dostatečně *adekvátní terapií* na karcinom prsu tak, abychom zabránili recidivě, progresi onemocnění. Léčba musí být svou adekvátností prevencí dalšího pokračování nemoci. Zároveň však musíme pacientky vracet do normálního života po eliminaci nemoci v celkově dobrém stavu, tak aby byly co nejméně alterovány léčbou. Správně indikovaná léčba, odpovídající míře rizika nemoci v době stanovení diagnózy je tak *prevencí nežádoucích účinků protinádorové terapie* se všemi jejími akutními i trvalými důsledky. Proto jsme se pokusili najít další markery a jejich vzájemnou korelaci, které by nám napomohly k podrobnější identifikaci míry rizika každého konkrétního onemocnění a tím bychom se přiblížili k možnosti větší individualizace terapie do budoucnosti. V naší studii jsme stanovovali základní klinické a histopatologické charakteristiky nemetastazujícího karcinomu prsu, velikost primárního nádoru, přítomnost infiltrace spádových lymfatických uzlin, grading, expresi hormonálních receptorů, c-erb-2 proteinu (HER) a ploiditu DNA a zjišťovali jsme jejich možné vzájemné korelace.

### 4.2 ZDŮVODNĚNÍ CÍLŮ PRÁCE

Zásadní význam pro prognózu má správně zvolená iniciální léčba. Toto rozhodování je založeno na prognostických faktorech. Stav infiltrace lymfatických uzlin, exprese receptorů pro estrogen a progesteron, velikost a stupeň diferenciacie tumoru jsou standardními faktory pro rozhodování o způsobu terapie. Klinická praxe a neuspokojivé výsledky léčby jsou příčinou hledání nových parametrů, které by mohly zpřesnit naše rozhodování a být podkladem pro individualizaci onkologické léčby.

V práci jsme se zaměřili na zjištění možné korelace mezi standardními faktory a expresí ERBB-2 proteinu a buněčnou ploiditou. Množství nádorové DNA v buňce je

pokládáno za jeden z možných indikátorů prognózy. Podle řady literárních údajů je DNA aneuploide u karcinomu prsu známkou horší prognózy, častěji provází postižení uzlin, větší nádor (T2 a T3), vyšší grade a absenci ER a PR (42, 43, 44). Pouze omezený počet studií nenachází vztahy k prognóze nebo k ostatním prognostickým faktorům (45, 46).

ERBB-2, synonymum HER-2, je jeden z receptorů rodiny erb. Je tvořen extracelulární vazebnou doménou, transmembránovým segmentem a intracelulární doménou, která má tyrosinkinázovou (TK) aktivitu. TK je jedním z klíčových enzymů v signálních drahách, které zprostředkovávají stimuly nutné i pro normální buněčný růst, diferenciaci, dělení buňky a její adhezivitu. Gen kódující ERBB-2 protein (HER-2 receptor) se nachází na 17. chromosomu (17p21) a v literatuře bývá nejčastěji nazýván HER/2 či HER/2/neu či c-erb-2, správným názvem je ERBB2 (HUGO Gene Nomenclature Committee). Tento gen byl poprvé identifikován jako transformující *neu* gen u krysa s chemicky indukovaným neuroblastomem v roce 1981 a jeho lidský homolog byl izolován v roce 1985. Po vazbě ligandu dochází k homodimerizaci receptoru či heterodimerizaci s jinými členy HER rodiny a k aktivaci tyrosinkinázové intracelulární signální cesty.

První metodou průkazu přítomnosti HER-2 bylo imunohistochemické stanovení pomocí protilátek proti HER-2 proteinu. Protože se však používala celá řada různých primárních protilátek a detekčních systémů, je dnes standardně používána pro diagnostiku diagnostická souprava firmy Dako HerceptTest, který byl schválen FDA (Federal Drug Administration). Na základě intenzity exprese ERBB-2 proteinu zjištěné tímto standardizovaným systémem se tumory rozdělují do čtyř skupin. Nádory se skórem 0, bez přítomnosti pozitivita HER-2 proteinu či je pozitivita zjištěna do 10% nádorových buněk, nádory 1+, přítomnost proteinu u více jak 10% ale ne kompletní po celém odvodu nádorových buněk, 2+ slabá až střední kompletní pozitivita a 3+ silná pozitivita. Nádory 0 a 1+ jsou hodnoceny jako negativní, 2+ a 3+ jako pozitivní. U nejednoznačné nebo hraniční pozitivita exprese proteinů HER-2 využíváme metodu FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace), která pomocí fluorescenčně značených sond stanoví počet kopií HER-2 genu a počet signálů pro centromeru chromosomu 17. Zvýšený počet kopií (amplifikace) genu HER-2 koreluje, ve většině případů, se zvýšenou expresí proteinu. Nádory se skórem 0 a 1+ nejsou indikovány k léčbě cílenou

protilátkou proti c-erb-2 proteinu trastuzumabem (Herceptinem®), u 2+ by mělo být doplněno vyšetření FISH a nádory 3+ jsou indikovány k léčbě Herceptinem.

Z našich předchozích klinických zkušeností víme, že můžeme rozdělit nemocné do několika skupin dle způsobu exprese c-erb-2 proteinu. V první, nejpočetnější skupině, jsou nemocné s IHC 3+, která koreluje se silnou amplifikací HER-2 genu. Druhou nejpočetnější skupinu v našem souboru jsou ženy IHC 2+, bez amplifikace či se slabou amplifikací genu, tedy nemocné, které by neměly být indikovány k léčbě Herceptinem. Mohou se však vyskytnout nemocné, kde se přes výraznou membránovou pozitivitu IHC 3+ se neprokáže amplifikace genu a naopak, kde je silná amplifikace provázena slabou expresí tohoto proteinu. Jsou to okrajové skupiny nemocných, jenž představují indikační problém a dávají nahlédnout do složitosti intracelulárních procesů. Tomu odpovídá i fakt, že pouze asi 20-40% indikovaných k terapii Herceptinem má z této léčby jistý prospěch. Tato data vycházejí z výsledků léčby nemocných s pokročilým metastatickým karcinomem.

## 4.3 METODY PRÁCE

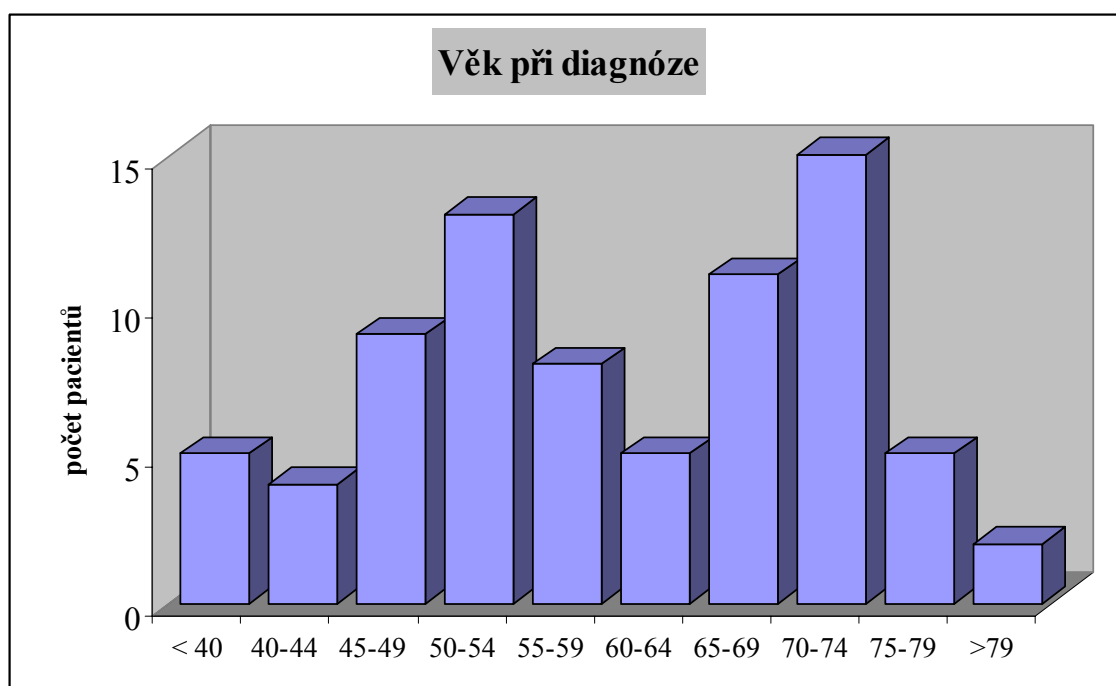
### 4.3.1 Charakteristika souboru

V naší práci hodnotíme soubor nemocných, které byly v letech 1999 až 2004 vyšetřeny na Radioterapeuticko - onkologickém oddělení a jejichž molekulárně - patologická diagnostika byla provedena na Ústavu patologie a molekulární medicíny. Všechny nemocné podstoupily radikální modifikovanou mastektomii s exenterací axily. Klinické stádium bylo určeno dle TNM klasifikace WHO: Tis jakýkoli duktální karcinom in situ, T1 nádor do 2cm, T2 velikost nádoru od 2cm do 5cm, T3 nádor větší než 5 cm, T4 nádor fixovaný ke stěně hrudní či kůži, zánětlivý karcinom. Celkem jsme do našeho sledování zařadili 77 nemocných. **Průměrný věk pacientek byl 59,3 let**, nejmladší bylo 33 a nejstarší 88 let. Nejčastěji se vyskytovaly nádory T1 53%, T2 39%, T3 5%. 57% nemocných nemělo přítomny metastázy v axilárních lymfatických uzlinách. Vyšší nádorový grade 3 převažoval u větších tumorů, T2 62% a T3 66%, (tab. 4, graf 6), 77% tumorů exprimovalo hormonální receptory. Exprese HER byla prokázána u 21 tumorů T1, u 13 T2 a u 1 T3. 47 nádorů bylo diploidních, aneuploidita byla zjištěna u 13 nádorů T1, u 14 T2 a u 2 T3.



**Tab. 4. Základní charakteristika souboru**

počet pacientů	77	
věk		
průměr (SD)	59,3	(12,6)
median	57,0	
min - max	33 - 88	
T		
T1	41	53,2 %
T2	30	39,0 %
T3	4	5,2 %
neuvedeno	2	2,6 %
N		
N0	44	57,1 %
N1	26	33,8 %
N2	1	1,3 %
neuvedeno	6	7,8 %
G		
G1	8	10,4 %
G2	25	32,4 %
G3	29	37,7 %
neuvedeno	15	19,5 %



**Graf. 6. Věk při stanovení diagnózy**

#### **4.3.2 Imunohistochemické vyšetření. Cytometrická DNA analýza**

Z každého bločku byl připraven jeden řez o síle 5  $\mu\text{m}$  a 2 - 4 silné řezy (podle velikosti zalité tkáně) o síle 50  $\mu\text{m}$ . Tenký řez byl obarven hematoxylinem-eosinem a použit k histologickému vyšetření jako kontrola zda vzorek skutečně obsahuje nádorovou tkáň. Silné řezy byly použity k vlastní DNA analýze. Deparafinizaci a přípravu suspenze holých jader jsme prováděli v modifikaci podle Robinsona (47). Řezy byly ve zkumavce deparafinizovány v xylenu a rehydratovány sestupnou řadou alkoholů. Poté byly řezy v destilované vodě uloženy přes noc do lednice. Řezy jsme rozstříhali na drobné kousky a inkubovali s 0,25 % roztokem pepsinu v ředěné kyselině chlorovodíkové za stálého třepání, pokud se částičky tkáně nerozpadly ( $\frac{1}{2}$ - 2 hodiny). 25  $\mu\text{l}$  tekuté složky jsme odebrali do cytometrické zkumavky, do které jsme přidali 25  $\mu\text{l}$  permeabilizačního činidla (roztok šetrného detergentu permeabilizující buněčnou a jadernou membránu) a 500  $\mu\text{l}$  barvicího činidla (roztok propidium jodidu s RNázou) ze soupravy DNA Prep reagent kit (Becman Coulter) (47). Po nejméně půlhodinové inkubaci jsme vzorky měřili na průtokovém cytometru FACSCalibur (BD). Vyhodnocení DNA indexu a procenta jednotlivých fází buněčného cyklu jsme prováděli v programu ModFit. Histologické řezy z formolem fixované a do parafinu zalité tkáně byly obarveny přehledným barvením (hematoxylin a eosin). Po stanovení diagnózy a gradingu karcinomu, byla vybrána reprezentativní tkáň pro imunohistochemické vyšetření.

#### **Imunohistochemické stanovení exprese proteinů**

Vyšetřovali jsme histologické řezy z formolem fixované a do parafinu zalité tkáně. Expresi proteinu ERBB-2 jsme stanovovali pomocí standardizovaného systému firmy Dako - HercepTestu, postupovali jsme podle instrukcí výrobce. Expresi receptorů pro estrogen alfa a pro progesteron jsme zjišťovali pomocí myších monoklonálních protilátek firmy Dako (klony 1D5 a PgR636, demaskování antigenních epitopů jsme prováděli varem v 10mM citrátovém pufru pH 6,0).

V našem souboru jsem provedli korelaci závislosti mezi jednotlivými charakteristikami nádoru jako je velikost primárního tumoru, stav infiltrace spádových lymfatických uzlin, expresi hormonálních receptorů, grading, ploiditu, expresi ERBB-2.

#### 4.4 VÝSLEDKY

V souboru převažovaly ženy s iniciálními stádii karcinomu, T1 v počtu 41, u 30 nemocných byl zjištěn tumor stádia T2 a u 4 nemocných tumor T3, u dvou nemocných nebyl rozsah primárního tumoru uveden. 27 nemocných bylo diagnostikováno s infiltrací spádové axilární lymfatiky a 44 nemocných nevykazovalo známky uzlinového postižení. U 6 nemocných nebylo známo postižení spádové lymfatické oblasti. V souboru mírně převažovaly nádory špatně diferencované gradu 3 - 37,7% nemocných, 32,4% nemocných mělo grade 2 a u 10,4% byl zjištěn grade 1, u 19,5% nebyl grade znám. Provedli jsme korelaci mezi základními histopatologickými znaky, výsledky imunohistochemických vyšetření a primární velikostí nádoru a uzlinovým postižením. Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 4. a grafu 6. Imunohistochemicky byla stanovena exprese hormonálních receptorů. U 75 nemocných byla zjištěna pozitivita receptorů pro estrogen alfa a u 58 nemocných pozitivita receptorů pro progesteron. Imunohistochemické vyšetření exprese c-erb-2 (HER) proteinu bylo provedeno u 73 nemocných. Silná exprese c-erb (3+) byla prokázána u 13 nemocných, střední (2+) u 22 nemocných a slabá – hodnoceno negativní (1+) u 27 nemocných a 11 nemocných bylo skóre 0 (hodnoceno negativní). Závislost exprese HER, gradu, hormonálních receptorů a ploidity na stádiu T udávají tabulky 5, 6, 7, 8. a grafy 7, 8, 9, 10. Jediná nalezená statisticky významná závislost byla mezi gradem a velikostí nádoru, kdy tumory o průměru do 2 cm (T1) měly významně častěji grade 1 nebo 2 ( $p < 0,05$ , test  $\chi^2$  jako kontingence 2x2). U exprese HER nebyla prokázána statisticky významná závislost na velikosti primárního tumoru.

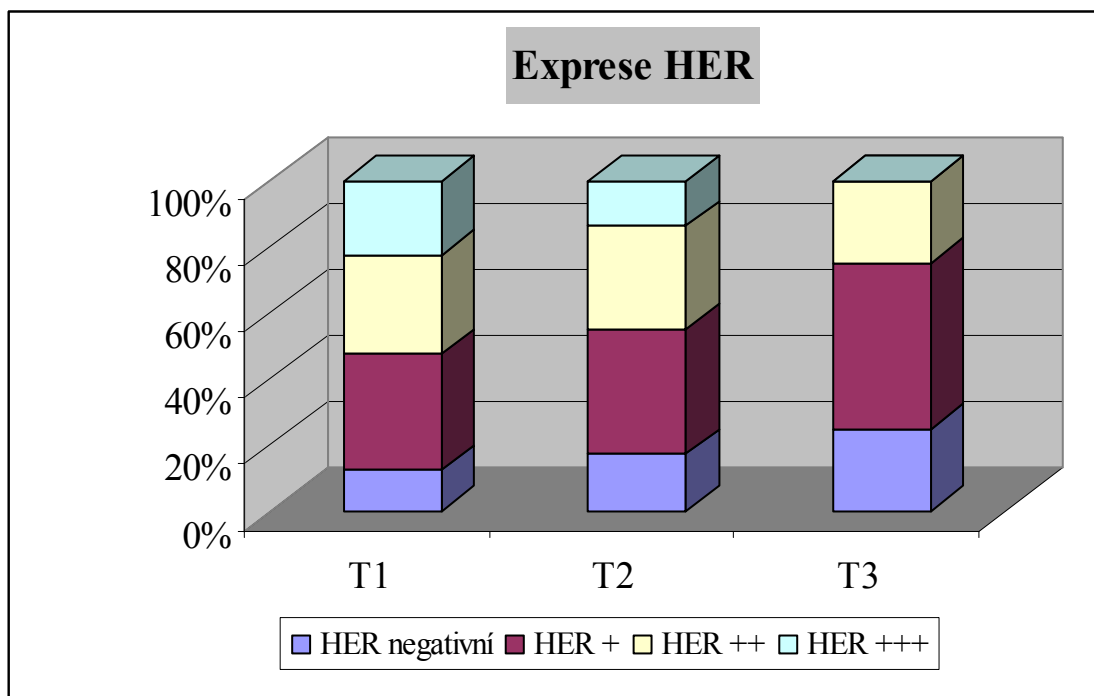
U estrogenních receptorů a progesteronových receptorů nebyla prokázána statisticky významná závislost na velikosti tumoru, ale je evidentní tendence positivity hormonálních receptorů (jednoho a více u obou) v souvislosti se stádiem T1 a T2.

U výskytu aneuploidie nebyla prokázána statisticky významná závislost na velikosti tumoru, avšak nádory T1 a T2 mají jednoznačně vyšší počet nemocných bez výskytu aneuploidie.

**Tab.5. Vztah velikosti tumoru a exprese HER**

	T1	T2	T3
HER negativní	5 (12,5 %)	5 (17,2 %)	1 (25,0 %)
HER +	14 (35,0 %)	11 (37,9 %)	2 (50,0 %)
HER ++	12 (30 %)	9 (31,0 %)	1 (25,0 %)
HER +++	9 (22,5 %)	4 (13,9 %)	0
Celkem	40	29	4

M-L Chi square test: p hodnota=0,819

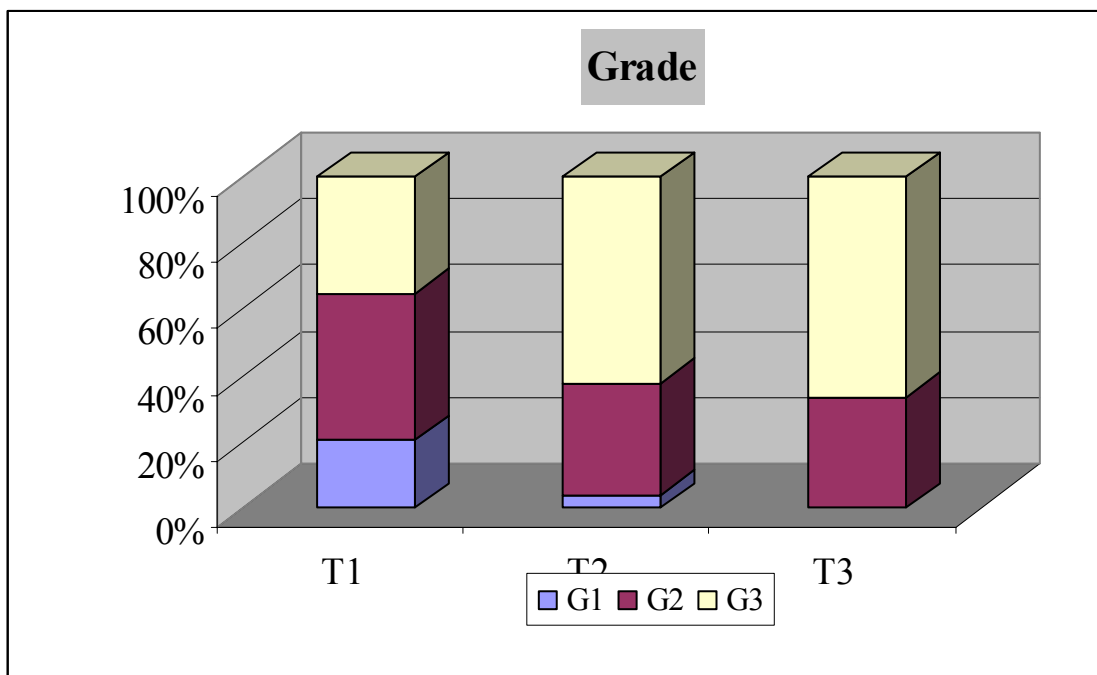


**Graf. 7. Vztah velikosti tumoru a exprese HER**

**Tab. 6. Vztah velikosti tumoru a grade**

	T1	T2	T3
G1	7 (20,6 %)	1 (4,2 %)	0
G2	15 (44,1 %)	8 (33,3 %)	1 (33,3 %)
G3	12 (35,3 %)	15 (62,5 %)	2 (66,7 %)
Celkem	34	24	3

M-L Chi square test: p hodnota=0,142

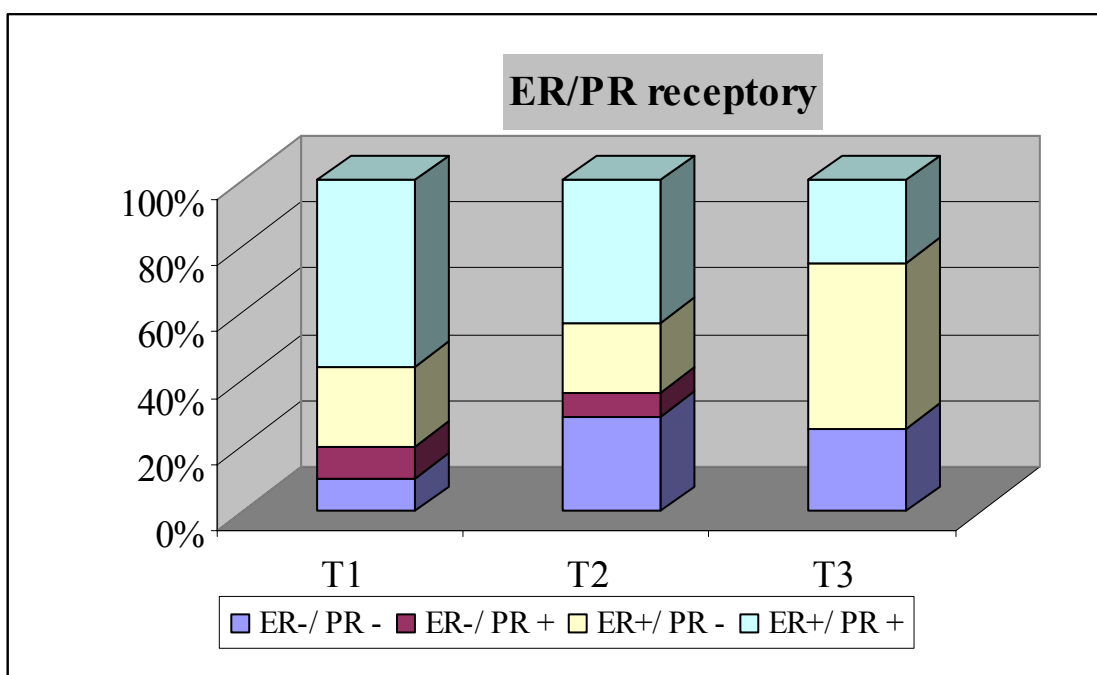


**Graf. 8. Vztah velikosti tumoru a grade**

**Tab. 7. Vztah velikosti tumoru a stavu hormonálních receptorů**

	T1	T2	T3
ER-/ PR -	4 (9,8 %)	8 (28,6 %)	1 (25,0 %)
ER-/ PR +	4 (9,8 %)	2 (7,1 %)	0
ER+/ PR -	10 (24,3 %)	6 (21,4 %)	2 (50,0 %)
ER+/ PR +	23 (56,1 %)	12 (42,9 %)	1 (25,0%)
Celkem	41	28	4

M-L Chi square test: p hodnota=0,384

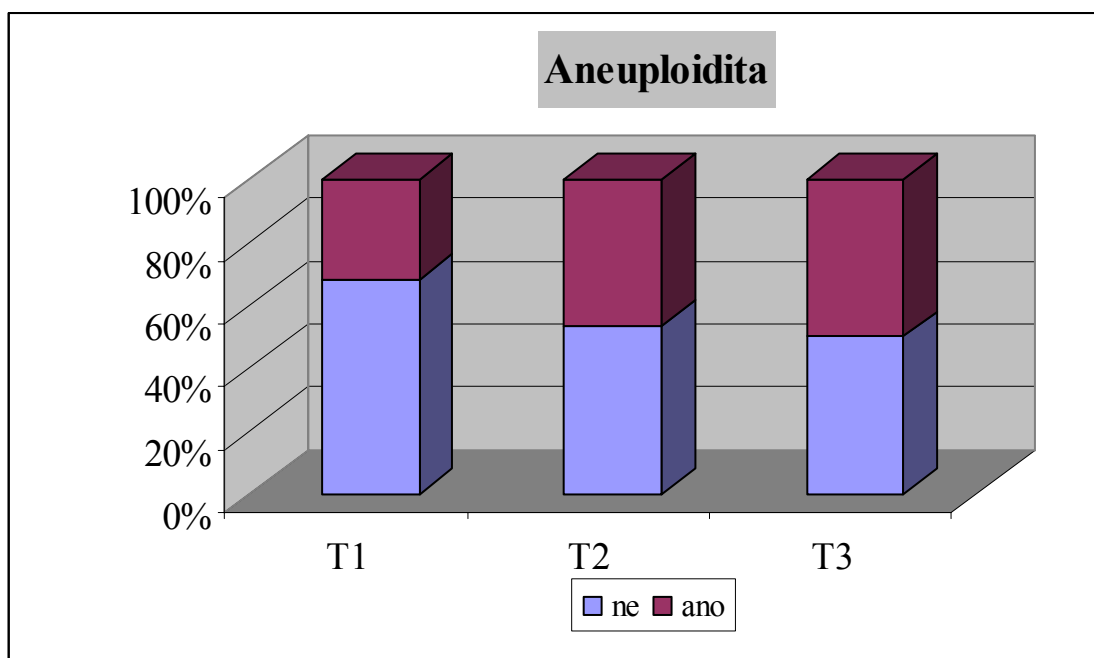


**Graf. 9. Vztah velikosti tumoru a stavu hormonálních receptorů**

**Tab. 8. Vztah velikosti tumoru a ploidity**

	T1	T2	T3
ano	13 (31,7 %)	14 (46,7 %)	2 (50,0 %)
ne	28 (68,3 %)	16 (53,3 %)	2 (50,0 %)
Celkem	41	30	4

M-L Chi square test: p hodnota=0,394



**Graf. 10. Vztah velikosti tumoru a ploidity**

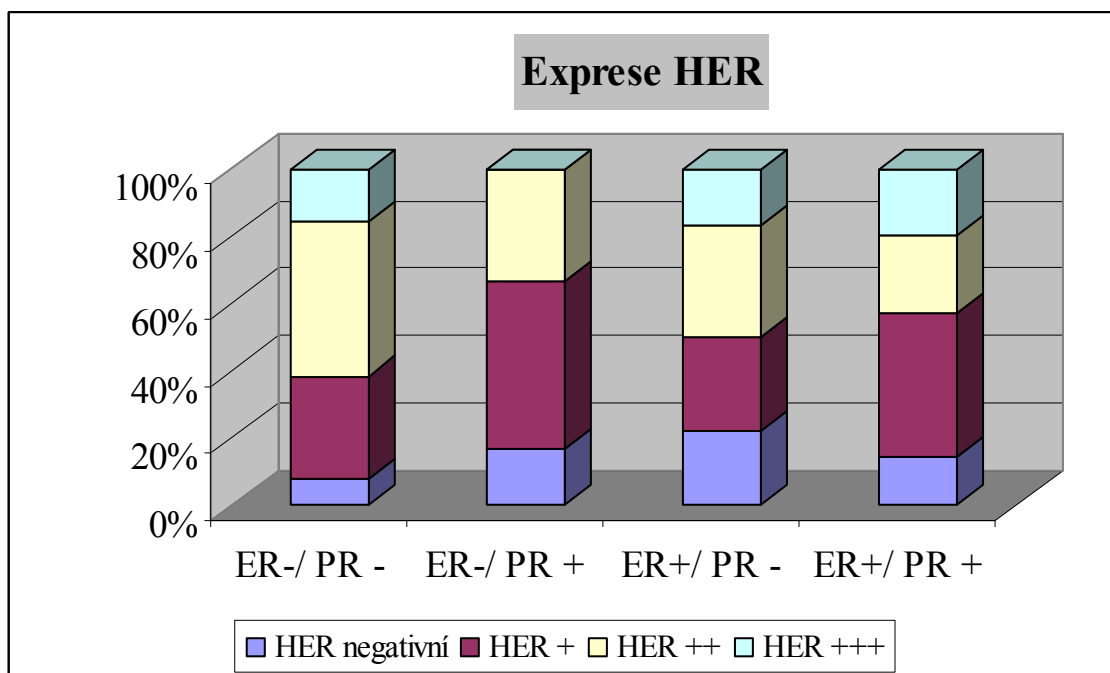
Závislost exprese HER na počtu postižených uzlin a grade na počtu postižených uzlin nebyla statisticky významná. Ani pozitivita hormonálních receptorů a aneuploidita nevykázaly statisticky významný vztah k počtu postižených uzlin.

66,7% nemocných exprimujících receptory pro progesteron bylo HER negativních, 50% estrogen receptor pozitivních nádorů bylo HER negativních a 57,2% estrogen a progesteron pozitivních bylo HER negativních (tab. 9, graf 11). Tyto výsledky nedosahovaly statistické významnosti.

**Tab. 9. Závislost stavu hormonálních receptorů a exprese HER**

	ER-/ PR -	ER-/ PR +	ER+/ PR -	ER+/ PR +
HER negativní	1 (7,7 %)	1 (16,7 %)	4 (22,2 %)	5 (14,3 %)
HER +	4 (30,7 %)	3 (50,0 %)	5 (27,8 %)	15 (42,9 %)
HER ++	6 (46,2 %)	2 (33,3 %)	6 (33,3 %)	8 (22,8 %)
HER +++	2 (15,4 %)	0	3 (16,7 %)	7 (20,0 %)
Celkem	13	6	18	35

M-L Chi square test: p hodnota=0,719



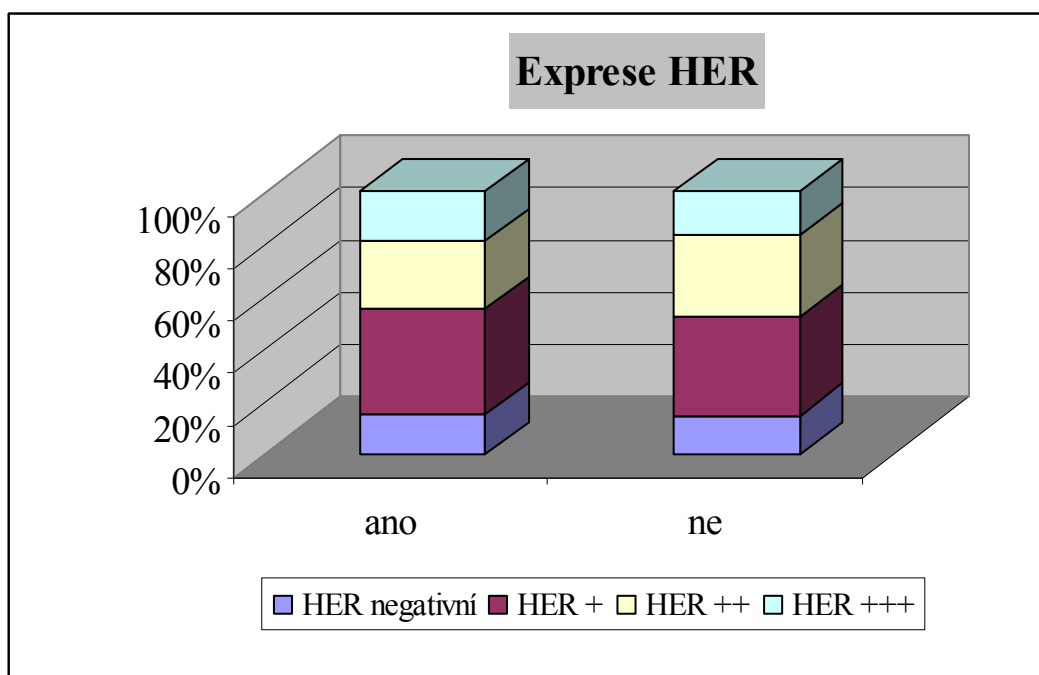
**Graf. 11. Závislost stavu hormonálních receptorů a HER exprese**

Aneuploidní nádory byly v 55,6% HER negativní, diploidní byly v 48% HER pozitivní. (tab. 10, graf 12) a převažovaly u špatně diferencovaných tumorů gradu 2 a 3 tj. v 87,5%. (tab. 11, graf 13). Špatně diferencované tumory byly v 55,2% HER pozitivní. (tab. 12, graf 14). 46,7% tumorů exprimujících receptory pro estrogen alfa a progesteron bylo diploidních. Korelace mezi ploiditou a stavem hormonálních receptorů nedosahovala statistické významnosti.

**Tab. 10. Vztah ploidity a exprese HER**

<b>aneuploidita</b>	<b>ano</b>	<b>ne</b>
HER negativní	4 (14,8 %)	7 (14,5 %)
HER +	11 (40,8 %)	18 (37,5 %)
HER ++	7 (25,9 %)	15 (31,3 %)
HER +++	5 (18,5 %)	8 (16,7 %)
Celkem	27	48

M-L Chi square test: p hodnota=0,969



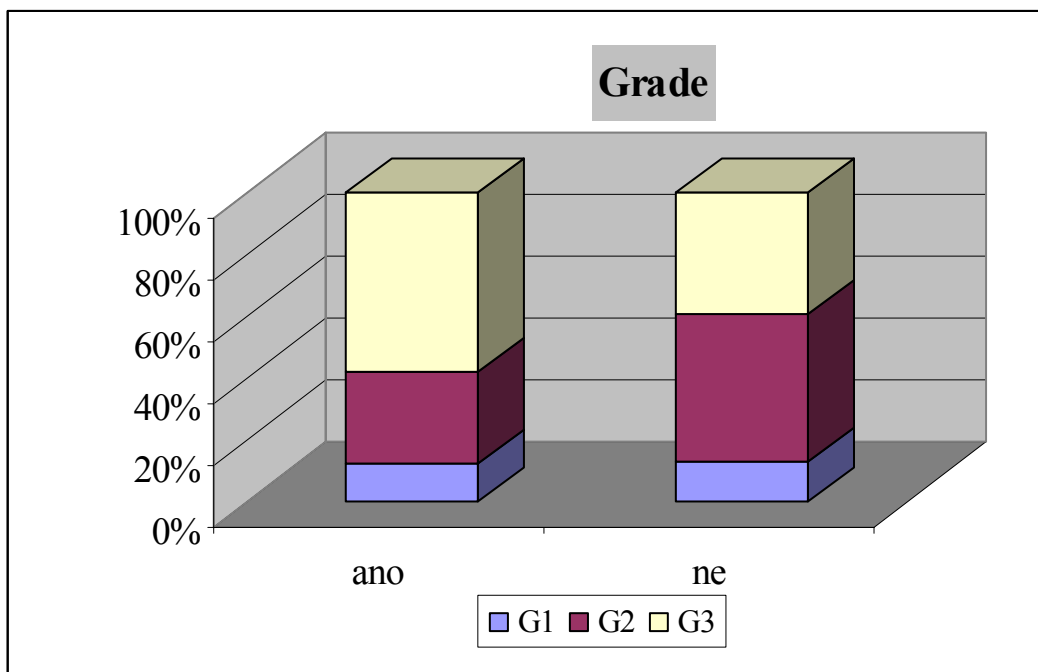
**Graf. 12. Vztah ploidity a exprese HER**

**Tab. 11. Vztah ploidity a grade**

<b>aneuploidita</b>	<b>ano</b>	<b>ne</b>
G1	3 (12,5 %)	5 (13,2 %)
G2	7 (29,2 %)	18 (47,3 %)
G3	14 (58,3 %)	15 (39,5 %)
Celkem	24	38

M-L Chi square test: p hodnota=0,307



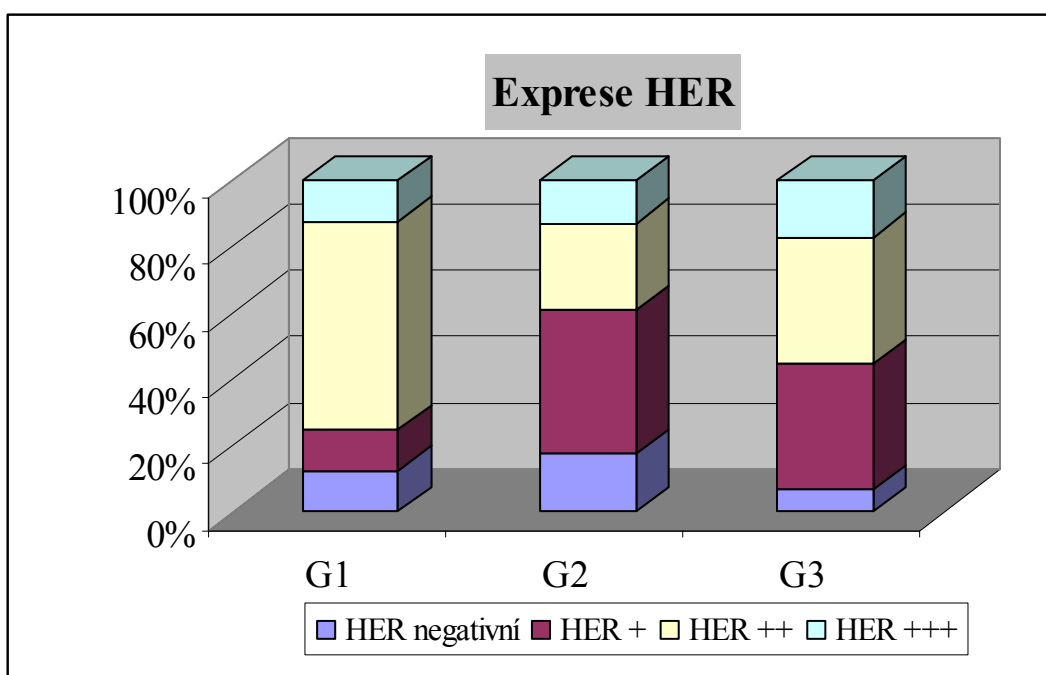


Graf. 13. Vztah ploidity a grade

Tab. 12. Vztah grade a exprese HER

	G1	G2	G3
HER negativní	1 (12,5 %)	4 (17,4 %)	2 (6,9 %)
HER +	1 (12,5 %)	10 (43,5 %)	11 (37,9 %)
HER ++	5 (62,5 %)	6 (26,1 %)	11 (37,9 %)
HER +++	1 (12,5 %)	3 (13,0 %)	5 (17,3 %)
Celkem	8	23	29

M-L Chi square test: p hodnota=0,492



Graf. 14. Vztah grade a exprese HER

Pro zjištění závislosti výskytu aneuploidity na věku byl věk rozdělen do tří kategorií. Ve skupině pacientů s věkem 50 - 74 let byl nalezen statisticky významně vyšší podíl pacientů s výskytem aneuploidity oproti ostatním dvěma skupinám. Mezi mladšími i staršími pacienty než ve skupině 50 - 74 let jsou častěji pacienti bez výskytu aneuploidity, ale bez statistické významnosti.

#### **4.5 DISKUZE**

Při hledání statisticky významné závislosti mezi velikostí primárního nádoru, stavem infiltrace axilárních uzlin a histologickým gradem, expresí hormonálních receptorů, overexpresí onkogenu c-erb-B2 na membránách nádorových buněk a aneuploiditou jsme zjistili jedinou statisticky významnou závislost mezi velikostí tumoru a histologickým gradem. V našem souboru tumory menší než 2 cm byly dobře či středně diferencované, tedy nádory s lepší prognózou. U nádorů stádia T1 dochází k vývoji vzdálených metastáz pouze u 2% nemocných (48). HER pozitivita byla prokázána častěji u nižších stádií onemocnění T1 52,5% a T2 44,8%. Amplifikace či overexprese HER je identifikovatelná u 10 - 40% karcinomů prsu (49) a je spojována s horší prognózou (50) a rezistencí k hormonální léčbě tamoxifenem (51). V našem souboru největší skupina nemocných se špatně diferencovanými tumory byla HER pozitivní (55,2%). Špatně diferencované nádory gradu 3 převažovaly u tumorů větších než 2cm (T2, T3). 82% všech nádorů exprimovalo receptory pro estrogen nebo progesteron. Bez exprese hormonálních receptorů byly nejčastěji nádory větší než 2cm, T2 28,6%. Nádory stádia T1 měly pozitivitu alespoň jednoho hormonálního receptoru. Vzhledem k tomu, že v našem souboru převažovalo stádium N0 byla by v dalším sledování zajímavá souvislost mezi lymfangiinvasí a expresí HER, gradingem, stavem hormonálních receptorů a ploiditou. Jak je uvedeno v řadě publikací velký prognostický význam má přítomnost či absence estrogenních receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR). 5 let od diagnózy karcinomu prsu, ženy, jejichž tumor exprimoval hormonální receptory mají o 5%-10% nižší riziko recidivy (52). Tato výhoda klesá s délkou sledování až dojde k jejímu vymizení. Přehledná práce zahrnující 1 500 žen prokázala dodatečný význam stanovení PR při pozitivitě ER. Exprese ER a PR je nejlepším prognostickým faktorem odpovědi na hormonální léčbu tamoxifenem (53).

V našem souboru při rozložení na čtyři skupiny dle exprese hormonálních receptorů jsme zjistili nejčtenější výskyt HER negativních tumorů u nemocných ER-/PR+ a ER+/PR+. V posledním desetiletí cytometrické studie poukázaly na význam

analýzy DNA, ploidity, buněčného cyklu a přinesly cenné informace pro diagnostiku, léčbu a prognózu nemocných s nádorovým onemocněním (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Zhodnocení je někdy obtížné, problémem je rozlišit mezi téměř diploidní nádorovou buňkou a normální stromatem, jako jsou fibroblasty a leukocyty, při vyšetření průtokovou cytometrií (57, 61, 62).

V našem souboru pacientek jsme neprokázali statisticky významnou korelaci mezi pokročilejším onemocněním a výskytem aneuploidie. Ale zaznamenali jsme určitý trend, kdy tumory menší než 2 cm (T1) byly nejčastěji diploidní (68%) a u tumorů vyššího stádia nebyl rozdíl ve výskytu aneuploidity (T2 46%, T3 50%). Nádory s pozitivní expresí hormonálních receptorů byly v našem souboru většinou diploidní. Existují práce, které prokázaly korelaci aneuploidie s histologickým typem nádoru či stupněm diferenciací (63, 64, 65, 66), což je v souladu i s naším zjištěním dominující aneuploidity u špatně diferencovaných tumorů. Skupina švédských autorů prokázala, že výskyt aneuploidity je u karcinomu prsu až pozdější genetickou událostí (61). Zvláště u aneuploidních tumorů byla častěji popsána zvýšená amplifikace a overexprese HER se ztrátou exprese hormonálních receptorů, což koreluje s agresivnějším biologickým chováním nádoru (64, 65, 66, 67, 68). Aneuploidita bývá dávána do souvislosti se ztrátou funkčního wild type p53 (69, 70), který je považován za jednu z časných genetických událostí v nádorové buňce vedoucí k dalším mutacím.

Statisticky významně vyšší podíl aneuploidních nádorů ve střední věkové kategorii v našem souboru přisuzujeme méně četnými chromozomálními aberacemi u mladších nemocných.

Většina testovaných vztahů v našem souboru nedosáhla pětiprocentní hladiny významnosti. Příčinou může být relativně malý soubor nemocných. Avšak zastoupení DNA diploidních a aneuploidních nádorů v jednotlivých skupinách (T, grade, receptory) bylo velmi podobné jako ve větších sestavách, kde tyto rozdíly byly statisticky významné (42, 43, 44). Dále se nabízí otázka výběru statického zpracování, které by bylo vhodnější pro hodnocení korelací v našem souboru. V roce 2004 byl publikován článek ve kterém byly definovány prognostické skupiny u karcinomu prsu za použití neparametrické statické metody nazývané „recursive partitioning (RP)“ (71). Na rozdíl od klasické regresní Cox - analýzy, kde parametry musí být předem definovány, RP automaticky nachází důležité korelace.

Přestože jsme v naší studii neprokázali ve většině případů statisticky významnou korelaci mezi histopatologickými faktory a klinickou charakteristikou nádoru, trend vztahů ploidity v jednotlivých skupinách (T, N, grade, exprese hormonálních receptorů, exprese HER) byl velmi blízký velkým publikovaným souborům, kde bylo dosaženo statistické významnosti ve více parametrech. V našem souboru dosáhl statistické významnosti pouze vztah mezi velikostí tumoru a gradingem, malé T1 nádory byly častěji grade 1 a grade 2.

Cílem onkologické péče je dosahovat stále lepších výsledků léčby a právě zlepšení léčebných výsledků je možné díky dalšímu studiu nitrobuněčných mechanismů, které jsou zodpovědné za maligní transformaci a růst. Hledání jejich korelace s klinickými znaky nádorů může vést nejenom ke zpřesnění diagnostiky, ale i k přesnější typizaci nádorů. Na základě detailnější diagnózy a typizace onemocnění, přesného stanovení míry rizika pro pacientku, je možné určit léčebnou strategii, a to je přítomnost a budoucnost protinádorové léčby. Najít a zasáhnout terč na nádorové buňce léčbou, která bude indikována pro konkrétní nemocnou (targeting a tailoring terapie) (72).

## 5 PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S POLYMERNÍMI CYTOSTATIKY S IMUNOPROTEKTIVNÍM A IMUNOMODULAČNÍM EFEKTEM U PACIENTEK S POKROČILÝM A PŘEDLÉČENÝM KARCINOMEM PRSU.

---

### 5.1 TEORETICKÝ A EXPERIMENTÁLNÍ POHLED NA SMĚROVANÁ LÉČIVA

Základním chováním maligních nádorů je růst, lokální šíření a zakládání metastáz. Tyto vlastnosti nádorových buněk a maligních nádorů způsobuje nekontrolované dělení a rozsev nádorově transformovaných buněk. Růst nádorů je možný i díky tomu, že nádory používají řadu pasivních i aktivních mechanismů k úniku obrany hostitele. O existenci imunitního dohledu organismu hostitele bylo psáno již v padesátých letech minulého století Sirem Macfarlanem Burnetem (73). Funkcí imunitního obranného systému je rozpoznat, identifikovat a odstranit cizorodé buňky – tedy nádorově transformované buňky dříve, než dojde k růstu nádoru. Je skutečností, že imunitní systém je schopen některé nádory rozpoznat a reagovat proti jejich přítomnosti, ale ne vždy k tomu dochází plnohodnotně. Buňky nádoru mohou obsahovat nádorové antigeny, které je odlišují od normálních zdravých buněk. Antigeny jsou zpravidla proteiny a glykoproteiny. Přítomnost antigenu může sloužit při diagnostice nádoru a jeho monitoraci v průběhu terapie a po jejím ukončení. Dále může antigen sloužit, je-li antigenem rejekčním, jako terč pro terapii nádoru (*TRA tumor rejection antigen, TSTA tumor specific transplantation antigen*). Pro spuštění kaskády celé odpovědi je nutná existence dalších faktorů, jako jsou impulsy cytokinů, kostimulačních molekul a přítomnost APC buněk (antigen presenting cells) a T lymfocytů (CD4+, CD8+). (Lymfocyty jsou klasifikovány podle antigenních charakteristik, které určují specifické protilátky – CD – clusters of differentiation s číselným indexem, např. CD4+ reagují s protilátkou OKT 4, CD8+ s OKT 8, T8, a Leu 2, nyní existuje více než 300 CD markrů a řada dalších je předmětem mezinárodních studií, které se je snaží definovat) (74).

Nádorová buňka vystaví na povrchu svůj antigen, organismu cizí protein, v komplexu s MHC glykoproteiny I. třídy (Major Histocompatibility Complex) a může být rozpoznána cytotoxickými CD8+ T lymfocyty a zlikvidována. Lymfocyty pak ve svém důsledku způsobí apoptózu nádorové buňky a cytolýzu.

Proces imunologických pochodů, které vedou k rozpoznání a likvidaci iniciálního nádorového bujení, je velmi složitý a podílí se na něm jak imunita zprostředkovaná buňkami tak i reakce humorálního typu.

Proces imunitního dohledu lze doložit na experimentu prováděném na myších, kterým byl aplikován methylcholantracen (MCA). Tent vyvolává u myši nádorové bujení z mezenchymu – sarkom. Sarkom je myši chirurgicky odstraněn a je transplantován této myši zpět a třem dalším hostitelům, kteří se s tímto nádorem doposud nesečkali. Nádor u myši, která původně měla nádor vyvolán chemickým kancerogenem a byla již jeho hostitelkou, neporoste. Vyvinula se zde rezistence na nádor a hovoří se o imunologickém odhojení (rejekci). U myši, které nebyly původně kontaktovány s nádorovými buňkami nádor roste. U geneticky identických myši (syngenních) se podají nejprve mrtvé buňky sarkomu a následně živé nádorové buňky – ani zde nádor neporoste. Myši byly imunizovány mrtvými buňkami sarkomu. Pokud by však syngenní myši dostaly mrtvé buňky jiného typu sarkomu a po té jim byly transplantovány živé buňky původního typu, k rejekci by nedošlo. Tento experiment je důkazem specifity imunitní odpovědi. Na stejném experimentu si lze dokázat i přítomnost buněk odpovědných za imunitní odpověď – rejekci. Myš s nádorem má odstraněnu slezinu a z ní jsou izolovány buňky CD8<sup>+</sup>. Tyto cytotoxické lymfocyty se transplantují myši syngenní, která doposud neměla nádor a spolu s lymfocyty má transplantovány i buňky sarkomu. Tento neporoste, hostitel je chráněn cytotoxickými přenesenými CD8<sup>+</sup>. U jiných jedinců bez přenosu CD8<sup>+</sup> nádor přirozeně poroste.

Jak je výše popsáno, nádory, i když jsou původem z tkání organismu vlastních, jsou procesem maligní transformace, v důsledcích mutací změněny a jejich buňky se liší genomem a existencí mutovaných molekul proteinů na svém povrchu – nádorovými antigeny od buněk zdravých tkání (75).

#### **Nádorové antigeny můžeme dělit do pěti skupin:**

1. produkty mutovaných onkogenů a supresorových genů nádoru (ras, p53, bcr-abl). Bodovou mutací, delecí, translokací či inzercí virových genomů do protoonkogenů nebo supresorových genů dochází k iniciaci nádorového bujení. Protoonkogeny kontrolující buněčné dělení se stávají nefunkční, mutované supresorové geny nepředávají informaci nutnou k navození apoptózy. Proteiny produkované mutovanými geny

se v normálních buňkách nevyskytují a tudíž nemohou stimulovat imunitní odpověď.

2. produkty dalších mutovaných genů, doprovázejí maligní transformaci, sami nevyvolávají maligní transformaci a jsou typické pro nádory vyvolané chemickými kancerogeny (MCA), patří sem TSTA.
3. produkty nemutovaných genů, které jsou v podstatně větší kvantitě produkovány u nádorů než ve zdravých tkáních. Např. melanomový antigen, slouží pro diagnostiku.
4. antigeny kódované geny onkogenních DNA a RNA virů. Patří sem z DNA virů virus Epstein – Barrové, lidský papilomavirus (HPV), z RNA virů HTLV-1, T lymfotropní virus
5. onkofetální antigeny – alfa fetoprotein (AFP), karcinomembryonální karcinom (CEA). Bílkoviny produkované ve fetálním období a v dospělosti vždy spojeno s patologickým stavem zánětu či nádoru (76)

### **Imunita zprostředkovaná buňkami**

Je realizována pomocí imunokompetentních buněk a jejich produktů, proces je závislý na vzájemných interakcích, které jsou realizovány solubilními faktory (interleukiny a cytokiny). Specifická odpověď je zajišťována pomocí T lymfocytů. Významnou úlohu mají makrofágy, které fagocytují a prezentují antigen (APC). Po kontaktu s antigenem vytváří interleukin 1 (IL-1), faktor stimulující pomocné T lymfocyty (TH – helper) k produkci IL-2. IL-2 způsobuje klonální expanzi T lymfocytů včetně CD8+ CD4+. A tyto cytotoxické lymfocyty destruuji nádorové buňky. Dalšími podstatnými buňkami v procesu protinádorové imunitní odpovědi jsou LAK buňky (lymphokine activated killer cells) stimulované IL-2 k pomnožení. Buňky TIL (tumor infiltrating lymphocytes) jsou izolované přímo z nádoru a jsou vysoce cytotoxické po stimulaci IL-2. Dále TH lymfocyty produkují MIF (migration inhibitory factor) a MAF (macrophage arming factor) působící na makrofágy a zprostředkovávají i kontakt na B lymfocyty produkcí IL-4, který vyvolává v B lymfocytech tzv. přepnutí těžkých řetězců a IL-5 podněcující jejich diferenciaci a proliferaci. TH mohou mít i opačnou funkci supresora imunitních reakcí spolu s null cells lymfocyty a makrofágy, které mohou reakci zpomalit způsobit produkovanými prostoglandiny.

Makrofágy působí též jako cytotoxické buňky a produkují IL-10, který zpomaluje imunitní reakci. Vlivem MAF vznikají armed makrofágy. Další funkcí makrofágů je cytolyza, která vzniká vazbou na Fc receptor nádorové buňky.

Dendritické buňky mají úlohu APC – buněk prezentujících antigen a exprimují MHC I., II, CD80, CD86, CD40 a adhezní molekuly (ICAM-3, LFA-3), produkují cytokiny IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 a IL-18 důležité pro imunitní reakci. Dělí se na myeloidní migrující v nelymfoidní tkáni, kde pohlcují antigen a přechází do sekundární lymfatické tkáně, po interakci s T lymfocyty se diferencují specifické klony a vyvíjí se další specifická imunitní reakce. A lymfoidní dendritické buňky, které osidlují thymus a další lymfatické tkáně, jsou stacionární a stimulují T lymfocyty k toleranci antigenů.

NK buňky (natural killer) jsou cytotoxické bez nutné senzibilizace. K buňky, které reagují po navedení protilátkou na povrchu nádorové buňky. Naváže se protilátka IgG vázaná na nádorové buňky a Fc receptor K buňky a vzniká reakce cytotoxická (antibody dependent cellular cytotoxicity) ADCC. Podobný mechanismus má konkavalin A a lektiny. Neutrofilní leukocyty modulují interakce mezi humorální a cytotoxickou imunitou.

### ***Imunitní reakce humorálního typu***

Hlavní úloha patří B lymfocytům, po stimulaci antigenem, s koordinací s TH lymfocyty vyvrábají v plazmatickou buňku a produkují protilátky, které mohou být samy s protinádorovým efektem nebo po vazbě a aktivaci komplementu indukují cytotoxické působení (CDC – complement dependent cytotoxicity). Také T buňky, NK buňky, K buňky navážou na svůj Fc receptor – gama protilátku a vznikne cytotoxická odpověď.

I přes složité popsané procesy imunity může nádor existovat a růst, neboť v některých případech ***proces imunitního dohledu a reakce selže.***

1. genetická dispozice – neschopnosti imunitní odpovědi
2. získaná dispozice – neschopnosti imunitní odpovědi, po léčbě, jiném onemocnění
3. vlivem kancerogenu
4. imunotolerance - ztráta antigenu MHC-1 nádorovou buňkou
5. imunoselekce – vyselektování antigenně chudého klonu
6. antigenní ochuzení



7. oslepení lymfocytů – nadměrné uvolnění antigenu z nádoru a předčasná vazba na receptory
8. obalení antigenů necytotoxickými protilátkami, maskování antigenu
9. imunokomplexy mohou působit jako blokuující protilátky
10. proklouznutí nádoru – zpočátku tumor není identifikován, po dosažení větší velikosti již není imunitně zvládnutelný (77, 78)

Tento úvod k pojednání o využití polymerních cytostatik v léčbě maligních nádorů upozorňuje na význam imunitního dohledu nad vyvíjejícím se nádorovým onemocněním. Na cestě hledání efektivní terapie nádorových onemocnění se využívala a využívá i imunoterapie, jednak jako samostatná metoda nebo v kombinaci s chemoterapií (např. maligní melanom, adenokarcinom ledviny, karcinom močového měchýře). I aplikace polymerních cytostatik je vlastně kombinací metody léčby pomocí cytotoxické látky a imunoterapie. Cílem léčby není jen likvidace tumoru, ale i prevence poškození a trvalých důsledků pro zdravou tkáň. A to je cílem využití směrovaných léčiv.

### **Imunoterapie**

Obecně se dělí na *pasivní, adoptivní, aktivní a využití imunomodulátorů*.

*Pasivní nespecifická*, aplikace séra zdravých jedinců nemocným s malignitou nepřinesla žádné výsledky. *Pasivní specifická* udělala velký pokrok zavedením monoklonálních protilátek (MP) do terapie maligních nádorů. V léčbě některých onemocnění je již jednoznačně neoddelitelnou součástí léčebných schémat, např. rituximab u Non Hodgkinských lymfomů CD20 pozitivních, trastuzumab u karcinomu prsu u HER pozitivních pacientek, cetuximab u kolorektálního karcinomu. MP se využívají i s navázaným radionuklidem či cytostatikem, antibiotiky a toxiny (imunotoxiny). Metoda *adoptivní nespecifická* se hojně využívá ve formě krevního převodu, či transplantace kostní dřeně. *Specifická adoptivní* má velkou budoucnost. Její princip spočívá v indukci pomnožení specifických cytotoxických lymfocytů nebo LAK buněk v organismu, nebo in vitro a využití těchto buněk imunizovaných v léčbě. Velmi perspektivní se ukazuje imunoterapie nádorů pomocí dendritických buněk. Izolace prekurzorů z obvodové krve, indukce zrání (např. pomocí IL-4), in vitro kultivace s nádorovými buňkami apoptotickými nebo s antigeny nádorových buněk a následné využití jejich schopnosti aktivovat T lymfocyty a prezentovat antigen a migrovat přímo do nádorové tkáně.

**Aktivní nespecifická** imunoterapie je známá metoda s využitím imunostimulační živou vakuinou např. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) nebo Corynebacterium parvum. BCG se stále využívá k lokální aplikaci do močového měchýře při karcinomu z urotelu. **Specifická aktivní** imunoterapie používá inaktivovaných buněk nádoru pomocí neuraminidázy, která zvýší antigenicitu demaskováním antigenů hydrolyzou glykosidových spojů kyseliny sialové, využití je především u lymfoproliferativních malignit. Dále sem patří aplikace vakcín.

Imunomodulátory jsou využívány v léčbě např. u lymfomů, maligního melanomu, adenokarcinomu ledviny atd. Používají se přirozené **imunomodulátory** – interferony, cytokiny (IL-2, IL-4, IL-7), hormony thymu (thymosiny), polysacharidy z kvasinek nebo vyšších hub (krestin, lentinan). Dále se dá využít i syntetických látek (levamizol, cyklofosfamid v malých dávkách) (79, 80, 81).

Jak již bylo zmíněno je třeba stále hledat nové léčebné postupy, které budou jednak účinnější a zároveň budou méně toxické pro organismus. Perspektivní je metoda, která kombinuje efekt cytostatické terapie s výhodou imunoterapie, je aplikace směrovaných léčiv. První formulace vyšla z laboratoře německého lékaře Paula Ehrlicha v roce 1906 (82). Jeho myšlenka směřovala k terapii infekčních onemocnění. Hlavním cílem terapie je působení jen na nemocnou tkáň a šetření zdravých tkání organismu. Prvními léčivy tohoto typu byly imunotoxiny, jsou to v podstatě monoklonální protilátky směřující proti antigenu, receptoru na povrchu cílové buňky, na ty je pak chemickou, kovalentní vazbou připojeno léčivo. Mezníkem pro směrovaná léčiva byl rok 1975, kdy G. Köhler a C. Milstein, uveřejnili v časopise Nature postup přípravy monoklonálních protilátek, vyznačujících se vysokou specifitou. Za tento objev obdrželi v roce 1984 Nobelovu cenu (83). Imunotoxiny nesplnily očekávání, vazba léčiva na MP často poškodí rozlišovací schopnosti protilátky a tím omezí směřující vlastnosti. Tento problém lze řešit pomocí nosiče. V roce 1975 popsal německý polymerní chemik Helmuth Ringsdorf vodou rozpustné polymery, které by se ke směrování daly využít (84). Na nosič je vázáno léčivo i protilátka. Jsou používány různé **polymerní nosiče**, přirozené i syntetické (dextrany, polygalakturonová kyselina, polyglutamová kyselina, polyethylen glykol, poly-L-lysin a československý patent N-(2hydroxypropyl)methakrylamid (HPMA). Je to ve vodě rozpustný syntetický kopolymer, na něj je vázán kovalentně pomocí definované oligopeptidické spojky (většinou GlyPhe, LeuGly) léčivo i směřující molekula. **Směřující molekulou** může být

protilátka, ale i lektin, karbohydrát, růstový faktor nebo jiná liganda, která má na nádorové buňce terč (receptor). Pro výběr oligopeptidu bylo rozhodující, aby byl stabilní celý komplex léčiva, nosiče a protilátky v krevním oběhu. Uvolnění léčiva se musí uskutečnit až intracelulárně aktivitou lysozomálních enzymů, např. katepsinem B. Kovalentní vazba nosiče a léčiva je štěpena enzymatickou aktivitou lysozomálních proteáz. Testování nového typu komplexu nosiče, léčiva a směřující molekuly proběhla in vitro na nádorových buněčných kulturách, později in vivo na myších s modelovými nádorovými onemocněními. Dalšími nositeli modelových nádorů jsou i krysy, králíci a prasata.

Typickým pokusem byla u myši vyvolaná B buněčná leukémie (BCL1) a 11. den po inokulaci nádorem byly podány tři různé konjugáty na bázi HPMA. Neléčené myši umírají do 40. dne. První konjugát, který obsahoval doxorubicin navázaný na polymerní nosič na bázi HPMA a nespecifický lidský imunoglobulin byl jen málo účinný. Ale ostatní dva konjugáty, které místo nespecifického imunoglobulinu obsahovaly specifickou monoklonální protilátku namířenou proti receptoru B buněk (B1 mAb) vyléčí 100% nemocných myši a druhý 80% myši. Pokus byl ukončen až po několika měsících, kdy byla jistá kompletní remise onemocnění bez známek relapsu. Byl hodnocen i stav imunitního systému myši tak, že byla myším aplikována znovu smrtelná dávka leukemických buněk a byly ponechány bez terapie. Kontrolní myši, které původně nebyly léčeny umírají kolem 40.dne. Myši před tím léčené a vyléčené opět přežívají ve velkém procentu. Skutečnost je důkazem nepoškození imunitního systému předchozí terapií a dokonce stimulace imunitního systému, který vedl k systémové protinádorové rezistenci, pracovním označován jako *autologní vakcinace*, vakcinace vlastními nádorovými buňkami. Podání usmrcených buněk nádoru reakci podobného typu nevyvolávají a vysoká dávka cytostatik má v témže důsledku méně výrazný projev systémové rezistence. Pokus byl opakován na třech nádorových modelech s obdobným výsledkem. Směřované léčivo mělo efekt cytostatický a zároveň imunoprotektivní až imunostimulační. Funkce ovlivnění imunitního systému může být uplatněna jen tehdy, když je systém vystaven po určitou dobu dostatečnému množství nádorových buněk. Pokud léčba zničí nádor příliš rychle v krátké době (velká dávka cytostatika nebo brzy po inokulaci nádorem), pak se systémová rezistence nevyvine vůbec nebo v malém rozsahu. Další podmínkou je nevyčerpanost imunitního systému příliš dlouhým bojem s existencí nádoru.

Na systémové rezistenci se dle pozorování myších modelů nejvíce podílí CTL a plazmatické buňky, dále LAK buňky a NK buňky. Byla zjištěna vysoká aktivita jmenovaných buněk ve slezině myši léčených konjugátem oproti myším léčených doxorubicinem volným a neléčenými kontrolními. Myši měly inokulován lidský kolorektální karcinom SW 620 a konjugát obsahoval polymer + doxorubicin, neobsahoval protilátku. To znamená, že zde nebyla aktivní směřující molekula. Další pozorování ukázalo na jev, který provází aplikaci polymerních léčiv a to **nespecifická pasivní akumulace** (směrování), **EPR (Enhanced Permeation and Retention) efekt**. Endotel krevních vlásečnic v nádoru je defektní, kapiláry jsou propustné i pro vysokomolekulární látky, které ve zdravých tkáních kapilárami neprojdou. Tím je dána další cílenost terapie. Dále lymfatická drenáž je v nádoru též defektní a neodvádí z nádorové tkáně vše, a proto se polymer a léčivo ve tkáni nádoru hromadí. Tedy aktivní směřující složka není absolutně nezbytná. Samozřejmě konjugát se směřující specifickou molekulou je účinnější. Avšak možnost realizace konjugátu bez směřující molekuly bude v praxi jednodušší a levnější.

Vytvoření konjugátu není nezbytně nutné jen s polymerním nosičem, který je vázán proteolyticky štěpitelnou vazbou, vazba může být hydrazonová a štěpitelná hydrolyticky při nízkém pH, tedy v pH prostředí, které je v lysozomech a v endosomech. Konjugát je také stabilní v krevním řečišti, které je neutrální a léčivo se uvolňuje až intracelulárně v nízkém pH endosomů a nebo lysozymů.

Dávkování cytostatika do hydrazonového konjugátu ovlivňuje procento vyléčených myši (1 x 75 mg polymerního doxorubicinu na kg hmotnosti vyléčí všechny myši), nižší byť opakované dávky nejsou tak účinné. Samozřejmě i volný doxorubicin zastaví nádorový proces, ale dávka se pohybuje na hranici maximálně tolerované dávky (MTD).

Otázkou je pak efekt a dopad na imunitní systém ve smyslu **vyvolání systémové rezistence**, prokazatelné při retransplantaci nádorových buněk po navození a trvání kompletní remise onemocnění. U volného doxorubicinu se samozřejmě nedostavuje, u méně razantní léčby s konjugátem hydrazonovým bez směrované molekuly je vyšší než u léčby vysoce razantní s vysokou dávkou cytostatika a brzy podané po inokulaci. Další velmi důležitý jev je kumulace nežádoucího účinku volného cytostatika podaného ve vysoké dávce na hranici MTD, která vedla k letálnímu účinku do 90 dnů od podání u

všech myší. Je důkazem, že léčba konjugátem má výrazný preventivní efekt pro zdravou nenádorovou tkáň organismu. Je léčbou cílenou s maximálním omezením toxicity.

Bezpečnost léčby je dokumentována na sledování myelotoxicity. Byly vyšetřovány tzv. kolonie tvořících se buněk ve slezině (colony-forming units-spleen, CFU-s). Myš je po podání léčiva usmrcena, jsou izolovány buňky z kostní dřeně, ty jsou transplantovány do ozářených příjemců syngenních myší a po několika dnech buňky vytvoří ve slezině a dalších orgánech viditelné kolonie. Volí se obvyklá koncentrace, která vytvoří ve slezině kolem 35 kolonií. Myši po volném doxorubicinu mají počet kolonií velmi nízký, po polymerním léčivu je počet kolonií nezměněný nebo vyšší. To dokazuje bezpečnost polymerního léčiva oproti volnému doxorubicinu. Nižší je i dopad na další orgány, kardiotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita (85, 86, 89, 91).

## **5.2 PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI SE SMĚROVANÝM LÉČIVEM**

### **5.2.1 Základní princip účinku v klinické praxi**

Z experimentálních a časných klinických zkušeností je známo, že polymery vázající cytostatika, jako např. doxorubicin dosahují vyšší efektivity a nižší toxicity ve srovnání s volnými léčivy. Makromolekulární transportní systém má další výhody týkající se možnosti podání vyšších maximálně tolerovatelných dávek, schopností obejít **MDR (multidrug resistance)**, vyšší rozpustností léčiva a dosažení vyšší koncentrace v nádorové tkáni, s indukci nekrózy a apoptózy a **imunoprotekčního a imunostimulačního efektu**.

Makromolekulární systém s účinnou látkou kovalentně vázanou na nosič může být směrovaný či nesměrovaný. Aktivní směrování znamená, že konjugát s léčivem obsahuje ligand pro receptor, který je exprimován na nádorové tkáni. Pasivní směrování je založeno na zvýšené propustnosti nádorových kapilár, které dovolí pronikání molekul s vysokou molekulární hmotností a v důsledku špatného lymfatického zásobení delší eliminační čas léčiva. Tento fenomén je v literatuře označován jako efekt zvýšené permeability a retence (EPR Enhanced Permeability and Retention effect). Nový poznatek o schopnosti indukce protinádorové imunity tohoto transportního systému je zvláště důležitý, jelikož imunitní systém u nemocných s nádorovým onemocněním bývá výrazně alterován v důsledku rychlého růstu nádoru či klasické onkologické léčby.

Na našem pracovišti jsem měli možnost aplikovat 4 nemocným s generalizovaným karcinomem prsu po vyčerpání onkologické terapie *doxorubicin vázaný na N-(2-hydroxypropyl) methacryalmide (HPMA) směřovaný lidským imunoglobulinem*. Léčba směřovaným doxorubicinem byla dobře tolerovatelná, bez projevů kardiotoxicity, nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byla myelosuprese stupně 3 a 4 dle WHO.

Experimentální modely prokázaly, že během léčby polymerním cytostatikem se navodí aktivní imunitní odpovědi vůči modelovému nádoru. U našich nemocných jsem prokázali zvýšený počet CD16+CD56+ a CD4+ v periferní krvi a aktivaci NK a LAK buněk 72 hodin po podání směřovaného léčiva. Na in vitro modelech bylo prokázáno, že intravenosní aplikace Ig stimuluje syntézu IL-12, cytokinu zodpovědného za protinádorový efekt NK buněk, cytotoxických T lymfocytů a zároveň nádorových protilátek. Předpokládá se, že aplikace Ig (Imunoglobulinů) od více dárců může vést ke zvýšené protilátkové odpovědi na rozdíl od Ig od jednoho dárce. Na této protinádorové odpovědi se mohou podílet jak přímá cytotoxicita závislá na protilátkách (ADCC), tak lýza nádorových buněk zprostředkovaná komplementem, zvýšení obranných mechanismů příjemce stimulací IL-12, zvýšení aktivity NK buněk a zvýšení molekulární hmotnosti konjugátů a využití efektu EPR.

Klinický průkaz těchto pozorování vyžaduje validní data, které by měla vzejít z dobře postavených klinických studií.

Naše zkušenosti lze shrnout do 4 kazuistik se směřovaným léčivem (human IgG-target HPMA copolymer-bound doxorubicin – DOX-P-HuIgG) u těžce předlěčených pacientek s karcinomem prsu.

### **5.2.2 Kazuistiky**

U pacientky **J.K.** byl v roce 1999 diagnostikován karcinom prsu na základě bioptického vyšetření. Byla jí provedena modifikovaná radikální mastektomie s exanterací axily, postižení prsu bylo multifokální a byly postiženy axilární uzliny. Stádium T2 N1 M0. Pacientka absolvovala 6 cyklů adjuvantní chemoterapie (FAC, 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid), následně byl aplikován antiestrogen Tamoxifen. V únoru 2000 byla zjištěna progresse onemocnění do jater a pacientka byla léčena kombinací docetaxel a vinorelbin 3 cykly, při této terapii došlo k další progresi

v játrech a objevila se nová ložiska v kostech. Byla nasazena terapie capecitabinem, po 3 cyklech léčby došlo k další progresi onemocnění a pacientka byla vzhledem k prakticky vyčerpané terapii indikována k aplikaci DOX-P-HuIgG, celkem 5 cyklů. První aplikace s dávkou 240mg doxorubicinu 3.4.2001, druhá aplikace s dávkou 245mg doxorubicinu 30.4.2001, třetí s 240mg doxorubicinu 5.6.2001, čtvrtá s dávkou 247mg doxorubicinu 10.7.2001, pátá s 230mg doxorubicinu 14.8.2001. Po 4 cyklech byl nález hodnocen jako stable disease, po 5 cyklech došlo k progresi onemocnění ve skeletu i v játrech.

Pacientka **E.G.** po radikální modifikované mastektomii s exanterací axily pro pokročilý karcinom prsu stádium III. v roce 1988, po té s aplikací adjuvantní chemoterapie 3 cykly FAC a následně 3 cykly CMF (cyklofosfamid, methotrexat, 5-fluorouracil). Byla provedena terapeutická chirurgická kastrace. Do roku 1995 byla bez projevů onemocnění a v tomto roce jsme zjistili metastázy do skeletu, nasadili hormonoterapii aminoglutetimidem, po 4 letech v remisi onemocnění došlo k progresi onemocnění ve skeletu a byla změněna hormonální terapie na další generaci inhibitorů aromatáz anastrozol. 1 rok trvala parciální remise a pak nastala další progresse ve skeletu a nově se objevilo metastatické postižení v játrech. Proto byla aplikována chemoterapie vinorelbin, docetaxel, celkem 4 cykly a po té další progresse. Nyní jsme indikovali DOX-P-HuIgG s autologní IgG (134mg doxorubicinu), první aplikace 30.11.2001, 72 hodin po aplikaci došlo k reakci kožní flush, zimnice, parestézie. Po aplikaci steroidů se stav upravil. Druhá aplikace byla s polovinou autologní IgG a s polovinou komerční (Intraglobin F, Biotest Pharma) (164mg doxorubicin) 19.12.2001 a byla zcela bez reakce. Třetí aplikace DOX-P-HuIgG s komerční IgG (161mg doxorubicinu) byla 9.1.2002, čtvrtá 160mg doxorubicinu 3.4.2002, pátá 169mg doxorubicinu 14.8.2002. Po 5 cyklech léčby byly metastázy ve skeletu i játrech hodnoceny jako stable disease, ale nově se objevily metastázy kožní.

U pacientky **K.R.** byl diagnostikována v červenci 1998 karcinom prsu stádium III. A. a byla indikována k modifikované radikální mastektomii s exanterací axily. Byla léčena adjuvantní chemoterapií 5 cyklů FAC a po té byla indikována k vysokodávkované chemoterapii s převodem periferních kmenových buněk pro primárně lokálně pokročilé a vysoce rizikové onemocnění. V únoru 2001 byly diagnostikovány metastázy do skeletu. Vzhledem k HER pozitivitě byl aplikován trastuzumab a spolu s ním chemoterapie. 17 týdnů byl stav kontrolován terapií, po té

dochází k progresi a pacientce je indikována 12.2.2002 terapie DOX-P-HuIgG (215mg doxorubicinu), druhá aplikace s 217mg doxorubicinu byla 12.3. a třetí s 185mg doxorubicinu 9.4.2002, byla komplikována horečkou a zimnicí, po terapii steroidy se stav normalizoval. Poslední aplikace byla 9.7.2002 s 222mg doxorubicinu a po té provedeno kontrolní vyšetření MRI, kde je konstatována progresse onemocnění ve skeletu.

Pacientka **K.H.** měla provedenu modifikovanou radikální mastektomii s následnou adjuvantní chemoterapií pro karcinom prsu stádium II. v roce 1996. Vzhledem k zjištění progresse onemocnění po 2 letech do jater, skeletu a na pleuru byla indikována jako HER pozitivní k aplikaci trastuzumabu spolu s paklitaxelem. Onemocnění však na léčbě opět progreduje a paklitaxel je měněn na vinorelbin, následně na gemcitabin a capecitabin. Po vyčerpání této léčby, kdy nemocná není ani jednou v partiální remisi, maximálně je choroba stabilizována, pacientku indikujeme k DOX-P-HuIgG (227mg doxorubicinu) 9.4.2002, pacientka je polyvalentní alergička a po prvním cyklu je zaznamenána reakce zimnice, třesavka, kožní rash. Po léčbě steroidy se stav upravuje. Po druhé aplikaci s 220mg doxorubicinu a třetí s 210mg doxorubicinu nebyla žádná nežádoucí reakce. Po čtvrté aplikaci s 270mg doxorubicinu byla opět alergická reakce grade 3, aplikace steroidů a aminophyllinu stav upravila, pátá aplikace byla 29.11.2002 s 235mg doxorubicinu a ukončila se léčba.

### **5.2.3 Výsledky a diskuze k prvním 4 aplikacím směrovaného léčiva v klinické praxi**

Pacientka **J.K.** měla nádorový marker CA 15-3 před zahájením terapie směrovaným léčivem 173,3 a klesl na hodnotu 69,2KIU/l 28. den po ukončení posledního cyklu léčby. CEA nezaznamenalo změnu hodnoty, ferritin klesl z 30g/ml na 4g/ml po 5 cyklu třetí týden. Byl zaznamenán vzestup počtu CD16+CD56+NK buněk a střední zvýšení aktivity těchto buněk 72 hodin po třetí aplikaci.

Pacientka **E.G.** měla nádorový marker CEA před léčbou 11,6 µg/l a po ukončení léčby 6,5 µg/l, CA 15-3 klesl z 660,0 na 432,7 KIU/l třetí týden po poslední dávce léčby. Ferritin klesl z 247 ng/ml na 39 ng/ml 21 den po 5 cyklu. Zvýšil se počet CD56+CD16+ NK buněk v průběhu terapie a zároveň se zvýšila i aktivita NK a LAK buněk v periferní krvi 72 hodin po prvních třech aplikacích léčiva.



Pacientka **K.R.** nereagovala na léčbu a tomu odpovídaly i výsledky laboratorních vyšetření. CEA z původních 46,3  $\mu\text{g/l}$  stoupl na 289,6  $\mu\text{g/l}$ , CA 15-3 ze 156 KIU/l stoupl na 470,5 KIU/l, ferritin se z původních 200 ng/ml zvýšil na 394 ng/ml. Aktivita CD 16+CD56+NK buněk nebyla signifikantně změněna. Naopak pacientka měla trombocytopenii grade 3, anémii grade 4 a neutropénii grade 3 dle WHO klasifikace.

Pacientce K.H. stoupl marker CA 15-3 ze 156 KIU/l na 490 KIU/l jeden týden po 4 aplikaci, CEA z 9,5 na 32,8 KIU/l 7 den po 4 aplikaci. Ferritin naopak klesl z 186 ng/ml na 67 ng/ml před 5. aplikací, pak ale prudce stoupl na 547 ng/ml o týden později. Počet CD16+CD56+ NK buněk stoupl. Aktivita NK buněk v periferní krvi stoupla z 11 % na 33 % 72 hodin po první aplikaci a z 13 % na 18 % při 3 aplikaci. Neutropénie po čtvrté aplikaci ve 3 týdnu byla grade 2 a 3 týdny po 5. aplikaci byla grade 4, anémie a trombocytopenie nepřekročily grade 2.

Hlavním cílem sledování pacientek s karcinomem prsu těžce předléčených, kterým byla jako salvage terapie podána směřovaná cytostatika, byla tolerabilita a toxicita léčby s DOX-P-HuIgG konjugátem. Přestože se jednalo o nemocné alterované pokročilým onemocněním a zároveň léčené několika sledy chemoterapie v předchozím průběhu nemoci, toxicita nebyla nijak významná a tolerabilita naopak velmi dobrá. Dávka aplikovaného antracyklínu (a to všechny nemocné byly léčeny antracyklínem již v adjuvantní terapii) byla v průběhu terapie konjugátem eskalována u všech nemocných.

Pacientka **J.K.** měla celkovou aplikovanou dávku doxorubicinu v konjugátu 741 $\text{mg/m}^2$ , pacientka E.G. 495  $\text{mg/m}^2$ , pacientka R.K. 517  $\text{mg/m}^2$  a K.H. 717  $\text{mg/m}^2$ . Ani u jedné z nemocných se neobjevily známky kardiotoxicity, která je typická pro doxorubicin, který volný nesmí překročit kumulativní dávku 450  $\text{mg/m}^2$ , pak kardiotoxicita prudce stoupá. Pacientky byly samozřejmě monitorovány elektrokardiograficky a echokardiograficky. U dvou pacientek byla zaznamenána myelotoxicita grade 3 a 4 s nutností aplikace G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

### **5.3 ZÁVĚR A SHRUTÍ POZNATKŮ Z APLIKACE SMĚROVANÉHO LÉČIVA KLINICKÉ PRAXI**

Data získaná z uvedených kazuistik ukazují, že DOX-P-HuIgG konjugát je dobře tolerovaný preparát bez významné toxicity ve smyslu útlumu kostní dřeně a především kardiotoxicity při aplikované dávce doxorubicinu. Léčivo má, tak jak je známo z in vitro studií a ze studií na zvířecím modelu, imunomobilizující efekt, u dvou nemocných silný u jedné střední. Samozřejmě pro zhodnocení efektu a další sledování toxicity a tolerability i imunomobilizujícího efektu je nutné ověřit data na mnohem větším souboru nemocných v správně navržené klinické studii (87, 88, 90, 92).

## 6 LYMFEDÉM U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

---

### 6.1 ZÁKLADNÍ POZNATKY O LYMFEDÉMU U PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM

#### 6.1.1 Sekundární lymfedém

V souvislosti s maligním onemocněním a jeho terapií může vzniknout jako závažná komplikace *sekundární lymfedém*. Počet maligních tumorů stále narůstá a tak i počet pacientů, které postihne sekundární lymfedém je vyšší. Jistě by se mohlo zdát, že problematika lymfedému je podružnou v celkovém obraze závažnosti maligního onemocnění. Není tomu tak. V našich ambulancích se setkáváme mnohdy s velmi pokročilými nálezy sekundárního lymfedému, které jinak vyléčeného pacienta invalidizují a významně mu zhoršují kvalitu života. Prevenci a terapii sekundárního lymfedému považujeme za součást komplexní péče o pacienta s maligním onemocněním.

Na vzniku sekundárního lymfedému se jednoznačně nejvíce podílí chirurgická terapie. Odstranění lymfatických uzlin – *lymfadenektomie* – je u řady diagnóz standardním postupem při léčbě solidních tumorů. Pohled na její provádění se stále vyvíjí. Přístup k lymfadenektomii se liší i podle diagnózy. U kožního melanomu se odstraňuje pouze sentinelová uzlina, naproti tomu u karcinomu prsu je stále standardním postupem exenterace axily. Probíhající klinické studie ověřují, zda bude možno i u karcinomu prsu z onkochirurgického hlediska připustit hodnocení stavu svodné lymfatické oblasti pouze na základě jedné event. dvou sentinelových lymfatických uzlin. U nádorů plic, štítné žlázy, nádorů gastrointestinálního traktu, urologických či gynekologických je situace obdobná. Sekundární lymfedém může vzniknout i v důsledku radioterapie.

V onkologické praxi se nejčastěji setkáváme se sekundárním lymfedémem u pacientek po komplexní terapii karcinomu prsu na homolaterální horní končetině. Nález lymfedému je až u 40% pacientek. Vznik lymfedému se může objevit i po více letech v odstupu od léčby. Asi u 10% pacientek vzniká lymfedém až po 3 letech od ukončení terapie. Pacientky jsou od stanovení diagnózy, v době terapie i po jejím ukončení sledovány onkologem. Většinou jsou však projevy latentního lymfedému u nemocných podceňovány, jejich význam je potlačen základním problémem sledování event. projevů progresu maligního onemocnění.

Pacientkám je vnučována skutečnost, že obtíže vyplývající z edému končetiny jsou podružné, že je neohrožují na životě, že nesouvisí se stavem základního onemocnění. Lékaři pacientkám tvrdí, že se lymfedém nedá léčit a že si na něj musí zvyknout. Obdobnou situaci vidíme i u lymfedémů, které vznikají v důsledku komplexní terapie dalších malignit, např. otoky dolních končetin po terapii urologických či gynekologických malignit. Je nutné, aby i lékař neoncolog uměl správně reagovat na obtíže pacienta, které vyplývají z latentního lymfedému, nepodcenil je a znal řešení jak diagnostikovat a léčit tuto komplikaci (93). Mnohdy jsou obtíže, které přináší latentní lymfedém, zaměněny s vertebrogenními potížemi, s periartritidami, artrózami atd. Pacient je pak léčen zcela špatně a je poškozován terapií, které mu nenáleží např. nesteroidními antirevmatiky nebo analgetiky.

### **6.1.2 Anatomie a fyziologie lymfatického systému**

Lymfatický systém má významnou úlohu v transportu bílkovin, tuků a cholesterolu, vitamínů rozpustných v tucích, iontů a steroidních hormonů z intersticiálních prostorů do cévního řečiště a tím přispívá k dalšímu zpracování v makroorganismu. Lymfatika nejsou přítomna v avaskulárních tkáních jako je epidermis, rohovka, sklivec, čočka, některé typy chrupavek a v nervové tkáni, kostní dřevu a nitru jaterního lalůčku. (1).

Lymfatický systém sestává z lymfatických kapilár, jejichž síť tvoří lymfatické kolektory, které ústí a vystupují z lymfatických uzlin a vstupují do lymfatických trunků. Lymfatické kolektory mají chlopnový systém, který je tvořen párem chlopní, který znemožňuje zpětný tok lymfy. Na centripetálním toku lymfy se podílí stahy úseků lymfatických kolektorů. Tyto úseky představují funkční a anatomickou jednotku nazvanou lymfangion. Proud lymfy je umožněn i filtračním tlakem a rychlostí tvorby intersticiální tekutiny z krevních kapilár, dále respiračními pohyby s negativním intratorakálním tlakem i negativním nasávacím tlakem velkých žilních kmenů. Na pohybu lymfy se podílí i kontrakce kosterních svalů a pulzace tepen (96).

Lymfa (řecky čistá voda) je bezbarvou tekutinou, která se tvoří z tkáňového moku. Ten vzniká jednak filtrací plazmy skrze kapilární stěnu, jednak jako metabolický produkt buněk. Tkáňový mok omývá jednotlivé buňky a vyživuje je. Produkce intersticiální tekutiny představuje 20 litrů za 24 hodin. Resorpce do kapilárního řečiště je 18 litrů. Rozdíl 2 litrů je odveden do krevního řečiště lymfatickým systémem spolu

s proteiny, lymfocyty a makrofágy. Transport proteinů z intersticia zajišťuje prakticky jen lymfatický systém. Stejně jsou transportovány i anorganické části a nádorové buňky (93).

### **6.1.3 Etiologie a patofyziologie lymfedému**

Dominantní příčinou vzniku sekundárního lymfedému je zánět, chirurgický zákrok, trauma, ionizující záření, tumorózní proces nebo parazitární infekce. Lymfedém je důsledkem poruchy cirkulace lymfy v dané lokalizaci. Jeho přetrvávání způsobí ireverzibilní poškození lymfatického systému, na jehož podkladě se rozvinou další komplikace jako záněty kůže, podkoží, fibrotizace, indurace apod. Obdobné důsledky má i porucha lymfatického systému viscerálního. Nástup vzniku sekundárního lymfedému je časově různý. Může přijít bezprostředně po chirurgické intervenci či v průběhu radioterapie, ale může se objevit i s latencí několika let, tak jak se postupně omezuje kapacita transportního mechanismu lymfatického systému.

Lymfa stagnuje v cévách a poškozuje endotel a chlopně, zvyšuje se propustnost cév a, stagnující lymfa vytváří lymfatické zátky. Tkáň prosáklé edémem se stázou bílkovin a fibrinu zvýšeně produkují fibroblasty, vytváří se neovaskularizace a množí se buňky typické pro chronický zánět. Přibývá kolagenních vláken a tkáň sklerotizuje. Procesy probíhající ve tkáni se vzájemně potencují a vytváří se bludný kruh onemocnění (93). Porucha transportní kapacity lymfy a snížení její proteolytické kapacity je příčinou rozvíjejícího se lymfedému.

## **6.2 LYMFEDÉM - KOMPLIKACE KOMPLEXNÍ LÉČBY KARCINOMU PRSU**

### **6.2.1 Lymfedém – důsledek terapie**

Karcinom prsu i jeho komplexní chirurgicko - onkologická léčba je úzce spjat se spádovým lymfatickým systémem. Disekce (exenterace) axily event. doplněná radioterapií vede podle jak již bylo uvedeno k poruše lymfatické drenáže a/nebo klinickému lymfedému cca v 40% (99). Nejen z terapeutického, ale i z prognostického hlediska je velmi důležitá diagnostika časných stádií poruchy lymfatické drenáže. Déle trvající lymfedém s extravazací fibrinu má za následek chronické změny měkkých tkání drénované oblasti. Takový stav je obvykle těžko ovlivnitelný pro více či méně vyjádřenou fibrózu měkkých tkání (111).

Ani nejvyšší stádium chronického lymfedému – elefantiáza - není až na naprosté výjimky (lymfangiosarkom) komplikací smrtící. Přesto je třeba pacientkám po komplexní léčbě karcinomu prsu věnovat z důvodu poruch lymfatické drenáže spádové oblasti dostatečnou pozornost (98, 106). Zejména časná stádia (latentní lymfedém) a mimokončetinový výskyt lymfedému (108, 110) ve spádové oblasti exenterované axily může vést ke zbytečné morbiditě i přes úspěšnou léčbu základního onemocnění. Právě dlouhodobé přežití pacientek umocňuje požadavek adekvátní péče i o komplikace, které, pokud nejsou léčeny, se mohou pro nemocné stát trvalým psychosociálním handicapem (95).

### **6.2.2 Příčiny lymfedému u karcinomu prsu**

U chirurgického lymfedému je příčinou poruchy lymfatické drenáže přerušení jedné či několika konkrétních lymfatických cév s následným rozvojem lymfedému v celé spádové oblasti. Tuto poruchu je možno zobrazit například lymfoscintigraficky nebo pomocí Patent blue (97). Příkladem typicky chirurgické příčiny lymfedému je otok homolaterální horní končetiny po exenteraci axily, který se objeví v různém časovém odstupu od operace. Protože maximum lymfatické drenáže se odehrává v povrchovém lymfatickém systému, můžeme často pozorovat lymfedém horní končetiny nebo prsu po výkonech v axile nebo v její bezprostřední souvislosti i bez přímého výkonu na lymfatických uzlinách. Podle našich zkušeností je nejčastějším takovým výkonem extirpace akcesorní mléčné žlázy v dolním pólu axily. Lymfedém však může vzniknout i následkem banálních extirpací jednotlivých uzlin z diagnostických důvodů.

Poradiační lymfedém naproti tomu poškodí nejen hlavní lymfatické cévy a uzliny, které drénují příslušnou oblast, ale i jemnou lymfatickou síť ozářené oblasti. Typickým příkladem je lymfedém ozářené reziduální tkáň prsu po parciálním chirurgickém výkonu pro karcinom, kde je provedena disekce axily, ale lymfedém nemusí postihnout homolaterální horní končetinu nýbrž měkké tkáň ozářeného prsu.

Jakým procentem přispívá ke vzniku lymfedému chemoterapie není úplně vyřešenou otázkou. Je však pravděpodobné, že zasáhne-li chemoterapie do fáze reparace lymfatických cév respektive vzniku kolaterál, může být tendence k selhání lymfatického systému vyšší. Jedním z nežádoucích účinků některých cytostatik je fibróza (např. bleomycin, cyklofosfamid). Ta může po jejich podání akcelarovat právě v oblasti, která je primárně postižena poruchou lymfatické drenáže. (Aplikace

cyklofosfamidu je velmi často součástí adjuvantní terapie, bleomycin se u karcinomu prsu prakticky nepoužívá.) Riziko lymfedému stoupá pokud na chirurgickou lymfadenektomii musí navazovat radioterapie. To platí nejen pro horní končetinu, ale i pro lymfedém reziduální prsní tkáně po parciálních výkonech.

### 6.2.3 Lokalizace lymfedému u karcinomu prsu

Obecně lze říci, že klinické projevy poruchy lymfatické drenáže vznikají periferně od místa poškození lymfatických cév nebo uzlin. V případě radioterapie vzniká lymfedém mimo to přímo v ozářené tkáni. Z hlediska lokalizace lymfedému je nutné počítat s velkou variabilitou lymfatického systému a tedy s možným výskytem otoku i v méně pravděpodobných a vzdálenějších oblastech (96). Nejtypičtějšími lokalitami lymfedému, který vzniká v souvislosti s exenterací a/nebo radioterapií axily jsou:

- homolaterální horní končetina
- reziduální tkáň prsu po parciálním výkonu
- axila a oblast pod axilou
- přední stěna hrudníku
- oblast lopatky
- nadbříšek

### 6.2.4 Stádia lymfedému a komplikace

1. **stádium - latentní lymfedém:** po provedené exenteraci axily či radioterapii spádových lymfatických uzlin se v různém časovém odstupu začínou objevovat neurčité bolesti, pocit napětí, tlaku, pocit otoku nebo tíže v příslušné oblasti - nejčastěji končetině, výraznější únavnost proti druhé straně.
2. **stádium - reverzibilní lymfedém:** je charakterizován kvalitativně stejnou, ale vystupňovanou symptomatologií a navíc se přidává diskrétní večerní prosáknutí končetiny, které do rána zcela ustoupí.
3. **stádium - ireverzibilní lymfedém:** tuhý, bledý špatně stlačitelný edém s objektivním omezením hybnosti příslušné krajiny či končetiny. Kůže je ztluštělá s ložisky hyperkeratózy, podkoží s projevy fibrózy různého stupně.

4. **stádium - elefantiáza:** je charakterizována monstrózním edémem se zcela fibrotickým podkožím, úplným omezením hybnosti příslušných kloubů.

**Lymfatická píštěl** - lymphorrea: může vzniknout při výraznějším či náhle vzniklém přetlaku lymfy v postižené oblasti. Důvodem nejčastěji bývá prudká progresse uzlinového postižení nádorovým procesem nebo souběžná dekompenzace jiného systému (srdce, ledviny).

Stewart-Treves syndrom: u pacientů s mnohaletým lymfedémem se výjimečně může vyvinout v lymfostatické oblasti lymfangiosarkom, který se klinicky projevuje tmavě fialovými uzlíky uloženými v kůži a podkoží.

**Erysipel:** může být prvou známkou poruchy lymfatické drenáže bez klinických projevů otoku (latentní lymfedém). Recidivující erysipel může být součástí všech stádií lymfedému.

**Verrucosis lymphostatica:** u chronického lymfedému mohou vzniknout shluky drobných exofyticky rostoucích bradavičnatých útvarů.

#### **6.2.5 Stanovení diagnózy lymfedému u karcinomu prsu**

Vzhledem k tomu, že pozdní stádia lymfedému jsou terapeuticky velmi obtížně ovlivnitelná, je třeba se soustředit především na diagnostiku časných stádií, tedy na **latentní stádium lymfedému** (110). Dominujícím příznakem selhávajícího lymfatického systému je subjektivní vnímání otoku, pocit napětí, tlaku a neurčité bolesti. Klinický nález je obvykle velmi chudý. Někdy může být jediným klinickým projevem ataka erysipelu. Z hlediska diagnózy má klíčový význam anamnéza; informace o provedené lymfadenektomii v kombinaci se subjektivními obtížemi nás musí směřovat k podezření na latentní stádium lymfedému. Objektivizující vyšetřovací metodou první volby je lymfoscintigrafie.

Diagnostika 2. - 4. stádia, kdy dominujícím klinickým příznakem je otok a v anamnéze je údaj o disekci axily a/nebo radioterapii, by neměla dělat větší potíže. Pouze u akutních stavů, kdy se otok horní končetiny rozvine bezprostředně po operaci, je třeba diferenciatně diagnosticky odlišit postižení lymfatického systému od trombózy axilární žíly. Naprosto výjimečně u lymfedémů nereagujících na terapii je třeba vyšetřit



i kardiální a renální systém, které i při pouhé subkompenzaci mohou lymfatický otok výrazně zhoršovat.

V současné době je za rozhodující vyšetřovací zobrazovací metodu považována **lymfoscintigrafie** (radionuklidová lymfografie) lymfatického systému (103). Doporučujeme využívat lymfoscintigrafii i k objektivizaci terapeutických výsledků. Zejména v časných stádiích lymfedému lze dosáhnout medikamentózní terapií (systémová enzymoterapie) normalizaci lymfoscintigrafického obrazu. Zcela výjimečně při diferenciatně diagnostických rozpacích je možno využít počítačovou tomografii nebo pozitronovou emisní tomografii. Rtg kontrastní lymfografie je u většiny lymfedémů kontraindikována. Samozřejmě by při náhlém objevení se lymfedému mělo být komplexní onkologické vyšetření zaměřené na možnou uzlinovou recidivu a ultrazvukové vyšetření hlubokého žilního systému v oblasti vv. brachialis a axilaris.

#### **6.2.6 Léčba lymfedému u karcinomu prsu**

Za optimální lze považovat kombinaci fyzioterapie s farmakoterapií. Cílem fyzioterapie je především podpora dosud zachované resorpční schopnosti lymfatického systému, podpora jeho transportní funkce a udržení dosažené redukce objemu pomocí kompresivního bandážování. Ne vždy a pro všechny je však fyzioterapie dosažitelná, neboť vyžaduje dobře vyškolený tým odborníků – lymfoterapeutů (94).

Cílem farmakoterapie je zvýšení transportní kapacity lymfatického systému s následnou redukcí intersticiálně městnající lymfy s vysokým obsahem bílkovin. Toho lze dosáhnout proteolýzou bílkovinných precipitátů v lymfatických cévách, proteolýzou intersticiálně deponovaných bílkovin eliminací tkáňově fixovaných imunokomplexů, zlepšením reologických vlastností tekutin.

Za léky první volby v léčbě lymfedému jsou dnes považovány přípravky obsahující proteolytické enzymy se systémovým účinkem doplněné rutosidem a aplikovány perorálně (101, 102, 104, 105, 109). Farmakologické efekty kombinovaných enzymových preparátů zasahují na úrovni téměř všech patofyziologických mechanismů, které vyvolávají a udržují lymfedém. Tím jsou tyto léky schopny rozetnout circulus vitiosus a normalizovat lymfatickou cirkulaci v postižené oblasti. U časných forem lymfedému (1. a 2. stádium), kdy ještě patologické

změny na lymfatickém systému mohou být reverzibilní, jsou schopny zcela normalizovat lymfatickou drenáž. V případě již plně vyvinutého lymfedému 3. a 4. stádia jsou schopny výrazně zlepšit trofiku indurované a sklerotizované tkáně a umožní fyzioterapeutovi efektivnější fyzikální léčbu s dlouhodobějším efektem. Jsou schopny redukovat nebo eliminovat komplikace vyšších stádií lymfedému (lymfatická píštěl, erysipel, mykózy). U chronického lymfedému vyššího stádia se mohou uplatnit venotonika; *mikronizované flavonoidy* a extrakt z *Ruscus aculeatus* apod. Jejich hlavní význam při léčbě končetinových lymfedémů je ve zlepšení žilního návratu (105). Jejich efekt lze očekávat zejména u lymfedémů dolních končetin, kde je obvykle přítomna i žilní insuficience, kterou lze těmito léky zlepšit.



**Obr. 1. Lymfedém horní končetiny po komplexní terapii pro karcinom prsu – stav před léčbou lymfedému**



*Obr. 2. Lymfedém horní končetiny pacientky po komplexní terapii pro karcinom prsu – stav po léčbě lymfedému*

### **6.3 ZÁVĚREČNÉ POZNATKY K LYMFEDÉMU U KARCINOMU PRSU**

Uvážíme-li, že v České republice je každoročně léčeno pro karcinom prsu 5 tisíc žen a výskyt poruchy lymfatické drenáže vznikající v přímé souvislosti s touto léčbou se pohybuje kolem 40%, je jasné, že výsledky léčby primárního onemocnění jsou zatíženy vysokou morbiditou. Určitou “únikovou diagnózou” pro obtíže vyvolané operací a radioterapií je tzv. postmastektomický syndrom (100, 107). Jeho hlavní dva projevy jsou bolest a porucha hybnosti v oblasti homolaterálního pletence pažního. Opakovaná fyzioterapie v průběhu i několika let a chronické podávání nesteroidních

antiflogistik neřeší příčinu obtíží, kterou může být nepoznaný lymfedém v popsáných oblastech a postupující fibróza měkkých tkání nedrénované oblasti. Proto je velmi důležité, aby při každé kontrole ošetřujícím lékařem (operatér, radioterapeut, onkolog, gynekolog) v rámci dlouhodobé dispenzarizace byla pozornost věnována i poruchám lymfatické drenáže, protože se mohou objevit náhle i po více než 3 letech po ukončené terapii karcinomu prsu.

## **7 STANDARDY LÉČEBNÉ PÉČE NA RADIOTERAPEUTICKO – ONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE PRO KARCINOM PRSU**

---

Standardy vycházejí z výsledků multicentrických studií a z doporučení standardních postupů vydaných Českou onkologickou společností. Jsou aktuálním samostatně vypracovaným doporučením pro potřeby pracoviště a zohledňuje klinické zkušenosti i znalosti významu rizikových faktorů onemocnění a jejich korelace.

Je nutné zdůraznit, že rozhodování o terapeutickém postupu je jednak multidisciplinární a především upřednostňuje principy prevence další progresu onemocnění, ale i prevence nežádoucích účinků neadekvátně indikované terapie – tzn. prevence over-treatment.

### **7.1 PRIMÁRNÍ KARCINOMY PRSU – HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE (WHO)**

#### **7.1.1 Epiteliální maligní nádory prsu**

##### ***I. Neinvazivní – ca in situ :***

1. Lobulární ca in situ - LCIS 8520/2
2. Duktální ca in situ - DCIS (včetně všech forem: komedo, papilární...) 8500/2 (8501/2, 8503/2...)
3. Pagetův karcinom

##### ***II. Invazivní:***

**A. Lobulární** (všechny varianty: klasický, solidní, alveolární, tubulolobulární, histiocytoidní, z prstenčitých bb., pleomorfní) 8520/3

##### ***B. Duktální***

1. Duktální, NS 8500/3
2. Papilární (intraduktální, intracystický) 8503/3, 8504/3
3. Tubulární 8211/3
4. Mucinózní 8480/3
5. Kribriformní 8201/3
6. Medulární, m. s lymfoidním stromatem 8510/3, 8512/3
7. Atypický medulární 8510/3
8. Komedonový 8501/3

9. Apokrinní 8401/3
10. Adenoidně cystický 8200/3
11. Cystický hypersekreční
12. Sekreční (juvenilní) 8502/3
13. Na glykogen bohatý (glycogen-rich, světlobuněčný) 8312/3
14. Secernující lipidy (lipid-rich) 8314/3
15. Karcinom s metaplasíí (dlaždicovou, chrupavčitou, kostní, s osteoklastoidními bb) 8570/3, 8571/3
16. Adenoskvamózní a skvamózní karcinom. 8560/3, 8070/3
17. Karcinom s endokrinními rysy

### 7.1.2 TNM klasifikace

Tuto klasifikaci lze použít pouze pro karcinomy. Anatomické místo vzniku by mělo být uvedeno, i když se při klasifikaci nebere na něj ohled. V případě současného mnohočetného výskytu nádorů v jednom prsu je klasifikován nádor s nejvyšší T kategorií. Současný oboustranný výskyt nádorů musí být klasifikován odděleně.

#### ***Přídavná označení:***

- symbol y označuje nádory po počáteční multimodální terapii (např. yT2N1M0)
- symbol r označuje recidivující nádory (např. rT2N1M0)

#### ***Anatomické členění:***

1. mamilla (C 50.0)
2. centrální část (C50.1)
3. horní vnitřní kvadrant (C50.2)
4. dolní vnitřní kvadrant (C50.3)
5. horní zevní kvadrant (C50.4)
6. dolní zevní kvadrant (C50.5)
7. axilární výběžek (C50.6)

### **Regionální mízní uzliny**

***I. stejnostranné axilární uzliny:*** interpektorální (Rotterovy) uzliny a uzliny podél véna axillaris a jejich větví; tyto mohou být rozděleny do následujících úrovní:

- a. úroveň I (dolní axila): uzliny laterálně od zevního okraje m. pectoralis minor

- b. úroveň II (střední axila): uzliny mezi mediálním a laterálním okrajem m. pectoralis minor
  - i. a uzliny interpektorální (Rotterovy)
- c. úroveň III (vrchol axily) : uzliny mediálně od vnitřního okraje m. pectoralis minor, včetně
  - i. uzlin subklavikulárních, infraklavikulárních nebo apikálních
  - ii. (intramamární uzliny jsou klasifikovány jako axilární)

**II. stejnostranné uzliny podél arteria mammaria interna:** uzliny, které jsou lokalizované podél sternu ve vnitrohruční fascii stejnostranných interkostálních prostorů.

Tab. 13. TNM klinická klasifikace (NCCN 2.2006)

<b>T</b>	<b>Primární nádor</b>
Tx	primární nádor nelze posoudit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ: duktální nebo lobulární karcinom in situ nebo Pagetova choroba bradavky bez prokazatelného tumoru
T1	nádor 2 cm nebo méně v největším průměru T1mic – mikroinvaze 0,1cm nebo méně v největším průměru T1a – větší než 0.1 cm, ale ne větší než 0,5cm v největším průměru T1b - větší než 0.5 cm, ale ne větší než 1 cm v největším průměru T1c - větší než 1 cm, ale ne více než 2 cm v největším průměru
T2	nádor větší než 2 cm, ale ne více než 5 cm v největším průměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším průměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením na stěnu hrudní nebo kůže T4a - šíření na stěnu hrudní T4b- edém, včetně peu d'orange, ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní metastázy v kůži téhož prsu T4c - kritéria 4a a 4b dohromady T4d - zánětlivý (inflamatorní karcinom prsu )
<b>N</b>	<b>Regionální uzliny</b>
NX	uzliny nelze posoudit
N0	žádné metastázy v regionálních uzlinách
N1	metastázy v pohyblivých stejnostranných axilárních mízních uzlinách
N2	metastázy ve fixované stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách), nebo klinicky zřejmá stejnostranná vnitřní mamární uzlina (uzliny) bez klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách N2a – metastázy v axilárních mízních uzlinách (uzlině), fixovaných navzájem nebo k jiným strukturám N2b – metastázy pouze v klinicky zřejmých vnitřních mamárních uzlinách (uzlině) , bez klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách
N3	metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních mízních uzlinách (uzlině) s nebo bez postižení axilárních mízních uzlin; nebo klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách, nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách) s nebo bez postižení axilárních nebo vnitřních mamárních uzlin N3a – metastázy v infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách) N3b – metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách N3c – metastázy v supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)
<b>M</b>	<b>Vzdálené metastázy</b>
MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy



Zánětlivý (inflamatorní) karcinom prsu je charakterizován difúzní hnědou indurací kůže s erysipeloidním okrajem, obvykle bez hmatného nádoru. Je-li negativní kožní biopsie a nelze zjistit lokalizovaný měřitelný primární nádor, odpovídá pak tomuto klinicky zánětlivému (inflamatornímu) karcinomu (T4d) patologická klasifikace pTX

Vtažení kůže nebo mamily nebo jiné kožní změny - kromě zmíněných v klasifikaci T4 - se mohou objevit i u T1, T2, T3, aniž by ovlivnily klasifikaci.

„Klinicky zřejmé“ = zjištěné klinickým vyšetřením nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie )

### ***pTNM : patologická klasifikace***

#### ***pT- Primární nádor***

Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

Při pT klasifikaci se velikost nádoru určí po změření invazivní komponenty. Je-li velká komponenta in situ (např. 4 cm) a malá invazivní komponenta (např. 0,5 cm), pak se nádor klasifikuje jako pT1

**Tab. 14. pN- Regionální mízní uzliny**  
(Pozn. SNL – sentinelová uzlina)

pNX	mízní uzliny nelze posoudit ( nebyly odebrány k vyšetření a /nebo byly odstraněny dříve)
pN0	žádné metastázy v axilárních mízních uzlinách
pN1	metastázy v 1-3 axilárních mízních uzlinách a/nebo metastázy ve vnitřních mamárních uzlinách detekovaných SNL, ale ne klinicky zřejmé pN1mi – mikrometastázy ( žádná větší než 0,2 cm) pN1a – metastázy v 1-3 axilárních uzlinách pN1b – metastázy ve vnitřních mamárních uzlinách detekovaných SNL, ale ne klinicky zřejmých pN1c – metastázy v 1-3 uzlinách a vnitřních mamárních uzlinách detekované SNL, ale ne klinicky zřejmých
pN2	metastázy ve 4-9 axilárních mízních uzlinách nebo v klinicky zřejmých vnitřních mamárních mízních uzlinách bez přítomnosti metastáz v axilárních uzlinách pN2a – metastázy ve 4 až 9 axilárních mízních uzlinách, alespoň jedna větší než 0,2 cm pN2b – metastázy pouze v klinicky zřejmých vnitřních mamárních mízních uzlinách
pN3	metastázy v 10 a více axilárních mízních uzlinách, nebo v infraklavikulárních mízních uzlinách, nebo v klinicky zřejmých stejnostranných vnitřních mamárních uzlinách při přítomnosti 1 a více metastáz v axilárních mízních uzlinách, nebo ve více než 3 axilárních mízních uzlinách s klinicky negativními mikroskopicky potvrzenými metastázami ve vnitřních mamárních uzlinách, nebo ve stejnostranných supraklavikulárních mízních uzlinách pN3a – metastázy v 10 nebo více axilárních mízních uzlinách nebo metastázy v infraklavikulárních mízních uzlinách pN3b – metastázy v klinicky zřejmých stejnostranných vnitřních mamárních uzlinách při přítomnosti 1 a více metastáz v axilárních mízních uzlinách; nebo ve více než 3 axilárních mízních uzlinách a s klinicky negativními mikroskopicky potvrzenými metastázami ve vnitřních mamárních uzlinách, ale ne klinicky zřejmých pN3c – metastázy v supraklavikulárních mízních uzlinách

### ***pM- Vzdálené metastázy***

Kategorie odpovídají kategoriím M

**Tab. 15. G – Histopatologický grading**

GX Stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1 Dobře diferencovaný
G2 Středně diferencovaný
G3 Málo diferencovaný
G4 Nediferencovaný

**Tab. 16. Rozdělení na stádia**

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stádium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stádium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stádium III B	T4	N0,N1,N2	M0
Stádium III C	každé T	N3	M0
Stádium IV	každé T	každé N	M1

## **7.2 ZÁSADY LÉČEBNÉ STRATEGIE**

### **7.2.1 Prognostické a prediktivní faktory rozhodující o volbě léčebného postupu:**

**Pro adjuvantní léčbu:** přítomnost hormonálních receptorů, věk, klinické stádium, velikost primárního nádoru, histologický typ, postižení axilárních uzlin, patologický grade, HER2, angioinvasze a lymfangioinvasze

**Pro neoadjuvantní a paliativní léčbu:** přítomnost hormonálních receptorů, věk, výkonnostní stav nemocné, rozsah onemocnění, HER2, rychlost progresse onemocnění, patologický grade

- Hormonální receptory (HR) estrogenové a progesteronové ER/PR: stanovení imunohistochemicky. Práh positivity při semikvantitativním hodnocení je 10%.
- Grading se vyšetřuje dle Elstona – Elise (třístupňový)
- Her-2/NEU se vyšetřuje imunohistochemicky, práh positivity je 2-3+.
- V případě indikace léčby trastuzumabem je nutné vyšetření FISH metodou.

### **Nádorové markery**

CEA, CA 15-3

### **Vyšetřovací metody:**

- **Obligátní:** klinické vyšetření
  - laboratorní: FW, KO + dif., minerály, jaterní a ledvinné testy, LDH, CB
  - albumin
  - mamografie, ultrazvuk prsu
  - rentgen plic
  - ultrazvuk jater
  - scintigrafie skeletu
  - ECHO před plánovanou léčbou antracyklíny

**Fakultativní:** počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI), pozitronová emisní tomografie (PET) při nejasnosti výsledků předchozích zobrazovacích metod

### **7.2.2 Carcinoma in situ**

#### **1. Duktální karcinom in situ (DCIS)**

Léčebná strategie se tvoří na základě individuálního posouzení prognostických faktorů v souladu s přáním pacientky. Zvažované rizikové faktory jsou v souladu s modifikovaným Van Nuys prognostickým indexem

*Tab. 17. Van Nuys prognostický index + věk*

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Věk	≥ 70 let	41 – 69 let	≤ 40 let
Velikost v mm	≤16	17-40	≥ 41
Okraje v mm	>10	1-9	< 1
Histologie	Nízký grade Bez nekróz	Nízký grade, Nekrózy	Vysoký grade, komedo typ

#### **Léčebné možnosti DCIS**

1. Prs zachovná operace, radioterapie s /bez tamoxifenu dle stavu HR (pacientky s nízkým rizikem 4, 5 dle skóre)
2. Prs zachovná operace, radioterapie, s /bez tamoxifenu dle stavu HR (skóre 6, 7, 8, 9). V případě pozitivních okrajů reoperace.
3. Modifikovaná mastektomie s/bez tamoxifenu dle stavu HR (pacientky s vysokým rizikem 10, 11, 12 dle skóre).

4. Axilární disekce ani vyšetření sentinelové uzliny není standardní, lze ji však zvažovat při nálezu difúzních mikrokalciﬁkací nebo v případě hmatného tumoru.

V těchto případech nelze vyloučit přehlédnutí ložisek mikroinvaze při histologickém vyšetření preparátu.

## **2. Lobulární karcinom in situ (LCIS)**

Lobulární karcinom in situ je obvykle náhodným nálezem při biopsii z prsu, prováděné z jiného důvodu. 80-90% případů LCIS se vyskytuje u premenopauzálních žen. Termín LCIS je spíše marker, který identifikuje ženy s asi 8-11x zvýšeným rizikem vzniku invazivního karcinomu než u běžné populace. Většina následně vzniklých karcinomů je spíše infiltrativních duktálních karcinomů než lobulárních karcinomů. LCIS bývá velmi často multicentrický.

### ***Léčebné možnosti LCIS***

1. Sledování po diagnostické biopsii (sonografie + mamografie každoročně)
2. Podání tamoxifenu ke snížení rizika incidence následného karcinomu
3. Bilaterální subkutánní mastektomie u žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu
4. Exenterace axily se nedoporučuje (112)

## **7.2.3 Invazivní karcinom**

***Stádium I (T1 N0 M0), II (T0-3 N1 M0) nebo T3 N1 M0***

### ***Chirurgický zákrok***

1. prs zachovávající operace (lumpektomie, kvadrantektomie, segmentektomie) s exenterací axily. Histopatologicky musí být potvrzen minimální bezpečnostní lem 10mm.
  2. modifikovaná radikální mastektomie s exenterací axily
- typ operace závisí na lokalizaci nádoru, jeho velikosti, velikosti prsní žlázy.
  - věk pacientky, pozitivní rodinná anamnéza nebo přítomnost mutace BRCA 1/2 není kontraindikací pro prs zachovávající operaci

- • exanterace axily je doporučována v etáži I. a II. s minimálním počtem odebraných uzlin – 10, exenterace axily s nálezem méně než 10 uzlin je považována za neadekvátní.
- • samotné vyšetření sentinelové uzliny bez exanterace axily u klinicky negativní axily a u nádorů T1 a T2, bez multifokálního nálezu nádoru v prsu.
- • reoperace v případě pozitivního okraje řezu a nálezu multicentrického karcinomu
- • rekonstrukční operace bezprostředně po mastektomii pouze při operaci pro ca in situ, jinak je výkon indikován až po 24 měsících po poslední chemoterapii nebo radioterapii
- • **kontraindikace parciálního výkonu:** inflamatorní karcinom prsu, multicentrický karcinom, difúzní mikrokalcifikace susp. z malignity, nemožnost následné radioterapie, gravidita, nemožnost provést výkon s negativními okraji resekátu, nádory větší než 4cm, subareolární uložení nádoru, předchozí ozáření ipsilaterálního prsu, nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru, rozsáhlá intraduktální komponenta

#### ***Radioterapie (RT)***

- • radioterapie musí být zahájena nejpozději do šesti měsíců po chirurgickém výkonu
- • v případě těsných a pozitivních okrajů je pro redukci lokoregionálních recidiv účinnější okamžitá RT, pokud není možné chirurgické řešení

#### ***Radioterapie na stěnu hrudní a regionální lymfatické uzliny po mastektomii***

- pacientky s postižením 1 – 3 regionálních uzlin bez výše uvedených rizikových faktorů nemusí podstoupit adjuvantní radioterapii (vyšetřeno minimálně 10 uzlin)
- pacientky s vysokým rizikem lokálního relapsu (postiženy 4 uzliny a více, extrakapsulární postižení lymfatické uzliny, neúplná disekce axily – vyšetřeno méně než 10 uzlin, pozitivní apex axily, velký nádor (T3, T4), nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru, pozitivní okraje nebo velmi těsný negativní okraj nádoru, multifokální nádory, jsou jednoznačně indikovány k radioterapii lokoregionální.

Dávky záření: hrudní stěna po radikální mastektomii (50,0 Gy/25fracích/5 týdnů)  
regionální lymfatické uzliny axila, nadklíček (50.0 Gy/25fracích/5 týdnů)

#### ***Radioterapie po prs zachovávající operaci***

- zevní radioterapie na celý prs
- pro radioterapii regionálních uzlin platí pravidla jako po mastektomii
- dávky záření: 50 Gy /5 týdnů + ozáření lůžka nádoru 14Gy denní frakcionací nebo 10Gy brachyradioterapie intersticiální jednorázově

- ke správnému zaměření lůžka nádoru pro boost je třeba umístění kovových svorek do lůžka nádoru (113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120)

### **Adjuvantní hormonální léčba**

- základní předpoklad pozitivita hormonálních receptorů (více než 10%)
- adjuvantně nemusí být léčeny ženy s nízkým rizikem vzniku recidivy: pT1aN0M0, ER+, PR+ G1, premenopauzální pacientka  $\geq 35$  let věku
- podání tamoxifenu (TAM) je indikováno u pacientek s ER nebo PR pozitivními nádory, optimální doba podání TAM je 5 let, pak léčbu TAM ukončit
- ovariální ablace u premenopauzálních žen s pozitivními ER a pozitivním postižením lymfatických uzlin
- ovariální ablacii je možné provést chirurgicky, radiací nebo LHRH analogy podávanými nejméně 2 roky.
- karcinom prsu u postmenopauzálních pacientek s overexpresí HER-2/neu je méně senzitivní na hormonální léčbu tamoxifenem, proto nepodávat tamoxifen, ale inhibitory aromatáz
- pokud je dle rizika progresu onemocnění pacientka indikována k chemoterapii pak je sekvence chemoterapie a hormonální léčby vždy postupně, tj. pooperační podání nejprve chemoterapie a poté tamoxifenu, nebo další jiné hormonoterapie.
- anastrozol v adjuvantní hormonální léčbě u postmenopauzálních pacientek, u kterých je podání tamoxifenu kontraindikováno pro jeho nežádoucí účinky (zejména tromboembolické komplikace, stav endometria), nebo jej netolerují.
- prodloužená adjuvance ani switch z antiestrogenu TAM na inhibitory aromatáz není doposud standardem

**Tab. 18. Odpověď na hormonální terapii podle stavu ER (estrogenního) a PR (progesteronového) receptoru (121)**

ER	PR	odpověď na léčbu
+	+	78%
+	-	34%
-	+	45%
-	-	10%

## Adjuvantní chemoterapie

- základem pro aplikaci adjuvantní chemoterapie jsou režimy s antracyklíny
- kumulativní dávky antracyklínů: doxorubicin 500-550mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 800-1100mg/m<sup>2</sup>
- režimy s taxany - alternativa moderních režimů založených na antracyklínech, možnost současného nebo sekvenčního podání antracyklínů a taxanů
- delší podávání adjuvantní chemoterapie než 6 měsíců nepřináší další prospěch.
- kombinace chemoterapie a záření je sekvenční, chemoterapie předchází radioterapii, taxany v monoterapii mohou být aplikovány současně s radioterapií

Tab. 19. Definice rizikových skupin pacientek s nádory bez postižení axilárních uzlin.

Nízké riziko recidivy	ER+ a/nebo PR+ a pT ≤ 2 cm a G1 a věk ≥ 35 let, bez angioinvasze, HER2 negativní
Vysoké riziko recidivy	ER- a PR- nebo ER+ a/nebo PR+ a pT > 2 cm nebo G2-3 nebo věk < 35 let nebo HER2 poz

Tab. 20. Strategie systémové adjuvantní léčby pacientek bez postižení axilárních uzlin (o výběru razantnosti rozhodují i další prognostické faktory, především výsledky imunohistochemického vyšetření a histopatologie)

HR	riziko	terapie premenopauzálních žen	terapie postmenopauzálních žen
Pozitivní	nízké	bez terapie nebo TAM	bez terapie nebo TAM
	vysoké	AC 4x, sekvenčně TAM/IA nebo OA+TAM/IA nebo AC 4x, sekvenčně TAM/IA +OA	TAM/IA nebo AC 4x, sekvenčně TAM/IA
Pozitivní	nízké	bez terapie nebo TAM	bez terapie nebo TAM
	vysoké	AC 4x, sekvenčně TAM/IA	AC 4x, sekvenčně TAM/IA
Negativní 0%	vysoké	AC 4x	AC 4x

OA= ovariální ablace, HR= hormonální receptory, TAM= tamoxifen, IA=inhibitory aromatáz, AC= Adriblastin, Cyklofosamid



**Tab. 21. Strategie systémové adjuvantní léčby postmenopauzálních pacientek s postižením axilárních uzlin (o výběru razantnosti rozhodují i další prognostické faktory, především výsledky imunohistochemického vyšetření a histopatologie)**

pN	HR	Léčba postmenopauzálních žen
1-3	neg	6x FAC, FEC
	poz	6x FAC, FEC + TAM/IA
3-9	neg	6x FAC, FEC
	poz	6x FAC, FEC+TAM/IA
>9	neg nebo poz <10%	6x FAC, FEC
	poz >10%	6x FAC, FEC + TAM/IA

*HR= hormonální receptory, FAC=5-Fluorouracil, Adriblastin, Cyklofosamid, FEC=5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyklofosamid, TAM = tamoxifen, IA = inhibitory aromatáz*

**Tab. 22. Strategie systémové adjuvantní léčby premenopauzálních pacientek s postižením axilárních uzlin (o výběru razantnosti rozhodují i další prognostické faktory, především výsledky imunohistochemického vyšetření a histopatologického vyšetření)**

HR	Léčba premenopauzálních žen do 35 let věku	Léčba premenopauzálních žen nad 35 let věku
neg	6x FAC nebo 6x FEC nebo 4x AC + 4x DOCE, PAKLI	6x FAC nebo 6x FEC nebo 4x AC + 4x DOCE, PAKLI
poz	6x FEC/FAC + TAM / IA + OA nebo 4x AC + 4x , DOCE, PAKLI + TAM / IA + OA	6x FAC/FEC + TAM + / - OA nebo 4x AC + 4x DOCE, PAKLI + TAM + / - OA

*HR= hormonální receptory, FAC=5-Fluorouracil, Adriblastin, Cyklofosamid, FEC=5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyklofosamid, TAM = tamoxifen, IA = inhibitory aromatáz, DOCE=docetaxel, PAKLI=paklitaxel*

### CAVE:

V současné době je součástí adjuvantní terapie karcinomu prsu u žen s postižením axilárních uzlin, s nádorem větším než 1cm a s overexpresí HER2 nebo amplifikací prokázanou metodou FISH (fluorescence in situ hybridization) **aplikace trastuzumabu** (Herceptin), po ukončení 4 cyklů adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie (AC, EC, FAC, FEC) a podání spolu s paklitaxelem či docetaxelem. Podávání trastuzumabu 1 až 2 roky. Při pozitivitě hormonálních receptorů standardní hormonální léčba, podmínkou jsou normální hodnoty ejekční frakce levé komory (LVEF) vyšetřené echokardiograficky.

## *Follow up*

### **první 2 roky:**

kontrola 1x za 3-4 měsíce

- markery, fyzikální vyšetření, mamografie 1x ročně

### **• další 2 roky:**

kontrola 1x za 6 měsíců

- fyzikální vyšetření, mamografie po 2 letech

### **v dalších letech:**

- kontrola 1x ročně, fyzikální vyšetření
- • pravidelné rutinní gynekologické kontroly pacientek s dělohou užívající tamoxifen, stejně jako u běžné populace žen. Podrobnější gynekologické vyšetření je nutné při abnormálním děložním krvácení.

## **7.2.4 Léčba lokálně pokročilého karcinomu prsu (stádium III.A, III.B, III.C)**

### **Neoadjuvantní léčba**

Lokálně pokročilý karcinom je nutné chápat jako systémové onemocnění, lokální pokročilost je jednoznačně známkou pro vysokou pravděpodobnost přítomnosti metastatického onemocnění, které je pod hranicí rozlišovací schopnosti dostupných zobrazovacích metod. Cílem aplikace primární neoadjuvantní systémové terapie je:

- zmenšení velikosti nádoru a uvolnění nádorového ložiska
- prs zachovávající výkon v dalším sledu léčby
- downstaging (pCR), snížení patologického stádia
- eliminace mikrometastáz

### ***Podmínkou pro zahájení léčby systémovou chemoterapií je:***

- stanovení stagingu, histopatologie, imunohistochemie (stav hormonálních receptorů, HER2/neu)
- dobrý biologický stav nemocné bez komorbidit

### ***Vlastní terapie:***

Chemoterapie: 4x Adriblastin, Cyklofosfamid (AC), následně 4x Docetaxel

nebo

4x Epirubicin, Cyklofosfamid (EC), následně 4x Docetaxel

nebo

4x AC/EC, následně AT/ET ( A=Adriblastin, E= Epirubicin, T=Paklitaxel, Docetaxel)  
event. Vinorelbin u nemožnosti podat antracyklíny (kardiální kontraindikace)

Pokud pacientka není v dobrém stavu nebo má četné komorbidity, které vylučují chemoterapii pak aplikace neoadjuvantní hormonoterapie u postmenopauzální ženy s pozitivními hormonálními receptory: antiestrogeny, inhibitory aromatáz. Délka podávání 2-4 měsíce.

Při dobré odpovědi neoadjuvantní terapie následuje chirurgická terapie se stejnými pravidly jako u primární léčby

- parciální mastektomie s exenterací axily či radikální mastektomie s exenterací axily.

Před chirurgickou léčbu je samozřejmý staging, a další postup po operaci individuální dle výsledku nové pooperační klasifikace nádoru a uzlinového postižení, histologie, stavu hormonálních receptorů, HER2/neu

Pooperační radioterapie: stejná pravidla jako u primární léčby.

### **CAVE:**

V současné době je součástí adjuvantní terapie karcinomu prsu u žen s postižením axilárních uzlin, s nádorem větším než 1cm a s overexpresí HER2 nebo amplifikací prokázanou metodou FISH (fluorescence in situ hybridization ) aplikace **trastuzumabu** (Herceptin), po ukončení 4 cyklů adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie (AC, EC, FAC, FEC) a podání spolu s paklitaxelem či docetaxelem. Podávání trastuzumabu 1 až 2 roky. Při pozitivitě hormonálních receptorů standardní hormonální léčba, podmínkou jsou normální hodnoty ejekční frakce levé komory (LVEF) vyšetřené echokardiograficky.

Pokud nedojde k odpovědi na neoadjuvantní systémovou léčbu, tak aby byla možná chirurgická terapie, je možné prodloužit aplikaci chemoterapie stejným režimem

(pokud je patrná alespoň částečná odpověď), nebo léčebný režim změnit, aplikovat paliativní chemoterapii, sanační operační výkon, přístup je zde individuální dle nálezu a stavu nemocné.

### **7.2.5 Relaps nebo metastatické onemocnění (stádium IV.)**

Paliativní léčba karcinomu prsu musí zohledňovat:

- charakteristiky nádoru (histopatologický typ nádoru, HR + HER2/neu, lokalizaci a počet metastáz, počet postižených orgánů, rychlost progresu onemocnění)
- charakteristiky pacientky (věk, histologický typ podle WHO, menopauzální stav, komorbidity, sociální hledisko a preference nemocné)
- charakteristiky předchozí léčby (typ léčby a léčebná odpověď, doba od podání předchozí léčby do progresu nemoci)

#### **Lokoregionální relaps**

- operační zákrok (pokud je možný) se stanovením histologie, stavu hormonálních receptorů a HER2/neu
- radioterapie (pokud je možná a nebyla již na danou oblast provedena v rámci adjuvantní léčby)
- systémovou cytostatickou léčbu je vhodné zvážit při vysokém riziku vzniku vzdálených metastáz
- při pozitivě hormonálních receptorů je indikovaná hormonální terapie.

#### **Stádium IV – primárně metastatické onemocnění či progresu a generalizace choroby**

- jedná se pouze o paliativní léčbu
- hlavním cílem je zlepšit kvalitu života, dosáhnout léčebné odpovědi až kompletní klinické remise onemocnění a prodloužení přežití
- k zahájení léčby je nutný odběr histologického materiálu se stanovením hormonálních receptorů a HER2/neu (z primárního tumoru nebo metastázy) u primárně zjištěného IV. stádia onemocnění
- při relapsu onemocnění – systémového onemocnění – generalizaci - je vždy snaha o získání nového materiálu pro histologické ověření metastázy, karcinom mohl změnit svůj imunohistochemický i histopatologický profil
- rizikové faktory vedoucí k okamžité indikaci systémové chemoterapie:
  - negativní hormonální receptory
  - interval méně než 1 rok od stanovení primární diagnózy
  - rozsáhlé jaterní a plicní postižení

- významná klinická symptomatologie

### **Systémová léčba metastatického karcinomu prsu**

**Bisfosfonáty:** jsou indikovány vždy ve formě p.o. nebo i.v. při přítomnosti metastáz do skeletu

#### **Hormonoterapie:**

- u pacientek s pozitivními hormonálními receptory
- tamoxifen (+ ovariální ablace u premenopauzálních pacientek), následně při selhání inhibitory aromatáz a poté fulvestrant (při kontraindikaci antiestrogenů v první linii inhibitory aromatáz)
- pacientky s mnohočetnými plicními a metastázami nebo s postižením mozku by neměly dostat pouze hormonoterapii
- při selhání hormonoterapie do 6 měsíců od započetí paliativní léčby nutné podání chemoterapie
- sekvence dvou inhibitorů aromatáz se nedoporučuje
- současná kombinace chemo a hormonoterapie neprokazuje lepší přežití proti jejich sekvenčnímu podání.

#### **Chemoterapie:**

- u pacientek HER2/neu negativních: v 1. linii chemoterapie založená na antracyklínech
- (FAC, FEC, AC, EC), pokud nebyla podána v adjuvanci. CAVE: kumulativní dávka antracyklínů
- režimy s taxany volíme u pacientek s rozsáhlým a rychle progredujícím onemocněním
- po selhání antracyklínů: ve 2. linii taxany, pokud nebyly podány v 1. linii
- kombinace cytostatik: paklitaxel s gemcitabinem, docetaxel s kapecitabinem nebo gemcitabin s docetaxelem,
- ve 2. a 3.linii vinorelbin s 5-FU, nebo monoterapie kapecitabinem, vinorelbin, cisDDP
- u pacientek se zvýšenou expresí HER2/neu 2+ a 3+ : doplnit vyšetření metodou FISH,
- u pacientek FISH + je indikována kombinace trastuzumabu a cytostatika (docetaxel, vinorelbin, paklitaxel, karboplatina + paklitaxel)
- aplikace trastuzumabu v týdenním i třítýdenním režimu možná
- při progresi pokračovat v trastuzumabu a změnit aplikované cytostatikum

## **CAVE:**

U pacientek s HER negativitou je možné indikovat *bevacizumab* spolu s paklitaxelem do progresu onemocnění v 1. linii metastatického onemocnění

## **Operační zákroky, které mohou být indikovány v paliaci:**

- sanační mastektomie u rozsáhlé, ulcerované a krvácející lokální recidivy
- extirpace vertebrálních metastáz při kompresi míchy
- extirpace izolovaných plicních metastáz
- řešení patologických (nebo hrozících patologických) fraktur
- řešení pleurálního nebo perikardiálního výpotku

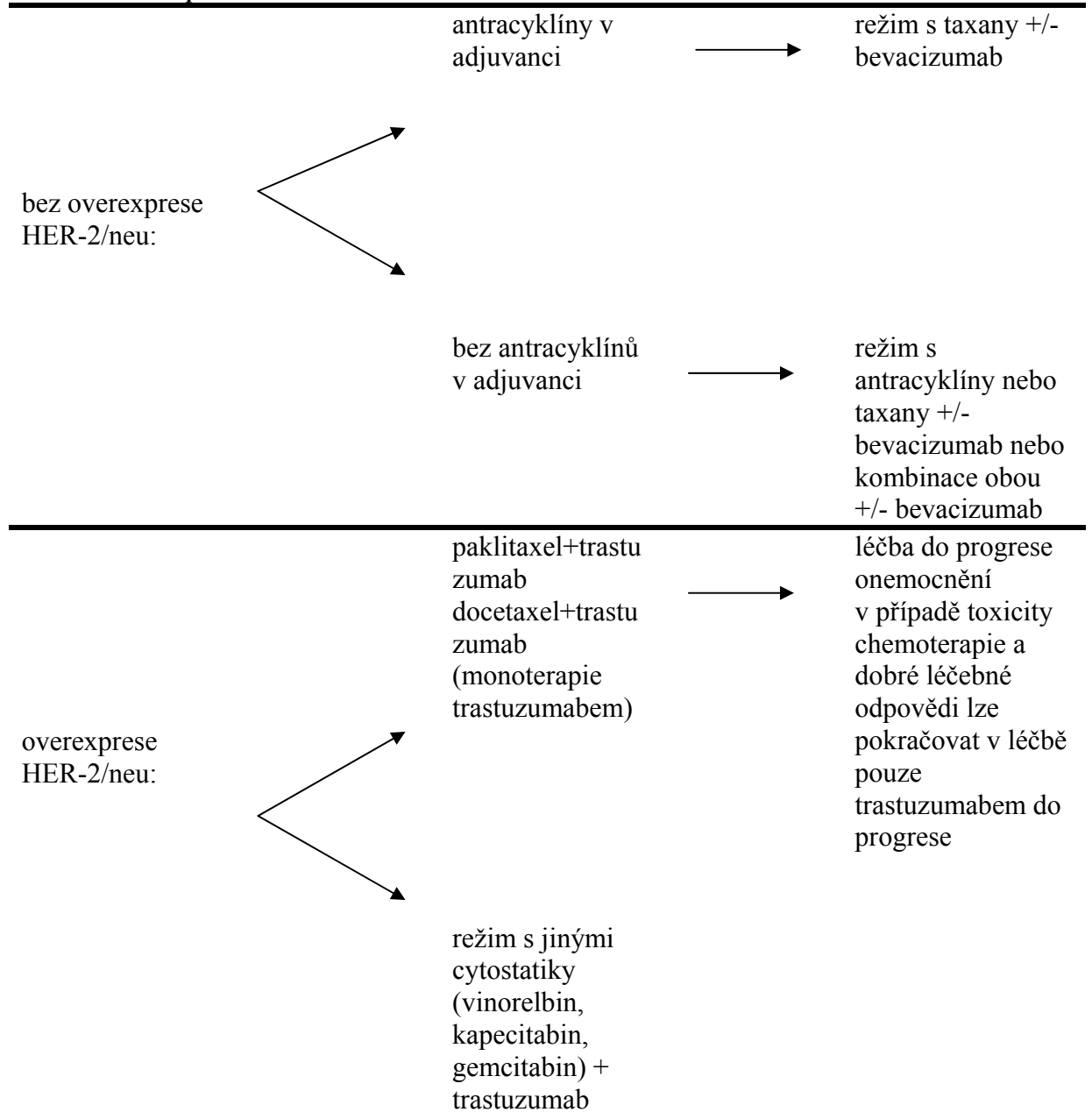
## **Radioterapie:**

- paliativní léčba lokalizovaných symptomatických metastáz (kostní, mozkové, meningeální, míšní, metastatické bronchiální obstrukce aj.)
- po operační dekompresi ozáření intrakraniálních nebo míšních metastáz
- ozáření po fixaci pro patologickou frakturu
- podání radioaktivního samária pro difúzní kostní metastázy (nukleární medicína)

## **Symptomatická léčba:**

- u pacientek ve velmi špatném celkovém stavu, polymorbidita, při odmítnutí terapie
- podpůrná a analgetická terapie

**Tab. 23. Schéma pro léčbu metastatického ca dle stavu HER2/neu:**



**Tab. 24. Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění**

<b>Taxol 1x za 3 týdny</b>	<b>mg/m<sup>2</sup></b>	<b>způsob podání</b>	<b>den</b>
Paklitaxel	175	i.v.	1
<b>Taxol 1x týdně</b>			
Paklitaxel	80-90	i.v.	1
<b>Taxotere 1x za 3 týdny</b>			
Docetaxel	60-100	i.v.	1
<b>AT (docetaxel) 1x za 3 týdny</b>			
Doxorubicin	50	i.v.	1
Docetaxel	75	i.v.	1
<b>AT (paklitaxel) 1x za 3 týdny</b>			
Doxorubicin	50	i.v.	1
Paklitaxel	150	i.v.	1
<b>Gemzar/Taxol 1x za 3 týdny</b>			
Gemcitabin	1250	i.v.	1, 8
Paklitaxel	175	i.v.	1
<b>Taxotere/Xeloda 1x za 3 týdny</b>			
Docetaxel	75	i.v.	1
Kapecitabin	2000	p.o.	1 až 14
<b>Xeloda 1x za 3 týdny</b>			
Kapecitabin	2500	p.o.	1 až 14
<b>Herceptin/Taxol 1x týdně</b>			
Paklitaxel	90	i.v.	1
Trastuzumab	první dávka 4 mg/kg další dávky 2 mg/kg	i.v. i.v.	1 1
<b>Herceptin/Taxol 1x za 3 týdny</b>			
Paklitaxel	175	i.v.	1
Trastuzumab	první dávka 4 mg/kg další dávka 2 mg/kg	i.v. i.v.	1 1
<b>NVB/5-FU 1x za 3 týdny</b>			
Vinorelbin	20	i.v.	1,4
5-FU	750	i.v.	1-4
Bevacizumab	10mg/kg 1x za 2 týdny nebo 15mg/kg 1x za 3 týdny	i.v.	

(121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134)



### **7.3 STANDARDNÍ POSTUP PŘI PLÁNOVÁNÍ A PROVÁDĚNÍ LÉČBY ZÁŘENÍM NA RADIOTERAPEUTICKO – ONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE**

Základem pro správné plánování a provádění léčby zářením je adekvátní vybavení pracoviště třídimenzionálním plánovacím systémem, simulátorem, plánovacím CT, verifikačním systémem, který zaručuje propojení jednotlivých přístrojů on-line v době realizace plánu i pak přenosu dat na vlastní ozařovací přístroj, kterým by měl být lineární urychlovač poslední generace.

#### ***1. Poloha a fixace pacienta na simulátoru***

Pacientka je uložena do ozařovací polohy a to vleže na zádech na breastboardu (speciální lehátko pro uložení pacienta při radioterapii prsu) nebo u obézních pacientek vleže na zádech, ruka na straně ozařovaného prsu dlaní na čele, podložení hlavy, hlava otočená ke kontralaterálnímu rameni při lokoregionálním ozařování. Poloha musí být pro pacientku pohodlná a snadno reprodukovatelná při každé frakci záření.

#### ***2. Lokalizace cílového objemu na simulátoru***

Lékař určí polohu centra (isocentra) ozařovaného objemu a předběžnou velikost polí a označí jizvy. Simulace se provádí při SSD 100 (100 cm vzdálenost zdroje záření od povrchu těla pacienta – kůže).

Radiologický asistent za kontroly lékaře zakreslí na kůži pacienta projekci isocentra (pomocí speciální barvy).



*Obr. 3. Poloha pacientky na simulátoru při plánování léčby*

### ***3. Plánovací vyšetření na CT***

Ve stejné poloze a fixaci jako na simulátoru včetně značek je zhotoveno CT vyšetření standardně bez kontrastní látky i.v. či p.o. CT řezy jsou zhotoveny po 0,5 cm.



*Obr. 4. Poloha pacientky při provádění CT řezů*

#### ***4. Přenos dat z CT do plánovacího systému***

Plánovací CT řezy jsou přeneseny do plánovacího systému k dalšímu zpracování.

#### ***5. Stanovení a zakreslení objemů v plánovacím systému***

Do jednotlivých řezů přenesených z CT jsou zakresleny konturou kritické orgány a cílový objem, který bude ozařován, tento cílový objem (CTV – clinical treatment volume) se liší podle typu operačního výkonu na prsu.

##### ***A. Radioterapie po parciální mastektomii***

- CTV 1 – celá mama
- CTV 2 – axilární a nadklíčkové uzliny
- CTV 3 – boost na lůžko tumoru

## ***B. Radioterapie po mastektomii***

- CTV 1 – stěna hrudní
- CTV 2 – axilární a nadlíčkové uzliny

## ***C. Neoperovaný prs***

- CTV 1 – celá mama
- CTV 2 – axilární a nadlíčkové uzliny
- CTV 3 – GTV (Gross tumor volume) nádorový objem + lem 2cm

### ***Vymezení hranic ve vztahu ke skeletu***

#### **Ad. A. a C. *Radioterapie po parciální mastektomii či neoperovaný prs***

##### **CTV 1 - celý prs**

- kraniálně – horní hranice prsní žlázy + 1cm
- kaudálně - 1cm pod submamární rýhu nebo 1cm pod dolní okraj
- pendulující mamy
- mediálně – ipsilaterální část sternu / při původní lokalizaci tumoru ve
- vnitřních kvadrantech střední část sternu/
- posterolaterálně – 1cm za okraj prsu
- ventrálně – kůže
- dorsálně – povrchová fascie na stěně hrudní

##### **CTV 2 – uzlinové oblasti**

- kraniálně – thyreokrykoidní rozhraní
- kaudálně – ventrální úpon II. žebra
- mediálně – vnitřní okraj úponu kývače na sternoklavikulární skloubení
- laterálně – střední axilární čára

##### **CTV 3 - lůžko tumoru- oblast původního lůžka tumoru označeného**

- chirurgickými RTG klipy s lemem 1cm / dostatečný okraj více či rovno
- 5 mm, těsný okraj je menší než 5mm, okraj hodně těsný menší či rovno
- 2mm/. Není-li lůžko označeno boostuje se celý kvadrant.

#### **Ad B. *Radioterapie stěny hrudní po mastektomii***

##### **CTV 1 – hrudní stěna / po mastektomii – vždy zavzata jizva/**

- kraniálně - sternoklavikulární spojení

- kaudálně 1cm pod submamární rýhu kontralaterální mamy
- mediálně – střed sterny
- posterolaterálně střední axilární čára nebo 1cm od jizvy po mastektomii
- ventrálně – kůže
- dorsálně – povrchová fascie hrudní stěny

## **6. Kritické orgány při radioterapii prsu**

- Plíce – při radioterapii prsu – V 25 méně nebo rovno 15% ipsilaterální plíce (25Gy nesmí dostat více jak 15% objemu stejnostranné plíce) při lokoregionální radioterapii V 25 méně nebo rovno 30%
- Srdce - maximálně 60Gy pro 1/3 myokardu
- Mícha – maximální dávka na krční míchu při lokoregionální radioterapii 45Gy.

## **7. Předpis dávek pro jednotlivé cílové objemy, dávky na frakci a počtu frakcí**

Radiační onkolog stanoví a vyplní do ozařovacího protokolu: frakcionační režim, denní dávku, celkovou dávku, předpokládaný typ a energii záření a ozařovač, předpokládanou ozařovací techniku.

- a. Pooperační radioterapie – standard 50Gy (25x2Gy) (záření X 4MV a 6MV, při obezitě 18MV)
- b. Po parciálním výkonu na prsu + boost dávkou 14Gy (7x2Gy) u vysoce rizikových (při těsných a velmi těsných okrajích) dávkou 20Gy – při teleterapii. Užíváme záření –e ( 6 MeV – 12MeV) nebo záření X při hlouběji uložených objemech.

## **8. Příprava variant ozařovacího plánu, výpočet odpovídající dávkové distribuce, výpočet dávkově objemových histogramů, porovnání dávkových distribucí**

Výpočet ozařovacího plánu je prováděn v souladu s doporučením ICRU 50, 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements). Komise, která udává terapeutická doporučení pro ozařování všech diagnóz, lokalizací nádorů a ozařovaných objemů. Radiologický fyzik či radiologický asistent připraví ozařovací plán, eventuelně

několik variant, dle zadání v ozařovacím protokolu s cílem dosáhnout homogenity v CTV v rozmezí 95-107% předepsané dávky. Specifikace a normalizace dávky do ICRU bodu. Kromě ozařovacího plánu jsou připraveny i dávkově objemové histogramy a dávky záření na kritické orgány.

## 9. *Techniky zevního ozařování (teleterapie)*

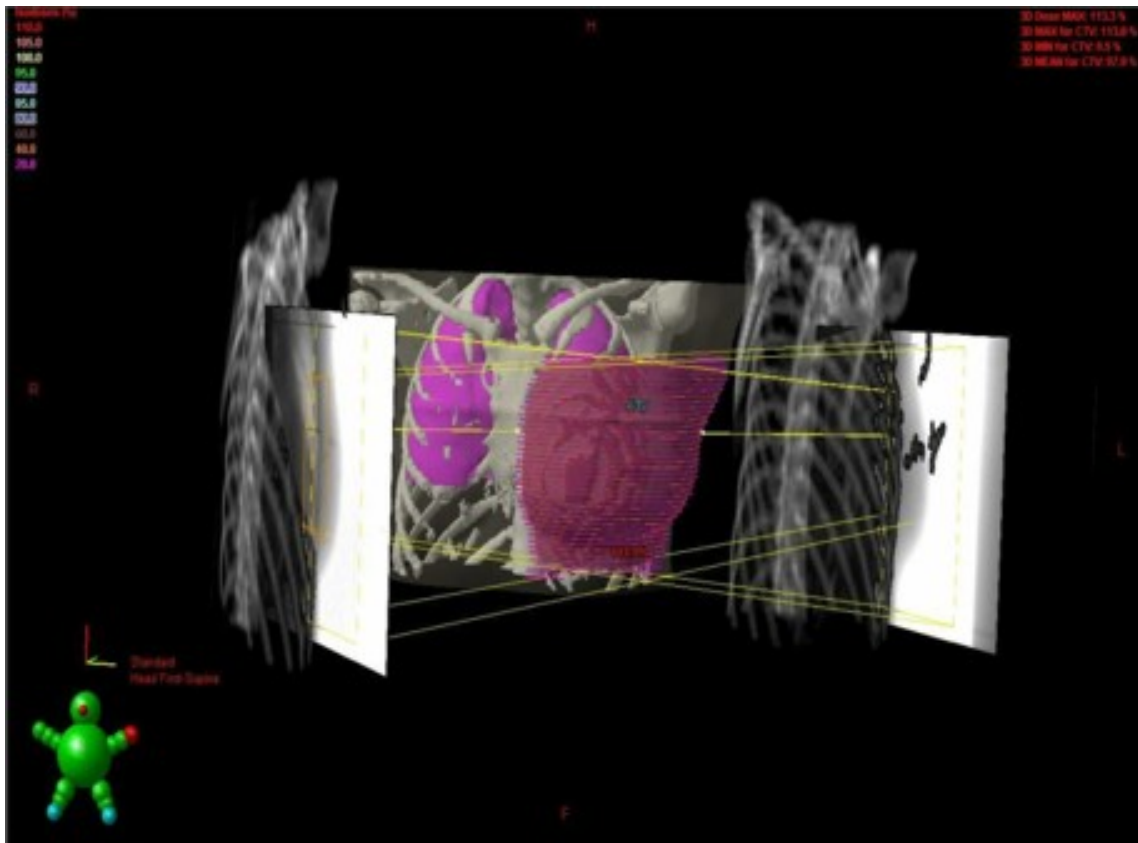
### OZÁŘENÍ PRSU

technika dvou protilehlých tangenciálních polí , mediální a laterální

Half beam technika – minimalizace divergence svazku ke snížení dávky záření na plicní tkáň.



*Obr. 5. Technika dvou protilehlých - příčný řez se zakreslenými vstupními poli a isodosami (křivky spojující stejnou dávku)*



*Obr. 6. Technika dvou protilehlých polí – 3D (třídímenzionální) zobrazení*

### **Hrudní stěna po mastektomii**

technika na základě tloušťky hrudní stěny, zakřivení hrudní stěny, délky a uložení jizvy po mastektomii nejvhodnější technika dvou tangenciálních polí, nebo přímé elektronové pole (při velmi tenké hrudní stěně).

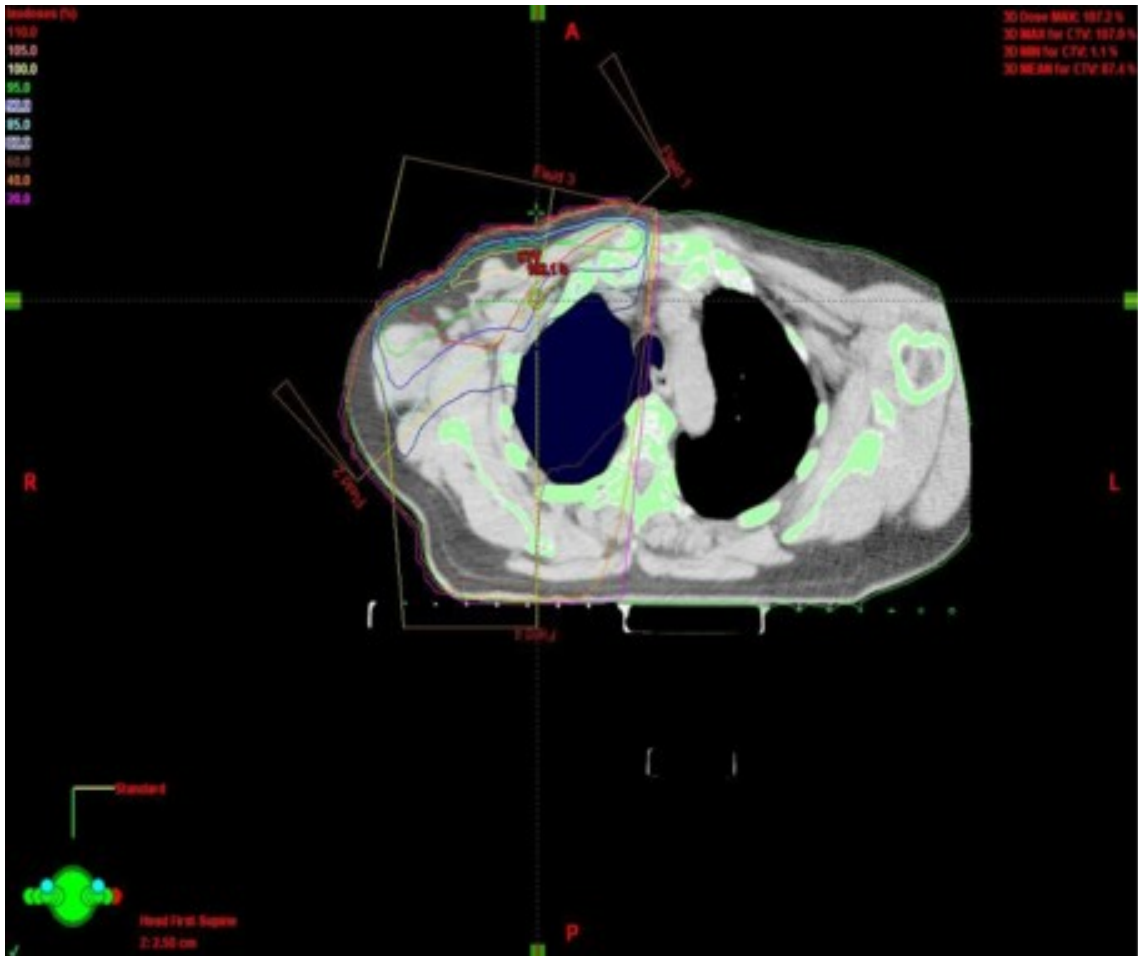
### **Regionální uzliny (axilární, nadklíčkové)**

technika jednoho přímého předního pole s dosycením axily ze zadního pole, eventuálně s individuálním vykrytím vrcholu plíce. Nadklíčkové pole může být skloněno pod úhlem 10 stupňů laterálně k šetření míchy a polykacích cest.

### **Celý prs event. hrudní stěna společně se svodnou lymfatickou oblastí**

pro ozáření obou objemů při použití kombinace výše uvedených technik stěna hrudní + regionální uzliny, využití isocentrické techniky s asymetrickými clonami, napojení polí se umísťuje do oblasti 2. interkostálního prostoru, vhodné vyhnout se

napojení polí v oblasti jizvy či nádorově infiltrovaných uzlin . U dávky na plíci V25 více či rovno 30% - individuální vykrytí plicní tkáně či posun isocentra kraniálně.

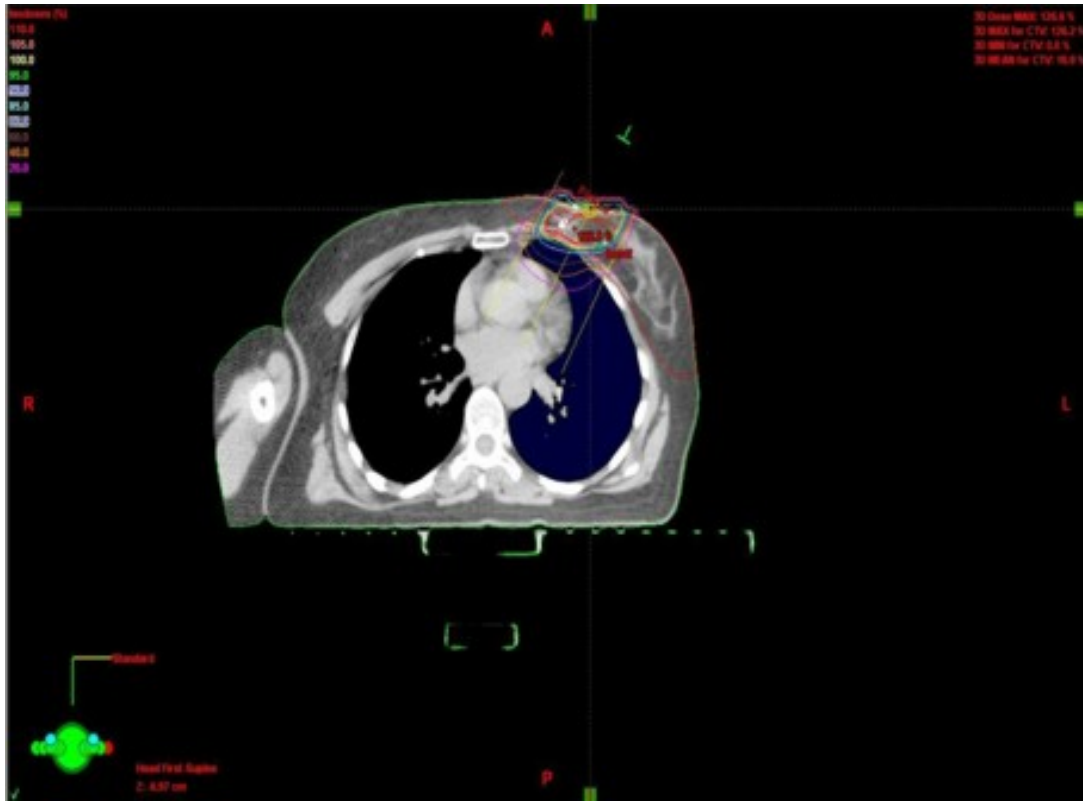


*Obr. 7. Technika ozáření prsu a svodné lymfatické oblasti – se zakreslením vstupních polí a isodos*

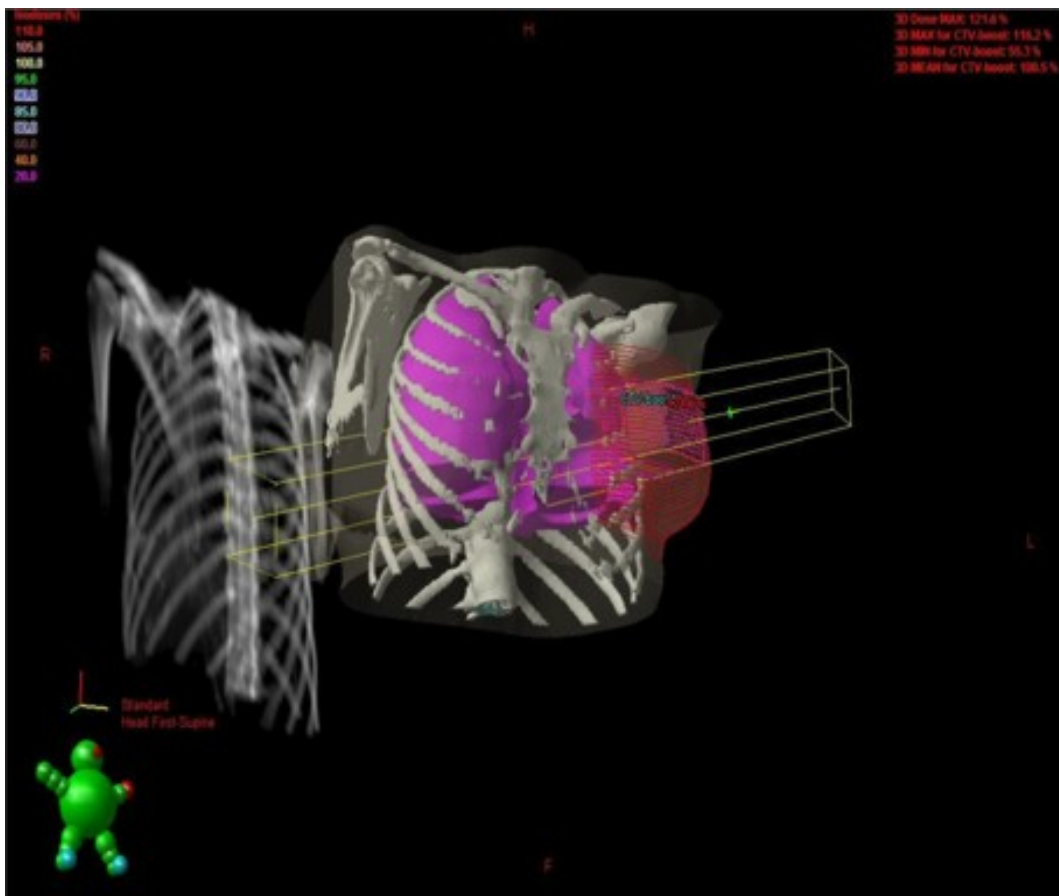
### **Cílené ozáření lůžka tumoru po parciální mastektomii (boost)**

Volba techniky dle hloubky lůžka tumoru technika jednoho pole (dle hloubky lůžka tumoru, elektronové záření potřebné energie 6MeV a 9MeV do 80%, v případě energie 12MeV do 90%). Dávka je specifikovaná do ICRU referenčního bodu, který je ve středu cílového objemu.





*Obr. 8. Boost na lůžko po parciální mastektomii – transverzální řez*



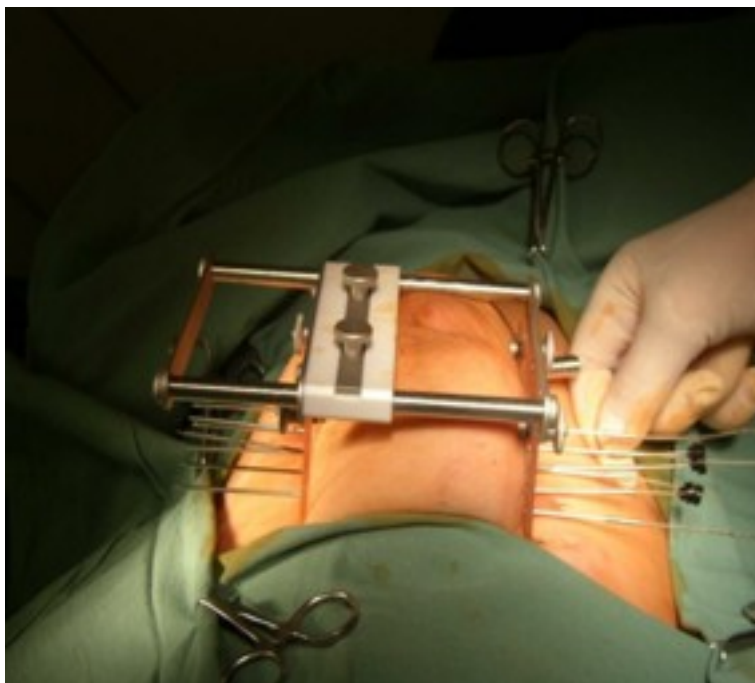
*Obr. 9. Boost 3D zobrazení*

## 10. Indikace brachyterapie

Pooperační radioterapie po parciální mastektomii. Cílené dozáření lůžka tumoru – intersticiální aplikace (součástí kombinované léčby se zevní radioterapií). Jako boost u pacientek s objemnějšími prsy a tumory v hloubce  $>2$  cm pod kůží. Lůžko po chirurgickém zákroku má být označeno chirurgickými kovovými klipy. Aplikace není vhodná u tumoru v blízkosti žebber a kůže.

## 11. Technika intersticiální aplikace

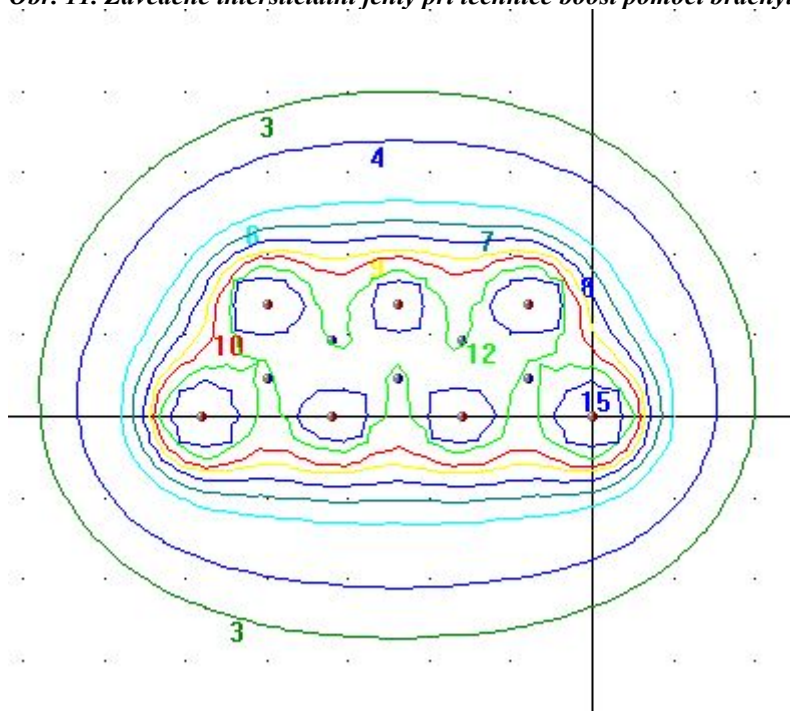
Využití šablon (template) pro zavedení intersticiálních jehel k dosažení co nejlepšího geometrického uspořádání. Dle Pařížského systému 10Gy. Aplikace vhodná za krátkodobé anestézie. Rentgenová kontrola zavedení jehel ve dvou rovinách a ze snímků následný výpočet rozložení dávky v cílovém objemu. Vlastní aplikace záření provedena na dálkově řízeném automatickém přístroji pro afterloading (HDR High dose rate – Gammamed 12i). Boost pomocí brachyterapie zařazujeme nejlépe před začátkem teleterapie nebo v prvním či maximálně druhém týdnu teleterapie. Plánování brachyterapie: zajištění stabilní polohy pacientky. Údaje pro vykazování brachyradioterapie dle ICRU 58.



*Obr. 10. Zavedené intersticiální jehly při technice boost pomocí brachyterapie*



*Obr. 11. Zavedené intersticiální jehly při technice boost pomocí brachyterapie*



*Obr. 12. Isodosní plán brachyterapie - boost*

## 12. Načasování radiční léčby

Možné zahájení adjuvantní radioterapie s odkladem 2 - 6 (maximálně 7) měsíců u pacientek absolvujících adjuvantní chemoterapii. U plánování boostu není z radiobiologického hlediska vhodná pauza v radioterapii, pokud tomu nebrání výrazná

poradiační reakce či stav pacientky. Zevní ozáření může být zahájeno 1- 3 dny po aplikaci brachyterapie .

### **13. Schválení a výtisk ozařovacího plánu**

Provede se úplný výpočet a vytištění zvoleného ozařovacího plánu. Musí být vyjádřena dávka v referenčním bodě ICRU, maximální a minimální dávka v CTV. Nehomogenita dávky v CTV by měla být v rozmezí +7% až -5% předepsané dávky. Dále se určuje léčený objem (TV – treatment volume), tj. objem ozařovaný dávkou, která je považována za významnou pro lokální vyléčení – obvykle 95% ICRU referenční dávky. Zobrazí se dávkově objemové histogramy pro cílové objemy a pro rizikové orgány.

### **14. Simulace ozařovacího plánu**

Na simulátoru je provedena simulace ozařovacího plánu včetně tvarování polí. Pacient je uložen do stejné polohy se stejnou fixací jako při lokalizaci a plánovacím CT. Podle značky na kůži pacienta je pomocí laserů zaměřena laterální a longitudinální poloha isocentra, která byla užita při lokalizaci a je korigována plánem.

### **15. První nastavení a ozáření pacienta na lineárním urychlovači**

První ozáření by mělo následovat v období max. 10 dní od přijetí pacienta k radioterapii a od lokalizace. Pacient je uložen na ozařovací stůl ve stejné pozici, stejně fixován jako na simulátoru do ozařovací polohy podle laserových zaměřovačů.



*Obr. 13. Poloha pacientky při provádění radioterapie na lineárním urychlovači*

## **16. Kontraindikace radioterapie**

### **Absolutní:**

nesouhlas či nespolupráce pacientky, předchozí radioterapie na oblast hrudníku.

### **Relativní:**

u pacientek s kolagenním vaskulárním onemocněním, pokud je radioterapie prováděna, je vhodné omezit dávku na celý prs na 45 Gy(5x1,8 Gy/týden)

## **17. Optimalizace radioterapie**

Léčbu je nutné provádět vždy na jednom pracovišti, zejména v případě ozáření druhostranného prsu či hrudní stěny po předchozím ozáření kontralaterální oblasti

## **18. Dispenzarizace**

Po či radikální radioterapie je pacient nadále dispenzarizován na oddělení, dále zůstává v pravidelných kontrolách u specializovaného lékaře. Při dispenzárních

kontrolách je sledován průběh nádorového onemocnění, efekt radioterapie, akutní a pozdní komplikace léčby. Hodnotí se lokální kontrola nádoru, přežití bez známek onemocnění, celkové přežití a kvalita života. Akutní a pozdní nežádoucí účinky radioterapie jsou zaznamenávány podle mezinárodně uznávaných klasifikací (WHO common toxicity criteria, RTOG/EORTC radiation toxicity criteria) (112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120).

## 8 DISKUZE K DIZERTAČNÍ PRÁCI

---

Na základě studia literárních údajů a výsledků klinických a epidemiologických studií, týkajících se diagnosticko – terapeutického postupu u karcinomu prsu je zřejmé, že pro zlepšení výsledků léčby je na prvním místě zlepšování a dostupnost skrínigového vyšetření pro ženskou populaci. Jak ukazuje vývoj výskytu jednotlivých stádií v České republice, daří se v posledních 10 letech zachytit více nemocných v I. klinickém stádiu oproti III. klinickému stádiu, počet nemocných ve II. a IV. klinickém stádiu se nezměnil. Významný je především vyšší podíl nemocných v iniciálním prvním stádiu, protože právě zde jsou léčebné výsledky nejlepší. Jednoznačný pozitivní vliv skrínigu na vývoj úmrtnosti potvrzují randomizované studie (Newyorská, pokles o 23%; Švédská, pokles o 30%, Edinburská). Není zcela uzavřen pohled na zahájení skrínigu vzhledem k věku nemocné, především v rozmezí 40 – 49 let. Jasný je pozitivní přínos u žen od 50 do 69 let, nad 69 let skrínig nepřináší efekt a pouze zvyšuje anxiozitu a přináší organizační problémy. U žen nad 50 let expozice záření spojená s vyšetřením mamografem pro mléčnou žlázu není riziková. I v České republice platí od roku 2002 Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR (Částka 11), který určuje standard poskytování skrínigu pro ženskou populaci. Preventivně jsou vyšetřovány ženy od 45 do 69 let zdarma, každé 2 roky.

Dle výsledků multicentrických klinických studií jsou ženy s karcinomem prsu rozděleny dle prognostických faktorů, které vycházejí z TNM klasifikace a imunohistochemického vyšetření, do rizikových skupin a pro konkrétní míru rizika je indikována adekvátní léčba, která se v tuto dobu a s nynějšími poznatky jeví jako nejoptimálnější. Přesto však nemůžeme být s výsledky terapie stále zcela spokojeni, především u mladých žen (věk je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů). Lze říci, že karcinom prsu u žen před menopauzou a po menopauze je zcela odlišným onemocněním. U mladých žen se jedná o akutní, mnohdy velmi rychle se systémově šířící onemocnění s fatálním důsledkem a u žen postmenopauzálních o nemoc chronickou, která i generalizovaná je léčbou zvladatelná a může být i řadu let pod kontrolou chronické medikace. Dalšími významnými faktory prognózy jsou jednoznačně stádium nemoci, pozitivita či negativita hormonálních receptorů, HER-2 pozitivita, grade a angioinvaze. Terapie, vycházející z analýzy těchto poznatků, je však stále u vysoce rizikových nemocných ne zcela dostačující a výsledky nejsou uspokojivé.

V posledních letech se stále více začínají klinicky používat i biologické preparáty – terčová terapie. Přínos trastuzumabu v adjuvantní i paliativní terapii je nesporný u žen s HER-2 pozitivitou, také využití bevacizumabu jako antiangiogenního působku v paliaci přináší nesporný efekt, ale stále jsou v terapii především mladých vysoce rizikových žen velké terapeutické rezervy.

Vzhledem k vědomí určitých rozpaků při správné volbě terapeutického postupu v návaznosti na posouzení míry rizika onemocnění hodnoceného prognostickými faktory jsme se snažili provést korelaci a analýzu na vlastním souboru pacientek se zařazením ne zcela rutinně používaného parametru ploidity. Provedli jsme korelaci mezi velikostí primárního tumoru, stavem axilárních uzlin, histologickým gradem, expresí hormonálních receptorů, overexpresí onkogenu c-erb B-2 a ploidity. Statisticky významná závislost byla mezi velikostí tumoru a histologickým gradem, malé tumory do 2cm byly dobře diferencované a tedy s lepší prognózou pro nemocné. Ostatní závislosti nedosáhly statistické významnosti, ale jejich trend se shodoval s výsledky z jiných klinických studií, které byla prováděny na větších souborech nemocných. Nádory HER-2 pozitivní byly špatně diferencované, tedy s horší prognózou. Špatně diferencované tumory byly větší než 2cm, opět horší prognóza pro nemocné. Nádory s negativitou hormonálních receptorů byly větší než 2cm, což opět představuje vyšší riziko. Nádory s pozitivitou hormonálních receptorů byly HER-2 negativní, to je příznivý nález pro prognózu. Malé tumory do 2cm byly zpravidla diploidní a velké tumory (T2,T3) aneuploidní.. Nádory s pozitivitou hormonálních receptorů byly většinou diploidní. Vztah aneuploidity a vyššího rizika pro nemocnou je doložen v řadě prací. Naše studie nám tedy potvrdila trend vztahů rizikových faktorů z jiných studií a stále více si uvědomujeme nutnost hledání nových rizikových faktorů a jejich vztahů pro správnou identifikaci a specifikaci karcinomu prsu, z které vychází správná volba terapie.

Spolu s hledáním nových identifikačních znaků rizika karcinomu prsu jako vodítka pro správnou léčbu jsme se zapojili do využití nového způsobu léčby kombinací imonuterie a aplikace chemoterapie aplikací směrovaného léčiva. Naším cílem bylo potvrdit především efekt nižší systémové toxicity, konkrétně při použití doxorubicinu kardiotoxicity a myelotoxicity pro pacientky léčené směrovaným léčivem. Jako další efekt byl sledován vliv na stav imunity.



Přestože byla dávka doxorubinu v průběhu terapie eskalována a pacientky měly již antracyklín v adjuvantní terapii, nezaznamenali jsme ani jeden projev kardiotoxicity. Kumulativní dávky byly od  $495\text{mg/m}^2$  do  $741\text{mg/m}^2$ , což vysoce překračuje kumulativní dávku volného doxorubicinu. Myelotoxicita grade 2 a 3 byla zaznamenána u 2 nemocných. Je však nutné zdůraznit, že všechny pacientky byly již před tím opakovaně intenzivně léčeny. U 3 nemocných stoupl počet CD16+CD56+NK buněk v průběhu terapie a zvýšila se aktivita NK a LAK buněk 72 hodin po aplikaci léčiva, což potvrzuje imunomodulační efekt terapie. Je samozřejmě těžké pouze u 4 nemocných hodnotit odpověď na léčbu, ale u všech 4 pacientek se onemocnění stabilizovalo po dobu aplikace (4 – 5 cyklů) směrovaného léčiva.

Naše pracoviště se spolu s I. chirurgickou klinikou 2. lékařské fakulty více jak 10 let věnuje prevenci a léčbě komplikace komplexní léčby karcinomu prsu, kterou je lymfedém. Na základě našich zkušeností jsme vyvinuli terapeutické schéma, které je kombinací fyzioterapeutického přístupu a farmakoterapie. Cílem farmakoterapie je zlepšení transportní funkce lymfatického systému a omezení městnání lymfy. Fyzioterapie doplněna aplikací medikamentózní terapie proteolytickými enzymy se systémovým účinkem a rutosidem zasahuje do patofyziologického mechanismu vzniku lymfedému. Kombinace metod je schopna u časných forem lymfedém zcela eliminovat a normalizovat lymfatický transport u vyšších stádií zlepšuje trofiku indurované a sklerotizované tkáně. Zlepšení trofiky pak zvyšuje efekt fyzioterapie. U pokročilejších nálezů je možné terapii doplnit venotoniky pro zlepšení žilního návratu. Odstranění lymfedému jako komplikace terapie karcinomu prsu přináší pacientkám návrat do normálního plnohodnotného života.

Na základě studia výsledků multicentrických randomizovaných studií, které se věnují terapii karcinomu prsu, dále na základě našich zkušeností s terapií pacientek a analýzou míry rizika pro prognózu nemocné dle hodnocení rizikových prognostických znaků jsme vytvořili standardní léčebný postup systémové léčby i lokoregionální terapie pro naše Radioterapeuticko – onkologické oddělení. Terapie je indikována po důkladném diagnostickém procesu, který hodnotí přesně klinické stádium nemoci a imunohistochemický profil onemocnění. Nedílnou součástí je zhodnocení celkového stavu nemocné, komorbidit a jejího postoje k nemoci i léčbě. Výsledkem je stanovení léčebné strategie a následného sledování nemocné v dispenzární péči. Cílem je aplikovat terapii adekvátní míře rizika onemocnění s maximálním šetřením zdravých

tkání organismu jako prevence nežádoucích akutních i pozdních následků. K terapii je využívána i terčová terapie.

## 9 ZÁVĚR DIZERTAČNÍ PRÁCE

---

Současná úroveň lékařské vědy stále zlepšuje výsledky léčby maligních onemocnění. Některá z maligních onemocnění jsou již dnes plně vyléčitelná, Hodgkinský lymfom, akutní leukémie, Non Hodgkinské lymfomy vysokého stupně malignity, choriokarcinom, nádory varlat. I u karcinomu prsu se léčebné výsledky výrazně zlepšily. Avšak karcinom prsu nelze nikdy považovat za vyléčený, protože jsou známy relapsy onemocnění i po mnoha (15 - 20) letech. Na prvním místě má zásluhu na zlepšení výsledků léčby karcinomu prsu funkční skrínig. Díky existenci skrínigu se daří zachytit více pacientek v iniciálních stádiích, kde jsou výsledky léčby podstatně lepší než u žen, kde byl diagnostikován lokálně pokročilý nebo dokonce generalizovaný nádor. Karcinom prsu není zcela preventabilní, ale kvalitní mamologické vyšetření spolu s adekvátními zobrazovacími metodami umožňuje v současné době diagnostikovat i nehmátelné léze karcinomu prsu, kde léčebný algoritmus, který následuje po stanovení diagnózy je pro pacientku velmi šetrný, nenáročný a zachovává nemocné do dalších let výbornou kvalitu života. Existence skrínigu, aby dosáhl plné funkčnosti, musí být doprovázen kvalitní osvětovou činností a dobrou kvalitou primární péče především gynekologů, kde nejnáze lze podchytit ženy k preventivnímu vyšetření prsů. V České republice se v posledních letech podařilo zvýšit záchyt I. a II. klinických stádií, což je zárukou lepších léčebných výsledků a pro další osud pacientek je to velmi významné. V neposlední řadě je nutné si uvědomit i příznivý dopad farmakoekonomický, protože léčba časných stádií s nižší pravděpodobností relapsu onemocnění je i podstatně méně nákladná.

Dalším významným přínosem pro zlepšení léčebných výsledků léčby je co nejpřesnější stanovení diagnózy. Základem je stanovení rozsahu onemocnění (staging), což zaručují diagnostické metody (laboratorní vyšetření včetně markerů, zobrazovací metody včetně PET CT vyšetření). V současné době však stále nabývají na významu a stávají se rozhodující pro správnou volbu léčby, výsledky histopatologického vyšetření včetně podrobného imunohistochemického vyšetření. Samozřejmě, že stanovení rozsahu onemocnění – tedy stanovení přesné velikosti primárního nádoru, vyšetření lymfatických uzlin ve svodné lymfatické oblasti s určením počtu postižených z celkového počtu vyšetřených, určení dostatečné radikality výkonu dle adekvátního lemu zdravé tkáně okolo nádoru, přesné stanovení histologického popisu nádoru, je

zcela nezbytným souborem prognostických faktorů pro volbu léčebné strategie. Ale stále více se ukazuje nezbytnost využít výsledků imunohistochemických vyšetření jako dalších prognostických markerů, které charakterizují míru rizikovosti daného nádoru z hlediska pravděpodobnosti relapsu a progresu onemocnění. Nutný je nejen jejich popis, určení jejich existence, ale hledání jejich vzájemných vztahů s korelací rizikovosti nemoci. Čím více bude známo prognostických faktorů a čím lépe bude prozkoumán jejich vzájemný vztah a vliv na průběh nemoci, tím lépe bude možné „ušít na míru“ (tailoring) léčbu pro každou nemocnou. Naše studie zaměřená na sledování prognostického významu DNA ploidie, exprese HER-2, gradingu, stavu lymfatických uzlin, velikosti tumoru a stavu hormonálních receptorů potvrdila výsledky velkých studií, i když některé vztahy nebyly vzhledem k menšímu souboru statisticky významné. Trend, který jsme ve svých výsledcích zaznamenali ukázal, které faktory je nutné považovat za prognosticky rizikové a je nutné využít této znalosti pro správnou volbu intenzity terapie.

Samozřejmě nejlepší cestou léčebné strategie je najít další terče pro biologickou léčbu, najít na buňkách receptory, na které bude možné směřovat působky, které ve svém důsledku způsobí zánik těchto buněk (targeting). Cílem našeho hodnocení vztahů jednotlivých prognostických faktorů a jejich vlivu na další průběh nemoci je optimalizovat léčebné schéma tak, aby terapie maximálně působila na nádorové buňky a zároveň se minimalizovalo poškození zdravých tkání. Míra rizika léčby musí být úměrná míře rizika dané konkrétní nemoci pro pacienta. V budoucnu bude tedy nutno stále podrobněji charakterizovat dané nádorové onemocnění souborem prognostických znaků, markerů, aby volba léčebného postupu danému nálezu co nejvíce odpovídala.

Jednou z cest cílené terapie, která šetří zdravou tkáň a zároveň i mobilizuje imunitní systém nositele je aplikace směřovaných léčiv. Je vlastně kombinací cytostatického působení na nádorové buňky cíleně pouze tam, kde je toxický efekt žádoucí, při současném šetření zdravých tkání a je zároveň stimulací imunitní odpovědi organismu na přítomnost nádorových buněk. Na našem pracovišti jsme prováděli klinickou studii se směřovaným doxorubicinem, která prokázala jeho velmi dobrou toleranci i přes významně zvýšenou kumulativní dávku cytostatika. U pacientek byt těžce předléčených jsme nezaznamenali vysokou toxicitu léčby. A nemocné byly po dobu až 6 měsíců ve stabilizaci nemoci. Ve shodě s experimentem jsme též zaznamenali imunomodulační efekt směřovaného léčiva. Výzkum je však zatím na počátku a bude

vyžadovat soustředěné úsilí jak teoretického výzkumu, výrobní praxe, tak i léčebných týmů při realizaci klinických studií od fáze I. až po klinickou praxi.

Nedílnou součástí péče o onkologicky nemocné pacientky s karcinomem prsu je prevence komplikací poléčebných. Jednou z nich je i vznik lymfedému v důsledku komplexního terapeutického postupu u karcinomu prsu. Tento problém ač zdánlivě banální v problematice řešení závažného maligního onemocnění, může mít velmi nepříznivý vliv na kvalitu života pacientky. Známe-li jak můžeme zabránit vzniku této komplikaci je naší povinností dbát od prvního okamžiku volby terapeutického postupu i o prevenci této komplikace. Naše mnoholeté zkušenosti s aplikací proteolytických enzymů v prevenci i léčbě lymfedému, jako důsledku protinádorové terapie karcinomu prsu, ukazují užitečnost této metody spolu s kvalitní fyzioterapií.

Součástí dizertace je i algoritmus diagnostiky a léčby karcinomu prsu vycházející z výsledků zahraničních multicentrických studií a z doporučení standardních postupů vydaných Českou onkologickou společností vypracovaný na oddělení onkologie a radioterapie FN Motol pod mým vedením. Tento algoritmus zohledňuje prognostické faktory tak, aby byla terapie dostatečně účinná u vysoce rizikových pacientek a přitom aby nedocházelo ke zbytečnému přeléčování pacientek s malým rizikem relapsu.

Je třeba zdůraznit, že obrovský pokrok medicíny v oblasti léčby malignit není možný bez úzké spolupráce týmu, který se podílí na diagnostice a vlastní léčbě. Týmová spolupráce lékaře zobrazovacích metod, histopatologa, chirurga, onkologa, radioterapeuta, rehabilitačního týmu a v neposlední řadě i psychologická péče přináší adekvátní léčebné výsledky. Je samozřejmé, že kvalitní tým odborníků, podepřený dostatečným technickým vybavením, je možné najít jen v komplexních onkologických centrech. Nelze opomenout velmi podstatnou skutečnost, kterou je úzká spolupráce a účast nemocné při realizaci celého diagnosticko – terapeutického procesu.

## 10 LITERATURA

---

1. Borovanský, L. a kol.: Soustavná anatomie člověka. Avicenum, 1973; str.: 965-967
2. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 495
3. Prausová, J.: Nádory prsu. Vesmír, 2004; 9: 495 - 501
4. Dušek, L., Mužík, J., Kubásek, M., Koptíková, J., Žaloudík, J., Vyzula, R.: Český národní webový portál: Epidemiologie nádorů (online). Masarykova Univerzita, (2005), 03.8.2007 (cit.2007 – 8 - 03). (Dostupný [www:http://www.svod.cz](http://www.svod.cz))
5. Pazdur, R., Coia, LR., Hoskins, WJ., Wagman, LD.: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. The Oncology Group a Division of SCP communications. INC. (Oncology News International.) 2003; str.: 163-165
6. Daly, M.: NCCN Practise guidelines: Genetics/Familiar High – risk cancer screening. Oncology (Huntington).1999; 13: 161-183
7. Ford, D., Easton, DF., Stratton, M., et al.: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA-1 and BRCA-2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet. 1998; 62: 676-689
8. Kauf, ND., Perez-Segura, P., Robson, ME., et al.: Incidence of non-founder BRCA-1 and BRCA-2 mutations in high-risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. J Med Genet. 2002; 39: 611-614
9. Prausová, J., Kubáčková, K., Hoch, J.: Několik poznámek k molekulární genetice kolorektálního karcinomu. Klinická onkologie. 2000; 13. 5: 151-154
10. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 495-497
11. Koukoulis, GN.: Hormone replacement therapy and breast cancer risk. Ann N Y Acad sci 900: 2000: 422-428
12. Pazdur, R., Coia, LR., Hoskins, WJ., Wagman, LD.: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. The Oncology Group a Division of SCP communications. INC. Oncology News International. 2003; str.: 165-168
13. Abrahámová, J., Dušek, L., a kol.: Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu. Grada. Avicenum, 2003; str.: 41-60
14. Kodet, R., Prausová, J.: Klinická onkologie I. Koutecký a spol. Riopress, 2004; Klasifikace nádorů, kapitola 10: 151-157
15. Abrahámová, J., Povýšil, C., Horák, J. et al: Atlas nádorů prsu. Grada, 2000; str.: 225-264
16. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; str.: 1423-1427
17. Ewans, AJ., Wilson, ARM., Blamey, RW., et al: Atlas of breast disease management. London, 1998. W. B. Saunders.
18. Eisen, A., Weber, BL.: Prophylactic mastectomy for BRCA-1 and BRCA-2 mutation – Facts and controversy. New Engl J Med, 2001; 345: 207-209
19. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; str.: 1429-1471

20. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 504-511
21. Prausová, J.: Kapitola Karcinom prsu do učebnice Klinická onkologie II. Koutecký a spol. v tisku
22. Linke, Z., Kubáčková, K., Prausová, J.: Docetaxel v léčbě karcinomu prsu. Klinická onkologie, 2000; 13, 1: 22-26
23. Prausová, J.: Hormonální terapie. Klinická onkologie I. Koutecký a spol. Riopress. 2004. Kapitola 11.4.: 192-194
24. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str. 47
25. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; str.: 73-83
26. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; str.: 129-137
27. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; str.: 1461-1462
28. Pazdur, R., Coia, LR., Hoskins, WJ., Wagman, LD.: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. The Oncology Group a Division of SCP communications. INC. (Oncology News International. 2003; str.: 228-229
29. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 243-246
30. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 66-70
31. Stankušová, H., Kodet, R., Kubáčková, K., Mrhalová, M., Prausová, J.: Zvýšená exprese onkogenu HER-2 u nemocných s karcinomem prsu a její korelace s průběhem onemocnění. Brněnské onkologické dny. Sborník abstrakt. Brno. 2003
32. Prausová, J., Kubáčková, K.: Cílená molekulární léčba – onkologická terapie pro 21. století. VI. Motolské dny. Sborník abstrakt. Praha. 2004
33. Mrhalová, M., Kubáčková, K., Prausová, J., Kodet, R.: ERBB2 u nemocných s karcinomy mléčné žlázy – přínos a úskalí po 6 letech laboratorních zkušeností. VI. Motolské dny. Sborník abstrakt. Praha. 2004
34. Průša, R., Kukačka, J., Prausová, J., Pechová, M.: Audit of serum HER-2/neu, CA 15-3 and CEA levels in 115 breast cancer patients. XIX. International Congress of Clinical Chemistry. Abstract 05-A-314-AACC. Washington, DC. 2006
35. Abrahámová, J., Dušek, L., a kol.: Možnosti včasného zachytu rakoviny prsu. Grada. Avicenum, 2003, str.: 13
36. Abrahámová, J., Dušek, L., a kol.: Možnosti včasného zachytu rakoviny prsu. Grada. Avicenum, 2003; str.: 65-66
37. Shapiro, S.: Evidence on screening for breast cancer, randomized trial. Cancer. 1997; 39 (Suppl. 6), page: 2772-2782
38. Wald, NJ., Chamberlain, J., Hackshaw, A.: European Society of Mastology consensus Conference on Breast Cancer screening. Paris. 1993. Report o the Evaluation Committee. Clin. Oncol., 1994; 4: 261-268
39. Smart, CR., Hendrick, RE., Rutledge, JHI., Smith, RA.: Benefit of mamography screening in women ages 40 to 49 years. Cancer 1995; 75: 1619-1626

40. Abrahámová, J., Dušek, L., a kol.: Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu. Grada. Avicenum, 2003; str.: 81-88
41. Abrahámová, J., Dušek, L., a kol.: Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu. Grada. Avicenum, 2003; str.: 139-155
42. Chassevent, A., Jourdan, M-L., Romain, S., Descotes, F., Colonna, M., Martin, P-M. et al.: S-Phase fraction and DNA ploidy in 633 T1T2 breast cancers: Standardized Cytometric study. *Clin Cancer Res.*, 2001; 7: 909-91
43. Tsutsui, S., Ohnob, S., Murakami, S., Hachitanda, Oda. S.: DNA aneuploidy in relation to the combination of analysis of estrogen receptor, progesterone receptor, p53 protein and epidermal growth factor receptor in 498 breast cancers. *Oncology*, 2002; 63: 48-55
44. Moureau-Zabotto, L., Bouchet, C., Cesari, D., Uzan, S., Legrand, J-P., Antoine, M. et al.: Combined flow cytometric determination of S-phase fraction and DNA ploidy is an independent prognostic factor in node-negative invasive breast carcinoma: analysis of series of 271 patients with stage I and II breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2005; 91: 61-71
45. O'Reilly, SM., Camplejohn, RS., Barnes, DM. et al: Node-negative breast cancer. Prognostic subgroups defined by tumor size and flow cytometry. *J Clin Oncol*, 1990;8:2040-2046
46. Khan, E., Mapara, Z., Khan, S., Arshad, N., Siddiqui, T., Pervez, S.: DNA ploidy analyses in 218 consecutive Pakistani breast cancer patients: Does it add anything. *Pathol Oncol Research*, 2001;7: 125- 128
47. Eckschlager, T., Pilát, D., Kodet, R. et al.: DNA ploidy in neuroblastoma. *Neoplasma*, 1996; 41:23-26
48. Lundin, J., Lundin, M., Holli, K., Kataja, V., Elomaa, L., Pylkkanem, L., Turpeenniemi, H., et al.: Omission of Histologic Grading From Clinical Decision Making May Result in Overuse of Adjuvant Therapies in Breast Cancer: Results From a Nationwide Study. *JCO*, 2001; str.:29-36
49. Slamon, DJ., Clark, GM., Song, SG., Levin, WJ., Ulrich, A., McGuire, WL.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-182
50. Ross, JS., Fletcher, JA., Linette, GP. et al.: The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8:307-325
51. Shou, J., Massareh, S., Osborne, CK. et al.: Mechanism of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER-2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:926-935
52. Elledge, RM., Fuqua, SA.: Estrogen and progesterone receptors. JR Harris, ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 20004; str.:471
53. Bardou, VJ., Areino, G., Elledge, RMN., Osborne, CK., Clark, GM.: Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 3:1973
54. Griffin, JD., Davis, R., Nelson, DA.: et al. Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. *Blod* 1986; 68: 1232-1241



55. McGuire, WL., Clark, GM.: Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756-1761
56. Bauer, KD., Bagwell, CB., Giaretti, W.: et al. Consensus review of the clinical utility of DNA flow cytometry in colorectal cancer. *Cytometry* 1993; 14: 486-491.
57. Hedley, DW., Shankey, TV., Wheel, LL.: DNA cytometry consensus conference. *Cytometry* 1993; 14:471
58. Hung, M.Ch., Lau, Y.K.: Basic science of HER2/neu: A review. *Sem. In Oncol.*, , 1999; 26:51-59
59. Shankey, TV., Rabinovitch, PS., Bagwell, B. et all.: Guidelines for implementation of clinical DNA cytometry. *Cytometry* 1993; 14: 472-477
60. Wheel, LL., Badalament, RA., deVere, White, RW., Vracet, Y., Tribukait, B.: Consensus review of the clinical utility o DNA cytometry in bladder cancer. *Cytometry*, 14:478-481
61. Ferrero, M., Spyratos, F., Le Doussal, V., Desplaces, A., Rouess, J.: Flow cytometric analysis of DNA content and keratins by using CK7, CK8, CK18, CK19, and KL1 monoclonal antibodies in benign and malignant human breast tumors. *Cytometry* 1990; 11: 716-724.
62. Vischer, DW., Zarbo, RJ., Jabcobsen, G. et al.: Multiparametric deoxyribonucleic acid and cell cycle analysis of breast carcinomas by flow cytometry. *Clinicopathologic correlations. Lab Invest* 1990; 62: 370-378
63. Rennstam, K., Baldetorp, BO., Kytölä, S., et al.: Chromosomal rearrangements and oncogene amplification precede aneuploidization in the genetic evolution of breast cancer. *Cancer Research* 2001;61: 1214-1219
64. Smith, CHA., Pollice, AA., Gu, LP., Brown, A., et al.: Correlation amon p53, HER-2/neu, and ras overexpression and aneuploidy by multiparameter flow cytometry in human breast cancer: Evidence for a common phenotypic evolutionary pattern in infiltrating ductal carcinomas. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 112-126.
65. Szollosi, J., Balasz, M., Feurstein, B., Benz, C., Walkman, F.: ERBB-2(HER2/neu) gene copy numer, p185<sup>HER-2</sup> overexpression, and intratumor heterogeneity in human breast cancer. *Cancer Res*, 1995; 55:5400-5407.
66. Borg, A., Baldetorp, B., Ferno, M., Killander, D., Olsson, H., Sigurdsson, H.: ERBB2 amplification in breast cancer with a high rate of proliferation. *Oncogene*, 1991; 6:137-143.
67. Lundin, J., Lundin, M., Holli, K., Kataja, V., Elomaa, L., Pylkkanemm, L., Turpeenniemi, H., et al.: Omission of Histologic Grading From Clinical Decision Making May Result in Overuse of Adjuvant Therapies in Breast Cancer: Results From a Nationwide Study. *JCO*, 2001, str.:29-36
68. Revillion, F., Bonneterre, J., Peyrat, JP.: ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Europ. J. Cancer*, 1998; 34: 791-808
69. Shackney, S., Shankey, T.: Common patterns of genetic evolution in human solid tumors. *Cytometry*, 1997; 29:1-27
70. Donehower, L.: Genetic instability in animal tumorigenic models. *Cancer Surv.*, 1997; 29: 29-352.

71. Banerjee, M., Georgie, J., Song, EY., Roy, A., Hryniuk, W.: Tree- Based Model for Breast Cancer Prognostication. JCO 2004; 13: 2567-2575.
72. Prausová, J., Eckschlager, T., Nehalová, M., Slobodník, A., Kubáčková, K., Vinakurau, S., Kodet, R.: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics of Newly Diagnose Brest Cancers. Neoplasma 2007;54, 5
73. Říhová, B.: Protinádorová imunita a nové přístupy při léčení nádorových onemocnění. Str.: 41. Projekt otevřená věda. Praktický kurz biologie. Akademické a univerzitní centrum, Nové Hrady. Srpen 2005
74. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 58-59
75. Říhová, B.: Protinádorová imunita a nové přístupy při léčení nádorových onemocnění.. Projekt otevřená věda. Praktický kurz biologie. Akademické a univerzitní centrum, Nové Hrady. Srpen 2005; str.: 42-44
76. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams &Wilkins, 2005;str.: 140-141
77. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002; str.: 59-62
78. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams &Wilkins, 2005; str.: 141-157
79. Říhová, B., Tlaskalová-Hogenová, H., Holáň, V., Bilej, M.: Protinádorová imunita a cílená terapie. Česká imunologická společnost. 2000; str.: 110
80. De Vita, VT. jr., Hellman, S., Rosenberg, SA.: Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams &Wilkins, 2005; str.: 423-457
81. Klener, P.: Klinická onkologie. Galén, 2002: 223-231
82. Ehrlich, P.: Studies in Imunnity. Plenum Press New York, 1906
83. Köhler, G., Milstein, C.: Nature. 1975; 256, 495.
84. Ringsdorf, H.: J. Polym. Sci. Polym. Symp. 1975; 51, 135
85. Kopeček, J. et al.: US patent 5,037,883,199
86. Říhová, B.: J. Control. Rel., 2002;78: 97-114
87. Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková K., Jelínková, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: Cytostatic and imunomobilising activities of polymer-bound drugs: Experimental and first clinical data. Journal of Controlled Release, Vol. 91 (1-2). 2003; Str.: 1-16.
88. Prausová, J., Říhová, B., Strohalm, J., Kubáčková K., Jelínková - Ibrahimová, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: First Clinical Experiences with HPMa Copolymer-bound Doxorubicin in patiens with Advanced Breast Cancer. Controlled Release Society – 30Th Annual Meeting, poster and abstract, Glasgow, July. 2003; str.: 10-30.
89. Šírová, M., Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková K., Jelínková - Ibrahimová, M., Rozprimová, L., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: Anti-tumor activity of HPMa-based doxorubicin conjugate containing human inntravenous immunoglobuli: Preclinical data suggest cytotoxic effect together with protection of immunity. The 3rd International

conference on tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention. Praha. 2004; Abstract Book.

90. Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková K., Jelínková - Ibrahimová, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: První zkušenosti s novou generací cytostatik – polymerními proléčivými u pacientek s generalizovaným karcinomem prsu. VI. Motolské dny, Sborník abstrakt. 2004.
91. Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková K., Jelínková, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: Cytotoxic and immunomodulatory activities of polymer-bound drugs. Thomas, DW. (ed.): Advanced Biomaterials for Medical applications, 2004; 672004-68, Kluwer academic publishers, printed in Netherlands.
92. Kubáčková, K., Prausová, J.: Karcinom prsu – několik poznámek k novým přístupům pro prevenci, diagnózu a léčbu. Sanquis, 2004; 36: 22-24
93. Prausová, J., Wald, M.: Lymfedém u onkologických pacientů. Diagnóza, 2000; 3, 1: 7-10, ISSN: 1212-3595
94. Bechyně, M., Bechyňová, R. :Mízní otok – Lymfedém, Phlebomedica. 1996.
95. Bendová, M., Benda, K.: Dotazník k vyhodnocení psychosociální kondice nemocných s lymfedémem. Prakt. flebol. 1996;2: 57-65.
96. Eliška, O., Elišková, M. : Srdce a cévní systém. Systematická topografie a klinická anatomie. Karolinum. 1995
97. Eliska, O., Teisinger, P.: The possibilities of collateral circulation of the axillary lymph vessels in the X-ray picture. Proc.VI<sup>th</sup> Intern Congress, Prague, 1977
98. Erickson, V.S., Pearson, M.L., Ganz, P.A., Adams, J., Kahn, K.L.: Arm edema in breast cancer patients.Review. J. Natl. Cancer Inst., 2001; 93: 96-111.
99. Goltner, E. et al.: Lymphology 1988; 21(3):134-143.
100. Hack, T.F., Cohen, L., Katz, J. et al: Physical and Psychological Morbidity after Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer. J Clin Oncol, 1999; 17: 143-149.
101. Kasseroller, R., Wenning, H.G.: Efficacy and tolerability of proteolytic enzymes as an anti-inflammatory agent in lymphoedema after axillary dissection due to mammary cancer. Lymphology, 2002-2003; X, Nr.37-38,.
102. Klener, P.: Protinádorová chemoterapie. Galén, 1996; str.: 228.
103. Křížová, H., Bechyně, M. : Přínos lymfoscintigrafie pro diagnostiku lymfedému končetin. Česko-Slovenská pediatrie. 2001; 56, 3:116-119.
104. May, C. et al.: Randomized open controlled clinical study on the efficacy and tolerance of oral enzyme preparation in lymphadenectomy patients. Int. J. Immunotherapy, 2001; XVII (2/3/4) : 149-152,
105. Pain, S.J., Purushotham, A.D.: Lymphoedema following surgery for breast cancer. Brit. J. Surg., 2000; 87: 1128-1141.
106. Navrátilová, Z.: Lymfedém a možnosti jeho terapeutického ovlivnění. Prakt. flebol., 2000; IX (suppl.): 6-10.

107. Smith, C.S., Di Bourne, Squair, J. et al: A retrospective cohort study of postmastectomy pain syndrome. 1999, *Pain* 83: 91-95.
108. Wald, M., Eliska, O., Hoch, J., Krizova, H.: Thoracic – and Abdominal Wall Lymphedema following Surgery of the Breast and Axilla. *Progress in Lymphology*, 2002/3; XVIII-2 *Lymphology* 35 (Suppl 2): 1-472,
109. Wald, M. et al.: Proteázy v medikamentózní léčbě lymfedému. *Praktická flebologie*, 2000; suppl. 11 – 14
110. Wald, M., Adámek, J., Prausová, J.: Diagnosis of an early (latent) stage of secondary lymphedema of the arm – a necessary condition for its successful treatment. *Proceedings XI International Congress of Senology*, , 2000 May 13-18, Cancun (Mexico), Monduzzi editore.
111. Witte, CH.L., Witte, M.H., Dumont, A.E.: Pathophysiology of Chronic Edema, Lymphedema, and Fibrosis. In: *Edema*, edited by N.C.Staub and A.E.Taylor, Raven Press, New York, 1984; str.: 521-542.
112. Abrahámová, J., Povýšil, C., Horák, J. et al: *Atlas nádorů prsu*. Grada, 2000; str.: 265-274
113. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J. et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1233
114. Grann, A., McCormick, B., Chabner, ES. et al.: Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: A preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 319
115. Bartelink, H., Horiot, JC., Poormans, P. et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1378
116. Whelan, T., Mackenzie, R., Julian, J. et al.: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymphnode-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1143
117. Kuske, RR., Bolton, JS., Fuhrman, G. et al.: Wide volume brachytherapy alone for select breast cancers: The ten year experience of the Ochsner clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48 (Supplement): 296 (Abst.)
118. Vicini, FA., Kestin, L., Chen, P. et al.: Limited field radiation therapy in the management of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1205
119. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2000; 355: 1757
120. Overgaard, M., Jensen, MI., Overgaard, J. et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant Tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c trial. *Lancet*. 1999; 353: 1641
121. Harvey, JM., Clark, GM., Osborne, CK., Allred, DC.: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 1999;17 (5): 1474-1481

122. Hovell, A., Cuzick, J., Baum, M. et al: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or combination) Trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62
123. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomized double-blind phase III. study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 2005. Also available as: Thurliman, BJ., Keshaviah, A., Mouridsen, H. et al. BIG 1-98: Randomised double-blind phase III. study to evaluate Letrozol (L) vs. Tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract): *J Clin Oncol* (Annual meeting proceedings). 2005; 23: 511.
124. Boccardo, F., Rubagotti, A., Amoroso, D. et al.: Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82: 6-7
125. Goldhirsch, A., Glick, JH., Gelber, RD.: Coates A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. 2005; *Annals of Oncology*, 2005; 16, 10: 1569-1583
126. O'Shaughnessy, J. et al.: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Antracycline-pretreated Patients With advanced Breast Cancer: Phase III. Trial Results. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2812-23
127. Slamon, DJ. et al.: Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that overexpresses HER2. *N Eng J Med.* 2001; Vol. 344, No 11 (March 15), 783-792
128. Vogel, CL., Cobleigh, MA., Tripathy, D. et al.: Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First-Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol:* Vol. 20: 719-726
129. Piccart-Gebhart, MJ. et al.: Trastuzumab after Adjuvant chemotherapy in HER2 – positive breast cancer. *N Eng J Med.*, 2005; 353, No 16: 159-72
130. Romond, EH. et al.: Trastuzumab plus adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-positive Breast Cancer. *N Eng J Med.*, 2005; 353, No 16: 1673-84
131. Smith, JS. et al.: Trastuzumab Following Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Early Breast Cancer (HERA trial): Disease - Free and Overall Survival after II. Year Median Follow-Up; Investigator's Meeting, Atlanta, 2006
132. Hortobagyi, G.: Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med.* 2005; Vol. 353. No 16: 1734-1736
133. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 1.8.2007
134. Bevacizumab (Avastin) in First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer: The ECOG E2100 Trial. References: American Society of Clinical Oncology, 2005, ASCO Annual Meeting, May 13-17, 2005. Orlando, Fl. Advances in Monoclonal Antibody Therapy for Breast Cancer (Scientific Symposium). The 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, Decembre 8-12, 2005

# 11 PUBLIKACE AUTORKY

---

## 1. PUBLIKACE V ZAHRANIČNÍCH ČASOPISECH S IF

1. Abrahamová, J., Wagnerová, M., Kubala, E., Malec, V., Šimová, E., Siráková, I., Pavlíková, D., Machová, I., Kocák, I., Pavlíková, I., Tůma, J., Prausová, J., Kroslová, D., Van Praagh, I.: Vinorelbine, Epirubicin, and Methotrexate (VEM) as Primary Treatment in Locally Advanced Breast Cancer. *The Oncologist*, 2001; 6: 347 – 352, IF=5,206
2. Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková, K., Jelínková, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: Cytostatic and immunomobilizing activities of polymer-bound drugs: experimental and first clinical data. *Journal of Controlled Release*, 2003; 91 (1-2): 1 – 16, IF=3,298
3. Prausová, J., Lohynská, R., Kubáčková, K., Linke, Z., Malinová, B., Kubala E., Novotný, J. jr.: Preoperative radiotherapy for locally advanced rectal cancer and prognostic factors influencing outcome. *Neoplasma*, 2006; 53,3: 263-268, IF=1,247
4. Prausová, J., Eckschlager, T., Mrhalová, M., Svobodník, A., Kubáčková, K., Vinakurau, S., Kodet, R.: Clinical, molecular and pathological characteristics of newly diagnosed breast cancers. *Neoplasma*, 2007; 54, 5, IF=1,247
5. Sobrero, A. F., Maurel, J., Fehrenbacher, L., Scheithauer, W., Abubakr, Z.A., Lutz, M. P., Rivera, F., Eng, C., Steinhauer, S., Prausová, J., Lenz, H. J., Borg, Ch., Middleton, G., Kroning, H., Luppi, G., Kisker, O., Zubel, A., Langer, Ch., Kopit, J., Burris, H. A.: EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* v tisku, IF=13,598

## 2. KAPITOLA V KNIZE ZAHRANIČNÍ

1. Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková, K., Jelínková, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Mrkvan, T., Kovář, M., Ulbrich, K.: Cytotoxic and immunomodulatory activities of polymer-bound drugs. D. W. Thomas (ed.), *Advanced Biomaterials for Medical applications*, 2004; 67-78. Kluwer Academic Publishers, Printed in Netherlands

## 3. KAPITOLY V KNIZE ČESKÉ

1. Prausová, J.: Paraneoplastické syndromy, kapitola 8., 86-89, *Klinická onkologie I.*, Koutecký a spol. Riopress 2004
2. Kodet, R., Prausová, J.: Klasifikace nádorů, kapitola 10., 151-157, *Klinická onkologie I.*, Koutecký a spol. Riopress 2004
3. Prausová, J.: Hormonální terapie, kapitola 11.4., 192-194, *Klinická onkologie I.*, Koutecký a spol. Riopress 2004

4. Prausová, J. Nekonvenční medicína z pohledu klinického onkologa, Alternativní medicína jako problém, Eva Křížová a kol. Karolinum 2004, IGA MZ ČR NO 6647-2
5. Prausová, J.: Karcinom prsu, Kapitola do učebnice Klinické onkologie pro mediky, v tisku

#### 4. PUBLIKACE V ČESKÝCH ČASOPISECH

1. Hanuš, T., Povýšil, C., Novák, K., Novák, J., Prausová, J.: Primitivní neurektodermový nádor malé pánve u ženy. Rozhl. chir., 1997; 76,10: 534-536
2. Adámek, J., Prausová, J., Wald, M.: Enzymoterapie v léčbě lymfedému paže pro karcinom prsu. Rozhl. chir., 1997; 76, 4: 203-204
3. Prausová, J., Honzíková, M.: Systémová enzymoterapie v onkologii. Med. Rev., 1997; 4, 1: 21-22
4. Wald, M., Křížová, H., Prausová, J., Adámek, J.: Sekundární lymfedém po lymfadenektomiích. Prakt. lék., 1999; 79, 12: 666-669
5. Linke, Z., Kubáčková, K., Prausová, J.: Docetaxel v léčbě karcinomu prsu na Radioterapeuticko-onkologickém oddělení FN Motol. Klinická onkologie, 2000; 13, 1: 22-26,
6. Prausová, J., Kubáčková, K., Hoch, J.: Několik poznámek k molekulární genetice kolorektálního karcinomu. Klinická onkologie, 2000; 13, 5: 151-154
7. Skácel, Z., Mareš, M., Prausová, J., Hovorková, K.: Konkomitantní chemoradioterapie limitované formy malobuněčné plicní rakoviny. Literární přehled a naše zkušenosti. Studia Pneumologica et Phthiseologica, 2000; 60: 104-107
8. Wald, M., Křížová, H., Prausová, J., Adámek, J.: Proteázy v medikamentózní léčbě lymfedému. Praktická flebologie, 2000; 9, suppl.1: 11-14
9. Prausová, J., Wald, M.: Lymfedém u onkologických pacientů. Diagnóza, 2000; 3: 7-7, 10-10
10. Hoch, J., Eckschlager, T., Prausová, J., Hanika, J., Jech, Z.: Stanovení DNA při kolorektálním karcinomu. Čes. a slov. Gastroent. a Hepatol., 2001; 55, 3: 99-103
11. Prausová, J.: Nádory hlavy a krku. Trendy v medicíně, 2002; 4: 3-8
12. Linke, Z., Prausová, J.: Kolorektální karcinom. Trendy v medicíně, 2002; 4, 2: 60-70
13. Hoch, J., Jech, Z., Prausová, J., Kouča, M.: Karcinom rektum – ovlivňuje předoperační aktinoterapie operabilitu? Čes. a slov. Gastroent. a Hepatol., 2001; 55, suppl. 1: 56
14. Linke, Z., Prausová, J.: Bolest vzniklá v souvislosti s radiační protiládovou léčbou u onkologických pacientů. Bolest, 2003; 2
15. Prausová, J., Kubáčková, K., Novotný, J., Linke, Z., Kubala, E., Kodet, R., Pipková, R.: Ifosfamid a doxorubicin v léčbě lokálně pokročilých či metastatických sarkomů měkkých tkání (SMT). Klinická onkologie, 2004, 17, 2

16. Charvát, J., Linke, Z., Souček, M., Prausová, J.: Fraktura katetru intravenózního portkatetru zavedeného do pravostranné vena subclavia infraklavikulárním přístupem. *Klinická onkologie*, 2004; 17, 4
17. Charvát, J., Linke, Z., Horáčková, M., Prausová, J.: Implantation of central venous ports with catheter insertion via the right internal jugular vein in oncology patients. *Support Care Cancer*. 2006;14:1162-1165
18. Prausová, J. Nádory prsu *Vesmír*, 2004; 9: 495-501
19. Wald, M., Prausová, J., Křížová, J., Adámek, J., Zemanová, R.: Lymfedém – komplikace komplexní léčby karcinomu prsu *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004; 13, 3
20. Kubala, E., Prausová, J.: Postavení gemcitabinu v léčbě karcinomu prsu. *Lékařské listy*, 2004; 49
21. Kubáčková, K., Prausová, J.: Karcinom prsu – několik poznámek k novým přístupům pro prevenci, diagnózu a léčbu. *Sanquis*, 2004;36: 22-24
22. Prausová, J., Kubáčková, K., Linke, Z. Kubala E., Pipková, R.: Irinotecan v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. *Časopis lékařů českých*, 2005,11: 747-752
23. Koudelová, J., Kunešová, M., Koudela, K. jr., Matějka, J., Prausová, J.: Periferní primitivní neurektodermový tumor – PNET. *Acta Chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechoslovaca*, 2006, 73: 39-44
24. Hoch, J., Prausová, J.: Chirurgická léčba karcinomu tlustého střeva. *Medical Tribune*, 2007; 21: V.- Vi.

## 5. ABSTRAKTA MEZINÁRODNÍ

1. Prausová, J., Adámek, J., Wald, M.: The treatment of lymfedema by the mastocarcinoma with the proteolytic enzyme. *Praque Lymphological Symposium „Lympho 94“*, 7. - 9.9.1994 Praha. Abstract 39.
2. Adámek, J., Prausová, J., Zeman, V., Wald, M.: A giant phylloid tumor of the breast. An interesting case 2<sup>nd</sup> European Congress of Senology, October 2.- 6. 1994 Vienna. Abstract.
3. Wald, M., Macháňová, M., Bechyně, M., Prausová, J., Adámek, J.: Proteolytic enzymes in prevention and therapy of lymphatic oedema after surgery Prevention in primary care. *Congress, Prague 30.6. – 4.7. 1997. Book of abstracts: 53*
4. Macháňová, M., Wald, M., Prausová, J., Bechyně, M., Adámek, J.: Proteázy lékem volby ve farmakoterapii lymfedému. *Tradiční angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha 26.– 28.3. 1998. Abstrakta: 83-84 (Sig. V NLK DT 4873)*
5. Wald, M., Křížová, H., Prausová, J., Adámek J.: Exantere axily, sekundární lymfedém, lymfoscintigrafie, proteázy. 2. Český chirurgický kongres s mezinárodní účastí, 1998. *Bedrnův den. Diagnostika a komplexní terapie onemocnění prsu. Abstrakta, Miniinvazivní terapie*, 3, 1998; 4: 25



6. Novák, J., Prausová, J., Povýšil, C., Dvořáček, J.: Interstitial Brachytherapy for Penile Carcinoma. *European Urology*, 2000; suppl. 2, 30: 59
7. Jech, Z., Hoch, J., Kouda, M., Prausová, J.: Rectal adenocarcinoma. *Proktologia*, 2001; suppl. 1: 80
8. Hoch, J., Eckschlager, T., Prausová, J., Jech, Z., Hanika, J.: DNA evaluation in colorectal cancer – a prognostic tool? *Proktologia*, 2001; suppl. 1: 44
9. Hoch, J., Jech, Z., Prausová, J.: Neoadjuvant radiotherapy by rectal carcinoma - is it effective? *Proctologia*, 2002; 3: 218
10. Skácel, Z., Marel, M., Prausová, J., Hovorková, K., Pipková, R.: Early concurrent chemotherapy with carboplatine/etoposide plus normofractionated radiotherapy in limited stage small cell lung cancer (SCLC). *Lung cancer*, 2000; suppl.1, 29: 97
11. Adámek, J., Prausová, J., Wald, M.: Breast Lymphedema After Partial Mastectomy. A Complication of Conservative Surgical Methods. XI. International Congress of Senology, Mexico 2000; Mundizzi Editore. Bologna: 121-122
12. Prausová, J., Adámek, J., Wald, M.: Systemic Enzyme Therapy A Supportive Treatment in Oncology. XI. International Congress of Senology, Mexico 2000; Monduzzi Editore. Bologna: 165-169
13. Wald, M., Adámek, J., Prausová, J.: Pharmacoprophylaxis of the Arm Secondary Lymphedema Development After Axilla Exaneration and Radiotherapy. XI. International Congress of Senology, Mexico 2000; Monduzzi Editore. Bologna: 169-206
14. Wald, M., Křížová, H., Adámek, J., Prausová, J.: Diagnosis of an Early ( Latent ) Stage of Secondary Arm Lymfedema – A Necessary Condition for Its Successful Treatment. XI. International Congress of Senology, Mexico 2000; Monduzzi Editore. Bologna: 207-209
15. Wald, M., Prausová, J., Adámek, J.: Pharmacotherapy of Lymphedema of the Arm After Axila Exaneration and Radiotherapy. XI. International Congress of Senology, Mexico 2000; Monduzzi Editore. Bologna: 215-218
16. Cypro, P., Prausová, J., Malinová, B., Spurný, V., Odrážka, K.: Concomitant Chemoradiotherapy with Temozolomide and Temozolomide Alone in the treatment of High – Grade Gliomas. ASCO, USA 2001; Abs. 2050. Proceedings.
17. Petruželka, L., Abrahámová, J., Lysý, M., Prausová, J., Zemanová, M.: Neoadjuvant chemotherapy with Vinorelbine and Epirubicine in locally advenced breast cancer. ASCO, USA 2001; Abst. 1898. Proceedings.
18. Lohynská, R., Malinová, B., Prausová, J., Novotný, J. jr.: Preoperative Radiotherapy for Locally Advenced Rectal Cancer. ESTRO meeting, Prague September 2002. Abstract.
19. Lohynská, R., Malinová, B., Prausová, J., Novotný, J. jr.: Preoperative Radiotherapy for Locally Advenced Rectal Cancer. 2<sup>nd</sup> Colorectal Cancer Conference, Rome October 2002. Abstract.

20. Prausová, J., Kubáčková, K., Strohalm, J., Jelínková, M., Šubr, V., Šírová, M., Rozprimová, L., Etrych, M., Plocová, D., Mrkvan, T., Ulbrich, K., Říhová, B.: First Clinical Experience with HPMa Copolymer-bound Doxorubicin in Patients with Advanced Breast Cancer. Controlled Release Society-30th Annual Meeting, Glasgow July 2003; poster and abstract.
21. Kubáčková, K., Prausová, J., Linke, Z.: Imatinib and GIST. Third International Symposium on GIST, Helsinki September 2003; Abstract.
22. Kabíčková, E., Sumerauer, D., Chánová, M., Prausová, J., Kobyłka, P., Šmelhaus, V., Koutecký, J.: Use of Amifostine as a chemoprotectant during high-dose chemotherapy plus autologous blood stem transplantation for children and adolescents with solid tumours. 30th Annual Meeting of European Group for Blood and Marrow Transplantation Barcelona Spain March 2004; Abstract book, Abstract O364.
23. Prausová, J., Lohynská, R., Malinová, B., Novotný, J.: Prognostic factors in preoperative radiotherapy for locally advanced rectal cancer. ASCO, New Orleans June 2004; Abstracts book, Abstract No. 3647.
24. Šírová, M., Strohalm, J., Kubáčková, K., Prausová, J., Rozprimová, L., Jelínková, M., Kovář, M., Mrkvan, T., Plocová, D., Šubr, V., Ulbrich, K., Říhová, B.: Anti-tumor activity of HPMa-based doxorubicin conjugate containing human intravenous immunoglobulin: Preclinical data suggest cytotoxic effect together with protection of immunity. The 3rd International Conference on tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention. Prague October 2004; Abstract book.
25. Prausová, J., Linke, Z., Kubáčková, K., Kanská, H.: The coincidence of advanced gastrointestinal stromal tumor and acute myeloblastic leukemia. Bone Marrow Transplantation, 2005; 35, S2, Abstract Book.
26. Průša, R., Kukačka, J., Prausová, J., Pechová, M.: Audit of serum her2/neu, CA 15-3 and CEA levels in 115 breast cancer patients. XIX International Congress of Clinical Chemistry, Washington, DC 2006; Abstract 05-A-314-AACC.
27. Osterborg, A. C., De Boer, R., Clemens, M., Renczes, G., Kotasek, D., Prausová, J., Marschner, N., Hedenus, M., Hendricks, L., Amado, R.: A novel erythropoiesis-stimulating agent (AMG 114) with 131-hour half-life effectively treats chemotherapy-induced anemia when administered as 200mcg every 3 weeks. Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 18S Part I, 42nd Annual Meeting ASCO, USA 2006; Abstract 8626.
28. Hoch, J., Prausová, J.: Palliation in colorectal cancer. 11 Central European Congress of Coloproctology. Graz May 2006; Abstract book.

## 6. ABSTRAKTA DOMÁCÍ

1. Adámek, J., Prausová, J., Wald, M.: Proč parciální mastektomie tvoří malé procento chirurgických výkonů v léčbě karcinomu prsu? (Předneseno na vědecké konferenci 2. lékařské fakulty UK Praha, 25.11.1993) Časopis lékařů českých, 1994; 133: 531

2. Wald, M., Prausová, J., Adámek, J.: Léčba lymfedému při karcinomu prsu proteolytickými enzymy. (14. pražský onkologický den gynekologů, pořádaný gynekologickou sekcí České onkologické společnosti v prosinci 1993, Výběr referátů). Česká gynekologie, 1994; 59, 4: 234
3. Prausová, J., Adámek, J., Wald, M.: Komplexní léčba pokročilého karcinomu prsu. (14. pražský onkologický den gynekologů pořádaný sekcí České onkologické společnosti v prosinci 1993, Výběr referátů) Česká gynekologie, 1994; 59, 4: 236–237
4. Kubáčková, K., Kodet, R., Pytlík, R., Prausová, J.: Granulomatosní reakce kostní dřene jako možný nežádoucí účinek léčby rituximabem. In: XIV. Onkologické hematologické dny, Olomouc 2000; 154
5. Prausová, J., Krajzová, I., Kubáčková, K., Linke, Z.: Kožní paraneoplastické projevy u solidních nádorů. In: VII. jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 2000; 7: 25-26
6. Prausová, J., Kubáčková, K., Pancová, K., Cypro, P., Linke, Z.: Campto s leucovorinem a 5-fluorouracilem v intenzifikovaném režimu I. linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. XXIV. Brněnské onkologické dny, Brno 2000; 204
7. Kubáčková, K., Hochová, I., Zámečník, Prausová, J.: Pleurální výpotek jako první symptom progresu mnohočetného myelomu. XV. Olomoucké hematologické dny. Olomouc 2001; Sborník abstrakt.
8. Prausová, J., Kubáčková, K., Linke, Z., Kublala, E., Pipková, R.: Irinotecan v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem (FOLFIRI) v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Hepatologické dny, Plzeň 2003; abstrakt.
9. Kubáčková, K., Linke, Z., Prausová, J., Kubala, E.: GIST – nové onemocnění? V. Motolské dny, Praha 2003; abstrakt.
10. Prausová, J., Kubáčková, K.: Sarkomy z pohledu onkologa. V. Motolské dny, Praha 2003; abstrakt.
11. Kubáčková, K., Kubala, E., Prausová, J., Linke, Z.: Ifosfamid a doxorubicin v léčbě pokročilého sarkomu. V. Motolské dny, Praha 2003; abstrakt.
12. Stankušová, H., Kodet, R., Kubáčková, K., Mrhalová, M., Prausová, J.: Zvýšená exprese onkogenu HER-2 u nemocných s karcinodem prsu a její korelace s průběhem onemocnění. Brněnské onkologické dny, Brno 2003; abstrakt.
13. Prausová, J., Kubáčková, K.: Cílená molekulární léčba – onkologická terapie pro 21. století. VI. Motolské dny, Praha 2004; abstrakt.
14. Mrhalová, M., Kubáčková, K., Prausová, J., Kodet, R.: ERBB2 u nemocných s karcinomy mléčné žlázy – přínos a úskalí po šesti letech laboratorních zkušností. VI. Motolské dny, Praha 2004; abstrakt.
15. Říhová, B., Strohalm, J., Prausová, J., Kubáčková, K., Jelínková – Ibrahimová, M., Rozprimová, L., Šírová, M., Mrkvan, T., Plocová, D., Etrych, T., Šubr, V., Kovář, M., Ulbrich, K.: První zkušenosti s novou generací cytostatik – polymerními proléčivými – u pacientek s generalizovaným karcinodem prsu. VI. Motolské dny, Praha 2004; abstrakt.

16. Lohynská, R., Prausová, J., Malinová, B., Kubáčková, K., Novotný, J.: Prognostický index pro adjuvantní chemoterapii u lokálně pokročilého karcinomu rekta po neoadjuvantní radioterapii a chemoradioterapii. XI. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov říjen 2004; abstrakt.
17. Lohynská, R., Malinová, B., Kubáčková, K., Prausová, J., Linke, Z., Kubala, E.: Předoperační chemoradioterapie u karcinomu rekta. VII. Motolské dny, Praha 2005; abstrakt.
18. Kubala, E., Kubáčková, K., Linke, Z., Prausová, J.: Adjuvantní a paliativní léčba u kolorektálního karcinomu. VII. Motolské dny, duben 2005, abstrakt.
19. Linke, Z., Prausová, J., Kubáčková, K., Kubala, E.: Imatinib mesylát (Glivec) v léčbě pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním nebo metastazujícím GIST. VII. Motolské dny, Praha 2005; abstrakt.
20. Kubala, E., Lohynská, R., Kubáčková, K., Prausová, J.: Možnosti adjuvantní léčby u karcinomu žaludku. VII. Motolské dny, Praha 2005; abstrakt.
21. Prausová, J.: Hormonální terapie karcinomu prsu – adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní. VIII. Motolské dny, Praha 2006; abstrakt.
22. Hoch, J., Prausová, J., Jech, Z., Kubáčková, K.: Paliativní léčba kolorektálního karcinomu. VIII. Motolské dny, Praha 2007; abstrakt.
23. Prausová, J.: Paliativní chemoterapie – kdy, proč, a pro koho? VIII. Motolské dny, Praha 2007; abstrakt.