

**UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**2012**

**Bc. Michaela KOTYKOVÁ**

**Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií**

**Moderní léčba nádorů prsu**

**Bc. Michaela Kotyková**

**Diplomová práce  
2012**

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2011/2012

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Michaela Kotyková**  
Osobní číslo: **Z10137**  
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**  
Studijní obor: **Ošetrovatelství**  
Název tématu: **Moderní léčba nádorů prsu**  
Zadávací katedra: **Katedra ošetrovatelství**

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

1. Sběr informací a studium literatury o moderní léčbě nádorů prsu.
2. Stanovení cílů práce.
3. Výběr metody výzkumu.
4. Konzultace vybrané metody a skupiny respondentů s vedoucím diplomové práce.
5. Provedení výzkumu, sběr dat.
6. Analýza a interpretace získaných výsledků.
7. Zhodnocení a diskuze výsledků.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 50 stran

Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická


Seznam odborné literatury:

1. ABRAHÁMOVÁ, J. Co byste měli vědět o rakovině prsu. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-3063-9.
2. COUFAL, O.; FAUT, V. a kol. Chirurgická léčba karcinomu prsu. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.
3. DRAŽAN, L.; MĚŠŤÁK, J. Rekonstrukce prsu po mastektomii. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1123-0.
4. KLENER, P. Základy klinické onkologie. 1. vyd. Praha : Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-716-5.
5. KLENER, P.; KLENER, P. jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. 1. vyd. Praha : Grada Publishing , 2010. ISBN 978-80-247-2808-7.

Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Jiří Šiller, Ph.D.  
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: 30. listopadu 2011

Termín odevzdání diplomové práce: 2. května 2012

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Mgr. Eva Hlaváčková, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2012

## Čestné prohlášení

Prohlašuji:

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

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 20. 3. 2012

Bc. Michaela Kotyková

## **Poděkování**

Tímto bych ráda poděkovala panu doc. MUDr. Jiřímu Šillerovi, Ph.D. za vedení diplomové práce. Dále paní MUDr. Janě Mergancové za poskytnutí cenných rad a doporučení.

Také bych ráda poděkovala vrchní sestře Chirurgické kliniky Pardubické krajské nemocnice, a.s., paní Bc. Blance Hoškové za umožnění provádění výzkumu. A celému kolektivu pracoviště chirurgie ženy za podporu a poskytnutí rad při sběru dat.

# ANOTACE A KLÍČOVÁ SLOVA

## ANOTACE

Diplomová práce pojednává o problematice nádorů prsu a jejich léčbě. Zaměřuje se na moderní trendy v managementu léčby těchto onemocnění. Práce se skládá ze dvou částí - teoretické a praktické. V teoretické části je popisována problematika onemocnění prsu, epidemiologické údaje, diagnostika, možnosti léčby a prognóza. Praktická část obsahuje informace o výsledcích výzkumu provedeném mezi pacientkami, které podstoupily operační léčbu na chirurgickém oddělení.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prsu, mastektomie, neoadjuvantní chemoterapie, biologická léčba, biopsie sentinelové uzliny.

## TITLE

The modern treatment of breast tumors.

## ANNOTATION

This essay deals with breast tumors problems and focuses on the modern treatment methods. It consists of two parts- theoretical and research part. The are mentioned the epidemiology, diagnostics, treatment methods and prognosis in the theoretical part. Practical part includes information about results of research taken in the groups of women, who have passed the surgical treatment of breast tumor.

## KEY WORDS

Breast tumors, mastectomy, neoadjuvant chemotherapy, biological treatment, sentinel lymph node biopsy.

# Obsah

Úvod.....	10
Cíle.....	11
Teoretická část.....	12
<b>1 Onemocnění prsu a jeho léčba v historii.....</b>	<b>13</b>
<b>2 Epidemiologie.....</b>	<b>14</b>
2.1 Výskyt onemocnění .....	14
2.2 Rizikové faktory .....	16
2.3 Prevence .....	16
<b>3 Anatomie ženského prsu.....</b>	<b>18</b>
<b>4 Fyziologie a vývoj ženského prsu .....</b>	<b>20</b>
<b>5 Onemocnění prsu .....</b>	<b>21</b>
5.1 Mastodynie .....	21
5.2 Gynekomastie .....	21
5.3 Kongenitální vady prsu .....	21
5.4 Fibrocystická mastopatie.....	22
5.5 Zánětlivá onemocnění prsu .....	22
5.6 Benigní nádory prsu.....	22
5.7 Maligní nádory prsu.....	22
<b>6 Diagnostika .....</b>	<b>24</b>
6.1 Klinický obraz .....	24
6.2 Zobrazovací metody .....	24
6.2.1 Mamografie .....	24
6.2.2 Ultrazvukové vyšetření .....	25
6.2.3 Duktografie .....	25
6.2.4 Magnetická rezonance .....	26
6.3 Bioptická vyšetření .....	26



6.3.1	Stereotaktická vakuová biopsie .....	26
6.3.2	Biopsie tenkou jehlou .....	27
6.3.3	Core cut biopsie prsu .....	27
6.3.4	Biopsie sentinelové uzliny .....	27
6.4	Histologické vyšetření .....	28
	Základní údaje, které onkolog od tohoto vyšetření očekává, jsou zejména přesná velikost nádoru, jeho histologický typ a stupeň diferenciacce. Dále histologické vyšetření poskytuje informace o postižení lymfatických uzlin a jeho rozsahu. A také o agresivitě nádoru, tedy zda prorůstá do krevních či lymfatických cév, případně do okolních tkáňových struktur, jako jsou kůže či sval. (Foretová, 2008).....	29
6.5	Imunohistochemické vyšetření.....	29
6.6	Stanovení rozsahu onemocnění .....	30
6.6.1	TNM klasifikace .....	30
6.6.2	Histopatologický grading.....	31
6.6.3	Klinické stadium.....	32
6.7	Prognóza.....	32
<b>7</b>	<b>Léčba .....</b>	<b>33</b>
7.1	Chirurgické léčba.....	33
7.1.1	Prs šetřící výkony .....	33
7.1.2	Ablativní operační výkony.....	34
7.1.3	Sentinelová biopsie.....	34
7.1.4	Axilární disekce.....	35
7.1.5	Rekonstrukce prsu .....	35
7.1.6	Komplikace chirurgické léčby .....	36
7.1.7	Ošetrovatelská péče .....	37
7.1.8	Rehabilitace .....	38
7.2	Radioterapie .....	39
7.3	Chemoterapie.....	40

7.4	Hormonální léčba .....	41
7.5	Biologická léčba .....	42
7.6	Paliativní léčba .....	42
<b>8</b>	<b>Dispenzarizace .....</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>Výzkumné otázky/hypotézy .....</b>	<b>46</b>
<b>10</b>	<b>Metodika výzkumu .....</b>	<b>47</b>
<b>11</b>	<b>Charakteristika zkoumaného souboru .....</b>	<b>48</b>
<b>12</b>	<b>Prezentace výsledků.....</b>	<b>49</b>
<b>13</b>	<b>Diskuze.....</b>	<b>62</b>
	<b>Seznam tabulek a obrázků .....</b>	<b>65</b>
	<b>Soupis bibliografických citací .....</b>	<b>67</b>
	<b>Seznam příloh .....</b>	<b>70</b>
	Příloha A: Dotazník.....	71
	Příloha B: Seznam internetových portálů, zabývajících se problematikou rakoviny prsu ...	74

# Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen a jeho incidence je stále na vzestupu. To je důvodem, proč je jeho léčba předmětem zájmu mnoha odborníků. Výzkum v této oblasti se posouvá dopředu a management léčby nádorů prsu neustále přináší nové doporučené postupy.

Jednou z hlavních modalit léčby zhoubných novotvarů prsu je mammární chirurgie. Zásadním trendem je snaha o zmenšení rozsahu operačních výkonů, tedy upřednostňování prs zachovných postupů před radikálními. K tomu přispívají i další modalitly léčby, a to především neoadjuvantní chemoterapie a neoadjuvantní biologická léčba.

Ve své práci se soustředím zejména na chirurgickou léčbu karcinomu prsu a to v souvislosti s předoperačními léčebnými postupy, časnými pooperačními komplikacemi a délkou hospitalizace po různých druzích zákroku.

Toto téma jsem si vybrala ke zpracování do diplomové práce právě proto, že je velmi aktuální a diagnóza karcinomu prsu se bohužel stává potenciální hrozbou pro každou ženu.

## **Cíle**

Ve své práci se snažím popsat jednotlivé modalitty v léčbě nádorů prsu a možnosti jejich užití. Hlavním cílem mého výzkumu je posouzení vlivu neoadjuvantní chemoterapie na délku hospitalizace a na psychický stav pacientek. Dále se zabývám souvislostí mezi typem zákroku na uzlinách a délkou hospitalizace a výskytem časných pooperačních komplikací.

## **Teoretická část**

# 1 Onemocnění prsu a jeho léčba v historii

Ženský prs je odedávna považován za atribut ženské krásy, v historii představovaly prsy hlavně plodnost a schopnost ženy zajistit život nově narozenému dítěti. Avšak stejně jako jiný tělesný orgán i prs může být napaden různými druhy nemocí, z nichž nejzávažnější je karcinom.

První popis karcinomu prsu pochází z roku 1600 před Kristem ze starého Egypta. Galén ve starověkém Římě přirovnal rozšířené lymfatické a krevní cévy u pokročilého karcinomu prsu ke krabím nohám a od té doby nese název „cancer“. Až v roce 1940 Virchow vyslovil teorii o vzniku nádoru z epitelových buněk prsu a Halsted roku 1894 referoval v nemocnici Johna Hopkinse o svých výsledcích s radikální mastektomií jako metodou léčby karcinomu prsu. V té době byl karcinom prsu chápán jako lokální onemocnění a radikalita chirurgické léčby rostla až do tzv. rozšířené radikální mastektomie (navíc byly extirpovány vnitřní mammární a mediastinální lymfatické uzliny). Radikální výkony měly až 12% mortalitu a objektivně hodnoceno, doba přežití operovaných žen nebyla významně zlepšena. Už proto, že se většinou jednalo o pokročilá stadia nemoci. Autorita Halsteda a některých jeho žáků však udržela tuto modalitu léčby téměř až do poloviny 20. století.

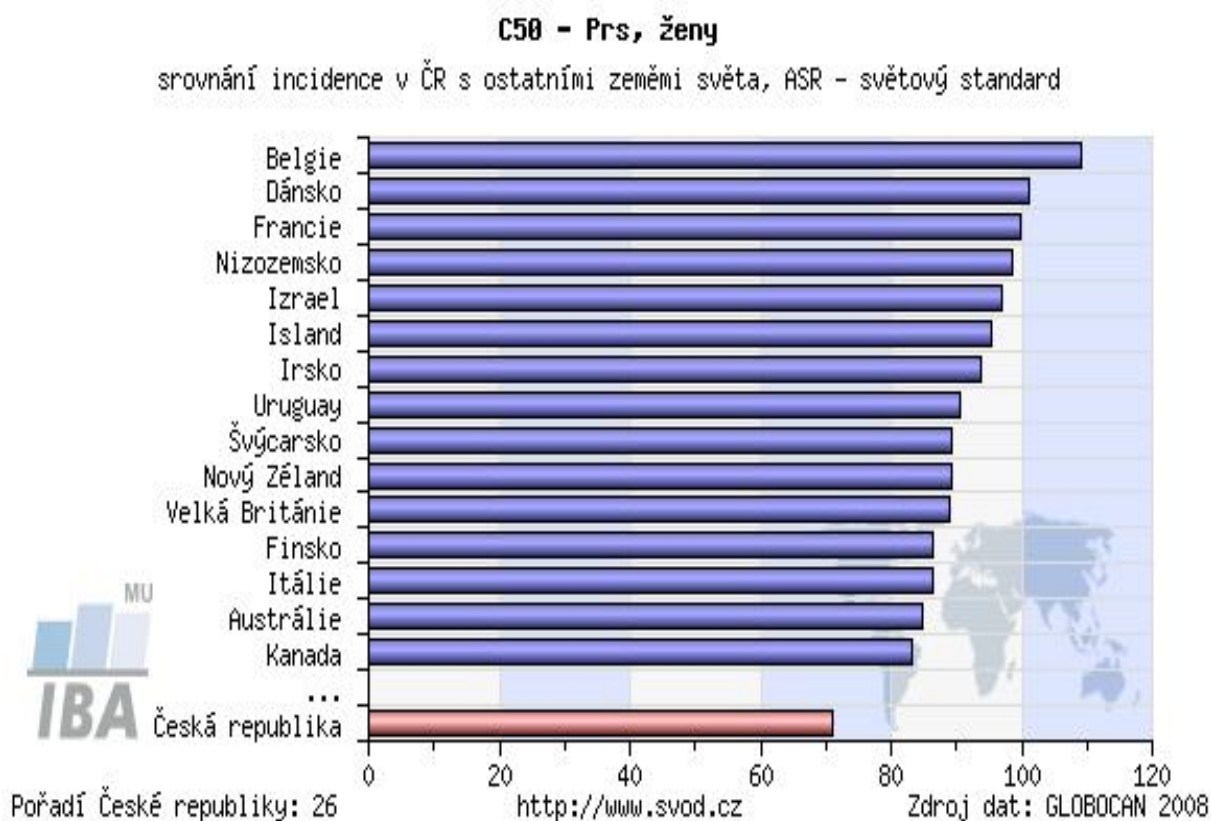
Od třicátých let se datují práce, které popírají teorii karcinomu prsu jako lokální nemoci, která se šíří lymfatickou cestou. Onemocnění začíná být chápáno jako systémové a postižení lymfatických uzlin není obligatorní. G. Keynes začal již v roce 1924 provádět tumorektomii s inzercí radiových jehel jako počátku brachyterapie. Pětileté výsledky přežití byly srovnatelné s výsledky dosaženými radikální mastektomií. V roce 1948 vyvinul Dr. Patey tzv. modifikovanou radikální mastektomii, která šetří velký prsní sval.

V šedesátých letech minulého století bylo provedeno mnoho srovnávacích i experimentálních studií, které potvrdily hypotézu karcinomu prsu jako systémového onemocnění. Další vývoj ozařovacích technik a přístrojů umožnil provádění tzv. prs šetřících výkonů. Tyto konzervativní výkony prováděné za určitých podmínek měly stejné intervaly přežití jako modifikovaná nebo radikální mastektomie. Byla podána série důkazů, které obhájily konzervativní chirurgii prsu jako modalitu léčby adekvátní mastektomii za předpokladu pooperační radioterapie prsu. (Měšťák, 2007)

## 2 Epidemiologie

### 2.1 Výskyt onemocnění

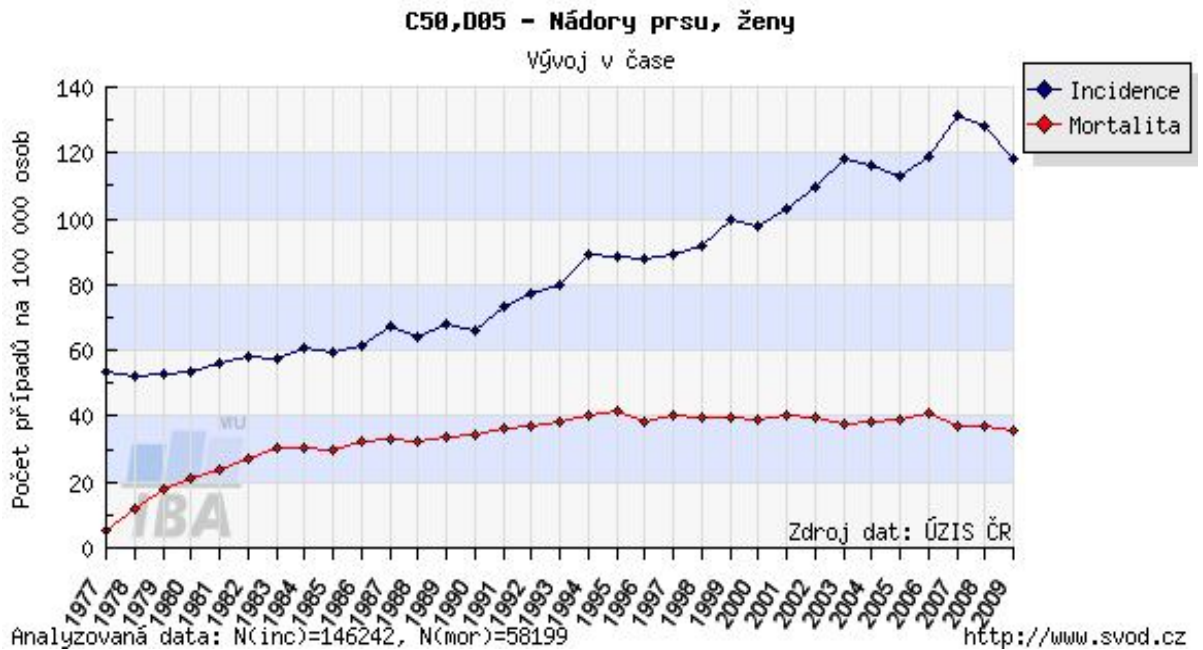
V České republice jsou zhoubné novotvary evidovány v Národním onkologickém registru, který je součástí Národního zdravotnického informačního systému. Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Vysoká incidence nádorů prsu je pozorována ve všech vyspělých zemích světa, především v zemích severní a západní Evropy a severní Ameriky. Česká republika zaujímá ve srovnání s ostatními zeměmi světa 26. místo v počtu nově diagnostikovaných nádorů na 100 tis. žen (viz. Obr. 1).



Obr. 1 Srovnání incidence nádorů prsu v ČR a ostatních zemích světa

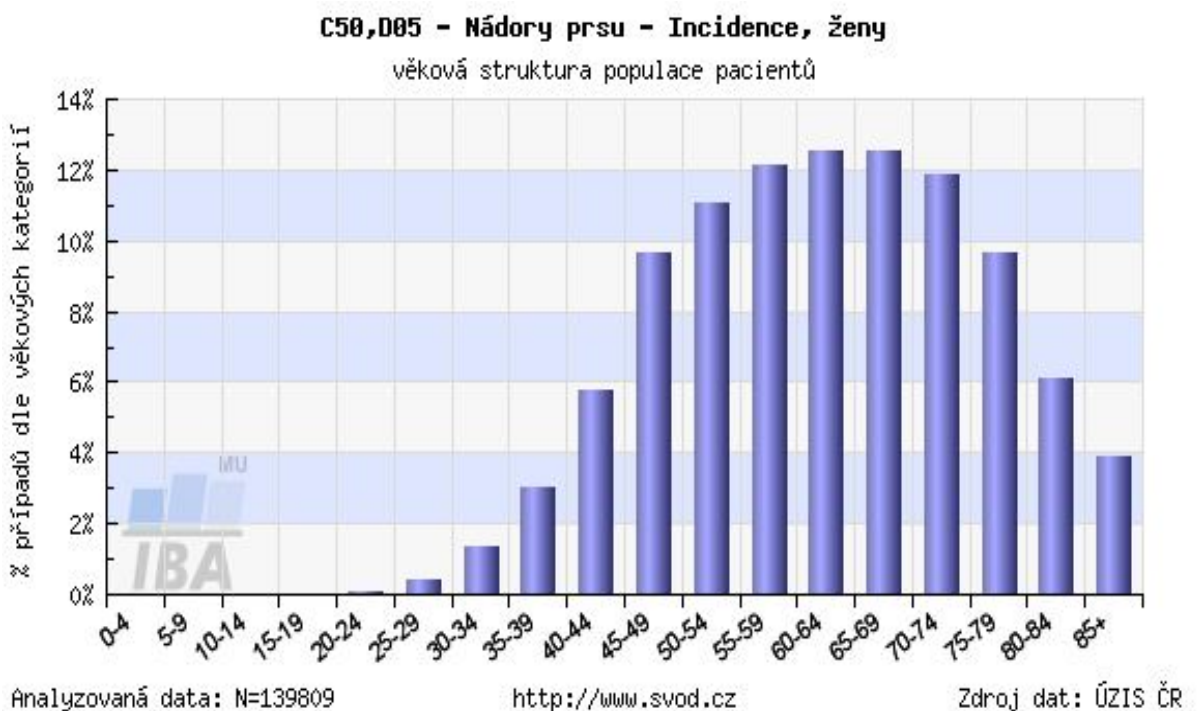
Aktuální validovaná data Národního onkologického registru v roce 2009 referují 6 416 nových případů tohoto onemocnění, incidence tedy činí 120 případů na 100 tis. žen. Počet úmrtí ve stejném období je 1 942, to znamená, že mortalita je více než 36 případů na 100 tis. žen (viz. Obr. 2). Během posledních deseti let je nárůst incidence více než 35 %, u mortality naopak zaznamenáváme mírný pokles, což jednoznačně ukazuje na zlepšování úspěšnosti léčby, především díky vyššímu zachytu nádorů v časných klinických stádiích. U mužů

představují nádory prsu spíše raritní onemocnění, incidence činí 0,88 případů na 100 tisíc mužů a vyskytuje se převážně u mužů starších 50 let. (Foretová, 2008)



Obr. 2 Graf incidence a mortality u nádorů prsu- vývoj v čase

Četnost nádorů prsu prudce stoupá u žen ve věku nad 40 let, největší nárůst je ve věkové kategorii 55 až 69 let, avšak objevují se stále mladší ženy s tímto onemocněním (viz. Obr.3)



Obr. 3 Graf incidence nádorů prsu u žen v jednotlivých věkových kategoriích



## 2.2 Rizikové faktory

Rakovina prsu je jedním z onemocnění, jejichž pravá příčina vzniku nebyla dosud uspokojivě vysvětlena. Přesto můžeme určit množství rizikových faktorů. Jednak faktory, vztahující se k životnímu stylu, jako je kouření, požívání alkoholu, pohybová aktivita či stravovací návyky, mají podíl na rozvoji rakoviny prsu, stejně jako je tomu u většiny onkologických onemocnění. Důležité jsou faktory dispoziční, které můžeme seřadit podle jejich významnosti. Mezi faktory s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu patří: věk, ten hraje důležitou roli, jelikož u žen nad 50 let je riziko vzniku karcinomu prsu poměrně velké. Dále geografická oblast, je zřejmé, že ženy ve vyspělých zemích Severní Ameriky a severní Evropy jsou více ohroženy vznikem karcinomu prsu. Další skupinou více ohrožených žen jsou pacientky, které již prodělaly nádor na jednom prsu a také ženy s pozitivní rodinnou anamnézou. Faktory se středním rizikem vzniku karcinomu prsu jsou menarché před 12. rokem, menopauza po 54. roce, gravidita po 35. roce, BMI nad 35 a expozice ionizujícím zářením do 10 let věku. (Foretová, 2008)

## 2.3 Prevence

V rámci primární prevence by měli praktický lékař, gynekolog i ostatní zdravotníci provádět aktivní osvětu zaměřenou na odstranění takových faktorů životního stylu, které vedou ke zvýšenému riziku vzniku karcinomu prsu. Správná identifikace žen s vysokým rizikem vzniku nádorů prsu a jejich odeslání do specializovaných poraden, může vést v budoucnosti k přijetí dalších primárně-preventivních opatření (chemoprevence, profylaktické chirurgické výkony).

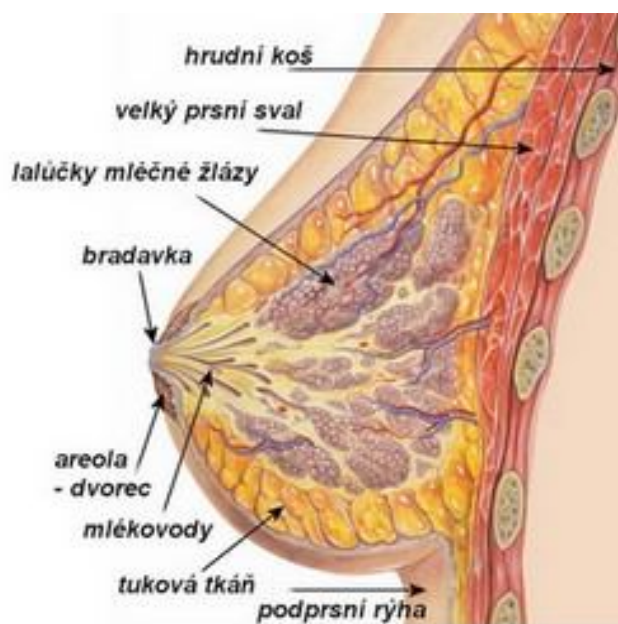
Zatím stále nejdůležitější je prevence sekundární, tedy včasný záchyt onemocnění. Zde se uplatňují dvě hlavní metody, a to samovyšetření prsu a mamografický screening. Samovyšetření prsu je nejjednodušší metoda pro včasný záchyt karcinomu prsu, nemůže však nahradit vyšetření lékařem či mamografický screening. Samovyšetření by si žena měla provádět pravidelně každý měsíc, nejvhodnějším obdobím je druhý nebo třetí den po skončení menstruace. Existuje mnoho edukačních materiálů ohledně techniky samovyšetření, prvotní nácvik by měl provést se ženou gynekolog. Mamografický screening výrazně snižuje mortalitu způsobenou karcinomem prsu, a to o více než 40 %. Jedná se o vyšetření finančně nákladné, ale s velmi vysokou citlivostí, mamografem lze zachytit nádor již v raném stadiu, tedy karcinom in situ a je schopen odhalit 95 % všech karcinomů. V České republice se provádí screening rakoviny prsu od září roku 2002 u žen od 45-ti let věku, a to každé dva

roky. Horní věková hranice dosud omezující screeningové vyšetření od věku 69 let, je od 1.2.2010 zrušena.

Terciální prevence, tedy odhalování recidiv onemocnění a kontralaterálních nádorů prsu provádí klinický onkolog, který zajišťuje dispenzární péči (viz. kapitola Dispenzarizace, str. 43 ). (Abrahámová, 2011)

### 3 Anatomie ženského prsu

Ženský prs je párový žlázo­vý orgán uložený na přední stěně hrudníku, a to laterálně od sternu ve výši 3. až 6., příp. 2. až 5. žebra. Mezi oběma prsy je ve střední rovině vertikálně orientovaná prohlubeň. Anatomie ženského prsu je komplexní systém skládající z několika vrstev a druhů tkáně, zejména tukové tkáně, žláz a šlach. Tvar prsu se mění s věkem a také v souvislosti s počtem těhotenství a porodů. Podle tvaru rozlišujeme prs plochý, polokulovitý, hruškovitý a prs ochablý. Po klimakteriu dochází k involuci mléčné žlázy a tím také celého prsu.



Obr. 4 Anatomie ženského prsu

Velikost prsu závisí na celé řadě faktorů, z nichž na prvním místě stojí výživa a konstituční typ. Prs dospělé ženy měří napříč v průměru 12 cm, vertikálně asi 11 cm. Váha prsu se pohybuje kolem 150 g, ale v době kojení se jeho váha zvětšuje až na 500 g (výjimečně až na 900 g). Asymetrie velikosti prsů je zcela běžným jevem. Kůže prsu je jemná, na jeho vrcholu je kůže modifikována do podoby kruhového dvorce, areola mamme, o průměru 3 až 5 cm (v těhotenství se průměr dvorce zvětšuje až na 7 cm). Uprostřed dvorce prominuje bradavka prsní. Kůže dvorce a papily je více či méně pigmentován. V těhotenství se množství pigmentu zvětšuje a dvorec výrazně tmavne. V kůži dvorce jsou drobné hrbolky, které jsou podmíněny uložením malých apokrinních žláz. Tyto žlázy svou stavbou odpovídají rudimentární mléčné žláze. V kůži prsního dvorce jsou uloženy také mazové Montgomeryho žlásky. Jejich sekret chrání kůži dvorce před maceračními účinky slin kojence a mléka. Okolí prsního dvorce může být řídké porostlé drobnými chloupky.

Normální prsní žláza se skládá z několika laloků, které se dále dělí do jednotlivých lalůčků. V každém lalůčku se vyskytují partie, v nichž se za normálních okolností tvoří u kojících žen mléko - aciny či lobuly a dále větvící se strom drobných vývodů, které toto mléko odvádějí k bradavce - dukty. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

## 4 Fyziologie a vývoj ženského prsu

Prs je žláza s vnější sekrecí. Jak struktura, tak i funkce prsní žlázy se mění podle toho, v jakém okamžiku vývoje se nachází, v závislosti na buněčné proliferaci a diferenciaci. Jeho vnitřní stavba může být odlišná a měnit se v závislosti na různých faktorech, jako je například menstruační cyklus, období těhotenství a věk, tyto změny jsou odlišné případ od případu. Mléčná žláza je největší kožní žláza lidského těla (stavebně patří mezi modifikované apokrinní žlázy), skládá z 15 až 20 laloků, které mají kyjovitý tvar. Z každého laloku, který představuje funkčně samostatnou žlázu, vystupuje mlékovod. Mléčná žláza je tuboalveolární žlázou, alveolární část se plně rozvíjí až během těhotenství. K zahájení sekrece dochází koncem těhotenství a během kojení. Koncem těhotenství a těsně po porodu produkují mléčné žlázy vodnaté nažloutlé mlezivo, které se po dvou až třech dnech po porodu mění na mateřské mléko. Po ukončení kojení se sekrece mléka zastaví a velikost mléčné žlázy se opět redukuje.

Dětský prs je nevyvinutý a podobá se prsu mužskému. V období puberty se nad úroveň okolní kůže vyklenuje dvorec prsní s bradavkou. Pak se začne vyklenovat také okolní kůže, čímž vzniká prs, jehož bradavka a dvorec jsou kónicky vyvýšeny. V poslední fázi se dvorec a většinou i prsní bradavka dostanou do roviny s kůží prsu, což odpovídá definitivnímu stavu. U mužů zůstává základ mléčné žlázy po celý život zakrnělý. Vyvinutá mléčná žláza se u ženy vyklenuje pod kůží přední stěny hrudníku a tvoří podklad ženského prsu. Zakládá se již ve fetálním období u obou pohlaví v horní části mléčné lišty. Vedle typicky uloženého páru mléčných žláz se mohou objevit nadpočetné mléčné žlázy nebo rudimentární prsní dvorce s papilami kdekoli v průběhu mléčných lišt. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

## **5 Onemocnění prsu**

### **5.1 Mastodynie**

Mastodynie, neboli bolesti prsů bývají častou příčinou stížností žen. Přibližně dvě třetiny žen pociťují nějakou bolest, avšak jen 5-10 % navštíví lékaře. Klíčovým momentem je vyšetření a uklidnění ženy, že se nejedná o karcinom. Tento fakt sám o sobě je úspěšný ve většině případů. Trvalá a lokalizovaná bolest prsu jako jediný příznak karcinomu prsu se vyskytuje vzácně, přibližně v 5-8 % všech karcinomů. Cyklická mastodynie (maximum obtíží je v předmenstruačním období) tvoří 60-70 % z celkové incidence bolestí prsu. Vyskytuje se u mladších žen, nejvíce ve třetí dekádě života. Většinou není bolest symetrická, jeden prs bolí více. Necyklická mastodynie se vyskytuje nejvíce u žen ve čtvrté dekádě života a představuje 20-25% z celkové incidence bolestí prsu. Bývá většinou jednostranná a je spojena s fibrózními změnami prsu. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

### **5.2 Gynekomastie**

Gynekomastie znamená benigní proliferaci žlázové tkáně prsu u mužů, která se manifestuje jako hmatné nebo viditelné zvětšení prsu. Gynekomastie se vyskytuje i u novorozenců, kde je prs stimulován estrogeny z fetoplacentární jednotky. Tato novorozenecká reakce mizí v průběhu 2-3 týdnů po narození. U cca 30 % chlapců je v období puberty přítomen určitý stupeň gynekomastie s prevalencí mezi 13.-14.rokem života, většinou regredující do 16.-17. roku. Souvisí to s hormonálními změnami v pubertě a se společnou steroidogenezí androgenů a estrogenů. Gynekomastie u mužů se však vyskytuje nejčastěji mezi 50-80 rokem života a bývá následkem určité nerovnováhy poměru androgenů k estrogenům. Při zjištění gynekomastie je zapotřebí udělat nutná opatření, především vyloučit karcinom prsu klinickým vyšetřením, sonografií či mamografií a biopsií. Současně je třeba provést endokrinologické vyšetření a urologické vyšetření se zaměřením na možný hormonálně aktivní nádor varlete. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

### **5.3 Kongenitální vady prsu**

Nejčastější vadou je nadpočetná akcesorní bradavka v průběhu mléčné lišty (polythelia), vzácně může být přítomna celá akcesorní žláza. Ta se nachází často v dolní axile, může být kdekoli v průběhu mléčné lišty, například i v třísele. Akcesorní mléčná žláza je pro větší

nebezpečí vzniku karcinomu vždy doporučena k odstranění. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

#### **5.4 Fibrocystická mastopatie**

Involuční změny prsu postihují jak epiteliální, tak i stromální složku tkáně. Involuce však často nepostihuje obě složky tkáně symetricky. Je-li dominující involuce stromální složky, potom je výsledkem převaha tukové tkáně. Naopak při dominanci stromální složky, která nepodlehla involuci, dochází k fibróze s tvorbou malých cyst a k obrazu fibrocystických změn, tzv. mastopatie. Jedná se o změny struktury tkáně, které na mamogramu dávají obraz tzv. vysoké denzity. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

#### **5.5 Zánětlivá onemocnění prsu**

Nejvíce se vyskytující zánětlivou chorobou u ženského prsu je mastitida, která bývá spojena s laktací. Často vede k tvorbě abscesů a píštělí. Z chronických zánětů se nejvíce vyskytuje duktektázie, zmnožení vaziva se zánětlivou infiltrací okolo vývodů, často spojené s perzistující sekrecí. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

#### **5.6 Benigní nádory prsu**

Jedním z častých benigních nádorů, postihujících ženský prs, je fibroadenom. Má bělavou barvu a tuhou elastickou konzistenci. Většinou spontánně regraduje nebo kalcifikuje. Nebezpečí fibroadenomu spočívá v možné kolonizaci a vzniku proliferativních lézí, včetně karcinomu in situ. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)

#### **5.7 Maligní nádory prsu**

Podle toho, zda nádorové buňky již získaly schopnost prorůstání z původních lobulů či vývodů do okolního vaziva a tuku, se rozlišují nádory neinvazivní, tedy karcinomy in situ a nádory invazivní. Kombinací obou výše zmíněných kritérií pak lze rozlišit čtyři základní skupiny nádorů: lobulární karcinom in situ, duktální karcinom in situ, duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom. Četnost jednotlivých typů je uvedena v následující tabulce.

Tab. 1. Četnost jednotlivých typů nádorů

Morfologický typ nádoru	Počet nádorů ročně	Relativní četnost
Duktální karcinomy	3 996	73,0 %
Lobulární karcinomy	777	14,2 %
Jiný typ	365	6,7 %
Typ neuveden	334	6,1 %
Celkem	5 472	100 %

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Kromě výše popsanych čtyř základních typů karcinomu prsu se vyskytuje celá řada dalších, vzácnějších podtypů, celkově představujících cca 10 % všech invazivních karcinomů, např. medulární karcinom, mucinózní karcinom, metaplastický karcinom, světlobuněčný karcinom, apokrinní karcinom, a další. Inflamatorní (erysipeloidní) karcinom se vyskytuje sice vzácně (1–3 %), nicméně se jedná o nejagresivnější formu. Dochází k zánětlivé infiltraci celého prsu, objevuje se difúzní erytém a indurace kůže. V době diagnózy má již 50–70 % tumorů metastázy v uzlinách.

Dalším specifickým nádorem prsu je Pagetův karcinom. Jedná se o výskyt maligních epiteliálních buněk v epidermis bradavky. Tento stav je téměř vždy doprovázen postižením hlavních mlékovodů či hlubších etáží žlázového tělesa karcinomem in situ nebo invazivním karcinomem. Primární Pagetův karcinom bradavky v nejužším slova smyslu, tedy bez nálezu karcinomu v přilehlých partiích prsu, je nesmírně vzácný. (Klener, 2011, Ferko a kol. 2002)



## **6 Diagnostika**

### **6.1 Klinický obraz**

Celkové příznaky bývají nespecifické, nejčastěji únava, deprese, bolesti krční a hrudní páteře, subfebrilie nebo flebotrombózy. Lokální příznaky onemocnění se u převážné většiny žen manifestují jako rezistence v prsu, vzácněji jako vpáčení bradavky, bolesti v prsu nebo výtok z bradavky. Generalizované formy nádorů prsu se projevují symptomy v závislosti na lokalizaci metastatického postižení. Metastázy plicní mají za následek dušnost a chronickým kašlem, metastázy jaterní způsobí hepatomegaliu a alteraci jaterních funkcí, metastázy kostní se projeví bolestmi kostí a v pokročilých případech i patologickými zlomeninami, u podkožních metastáz je typická hmatná rezistence a metastázy mozkové mají různorodou neurologickou symptomatologii.

Lékař vyšetřuje prsy pohmatem hlavně u žen s klinickým nálezem, které přicházejí s určitým problémem. Vždy se vyšetřují oba prsy včetně podpažní jamky a pozornost se věnuje nejenom zatuhnutím v prsu, ale také změnám kůže, dvorce a bradavky. Je třeba zachytit případný výtok z bradavky, varovný je zejména sekret krvavý či vodový. (Coufal a kol., 2011)

### **6.2 Zobrazovací metody**

#### **6.2.1 Mamografie**

Mamografie je základní zobrazovací metodou u většiny žen. Zpravidla se však nehodí pro ženy mladé, u kterých je žláza bohatá a hutná. Mamografie se provádí na speciálním přístroji, mamografu, který využívá tzv. měkké rentgenové záření. Při vyšetření se prs musí dostatečně stlačit, což je nutné pro dosažení vysoké kvality snímku. Obvykle se vyšetřuje každý prs ve dvou projekcích, celkem se tedy provádí 4 snímky. U plánovaného vyšetření je optimální vyšetřovat v první polovině menstruačního cyklu, kdy je možné prsy dostatečně stlačit bez nepříjemných pocitů vyšetřované ženy. Při nebezpečí z prodlení, tedy při podezření na zhoubný nádor, se nečeká. Mamografie je vhodná nejenom pro vyšetřování žen s příznaky onemocnění prsu, ale také pro screening. Nelze ji nahradit žádnou jinou zobrazovací metodou, a to právě pro schopnost mamografického snímku odhalit velmi časná stádia zhoubného nádoru a někdy i prekancerózy. Za vhodných okolností je tak možné zachytit nádor již

od velikosti několika milimetrů. Mamografickým vyšetřením se odhalí až 95% karcinomů prsu. (Dean, 2008; Červinka 2009)

### 6.2.2 Ultrazvukové vyšetření

U mladých žen do 40-ti let věku je ultrazvuk první zobrazovací metodou. U starších žen je vhodnou doplňující metodou. Při screeningu zpřesňuje ultrazvukové vyšetření diagnózu přibližně u každé desáté ženy. Rovněž je zobrazovací metodou vhodnou pro ženy gravidní a kojící. Ultrasonografie by dnes měla být prováděna výhradně v centrech poskytujících komplexní diagnostiku chorob prsu, to znamená tam, kde je k dispozici i mamografie a další hlavní diagnostické metody. Vyšetření vyžaduje kvalitní přístroj se speciální lineární sondou umožňující zobrazit prs a jeho tkáně s vysokým rozlišením. Provádění a hodnocení je kvalitnější tam, kde jsou lékaři na vyšetření prsou specializováni a provádějí větší počet těchto výkonů. Výhodou ultrazvukového vyšetření je naprostá neškodnost. Na rozdíl od mamografie, která se provádí častěji než jedenkrát za rok, výjimečně je možné ultrazvukové vyšetření opakovat prakticky bez omezení. Ultrazvukové vyšetření je také nejčastější metodou pro zaměření ložisek během odebrání vzorku tkáně jehlou k histologickému vyšetření. (Dean, 2008; Červinka 2009)

### 6.2.3 Duktografie

Výkon patří mezi rentgenová vyšetření prsou. Vyšetření se provádí u žen, které mají patologickou sekreci z prsní žlázy. Patologickou sekrecí rozumíme krvavě nebo nahnědle zbarvený sekret vytékající obvykle z jednoho póru na bradavce. Tato sekrece může být způsobená velmi malým tumorem, velikosti jen několik milimetrů, který je lokalizován přímo v mlékovodu a lze jej zobrazit pouze duktografickým vyšetřením. Čirá nebo mléčně zbarvená sekrece z více pórů na bradavce bývá podmíněna hormonálně a není důvodem k provedení duktografie. Před výkonem není nezbytná příprava pacientky. Vyšetření se neprovádí u pacientek alergických na preparáty obsahující jód.

Duktografické vyšetření spočívá v zavedení speciální umělohmotné nebo kovové kanyly do secernujícího vývodu na bradavce. Touto kanylou je do mlékovodů aplikována zředěná vodná jodová kontrastní látka v množství maxim. do 2 ml. Poté je kanyla vytažena a jsou zhotoveny rentgenové snímky prsou s náplní mlékovodů. Pokud se prokáže přítomnost defektů v kontrastní náplni mlékovodu, které by mohly svědčit pro přítomnost drobných nádorků ve vývodu – papilomů, je indikována operace, tzv. mikrodochectomie, která spočívá

v chirurgické exstirpaci celého mlékovodu s jeho následným histologickým vyšetřením. (Heroková, 2008)

#### 6.2.4 Magnetická rezonance

Ve vybraných případech se u prsů indikují i další speciální metody. Patří mezi ně zejména magnetická rezonance prsu (MR mamografie) a pak některé další metody využívající k vyšetření např. světlo (CT laserová mamografie, dynamicko-optické zobrazování prsů). MR mamografie je určena pro vyloučení přítomnosti mnohočetných ložisek v prsu u nálezu karcinomu nebo k odlišení jizvy od recidivy zhoubného nádoru. Používá se také u žen s negativním nálezem na mamografii a ultrazvuku, avšak pozitivní lymfatickou uzlinou v podpaží. Dále je magnetická rezonance prsou vhodná ke sledování časné odpovědi na chemoterapii a jako screeningová metoda u žen se zvýšeným rizikem pro rakovinu prsu, nositelek genu BRCA 1 a BRCA 2, apod. MR mamografie se u těchto žen vhodně kombinuje s klasickými zobrazovacími metodami, tedy ultrasonografií a mamografií. (Dean, 2008)

### 6.3 Bioptická vyšetření

#### 6.3.1 Stereotaktická vakuová biopsie

Účelem tohoto výkonu je zjištění přesné histologické diagnózy u nejednoznačného nebo podezřelého ložiska, nejčastěji v případě mikrokalcifikací v prsní žláze. Před výkonem je nutné odebrat krvácivé faktory. Celý výkon se provádí u pacientky vsedě. Prs je přitom stlačený tak, jako při provádění mamografie. Místo odběru je zapotřebí nejdříve velmi přesně zaměřit pomocí stereotaktického zařízení. Pod rentgenovou kontrolou je zavedena bioptická jehla a pomocí bioptického zařízení poté odebráno několik vzorků k histologickému vyšetření. Jehla během odběru zůstává na místě a vzorky jsou pomocí vakua transportovány po jehle z prsu ven. Rovněž jsou během výkonu odsávány tkáňové tekutiny. Po odběru vzorků následuje komprese místa vpichu a přiložení krycího obvazu. Odebrané vzorky tkáně z prsu jsou odeslány na histologické vyšetření, výsledek tohoto vyšetření je k dispozici většinou do 7 dnů od biopsie. Z odebraných vzorků tkáně lze velmi přesně odečíst histologii ložiska. Spolehlivost histologické diagnózy při vakuové biopsii je srovnatelná s operační biopsií. (Klener, 2011)

### 6.3.2 Biopsie tenkou jehlou

Účelem je zjištění cytologické diagnózy u léze v prsní žláze nebo aspirace tekutiny z cysty nebo jiné tekutinové kolekce v prsu. Před výkonem není nezbytná příprava pacientky. Pod ultrazvukovou kontrolou zavede lékař tenkou jehlu k cystě, tekutinové kolekci nebo ložisku v prsu a aspiruje tekutinu nebo materiál na cytologické vyšetření z ložiska. Poté následuje krátké stlačení místa vpichu a přiložení krycího obvazu. V České republice se punkce tenkou jehlou nepoužívá většinou k získání cytologie ze solidních lézí prsu - pro ty je preferována přesnější core cut biopsie se stanovením histologické diagnózy. (Klener, 2011)

### 6.3.3 Core cut biopsie prsu

Core cut biopsie pomáhá zjistit přesnou histologickou diagnózu u nejednoznačného nebo podezřelého útvaru v prsu. Pod ultrazvukovou event. rentgenovou kontrolou zavede lékař bioptickou jehlu k ložisku v prsu a odebere několik vzorků k histologickému vyšetření, výsledek tohoto vyšetření je k dispozici většinou do 7 dnů od biopsie. Z odebraných vzorků tkáně lze nejen velmi precizně odečíst histologii ložiska, ale v případě zhoubného nádoru zjistit i informace, které jsou velmi důležité pro následující onkologickou léčbu. (Klener, 2011)

### 6.3.4 Biopsie sentinelové uzliny

Sentinelovou uzlinou se rozumí první spádová uzlina daného orgánu, která hraje významnou roli při šíření metastáz lymfatickou cestou. Před provedením samotné biopsie je potřeba tuto uzlinu nejprve označit. Sentinelová uzlina je detekována s pomocí barviva, které je aplikováno do okolní tkáně tumoru nebo do lůžka po extirpaci nádorové tkáně. Nejčastěji jsou používány Isosulfanblau nebo Patentblau. Jedná se o metodu rychlou a nenáročnou. Jako sentinelová uzlina je hodnocena uzlina, která je zřetelně zbarvena, a ke které vede zbarvená lymfatická cesta.

Další způsob detekce je možný s pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  značeným nosičem. Preparáty jsou aplikovány taktéž do okolí tumoru a v převážné většině je prováděna detekce uzliny pomocí gama kamery na odděleních nukleární medicíny, kde je uzlina registrována. Interval detekce je různý dle pracoviště - minimálně 2 hodiny. Jsou pokusy označit místo s maximálním zářením přímo na těle pacientky. S odstupem, který se také liší podle pracoviště od 4 do 24 hodin je na operačním sále pomocí gama sondy detekováno místo s maximální aktivitou a zde je prováděna incise a odstranění uzlin vykazujících aktivitu.

Současným standardem u časných stadií karcinomu prsu ( I. a II. stadium) je disekce axilly I. a II. etáže. Důvodem je fakt, že stav axilárních uzlin je nejsilnějším prognostickým faktorem a zásadním vodítkem pro systémovou terapii. O tom, zda odstranění okultních metastáz v uzlinách má terapeutický efekt, se vedou spory, převládá však názor, že hlavní důvod disekcí je diagnostický. Je známo, že až 80% pacientek s karcinomem v časném stadiu je bez metastáz v axile, a tím pádem podstupují disekci zbytečně. Tento stav vede pochopitelně k značnému zájmu o metodu sentinelové biopsie a dokonce i k prosazování této metody do standardu přes některé nevyjasněné aspekty.

Dosavadní studie potvrzují relativní spolehlivost sentinelové biopsie u karcinomu prsu. Pozitivní nález v sentinelové uzlině u karcinomu prsu je indikací k systémové terapii, nutnost disekce axily při její pozitivitě je sice sporná, ale prozatím většina autorů dává přednost jejímu provedení. Výhodou oproti klasické disekci je možnost nálezu sentinelových uzlin i mimo axilu - především v povodí a. mammaria interna, možnost důkladnějšího histologického zpracování pak pochopitelně vede opět ke zpřesnění diagnózy.

Úspěšnost vyhledávání je udávána 90% až 100%. Průměrný počet pozitivních uzlin při použití sentinelové biopsie u ca prsu je 34 % (z toho vyplývá, že při běžné disekci u 14 % pacientek není metastáza diagnostikována), pravděpodobnost výskytu metastázy koreluje s velikostí a histologickým typem. U karcinomů in situ je sentinelová uzlina postižena v 0 % až 7,3 % případů. Indikace k vyšetření sentinelové uzliny u in situ karcinomů jsou rozsáhlé mikrokalcifikace nebo mikrokalcifikace s hmatnou resistencí, diagnostikovaný karcinom in situ na základě core cut biopsie a histologický grading tumoru G3.

(Gatěk, 2010; Mergancová Ja a kol., 2011)

## **6.4 Histologické vyšetření**

Pod pojmem histologické vyšetření rozumíme mikroskopickou analýzu vzorku nádorové tkáně, který byl odebrán buď metodou punkční biopsie (core-needle, tru-cut, core-cut), či v rámci vyšetření nádoru vcelku odstraněného. Zvláštní kategorií představuje cytologické vyšetření nádorů prsu, které umožní stanovení diagnózy velice rychle, někdy i během desítek minut. Na druhou stranu má svá omezení vzhledem k tomu, že se hodnotí pouze jednotlivé buňky a nikoli tkáň jako celek, neumožňuje tedy posoudit chování nádoru vůči okolí, rovněž stanovení stupně diferenciací je limitováno. Proto je v současnosti dávána přednost vyšetření histologickému, tedy vyšetření tkáňového vzorku.

Základním významem histologického vyšetření, které je prováděno před operací z punkční biopsie, je určení diagnózy, tedy zda se jedná o nádor či nikoli, zda jde o nádor nezhoubný či zhoubný a o jaký konkrétní typ nádoru jde. To umožní naplánování odpovídajícího chirurgického zákroku. Kromě určení histologického typu nádoru je nezbytné posouzení stupně diferenciaci, tzv. grading. Zatímco dobře diferencované nádory rostou nejpomaleji a nejméně agresivně, málo diferencované nebo nediferencované karcinomy rostou rychle, mají tendenci k šíření do okolí a metastazování.

Základní údaje, které onkolog od tohoto vyšetření očekává, jsou zejména přesná velikost nádoru, jeho histologický typ a stupeň diferenciaci. Dále histologické vyšetření poskytuje informace o postižení lymfatických uzlin a jeho rozsahu. A také o agresivitě nádoru, tedy zda prorůstá do krevních či lymfatických cév, případně do okolních tkáňových struktur, jako jsou kůže či sval. (Foretová, 2008)

## **6.5 Imunohistochemické vyšetření**

Imunohistochemické vyšetření pomáhá zhodnotit faktory vypovídající o povaze nádoru a jeho chování, zejména přítomnosti některých bílkovin v nádorových buňkách, které hrají důležitou roli v jejich metabolismu. Na prvním místě jde o detekci hormonálních receptorů, které jsou za normálních okolností přítomny v buňkách zdravé prsní žlázy. Přítomnost těchto receptorů v buňkách nádorových znamená, že tumor si doposud zachovává závislost na regulaci ženskými pohlavními hormony, čehož lze následně využít v hormonální terapii. V případě, že buňka tyto receptory již nevytváří, ztrácí se závislost na hormonální regulaci a tato léčba je zpravidla neúčinná.

Další důležitou molekulou je onkoprotein HER-2/neu, který bývá zvýšeně přítomen u asi 10 až 15 % karcinomů prsu. Jedná se o bílkovinu, která je přítomna v membráně nádorových buněk a slouží jako receptor, po jehož stimulaci dochází ke zrychlení růstu nádorových buněk, zvýšení jejich invazivity, šíření v těle a k celkovému zhoršení prognózy. Na principu inhibice těchto receptorů je založena biologická léčba. (Foretová, 2008)

## 6.6 Stanovení rozsahu onemocnění

### 6.6.1 TNM klasifikace

Pro stanovení rozsahu onemocnění (tzv. staging) se u karcinomu prsu stejně jako u ostatních nádorových onemocnění používá TNM klasifikace, kde:

**T** - popisuje rozsah nádoru, jeho velikost a vztah k okolním strukturám.

**N** - popisuje postižení regionálních lymfatických uzlin.

**M** - popisuje přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz.

Pro každé onemocnění existují 2 TNM klasifikace, které začleňují nádorové onemocnění do konkrétního stádia, a to:

**cTNM** – klinická klasifikace, založená na klinickém vyšetření a zobrazovacích metodách.

Klinická TNM je rozhodující pro rozvahu o typu primární léčby a hodnocení jejího účinku.

**pTNM**- patologická klasifikace, založená na pooperačním histopatologickém vyšetření.

(Coufal, 2011; Dražan, 2006)

TNM systém není univerzální, ale pro každou nádorovou lokalizaci je vypracován vlastní systém. Pro karcinom prsu platí následující tabulka:

Tab. 2 TNM klasifikace pro karcinom prsu

velikost tumoru (T)	
TX	primární nádor nemůže být posouzen
TO	není zřejmý primární nádor
Tis	karcinom in situ, intraduktální karcinom, lobulární karcinom in situ nebo Pagetova choroba bradavky bez nádoru
T1	nádor 2 cm nebo menší T1 a - nádor 0,5 cm nebo menší T1 b - nádor větší než 0,5 cm, ale ne více než 1 cm T1 c - nádor větší než 1 cm, ale ne více než 2
T2	nádor větší než 2 cm, ale ne více než 5 cm
T3	nádor větší než 5 cm
T4	nádor jakékoliv velikosti přímo prorůstající do stěny hrudní nebo do kůže

<b>regionální lymfatické uzliny (N)</b>	
NX	regionální uzliny nemohou být nalezeny (např. po předchozím odstranění)
NO	bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách
N1	metastázy do volně pohyblivých stejnostranných lymfatických
N2	metastázy do stejnostranných axilárních lymfatických uzlin fixovaných k sobě nebo k jiným strukturám
N3	metastázy do stejnostranných vnitřních mamárních uzlin
<b>vzdálené metastázy (M)</b>	
MX	přítomnost vzdálených metastáz nemůže být posouzena
MO	vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	vzdálené metastázy (včetně metastáz do stejnostranných supraklavikulárních lymfatických uzlin) přítomny

(Měšťák, 2007)

### 6.6.2 Histopatologický grading

Histopatologický grading určuje stupeň diferenciacie tumoru.

**G1** dobře diferencovaný tumor

**G2** středně diferencovaný tumor

**G3** málo diferencovaný tumor

**G4** nediferencovaný tumor



### 6.6.3 Klinické stadium

Podle TNM klasifikace dále určujeme klinické stadium, podle něhož lze určit prognózu. (Měšťák, 2007)

Tab. 3 Klinická stádia karcinomu prsu

<b>stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>O</b>	Tis	NO	MO
<b>I</b>	T1	NO	MO
<b>IIA</b>	TO	T1	MO
	N1	N1	MO
	T2	NO	MO
<b>IIB</b>	T2	N1	MO
	13	NO	MO
<b>IIIA</b>	TO	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1,N2	MO
<b>IIB</b>	T4	jakékoliv N	MO
<b>IIIC</b>	jakékoliv T	N3	MO
<b>IV</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

(Měšťák, 2007)

### 6.7 Prognóza

Nejdůležitějším prognostickým faktorem je klinické stadium onemocnění, jeho vliv na dobu přežití je vysoký. Prognóza onemocnění však závisí na řadě standardních prognostických faktorů, mezi které se řadí velikost primárního nádoru, rozsah postižení axilárních lymfatických uzlin, histologický typ nádoru a jaderný nebo histologický grading nádoru. Dále stav hormonálních receptorů a proliferační aktivita nádoru. Agresivnější průběh onemocnění u mladších žen je způsoben především přítomností více výše uvedených nepříznivých charakteristik než věkem samotným. Přesto se považuje věk do 35 let za samostatný nepříznivý prognostický faktor. (Abrahámová, 2009)

## 7 Léčba

### 7.1 Chirurgické léčba

Chirurgická léčba je základní součástí komplexní terapie karcinomu prsu. Současným trendem je provádění prs šetřících operací, které převažují nad dříve čtenějšími ablačními výkony. Při stejné délce přežití pacientek zaručují podstatně lepší kvalitu života. Nádorové onemocnění prsu vyžaduje komplexní léčebný postup s využitím všech metod určených k diagnostice a stanovení stupně pokročilosti choroby. Na léčbě se podílí tým lékařů, který je složen z odborníků zaměřených na mammární problematiku: radiodiagnostik, chirurg, klinický onkolog, radioterapeut a histopatolog. Každá pacientka je vyšetřena s určením stadiu onemocnění a její léčba je indikována podle přijatých standardů léčby.

Chirurgická léčba je léčbou lokální. Primární chirurgická léčba je indikována u karcinomů stadia I, IIA, IIB. U lokálně většího tumoru se provádí primárně neoadjuvantní chemoterapie s cílem zmenšit primární tumor nebo regionální metastázy v axile a eradikovat i cirkulující izolované nádorové buňky v krevním oběhu. Operační léčba karcinomu prsu zahrnuje dvě oblasti - prs jako takový a jeho spádové lymfatické řečiště v axile. (Coufal, 2011; Dražan, 2006)

#### 7.1.1 Prs šetřící výkony

Podle velikosti odebrané prsní tkáně se provádějí parciální mastektomie různého rozsahu. Tumorektomie, tj. odstranění samotného nádoru, dále segmentální resekce neboli lumpektomie, tedy vynětí nádoru i s bezpečným lemem zdravé tkáně. Větším výkonem je kvadrantektomie, která spočívá ve vyříznutí celého postiženého kvadrantu prsu se současnou resekci kůže nad tumorem a odstraněním fascie na spodině.

Nádor by měl být resekován en bloc s bezpečnostním okrajem okolní tkáně, ideálně 10 mm, kritická vzdálenost u invazivních nádorů je 2 mm, u duktálních ca in situ je nutná vzdálenost 10 mm vzhledem k intraduktální propagaci nádoru. Otázka resekčních okrajů je stále zkoumána a diskutována. Všeobecné pravidlo není stanoveno, musíme přihlížet k individuálním rizikovým faktorům, tj. histologickému typu nádoru, stavu receptorů, angioinvazi, věku pacientky. Při hodnocení lemu zdravé tkáně také velmi záleží na zpracování a odečtení vzorku patologem. U prs zachovných operací se provádí vyšetření mikroskopických okrajů zmrzlým řezem v průběhu operace. Důležité je pečlivé označení orientace preparátu chirurgem. Peroperačně se do lůžka tumoru aplikují titanové klipy

k usnadnění zaměření následné radioterapie - aplikace boostu do lůžka tumoru. Tyto operace musí být vždy doplněny výkonem stejnostranným v axile, tedy biopsií sentinelové uzliny nebo disekcí axily. Standardně se po prs šetřících operacích provádí radioterapie prsu.

Kontraindikace k prs šetřícím operacím dělíme na absolutní a relativní. Absolutní kontraindikace jsou gravidita, zánětlivý karcinom prsu, předchozí ozáření prsu nebo hrudníku, pozitivní resekční okraje po opakovaném chirurgickém zákroku či žádná odpověď na neoadjuvantní chemoterapii. Mezi relativní kontraindikace patří multicentricita a multifokalita nádoru, kolagenózy a revmatická onemocnění, nepoměr velikosti tumoru a prsu nebo rozsáhlé mikrokalcifikace maligního charakteru. (Heroková 2008; Gatěk, 2010)

### 7.1.2 Ablativní operační výkony

Mezi ablativní výkony na prsu řadíme radikální mastektomii (sec. Halsted) a modifikovanou radikální mastektomii (sec. Madden). Prostá mastektomie spočívá v odstranění prsní žlázy včetně cirkumaleolárního komplexu bez operace v axile. Provádí se v případě duktálního karcinomu in situ, karcinomu u starších a rizikových žen.

Méně častým výkonem je profylaktická mastektomie, která se provádí u mladých žen s dědičným typem karcinomu prsu, tedy u nosiček genu BRCA-1, BRCA-2. Dalším typem výkonu je subkutánní mastektomie, jedná se o zákrok se zachováním prsní bradavky. Je technicky velmi náročná a při nekompletním odstranění mléčné žlázy hrozí riziko recidivy zhoubného karcinomu. Přistupuje se k ní většinou v případě preventivní mastektomie, vyžadují však velmi zkušeného chirurga. K nestandardním výkonům patří i kůži šetřící mastektomie, to je varianta operace při plánovaném následném rekonstrukčním plastickém výkonu. Do prostoru po odstraněné žláze se implantuje expandér, který se postupně plní fyziologickým roztokem a vytvoří tak později dostatečný prostor pro prsní implantát, případně se přistupuje přímo k rekonstrukci. V případě plánovaného ozařování by se neměla implantovat silikonová náhrada, ale měla by být zvolena jiná metoda rekonstrukce. Sanační mastektomie je indikována u lokálně pokročilých rozsáhlých exulcerovaných tumorů, kde je zapotřebí vzniklý defekt rekonstruovat různými druhy plastiky jako jsou kožní a muskulokutánní laloky. ( Heroková 2008; Gatěk, 2010 )

### 7.1.3 Sentinelová biopsie

Sentinelová biopsie (SNB) představuje velmi šetrnou operaci v podpaží u časných stadií karcinomu prsu (T1, T2, do 3 cm velikosti nádoru). Označení této uzliny nebo může jít i o několik uzlin se provádí aplikací radiofarmaka do bezprostřední blízkosti nádoru na

oddělení nukleární medicíny v den operace nebo jeden den před operací. Používanou radioaktivní látkou je Tc 99 nanokoloid. Tato radioaktivní látka je vychytávána zmíněnou sentinelovou uzlinou a na nukleární medicíně zobrazena lymfoscintigraficky - tzv. mapping. Preparací v podpažní jamce vyhledáváme modře zbarvenou sentinelovou uzlinu, V detekci této uzliny si pomáháme peroperačně detektorem gama záření, který zachycuje vyšší intenzitu radioaktivity v sentinelové uzlině. Po odstranění sentinelových uzlin klesá radiace v axile na hladiny nižší než 10 % radiace sentinelové uzliny. Peroperačně uzlinu hodnotí patolog zmrzlým řeze a cytologickými nátěry. V případě zjištění maligního postižení uzliny je nutno doplnit kompletní disekci axily. ( Coufal, 2011)

#### 7.1.4 Axilární disekce

Axilární disekce, také se používá pojem exenterace axily, je standardním chirurgickým operačním výkonem v axile. Představuje odnětí tukově lymfatické tkáně axily s uzlinami I. a II. etáže. Odběr uzlin III. etáže axily se běžně neprovádí, protože se prudce zvyšuje riziko následného lymfedému končetiny. Pacientky s masivním postižením lymfatických uzlin v axile jsou indikovány předoperačně k neoadjuvantní chemoterapii. Axilární disekce je operace stagingová, doprovázená četnými pooperačními komplikacemi, a proto se nyní rozvinula spíše metoda sentinelové biopsie.

Tukově lymfatická tkáň axily obsahuje 30-40 uzlin, jejichž počet je variabilní a snižuje se s věkem. Nižší bývá i u pacientek po neoadjuvantní chemoterapii. Při operaci je nutno odebrat a vyšetřit minimálně 10 uzlin. Preparace v axile musí být šetrná, s ponecháním nervus thoracicus longus a torakodorzálního nervově cévního svazku, vhodné je šetření interkostobrachiálních nervů.

Komplikací tohoto výkonu je nebezpečí vzniku lymfedému končetiny a přilehlé části stěny hrudní, časté jsou rovněž bolesti a poruchy citlivosti na mediální straně paže. Starší pacientky jsou ohroženy pooperačním omezením hybnosti v ramenním kloubu. (Coufal, 2011)

#### 7.1.5 Rekonstrukce prsu

Jak těžce může ženu zasáhnout odstranění prsu pro zhoubné onemocnění, je více než zřejmé. Proto jakákoliv snaha vedoucí k navrácení ztracených jistot ženy v osobním i společenském životě dokonale provedenou rekonstrukcí je mnohdy neméně tak důležitá, jako exaktně provedené chirurgické odstranění nádoru prsu. I přes dokonalé osvojení si mnoha operačních postupů užívaných při rekonstrukcích hraje nemalou roli pro konečný estetický výsledek radikalita mastektomie. Obecně uznávaným pravidlem je, až na některé výjimky, že čím

menší je radikalita výkonu, tím příznivější jsou pooperační výsledky rekonstrukce. Samozřejmě při respektování všech zásad bezpečnosti ve vztahu ke stupni onemocnění. Léčba rakoviny prsu by měla být proto vždy prioritní. Je nutné si zde připomenout, že vlastní chirurgická léčba představuje většinou pouze odstranění nádoru a často musí být doprovázena systémovou terapií celého organismu. Ta však může napomoci konzervativnějšímu přístupu co do rozsahu chirurgické léčby, a tím i příznivějším konečným výsledkům rekonstrukce.

Podle doby, za kterou můžeme zákrok provést, rozlišujeme rekonstrukci okamžitou a opožděnou. Okamžitá rekonstrukce se provádí v jedné době, proto by měl při operaci spolupracovat s plastickým chirurgem i všeobecný chirurg. Velkou předností tohoto způsobu rekonstrukce je skutečnost, že na ženu nedolehne nepříjemný dopad ze ztráty prsu. Největší uplatnění nachází okamžitá rekonstrukce prsu v současné době při subkutánní mastektomii, perspektivně může najít využití i při výkonech spojených s kůží šetřící mastektomií. Pokud okamžitá rekonstrukce není možná, lze zvážit za 12-24 měsíců rekonstrukci opožděnou.

Cílem rekonstrukce by měla být náhrada veškeré chybějící tkáně s maximální snahou o vytvoření symetrie a příznivého tvaru prsu. Za tím účelem je třeba provést náhradu kůže, rekonstrukci tvaru prsu, rekonstrukci dvorce a bradavky a korekci symetrie případnou modelací druhé strany. K rekonstrukci celého prsu po mastektomii lze použít cizích materiálů, autologní tkáně v kombinaci s cizím materiálem nebo pouze autologní tkáň. (Dražan, 2006)

#### 7.1.6 Komplikace chirurgické léčby

Pooperační lokální komplikace nejsou v mammární chirurgii výjimkou. To je dáno například tím, že v prsu i axile je bohatá lymfatická síť, prsní žláza je prostoupena mlékovody, které mohou být kolonizovány bakteriemi, operace mnohdy zanechávají velké resekcční plochy, v neposlední řadě bývá operační pole dříve ozařováno, což má za následek změny struktury tkáně. Mezi nejčastější pooperační komplikace specifické pro operace prsu patří následující:

Serom, neboli nahromadění ranné tekutiny v operační ráně. Většinou se po několika týdnech spontánně zresorbuje. Častěji se vyskytuje u parciální mastektomie, protože rána se drénuje jen jeden den nebo vůbec. Pokud serom působí pacientce potíže, provádí se jednorázová punkce a evakuace obsahu.

Další možnou komplikací je infekce, která se projevuje zarudnutím v okolí rány, purulentní sekrecí, bolestivostí a zvýšenou teplotou. Vrchol výskytu je 5. pooperační den, nejčastějším původcem je *Staphylococcus aureus*. Četnost ranných infekcí u mammárních operací je až 15%. Léčbou první volby je nasazení antibiotik empiricky, dále dle výsledků kultivace

a citlivosti. Pokud nemá pacientka zavedený drén, provádí se punkce výpotku, stehy se obvykle nerozpouštějí.

Jinou komplikací je pooperační krvácení, které se projevuje bolestivým vyklenutím rány a při velké ztrátě se dostaví až příznaky anemie. Podle závažnosti se provádí komprese, vybavení koagul, popř. operační revize rány.

Snad nejobávanější dlouhodobou komplikací je sekundární lymfedém. Jedná se o otok, způsobený sníženou kapacitou lymfatické tkáně po disekci axily. Lymfedém má několik stádií:

- 1.stadium - latentní lymfedém, ten je narušený odtok lymfy, ale edém není vyjádřen. V různém časovém odstupu se začnou objevovat neurčité bolesti, pocit napětí, tlaku nebo tíže v příslušné oblasti.
- 2.stadium - reverzibilní lymfedém, ten je charakterizován kvalitativně stejnými, ale vystupňovanými obtížemi pacienta. Navíc se však již přidává diskrétní prosáknutí měkkých tkání postižené oblasti, zejména po fyzické námaze končetiny, které do rána bez jakékoli léčby zcela ustoupí.
- 3.stadium - ireverzibilní lymfedém, se manifestuje trvalým tuhým, bledým špatně stlačitelným otokem s objektivním omezením hybnosti příslušné krajiny či končetiny. Kůže je ztluštělá s ložisky hyperkeratózy, s chronickým zánětem podkoží vyúsťujícím do fibrózy různého stupně.
- 4.stadium - elefantiáza, má obraz až monstrózního zvětšení objemu končetiny se značnou fibrotizací podkoží a úplným omezením hybnosti příslušných kloubů.  
(Coufal, 2011; Vorlíček, 2006)

#### 7.1.7 Ošetřovatelská péče

Základní předoperační péče je stejná jako u každé jiné plánované operace. Tedy interní předoperační vyšetření, kompenzace ostatních chorob, kontrolní odběry, seznámení pacientky s výkonem. Specifické je předoperační značení sentinelové uzliny, které pacientka podstoupí na oddělení nukleární medicíny. Značení radioizotopem technecia, které je nejčastější metodou, má za následek namodralé zbarvení moči, na což je třeba pacientku upozornit.

V časném pooperačním období je třeba sledovat fyziologické funkce, celkový stav pacientky, operační ránu, bolest, otok, barvu kůže stejnostranné končetiny, její polohu a odvody z drénu.

Při ošetřování operační rány dbáme na dodržení aseptických podmínek. Krátkodobá pooperační péče se soustředí na prevenci TEN, péči o ránu a invazivní vstupy. Dále zajišťujeme dostatečnou hydrataci a výživu, po operaci není nutné dodržovat zvláštní dietu, je doporučeno dodržování obecných zásad zdravé výživy a zdravého životního stylu. Nezapomínáme na spánek a mobilizaci. Vše zaznamenáváme do ošetrovatelské dokumentace. Vzhledem k tomu, že se jedná se o onemocnění velmi náročné na psychiku pacientky, je nezbytná psychická podpora celého léčebného týmu. Někdy je vhodné zajistit intervenci psychologa. Důležitá je dostatečná informovanost pacientky. Edukační rozhovory se odehrávají zásadně za dodržení soukromí pacientky se zaměřením především na prevenci pooperačních komplikací a dodržování léčebného režimu. Informujeme pacientku o dalším průběhu léčby. Po vytažení stehů edukujeme pacientku v péči o jizvu, popř ji informujeme o možnosti rekonstrukčního výkonu či o nabídce epitézy. (Macháčková, 2010; Slezáková, 2010; Vorlíček 2006)

#### 7.1.8 Rehabilitace

Onemocnění zhoubným nádorem je velmi závažným zásahem do lidského života, proto je potřeba, aby pacientky měly možnost rehabilitace, a to nejen fyzické, ale i psychologické a sociální. Rehabilitace začíná již při prvním kontaktu pacientky se zdravotnickým zařízením a trvá po celou dobu léčby.

Z hlediska psychologické rehabilitace je nejdůležitější, aby žena byla srozumitelně, šetrně a pravdivě informována o své diagnóze. Kromě těchto informací se ošetřující lékař dohodne s nemocnou na postupu léčby a pečlivě ji seznámí s jejím průběhem a hlavně nežádoucími vedlejšími účinky. V tuto chvíli je potřeba vytvořit partnerský vztah mezi ošetřujícím lékařem a pacientkou a důležitá je též spolupráce s rodinou. Jedním z důvodů psychologických obtíží může být i změna vzhledu, proto je nutné zajistit pacientce informace o rekonstrukčních výkonech a možnosti nošení epitézy.

Fyzikální rehabilitace si klade za cíl minimalizovat nepříznivé pohybové následky chirurgického výkonu a měla by být zahájena co nejdříve po operaci, jak to stav pacientky dovolí. V časném pooperačním období upozorníme pacientku na to, že nesmí spát na operovaném boku a zakládat ruce za hlavu. Operovaná končetina by měla být elevována a nesmí být přetěžována. Pacientka nacvičuje činnosti běžné samoobsluhy. Po rozsáhlejších výkonech je důležité správné nošení epitézy a to nejen z důvodů kosmetických, ale i k zachování správného držení těla. Soustava cvičení směřuje k prevenci lymfedému horní

končetiny, k omezení postmastektomického algického syndromu, k prevenci vzniku tzv. zmrzlého ramene, vertebrogenních obtíží a k fixaci nesprávných pohybových stereotypů. Rehabilitační tělesnou výchovu s pacientkou provádí školený fyzioterapeut, poté pacientka sama. Před samotným cvičením podáme pacientce analgetika. Pacientka se učí dechové rehabilitaci, správnému držení těla a postupnému návratu hybnosti operované končetiny do stavu, jaký byl před operací.

U pacientek s lymfedémem se provádí v první fázi, tedy v době redukce otoku, manuální lymfodrenáž. Ve druhé fázi, udržovací, nastupuje přístrojová lymfodrenáž. Součástí terapie lymfedému je kompresivní terapie krátkotažnými obinadly, bandážujeme vždy několika vrstvami s vypodložením návlekm.

Úkolem sociální rehabilitace je opětovné zařazení pacienta do společnosti a pracovního kolektivu a vůbec k původnímu způsobu života. Záleží na závažnosti onemocnění a jeho následcích. Důležitá je podpora rodiny a solidarita okolí, hlavně zaměstavatele. Případné finanční problémy by měly být řešeny sociální pracovníci již za hospitalizace. Po skončení terapie je vhodné předepsání lázeňské péče. (Dean, 2008; Vorlíček 2006 )

## **7.2 Radioterapie**

Radioterapie patří mezi základní léčebné modalitty v léčbě karcinomu prsu a je standardní součástí v léčebné strategii po prs zachovném chirurgickém postupu v léčbě časných nádorů prsu. K dispozici je řada výsledků randomizovaných studií, které srovnávají efekt radikální mastektomie a prs zachovného postupu s následnou radioterapií. Výsledky ukazují ekvivalentní přežití a srovnatelnou lokální kontrolu. Léčebný efekt radioterapie je založen na vyšší schopnosti normálních buněk reparovat radiační poškození. Tento rozdíl může být malý, a proto užití velkých jednorázových frakcí záření v počátcích radioterapie vedlo k vyléčení tumorů spojených s nekrotizací zdravé tkáně. U většiny ozařovaných pacientů je v současné době používána standardní frakcionace v dávkách 1,8–2,0 Gy na frakci, jedenkrát denně, pětkrát týdně, a to po dobu celkem 5–7 týdnů. Tím je možné zredukovat nádorovou populaci na nulu a ponechat dostatečné množství zdravých buněk k zachování funkce normální tkáně a k repopulaci jejích kmenových buněk. Celková aplikovaná dávka závisí na biologické povaze tumoru a na toleranci okolních zdravých tkání a orgánů. Kromě tohoto režimu, lze uplatnit i nekonvenční frakcionační režimy, jako jsou:

Akcelerovaná frakcionace - ta využívá efektu zkrácení celkové doby léčby, což omezuje



repopulaci nádorových buněk, ke které dochází zejména v posledních dvou týdnech standardní frakcionace. Akcelerovaná frakcionace má při nezměněné dávce na frakci a nezměněné celkové dávce větší pravděpodobnost lokální kontroly tumoru. Při výrazném zkrácení doby léčby je s ohledem na akutní reakci většinou nutné redukovat dávku na frakci nebo celkovou dávku. Je-li zachován dostatečný časový odstup mezi frakcemi (alespoň 6 hodin), aby mohlo dojít k úplné reparaci pomalu reagujících zdravých tkání, nemá zkrácení ozařovací série nepříznivý vliv na incidenci pozdních změn.

Dále hypofrakcionace - ta má výrazný účinek na pozdně reagující tkáně, které jsou velmi citlivé na vyšší dávku na frakci. Kurativní radioterapie tímto režimem může být provázena vyšším rizikem rozvoje pozdních komplikací. S výhodou se hypofrakcionace aplikuje především v paliativních indikacích, kde při nižší celkové dávce je akutní reakce minimální a pozdní změny jsou vzhledem k prognóze akceptovatelné. Hypofrakcionaci lze rozdělit na dvě základní schémata. Klasická hypofrakcionace využívá zvýšení dávky na frakci (více než 2 Gy) a počet frakcí je menší než 5 frakcí za týden. Akcelerovaná hypofrakcionace znamená zvýšení dávky na frakci a aplikaci 5 frakcí za týden.

Hyperfrakcionace využívá efektu relativního šetření pozdně reagujících tkání při malé dávce na frakci. Celková aplikovaná dávka tedy může být vyšší, což zvyšuje pravděpodobnost kontroly tumoru. U tohoto režimu se uplatňuje příznivý efekt redistribuce a omezený význam hypoxie nádoru. Působení na akutně reagující tkáně je podobné jako na tumor a z toho vyplývá vyšší akutní toxicita režimu. Klasické hyperfrakcionační schéma má parametry 1,2 Gy na frakci, dvě frakce denně s odstupem 6 až 8 hodin, 5 dnů v týdnu, celková dávka až 81,6 Gy v 68 frakcích během 7 týdnů. V klinické praxi je však využití u zhoubných nádorů prsu omezené a víceméně vzácné, tato metoda se nejvíce uplatňuje v léčbě nádorů hlavy a krku a nemalobuněčných bronchogenních karcinomů. (Vaňásek, 2008)

### **7.3 Chemoterapie**

Neoadjuvantní, tedy předoperační, systémová terapie karcinomu prsu se rostoucí měrou používá u pacientek s karcinomem prsu v klinickém stadiu II a III ke zlepšení výsledků chirurgické léčby. Vzhledem k tomu, že v klinických studiích dosud nebylo prokázáno zlepšení parametru přežití bez relapsu při použití neoadjuvantní léčby, lze přínos pro pacientky formulovat pouze z hlediska zlepšení šance na zachování prsu nebo obnovení možnosti chirurgického řešení. Chirurgická léčba karcinomu prsu po neoadjuvantní chemoterapii by se měla řídit stejnými doporučeními, jaké platí pro pacientky

bez neoadjuvantní chemoterapie. Pacientka je obvykle léčena 6-8 cykly chemoterapie obsahující antracyklin a taxan.

Adjuvantní chemoterapie má za cíl eradikaci mikrometastáz po chirurgickém odstranění nádoru. Výsledkem je redukce počtu recidiv, snížení pravděpodobnosti pozdějšího metastazování a prodloužení mediánu přežití. Vzhledem k tomu, že jde o kurativní léčbu, je důležité dodržet dávkování cytostatik za cenu toxicity, neboť redukce dávek vede ke snížení účinnosti léčby. Adjuvantní chemoterapie je indikována u pacientek s triple negativním karcinomem prsu, tedy s negativními estrogenovými, progesteronovými a HER-2 receptory a u pacientek s HER-2 pozitivním karcinomem. Přínos adjuvantní chemoterapie je největší u pacientek s pozitivním nálezem na axilárních uzlinách. Intenzita léčby je dána rizikem relapsu onemocnění a typem nádoru. Používá se nejčastěji kombinovaná chemoterapie v 6 až 8 cyklech, tedy po dobu 4-6 měsíců. Základními cytostatiky jsou antracykliny, taxany a cyklofosfamid. (Klener, 2010; Petruželka, 2010)

## **7.4 Hormonální léčba**

Principem této léčby je ovlivnění hormonálně aktivního nádoru tím, že se odstraní jeho růstový faktor, kterým je estrogen. Exprese hormonálních receptorů nádorovými buňkami je prokázána u 60-75% nádorů, označujeme je ER+. Čím větší počet nádorových buněk produkuje hormonální receptory, tím větší léčebnou odpověď můžeme očekávat. Existují čtyři základní mechanismy, jak eliminovat účinky estrogenů: ablativní, kompetitivní, inhibiční a aditivní.

Ablativní léčba je účinná pouze u premenopauzálních pacientek a spočívá v kastraci. Ta může být buď chirurgická, tedy ovariectomie nebo radiační, to jest dávka asi 15 Gy na oblast ovarií, anebo farmakologická, ta spočívá ve stimulaci hypofýzy podáním agonistů gonadotropinu, nejčastěji užívaným preparátem je goserelin (Zoladex) ve formě podkožních implantátů.

Kompetitivní léčba znamená podání antiestrogenů, které obsadí estrogenové a progesteronové receptory. Nejpoužívanějším preparátem je tamoxifen.

Podstatou inhibiční léčby je narušení syntézy estrogenů, která v menopauzálním období probíhá v tukové tkáni, svalech, játrech a nádorové tkáni. K tomu se používají inhibitory aromatázy.

Aditivní léčba spočívá v podávání gestagenů ve farmakologických dávkách, které způsobí zpětnou vazbu v hypofýze. Vysoká hladinu progesteronu má i anabolické účinky, proto je aditivní léčba vhodná pro malnutriční nemocné. Používanými preparáty jsou Megace nebo Provera. (Petruželka, 2010)

## **7.5 Biologická léčba**

Biologickou léčbou se rozumí podání látek biologické povahy, v praxi to znamená aplikaci monoklonálních látek. HER-2 receptor hraje důležitou roli při buněčném růstu a diferenciaci, avšak při jeho nadprodukcí je prokázána souvislost se vznikem různých typů nádorů. Biologická léčiva cíleně účinkují na specifické signální dráhy HER-2 receptoru. Ve srovnání s klasickými cytostatiky mají jiný profil toxicity a mechanismus účinku, a proto se s výhodou používají v moderní multimodální a kombinované onkologické terapii. V současnosti je u nás registrován bevacizumab pro paliativní léčbu karcinomu prsu a trastuzumab pro adjuvantní a paliativní terapii. Ten zatím není registrován pro použití v rámci neoadjuvantní terapie, ale nedávno zveřejněné výsledky klinických studií poukazují na jeho vysokou účinnost i v této indikaci. Přidání těchto léčiv k chemoterapii a jejich podávání v dlouhodobé udržovací léčbě významně zvyšuje procento klinických odpovědí, prodlužuje čas do progresu a prodlužuje dobu celkového přežívání pacientek. Nevýhodou trastuzumabu je jeho kardiotoxicita. Porucha signalizace HER-2 v kardiomyocytech může vést až k dilatační kardiomyopatii. Kardiotoxicita trastuzumabu je vyšší u pacientů s již přítomným (asymptomatickým) kardiálním selháváním. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem, u více než poloviny nemocných, exantém, nauzea či zvracení, únava a nechutenství.

V klinických studiích se testuje řada dalších biologických látek, nejbližší k využití v běžné klinické praxi má lapatinib. Léčba lapatinibem je dobře tolerována i u vysoce předlěčených pacientek. V retrospektivní studii byla incidence snížení ejekční frakce levé komory u pacientů léčených lapatinibem srovnatelná s kontrolní skupinou. (Abrahámová, 2008; Buchler, 2008)

## **7.6 Paliativní léčba**

WHO definuje paliativní medicínu jako celkovou léčbu a péči o nemocné, jejichž nemoc nereaguje na kurativní léčbu. Zásadní je léčba bolesti a dalších symptomů, které výrazně snižují kvalitu života pacienta. Neméně důležité je řešení psychologických, sociálních a duchovních problémů nemocných. Cílem paliativní léčby je pouze zlepšení stavu

nemocného, ne prodloužení přežití, protože vyléčení již není možné, léčba je opět zaměřena na nádor, ale neměla by působit závažné vedlejší účinky, které by zhoršovaly kvalitu života nemocného..

V paliativní léčbě terminálních stádií karcinomu prsu se využívá i systémové léčby. Pokročilý metastatický karcinomem prsu je neléčitelný a neexistuje dnes žádný „zlatý standard“ pro účinnou léčbu. Systémovou léčbou diseminované choroby se snažíme o usnadnění života s chorobou, o navození parciálních remisí nebo o dosažení co nejdelšího beznádorového intervalu v případě kompletní remise. Pro co nejlepší výběr léčebného schématu je třeba znát řadu klinických parametrů, aby nemocnou bylo možné zařadit do určité prognostické skupiny s nízkým, středním, vysokým rizikem a mohla u ní být vhodně kombinována hormonální léčba a chemoterapie.

Paliativní chemoterapie využívá zejména antracykliny, které se dosud běžně užívají jako léčba první volby. Rozvoj nových léčiv (taxany, vinorelbin) vnesl novou dimenzi do paliativní chemoterapie. Tato chemoterapeutika se uplatňují u předléčených nemocných jako léky druhé řady v případě rezistence na antracykliny. Na druhé straně jsou účinná v kombinaci právě s antracykliny všude tam, kde antracyklinová rezistence nebyla prokázána.

Ve volbě léčebného schématu hormonální paliativní terapie hraje kromě jiného roli i to, jde-li o první léčebnou volbu, tj. nemocná s diseminovaným onemocněním v době diagnózy, nebo o léčbu relapsu. U diseminovaného onemocnění přichází v úvahu hormonální léčba první řady pouze u žen v premenopauze a s pozitivními hormonálními receptory. V druhém případě můžeme usuzovat na pravděpodobnou citlivost na hormonální léčbu či chemoterapii z předchozích léčebných výsledků. Předpoklad hormonální dependence je zejména při přítomnosti hormonálních receptorů, při pomalé progresi, při postižení měkkých tkání a kostí, u žen starších 35 let a tam, kde byla léčebná odpověď na předchozí hormonální léčbu. (Klener, 2011; Vorlíček, 2006; Petruželka, 2010)

## 8 Dispenzarizace

Karcinom prsu je závažné onkologické onemocnění s rizikem recidiv, proto je nutná dispenzární péče. Měsíc po skončení onkologické léčby, je pacientka pozvána na kontrolu do onkologické ambulance. Následující 2 roky dochází pacientka na prohlídky jednou za 3 měsíce, další 3 roky jedenkrát za 6 měsíců a poté jedenkrát ročně. Pacientka je dispenzarizována minimálně po dobu 10 let od ukončení léčby v závislosti na typu zákroku a prognóze. Součástí prohlídky je sběr anamnézy, klinické vyšetření, rentgenový snímek plic, odběr moči a odběr krve ke zjištění krevního obrazu, biochemie a hladiny nádorových markerů CEA, CA15-3, CA 27.29. Dále je nutný mamografický snímek, první však nejméně 6 měsíců po ukončení adjuvantní radioterapie. Při zjištění podezřelých nálezů se provádí scintigrafie skeletu, ultrasonografie jater, popř. CT, PET scan či NMR. Žena, která prodělala rakovinu prsu, má zvýšené riziko vzniku karcinomu i na druhém prsu, proto je nutné důsledně provádět samovyšetřování. (Abrahámová, 2009)

Pro ženy, kterým bylo diagnostikováno závažné onemocnění prsu existuje řada sdružení, internetových portálů a on-line poraden, zabývajících se problematikou karcinomu prsu. Zde je možné získat informace a rady přímo od odborníků, nalézt odborné články a podělit se o zkušenosti s ostatními. Seznam některých portálů uvádím v příloze (viz. příloha B)

## **Výzkumná část**

## 9 Výzkumné otázky/hypotézy

Na základě teoretických poznatků při nastudování odborné literatury, z níž jsem čerpala při psaní teoretické části, seznámení se se zveřejněnými studiemi a osobních zkušeností z praxe jsem stanovila následující výzkumné otázky a hypotézy:

**Výzkumná otázka č. 1:** Bude mít absolvování neoadjuvantní chemoterapie vliv na délku hospitalizace po výkonu?

Tuto výzkumnou otázku jsem formulovala jako hypotézu, kde:

**H<sub>0</sub>:** Neexistuje statisticky významný rozdíl v délce hospitalizace po výkonu u pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a u pacientek, které ji nepodstoupily.

**H<sub>A</sub>:** Existuje statisticky významný rozdíl v délce hospitalizace po výkonu u pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a u pacientek, které ji nepodstoupily.

**Výzkumná otázka č. 2:** Bude rozdílná četnost výskytu časných pooperačních komplikací, intenzita bolesti a délka hospitalizace u žen, které podstoupily parciální mastektomii s disekcí axily a u žen, které podstoupily parciální mastektomii s biopsií sentinelové uzliny?

**Výzkumná otázka č. 3:** Budou mít pacientky, které absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii menší obavy z následné léčby?

## **10 Metodika výzkumu**

K získání dat jsem použila metodu dotazníkového šetření pomocí mnou vytvořeného dotazníku (viz. příloha A) čítajícího 14 otázek. Použila jsem různé typy otázek – identifikační, polouzavřené, uzavřené, otevřené. Za účelem provedení pilotáže jsem dotazník dala vyplnit 10 respondentům ze svého blízkého okolí, na základě jejich připomínek jsem provedla pouze drobné úpravy ve formulaci některých otázek, které nebyly dostatečně srozumitelné.

Samotný výzkum jsem prováděla v období od ledna 2012 do března 2012 na chirurgickém oddělení ve zdravotnickém zařízení krajského typu.

Ke zpracování dat jsem použila program Statistica verze 10.0 a program MS Excel verze 2007.



## **11 Charakteristika zkoumaného souboru**

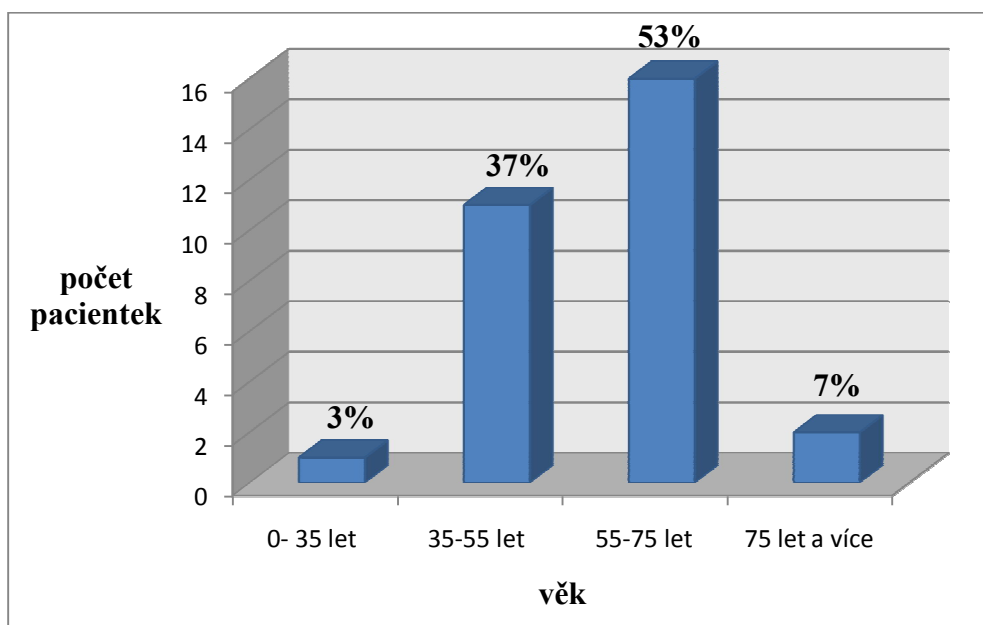
K vyhodnocení výzkumných záměrů jsem použila data získaná ze souboru 30 pacientek hospitalizovaných v období od ledna 2012 do března 2012 na chirurgickém oddělení. Všechny tyto pacientky měly shodnou diagnózu C 50.4, tedy zhoubný nádor v horním zevním kvadrantu prsu a všechny podstoupily léčbu v podobě parciální mastektomie.

Dotazníky jsem s pacientkami vyplňovala osobně druhý den po operaci, tedy první pooperační den. K vyhodnocení výzkumných záměrů jsem použila všech 30 dotazníků, které byly plně validní.

## 12 Prezentace výsledků

### Otázka č. 1 Kolik Vám je let?

Ve věkovém rozmezí 0-35 let se pohybuje 1 pacientka, v rozmezí 35-55 let 11 pacientek. Věk mezi 55 a 75 lety uvedlo 16 pacientek a 2 pacientky jsou starší 75 let. Z uvedeného grafu je patrné, že nejpočetnější skupinou mezi pacientkami s karcinomem prsu jsou ženy ve věku 55 až 75 let, tento údaj se shoduje s epidemiologickými daty v teoretické části, kde je uveden největší výskyt karcinomu prsu u žen mezi 55. a 69. rokem života.



Obr. 5 Graf- věkové rozložení pacientek

### Otázka č. 2 Absolvovala jste před operací chemoterapii?

Z počtu 30 dotazovaných odpovědělo 7 žen, že absolvovalo neoadjuvantní chemoterapii, ostatních 23 nikoliv. Neoadjuvantní chemoterapie byla aplikována u 21 % pacientek.

Tab. 4 Neoadjuvantní chemoterapie

odpověď	absolutní četnost ni	relativní četnost pi
ano	7	21 %
ne	23	79 %
<b>celkem</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>

### Otázka č. 3 Absolvovala jste před operací biologickou léčbu?

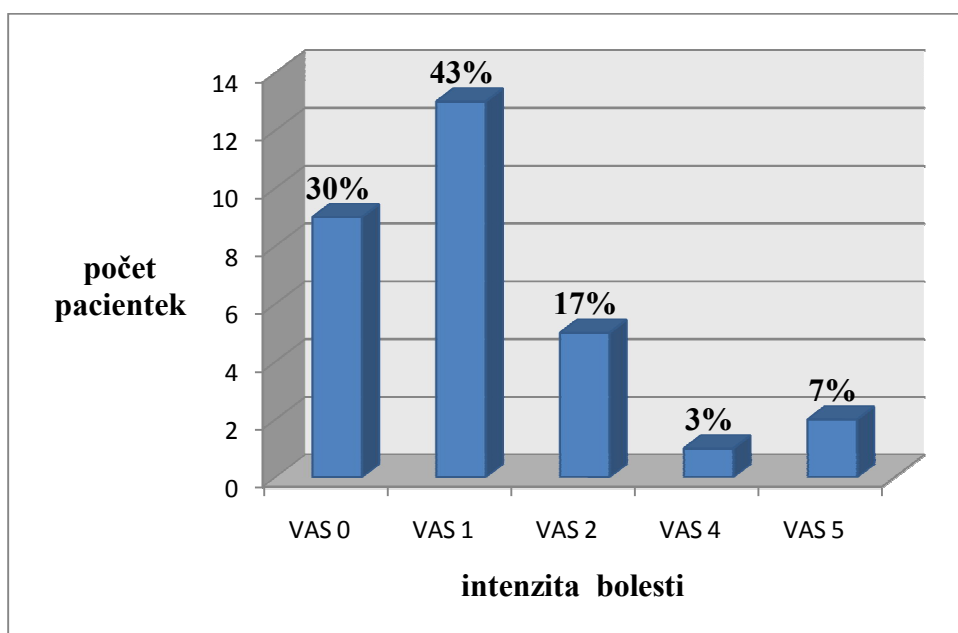
Odpověď „ano“ zakroužkovaly 2 pacientky, ostatních 28 zakroužkovalo „ne“. Biologickou neoadjuvantní terapii podstoupilo 7 % patientek. Jedna pacientka však byla nucena biologickou léčbu před operací ukončit kvůli výskytu nežádoucích reakcí, které jsou u tohoto typu léčby poměrně časté.

Tab. 5 Neoadjuvantní biologická léčba

odpověď	absolutní četnost ni	relativní četnost pi
ano	2	7 %
ne	28	93 %
<b>celkem</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>

### Otázka č. 4 Jak velkou bolest cítíte v klidu? (popiště číslem od 1 do 10, kde 1 je nejmenší bolest a 10 je největší, pozn. VAS – vizuální škála bolesti)

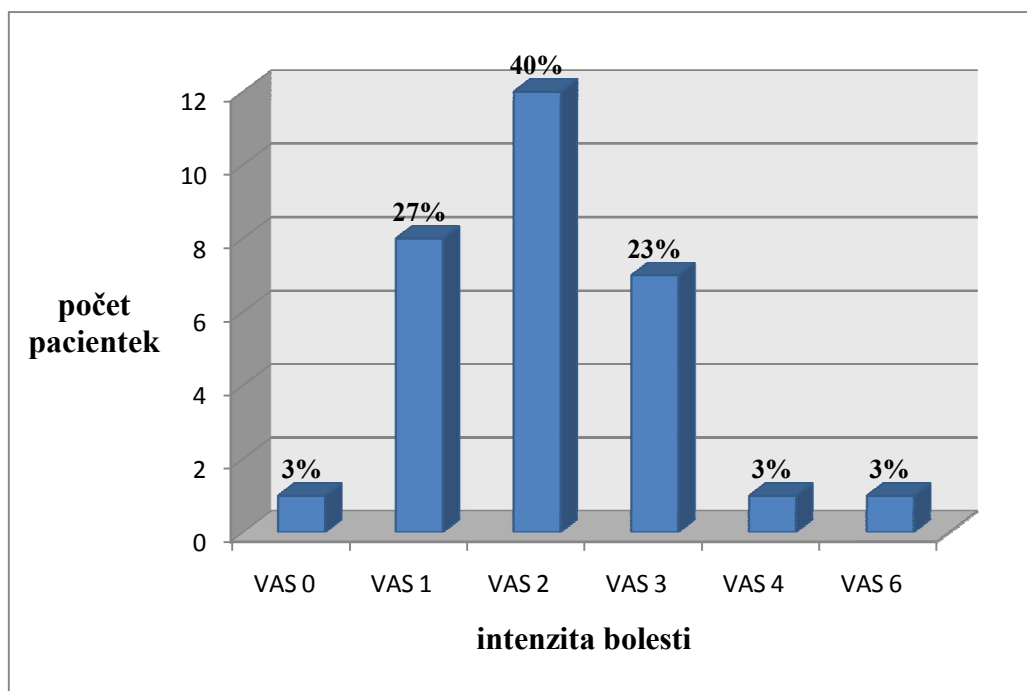
Pooperační bolest v klidu ohodnotilo 9 patientek stupněm VAS 0, dalších 13 patientek stupněm VAS 1. Stupeň VAS 2 označilo 5 patientek, stupeň VAS 4 pouze 1 patientka a zbylé 2 patientky cítí bolest na úrovni VAS 5. Ostatní stupně intenzity bolesti nebyly respondentkami uvedeny. Nejvíce patientek pociťovalo druhý pooperační den klidovou bolest na úrovni intenzity VAS 1, tedy mírnou bolest.



Obr. 6 Graf- intenzity bolesti v klidu

**Otázka č. 5** Jak velkou bolest cítíte při pohybu? (popiště číslem od 1 do 10, kde 1 je nejmenší bolest a 10 je největší, pozn. VAS – vizuální škála bolesti)

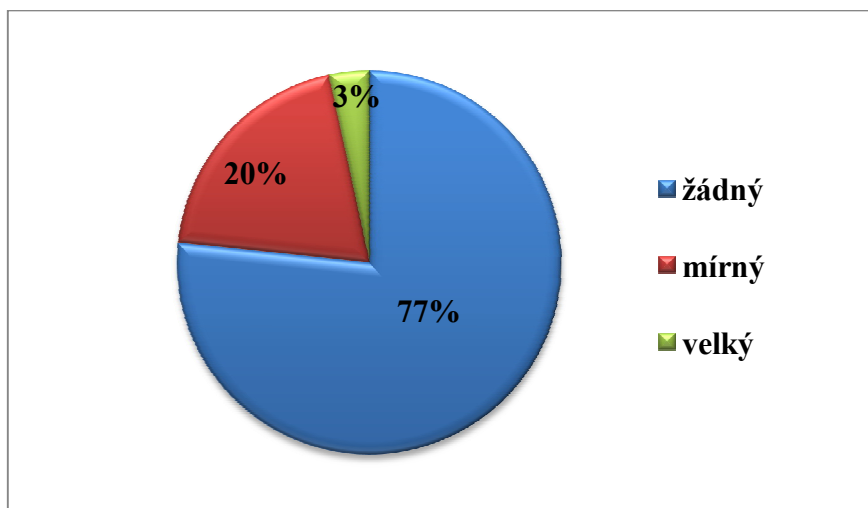
Pro zobrazení výsledků odpovědí na tuto otázku jsme použila sloupcový graf, na kterém je patrné, nejvíce žen uvedlo při pohybu bolest na úrovni VAS 2, druhá nejčastěji uváděná intenzita bolesti byla VAS 1, poté VAS 3. Shodný počet respondentek, tedy po jedné, mají odpovědi VAS 0 a VAS 4 a VAS 6. Pooperační bolest po parciální mastektomii se tedy pohybuje v rozsahu VAS 1 až VAS 3.



*Obr. 7 Graf -intenzita bolesti při pohybu*

**Otázka č. 6** Objevil se u Vás po operaci otok končetiny?

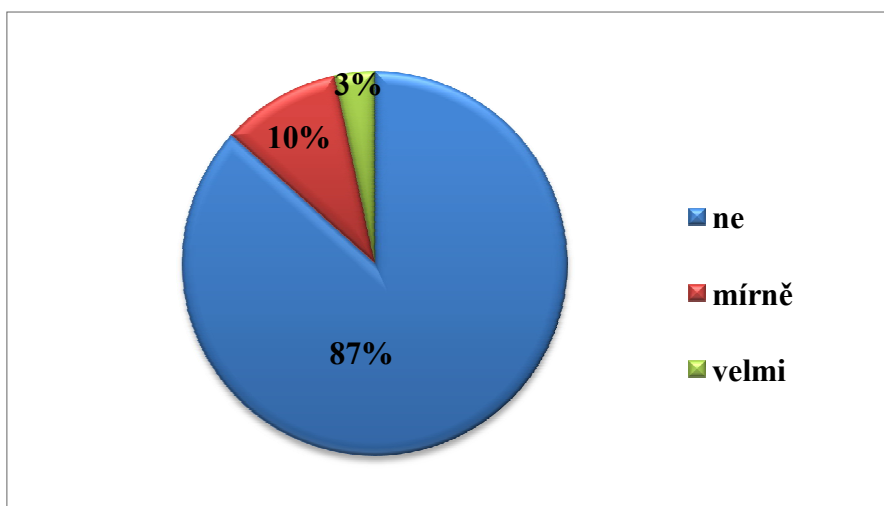
U 23% případů pacientek po parciální mastektomii se vyskytl sekundární lymfedem, z toho ve 20% mírný a v 3% velký. Literatura uvádí lymfedém jako relativně častou komplikaci, projevující se až u 30% operovaných. Výskyt a velikost lymfedému závisí na typu výkonu na uzlinách. Srovnání pooperačních komplikací u disekce axily a sentinelové biopsie jsem provedla souhrnně u poslední otázky.



Obr. 8 Graf -výskyt lymfedému

**Otázka č. 7** Pozorujete sníženou pohyblivost končetiny?

Na tuto otázku odpovědělo 87 % žen negativně, 10 % pacientek pociťuje mírné snížení pohyblivosti končetiny a 3 % dotazovaných má velký problém s pohybem končetiny.



Obr. 9 Graf- pohyblivost končetiny

**Otázka č. 8** Měla jste po operaci pocit „mravenčení“ nebo „brnění“ v operované oblasti?

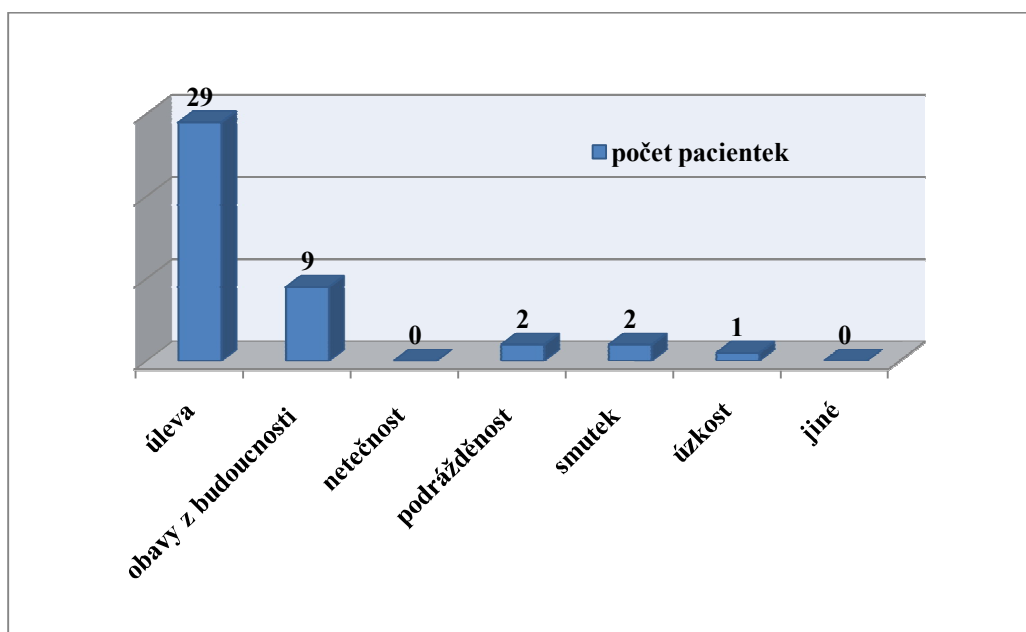
Pooperační parestezie se vyskytla u 2 pacientek, ostatních 28 pacientek nepocíťovalo „mravenčení“ nebo „brnění“ .

Tab. 6 Výskyt parestzie

odpověď	absolutní četnost ni	relativní četnost pi
ano	2	7 %
ne	28	93 %
<b>celkem</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>

**Otázka č. 9** Jak byste charakterizovala svoje současné pocity?

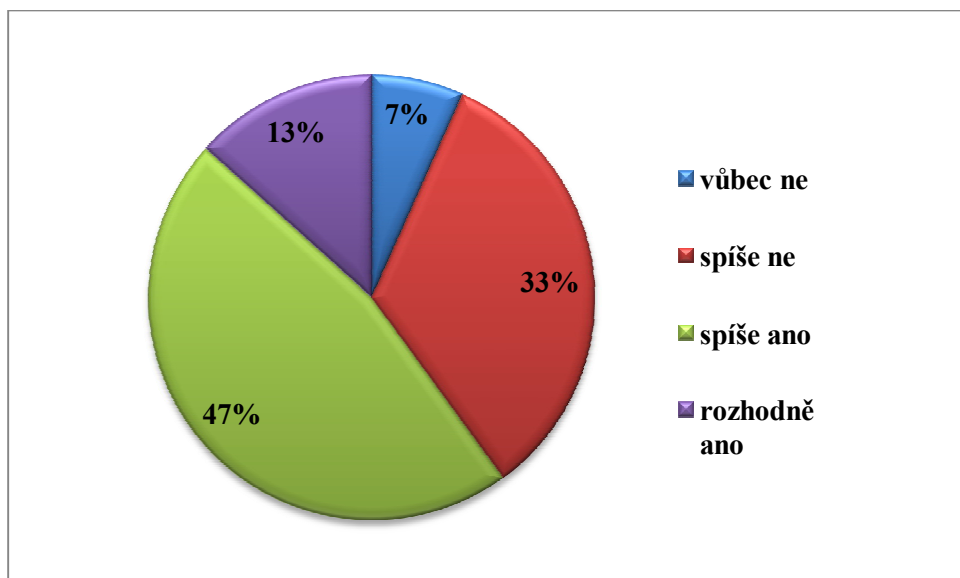
Téměř všechny pacientky, tedy 29 ze 30 uvedly, že převažujícím pocitem je úleva po absolvování operace. Dalších 9 žen uvedlo, že má obavy z toho, co bude dál a jaká bude následovat léčba, 2 pacientky pociťují smutek a jedna úzkost. Ostatní možnosti jako netečnost, podrážděnost či jiné neuvedla žádná z pacientek.



Obr. 10 Graf- pocity pacientek

**Otázka č. 10** Pociťujete obavy z následné onkologické léčby?

Odpověď spíše ano zvolilo 47 % dotazovaných a odpověď spíše ne zvolilo 33% . Velké obavy z onkologické léčby potvrdilo 13 % pacientek a zbylých 7 % pacientek uvedlo, že nemají žádné obavy z následné onkologické léčby.



Obr. 11 Graf - obavy z budoucí léčby

Pro objasnění výzkumné otázky, zda pacientky, které absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii budou lépe snášet léčbu a budou se cítit lépe po psychické stránce jsem uvedla následující tabulku s rozdělením pacientek podle prodělání neoadjuvantní chemoterapie (nCHT).

Tab. 7 Srovnání odpovědí na otázku č. 10 u pacientek po nCHT a bez nCHT

zvolená odpověď	vůbec ne	spíše ne	spíše ano	rozhodně ano	celkem
pacientky po nCHT	14%	57%	29%	0%	100%
pacientky bez nCHT	4%	26%	52%	18%	100%

Z tabulky je patrné, že optimističtější odpovědi, tedy „vůbec ne“ a „spíše ne“ volilo více pacientek ze skupiny těch, které absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii. Naopak odpovědi „spíše ano“ a „rozhodně ano“ volilo více pacientek, které nepodstoupily neoadjuvantní chemoterapii.

#### Otázka č. 11 Klinické stádium onemocnění

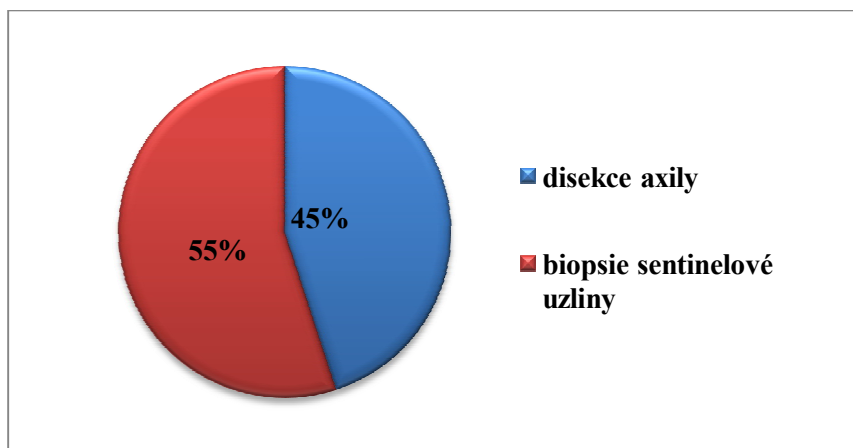
Nejvíce pacientek přicházelo s karcinomem v I. klinickém stádiu, a to 40 % a v II. klinickém stádiu 27 %. Karcinom ve stádiu 0 mělo 20 % pacientek. S pokročilejším nálezem III. stádia nebyla operována žádná pacientka, a s IV. stádiem pouze jedna, tato klinická stádia nebývají indikována k parciální mastektomii, ale k větším výkonům, popř. paliativní léčbě. U třech pacientek nebylo klinické stádium nádoru uvedeno.

Tab. 8 Klinické stádium

klinické stádium	absolutní četnost ni	relativní četnost pi
O	6	20 %
I	12	40 %
II	8	27 %
III	0	0 %
IV	1	3 %
neuvedeno	3	10 %
<b>celkem</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>

### Otázka č. 12 Typ zákroku

U všech pacientek byl společně s parciální mastektomií proveden i výkon na axile, a to buď disekce axily - u 18 pacientek, což je 45 % nebo biopsie sentinelové uzliny - u 22 pacientek, tedy 55 %. Počet disekcí axily se však zvýší až o 30 % a to o případy, kdy je sentinelová uzlina vyhodnocena jako pozitivní a musí být proveden exenterace v druhé době.

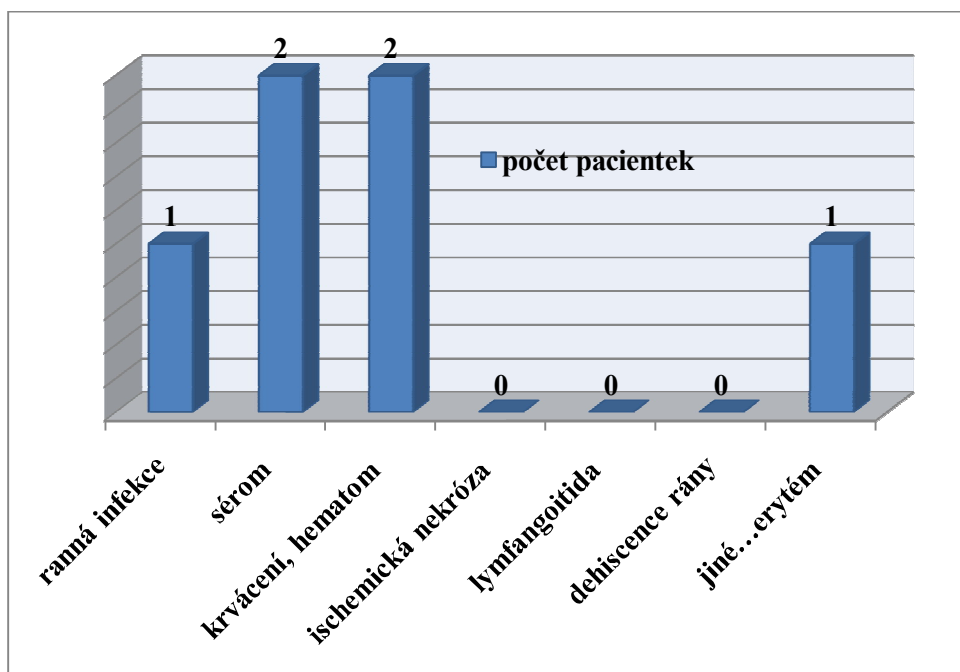


Obr. 12 Graf- typ zákroku

### Otázka č. 13 Objevily se některé z následujících časných pooperačních komplikací?

U většiny pacientek se nevyskytly časně pooperační komplikace. Avšak sérom byl diagnostikován u 2 pacientek, hematom nebo krvácení z rány také u 2 pacientek.. Ranná infekce se vyskytla u jedné pacientky a u další se projevil erytém v okolí operační rány bez příznaků infekce.





Obr. 13 Graf- výskyt komplikací

Disekce axily je výkon náročnější nežli biopsie sentinelové uzliny, proto soudím, že bude spojena s větší bolestivostí, vyšším výskytem pooperačních komplikací a také delší dobou hospitalizace. Pro ověření jsem data uspořádala do následující tabulky, kde je znázorněn počet pacientek s danou komplikací, průměrná intenzita bolesti a průměrná délka hospitalizace.

Tab. 9 Srovnání komplikací u disekce axily a sentinelové biopsie

	lymfedem	snížená pohyblivost	parestezie	ranná infekce
disekce axily	5	3	2	0
sentinelová biopsie	2	1	0	1

	hematom	sérom	erytém	bolest	doba hospitalizace
disekce axily	1	2	0	VAS 2,1	10 dní
sentinelová biopsie	1	0	1	VAS 1,23	7 dní

Výsledky výzkumu potvrzují moji domněnku, bolestivost po zákrocích není příliš rozdílná, avšak výskyt lymfedému je u disekce axily znatelně vyšší, stejně tak zhoršení pohyblivosti

končetiny a pooperační parestezie. Průměrná doba hospitalizace je u disekce axily delší o 3 dny.

#### Otázka č. 14 Doba hospitalizace

Průměrná doba hospitalizace u sledovaného souboru pacientek je 8 dní.

Tuto otázku zpracovávám, jako hypotézu, kde hodlám ověřit, zda má neoadjuvantní chemoterapie vliv na délku hospitalizace pacientek po výkonu.

Definovala jsem nulovou a alternativní hypotézu:

$H_0$ : Neexistuje statisticky významný rozdíl v délce hospitalizace po výkonu u pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a u pacientek, které ji nepodstoupily.

$H_A$ : Existuje statisticky významný rozdíl v délce hospitalizace po výkonu u pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a u pacientek, které ji nepodstoupily.

Pro testování hypotéz jsem použila program Statistica verze 10.0.

Testování hypotéz jsem provedla metodou dvouvýběrového t-testu.

#### a) soubor dat

Počet dní hospitalizace uveden v tabulce, pozn. nCHT-neoadjuvantní chemoterapie:

Tab. 10 Počet dní hospitalizace

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
po nCHT	5	6	8	8	9	12	14																
bez nCHT	5	5	6	6	6	6	7	7	7	7	7	8	8	8	9	10	10	10	11	11	12	13	18

#### b) popisná statistika

Tab. 11 Popisná statistika obou souborů

Proměnná	Popisné statistiky (Tabulka1)							
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch
ženy po nCHT	7	8,857143	8,000000	8,000000	2	5,000000	14,000000	3,184
ženy bez nCHT	23	8,565217	8,000000	7,000000	5	5,000000	18,000000	3,042

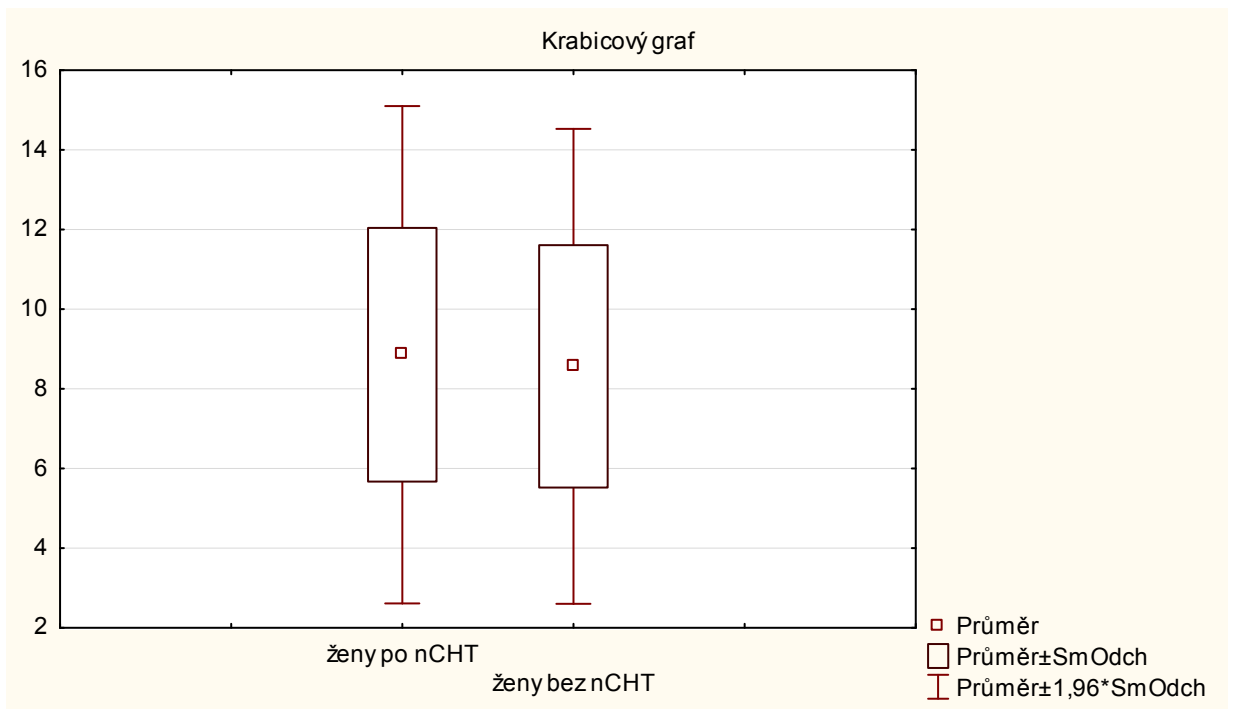
Tab. 12 Tabulka četností pro soubor ženy po nCHT

Tab. Tabulka četností:ženy po nCHT (Tabulka1) K-S d=,19640, p> .20; Lilliefors p> .20						
	Četn ost	Kumulativní - četnost	Rel.četn. - (platných)	Kumul. % - (platných)	Rel.četn. - všech	Kumul. % - všech
4,000000<x<=6, 000000	2	2	28,5714	28,5714	8,69565	8,6957
6,000000<x<=8, 000000	2	4	28,5714	57,1429	8,69565	17,3913
8,000000<x<=1 0,00000	1	5	14,2857	71,4286	4,34783	21,7391
10,00000<x<=1 2,00000	1	6	14,2857	85,7143	4,34783	26,0870
12,00000<x<=1 4,00000	1	7	14,2857	100,0000	4,34783	30,4348
<b>ChD</b>	16	23	228,5714		69,56522	100,0000

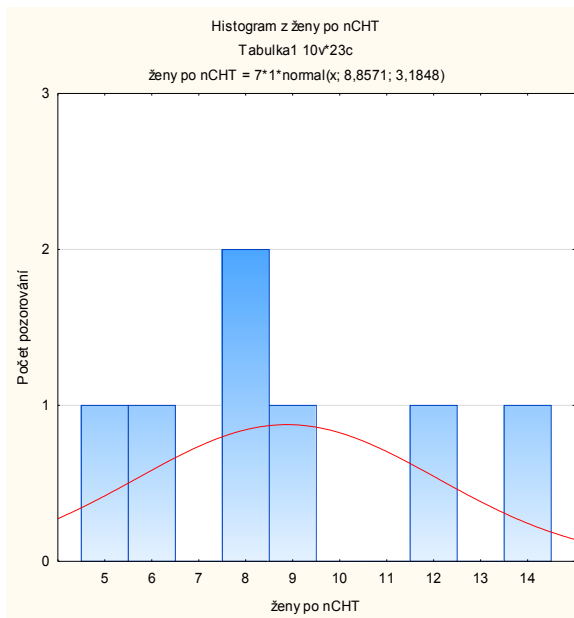
Tab. 13 Tabulka četností pro soubor ženy bez nCHT

Tabulka četností:ženy bez nCHT (Tabulka1) K-S d=,18238, p> .20; Lilliefors p<,05						
	Četn ost	Kumulativní - četnost	Rel.četn. - (platných)	Kumul. % - (platných)	Rel.četn. - všech	Kumul. % - všech
2,000000<x<=4, 000000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
4,000000<x<=6, 000000	6	6	26,08696	26,0870	26,08696	26,0870
6,000000<x<=8, 000000	8	14	34,78261	60,8696	34,78261	60,8696
8,000000<x<=1 0,00000	4	18	17,39130	78,2609	17,39130	78,2609
10,00000<x<=1 2,00000	3	21	13,04348	91,3043	13,04348	91,3043
12,00000<x<=1 4,00000	1	22	4,34783	95,6522	4,34783	95,6522
14,00000<x<=1 6,00000	0	22	0,00000	95,6522	0,00000	95,6522
16,00000<x<=1 8,00000	1	23	4,34783	100,0000	4,34783	100,0000
<b>ChD</b>	0	23	0,00000		0,00000	100,0000

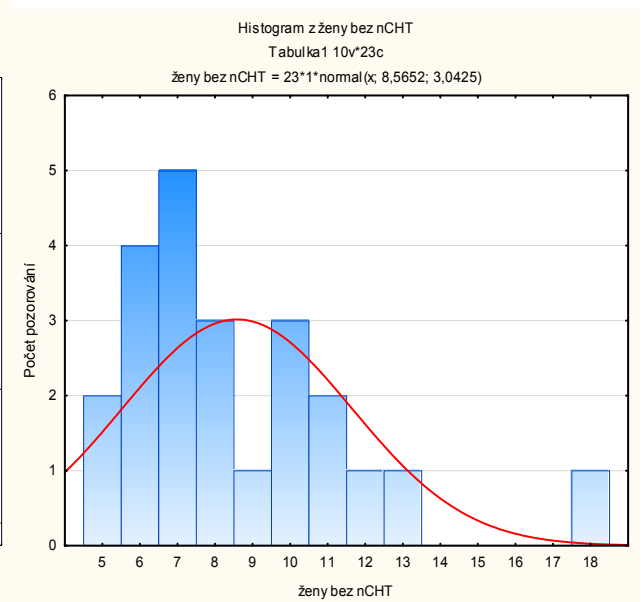
c) grafické znázornění



Obr. 14 Krabicový graf

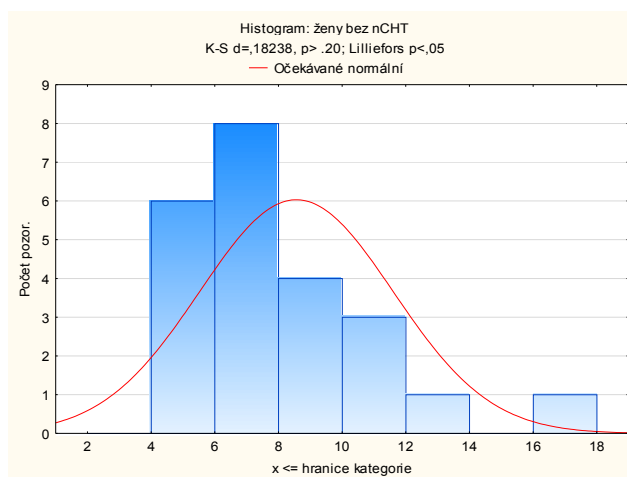
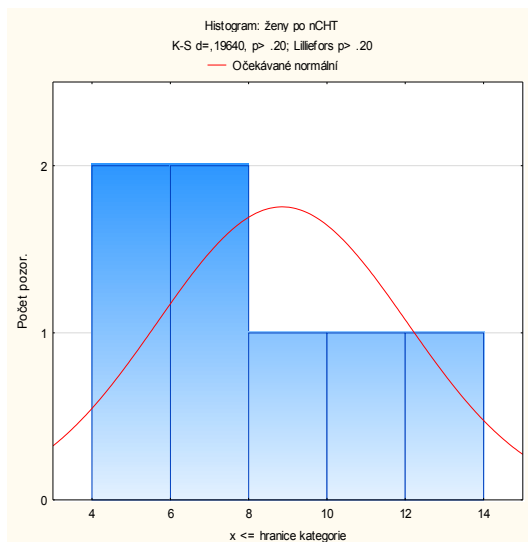


Obr. 15 Histogram souboru ženy po nCHT



Obr. 16 Histogram souboru ženy bez nCHT

Pro ověření jsem provedla test normality dat - data odpovídají normálnímu rozložení (Gaussovo rozložení).



Obr. 17 Graf- normalita dat ženy po nCHT    Obr. 18 Graf- normalita dat ženy bez nCHT

#### d) Dvouvýběrový t-test pro nezávislé vzorky

T-test pro nezávislé vzorky (Tabulka1) Pozn.: Proměnné byly brány jako nezávislé vzorky											
	Průmě r - skup. 1	Průmě r - skup. 2	Hod not a t	s v	p	Poč.pla t. - skup. 1	Poč.pla t. - skup. 2	Sm.odc h. - skup. 1	Sm.odc h. - skup. 2	F-poměr - Rozptyl y	p - Rozp tyly
ženy po nCHT vs. ženy bez nCHT	8,8571 43	8,5652 17	0,22 003 0	2 8	0, 82 74 44	7	23	3,18478 5	3,04251 8	1,09570 6	0,791 728

**Hodnota  $p = 0,848558$** .....je pravděpodobnost, že v méně než  $p\%$  měřených případech dojde k tomu, že výsledek bude ležet dále než v rozmezí 2 směrodatných odchylek. Výsledek tedy leží mimo rozmezí odchylek s 85% pravděpodobností. Stanovená hladina významnosti je 5%.  $P$  hodnota je vyšší než stanovená hladina významnosti, tedy **nulovou hypotézu nezamítáme**.

### e) Dvouvýběrový t-test s rovností rozptylů v programu MS Excel 2007

Pro ověření výsledku jsem provedla statistické zhodnocení hypotézy i v programu MS Excel,

	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	8,857143	8,565217
Rozptyl	10,14286	9,256917
Pozorování	7	23
Společný rozptyl	9,446761	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	28	
t Stat	0,22003	
P(T<=t) (1)	0,413722	
t krit (1)	1,701131	
P(T<=t) (2)	0,827444	
t krit (2)	2,048407	

**T** = 0,22003

**Kritická hodnota**= 2,048407

T leží v intervalu (-2,048407; 2,048407).....**nulová hypotéza nezamítnuta**

## 13 Diskuze

Na tomto místě bych ráda zhodnotila výsledky mého výzkumu a odpověděla na výzkumné otázky.

Na základě teoretických poznatků při nastudování odborné literatury, z níž jsem čerpala při psaní teoretické části, seznámení se se zveřejněnými studiiemi a osobních zkušeností z praxe jsem stanovila následující výzkumné otázky a hypotézy.

### Výzkumná otázka č. 1

Bude mít absolvování neoadjuvantní chemoterapie vliv na délku hospitalizace po výkonu?

Tuto výzkumnou otázku jsem formulovala jako hypotézu, kde:

**H<sub>0</sub>**: Neexistuje statisticky významný rozdíl v délce hospitalizace po výkonu u pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a u pacientek, které ji nepodstoupily.

**H<sub>A</sub>**: Existuje statisticky významný rozdíl v délce hospitalizace po výkonu u pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a u pacientek, které ji nepodstoupily.

**Interpretace:** Byla přijata nulová hypotéza, která říká, že v délce hospitalizace není rozdíl, ačkoliv byl předpokládán. Výsledek může být zkreslen malým počtem prvků v souboru a jejich variabilitou. Průměrná doba hospitalizace je 8 dní, avšak její délka záleží na mnoha faktorech, jako je věk pacientky, celkový zdravotní stav, výživa, psychický stav, kvalita pooperační péče a rychlost rekonvalescence. Jednotlivá čísla ukazují, že ve skupině pacientek jsou ženy, které byly hospitalizovány krátkou dobu, nicméně i ženy, které byly hospitalizovány déle než je průměrná doba hospitalizace, a to kvůli výskytu pooperačních komplikací. Neoadjuvantní chemoterapie sice může zkrátit dobu hospitalizace po výkonu, ale je primárně indikována u pacientek s pokročilejším stádiem onemocnění, což způsobí vyšší riziko vzniku pooperačních komplikací a tím prodloužení hospitalizace.

### Výzkumná otázka č. 2

Bude rozdílná četnost výskytu časných pooperačních komplikací, intenzita bolesti a délka hospitalizace u žen, které podstoupily parciální mastektomii s disekcí axily a u žen, které podstoupily parciální mastektomii s biopsií sentinelové uzliny?

Disekce axily je výkon náročnější nežli biopsie sentinelové uzliny, jsem předpokládala, že bude spojena s větší bolestivostí, vyšším výskytem pooperačních komplikací a také delší dobou hospitalizace. Výsledky výzkumu potvrzují moji domněnku, výskyt lymfedému je u disekce axily znatelně vyšší, stejně tak zhoršení pohyblivosti končetiny a pooperační parestezie. Bolestivost po zákrocích není příliš rozdílná, po disekci axily je průměrná intenzita bolesti druhý pooperační den na úrovni VAS 2,1 a po biopsii sentinelové uzliny je intenzita bolesti na úrovni VAS 1,23. Průměrná doba hospitalizace je u disekce axily delší o 3 dny, tento stav je zapříčiněn právě častějším výskytem pooperačních komplikací, zejména lymfedému a séromu.

### **Výzkumná otázka č. 3**

Budou mít pacientky, které absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii menší obavy z následné léčby?

Mým předpokladem bylo, že pacientky, které prodělaly neoadjuvantní chemoterapii, budou lépe snášet léčbu a všechny její negativní aspekty, protože už absolvovaly náročnou léčbu. Chemoterapie je spojena s mnoha nežádoucími účinky, avšak neoadjuvantní chemoterapie má velký prognostický význam a dokáže zásadním způsobem ovlivnit celou léčbu, hlavně pak rozsah operace. Na otázku „Pociťujete obavy z následné onkologické léčby?“ odpovědělo „spíše ano“ 47 % dotazovaných a odpověď spíše ne zvolilo 33%. Velké obavy z onkologické léčby potvrdilo 13 % pacientek a zbylých 7 % pacientek uvedlo, že nemají žádné obavy z následné onkologické léčby. Pro objasnění výzkumné otázky, zda pacientky, které absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii budou lépe snášet léčbu a budou se cítit lépe po psychické stránce jsem uvedla srovnání s rozdělením pacientek podle proděláné neoadjuvantní chemoterapie. Je patrné, že optimističtější odpovědi, tedy „vůbec ne“ a „spíše ne“ volilo více pacientek ze skupiny těch, které absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii. Naopak odpovědi „spíše ano“ a „rozhodně ano“ volilo více pacientek, které nepodstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Můj předpoklad, že pacientky po prodělané neoadjuvantní chemoterapii budou v lepším psychickém stavu se tedy potvrdil.



## Závěr

V první části mé práce jsem se snažila shrnout nejdůležitější informace o problematice karcinomu prsu, jako jsou epidemiologické údaje, nové metody diagnostiky a léčby onemocnění prsu, zejména v oblasti léčby chirurgické, jež je hlavní modalitou v terapii nádorů prsu. Zaměřila jsem se na moderní trendy v managementu léčby, a to zejména návaznost neoadjuvantních postupů a chirurgické léčby a jejich vzájemné ovlivnění.

Hlavním cílem mého výzkumu bylo posouzení vlivu neoadjuvantní chemoterapie na délku hospitalizace a na psychický stav pacientek. Dále jsem se zabývala souvislostí mezi typem zákroku na uzlinách a délkou hospitalizace a výskytem časných pooperačních komplikací. Výsledky výzkumu nepotvrdily můj předpoklad, že ženy po neoadjuvantní chemoterapii budou hospitalizovány kratší dobu než ženy, které neoadjuvantní chemoterapii nepodstoupily. Nicméně v jednotlivých číslech je patrné, že doba hospitalizace záleží na mnoha faktorech. S vývojem operační léčby se zkracuje doba rekonvalescence po všech typech zákroků, v případě mammární chirurgie je důvodem značné snížení radikality výkonů, a to i díky aplikaci neoadjuvantní léčby.

Své poznatky jsem zkonzultovala s kolektivem chirurgického pracoviště, kde jsou operace prsů prováděny často a na vysoké úrovni. Hodlám se podělit se o výsledky výzkumu a zkušenosti nasbírané při vypracovávání diplomové práce se spolupracovníky v mém budoucím zaměstnání a snad tak i svým malým dílem přispět k dalšímu vývoji managementu léčby karcinomu prsu.

## Seznam tabulek a obrázků

**Obr. 1** Srovnání incidence nádorů prsu v ČR a ostatních zemích světa

dostupný z: <http://www.svod.cz/analysez.php>

**Obr. 2** Graf incidence a mortality u nádorů prsu- vývoj v čase

dostupný z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

**Obr. 3** Graf incidence nádorů prsu u žen v jednotlivých věkových kategoriích

dostupný z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=vek#>

**Obr. 4** Anatomie ženského prsu

dostupný z: [http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Breast\\_anatomy\\_normal\\_scheme.png](http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Breast_anatomy_normal_scheme.png)

**Obr. 5** Graf - věkové rozložení pacientek

**Obr. 6** Graf - intenzita bolesti v klidu

**Obr. 7** Graf - intenzita bolesti při pohybu

**Obr. 8** Graf - výskyt lymfedému

**Obr. 9** Graf - pohyblivost končetiny

**Obr. 10** Graf - pocity pacientek

**Obr. 11** Graf - obavy z budoucí léčby

**Obr. 12** Graf- typ zákroku

**Obr. 13** Graf- výskyt komplikací

**Obr. 14** Krabicový graf

**Obr. 15** Histogram souboru ženy po nCHT

**Obr. 16** Histogram souboru ženy po nCHT

**Obr. 17** Graf- normalita dat ženy po nCHT

**Obr. 18** Graf- normálita dat ženy bez nCHT

**Tab. 1** Četnost jednotlivých typů nádorů

dostupný z <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-prsu--tab6-morfologicke-typy-zhoubnych-nadoru-prsu-zeny-obdobi-2000-2005>

**Tab. 2** TNM klasifikace pro karcinom prsu (Měšťák, 2007)

**Tab. 3** Klinická stádia karcinomu prsu (Měšťák, 2007)

**Tab. 4** Neoadjuvantní chemoterapie

**Tab. 5** Neoadjuvantní biologická léčba

**Tab. 6** Výskyt parestezie

**Tab. 7** Srovnání odpovědí na otázku č. 10 u pacientek po nCHT a bez nCHT

**Tab. 8** Klinické stadium

**Tab. 9** Srovnání komplikací u disekce axily a sentinelové biopsie

**Tab. 10** Počet dní hospitalizace

**Tab. 11** Popisná statistika obou souborů

**Tab. 12** Tabulka četností pro soubor ženy po nCHT

**Tab. 13** Tabulka četností pro soubor ženy bez nCHT

## Soupis bibliografických citací

### Články

- 1) ABRAHÁMOVÁ, J. Adjuvantní hormonální léčba časného karcinomu prsu. *Onkologická péče*. 2008, roč. 12, č.2, s. 6-10. ISSN 1214-5602.
- 2) BÜCHLER, T. Biologická léčba karcinomu prsu. *Onkologická péče*. 2008, roč. 12, č.2, s. 10-12. ISSN 1214-5602.
- 3) ČERVINKA, V.; ŠTASTNÝ, K.; NECHVÁTAL, L.; PELLANT, A. Nové trendy v diagnostice a léčbě karcinomu na přelomu tisíciletí. *Rozhledy v chirurgii*. 2009, roč. 88, č. 2, s.79-83. ISSN 0035-9351.
- 4) FORETOVÁ, L. Genetika nádorů prsu. *Onkologie*. 2008, roč. 4, č.1, s. 44-48. ISSN 1802-4475.
- 5) GATĚK, J. Indikace a rizika prs zachovných výkonů z pohledu chirurga. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 12, č. 3, s. 278-283. ISSN 1212-4184.
- 6) DAWOOD, S.; BROGLIO, K.; BUZDAR, A.; HORTOBAGYI, G.; GIORDANO, S. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *Jurnal of Clinical Oncology*. 2010, vol.28, n. 6, p. 92-98. ISSN 1324-8541.
- 7) HEROKOVÁ, J. Chirurgická léčba karcinomu prsu. *Onkologická péče*. 2008, roč. 12, č.2, s.1-2. ISSN 1214-5602.
- 8) MACHÁČKOVÁ, R. Zásady ošetrovatelské péče o pacientku s nádorovým onemocněním prsu. *Sestra*. 2010, roč. 20, č.7-8, s. 69-70. ISSN 1210-0404.
- 9) MERGANCOVÁ, Ja.; MERGANCOVÁ, Ji.; HRNČÍŘOVÁ, I.; KEREKES, Z.; HÁCOVÁ, M. Vyšetření sentinelové uzliny u in situ karcinomu prsu. *Rozhledy v chirurgii*. 2011, roč. 90, č. 7, s. 393-396. ISSN 0035-9351.
- 10) MĚŠŤÁK, J. a kol. Rekonstrukce prsu po mastektomii. *Sanquis*. 2007, roč. 8, č. 53, s.12-19. ISSN 1212-6535.
- 11) PETRUŽELKA, L. Hormonální léčba karcinomu prsu. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 12, č. 3, s 15-19. ISSN 1212-4184.
- 12) PETRUŽELKA, L. Indukční (neoadjuvantní) chemoterapie u operabilních karcinomů prsu: pro a proti. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 12, č. 3, s. 289-293 . ISSN 1212-4184.

- 13) RYŠKA, A. Histologický registr mamárních karcinomů - MAGISTER. *Breast Cancer News : časopis pro odborníky ve zdravotnictví*. 2011, roč.1, č.3, s. 7-9. ISSN 1212-5428.
- 14) SOUMAROVÁ, R. Indikace a rizika prs zachovných výkonů z pohledu radioterapeuta. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 12, č. 3, s. 284-288 . ISSN 1212-4184.
- 15) VAŇÁSEK, J. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologická péče*. 2008, roč. 12, č.2, s. 3-5. ISSN 1214-5602.
- 16) WOLMARK, N. ; Wang J, ;Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of National Cancer Insitut Monography*. 2001. vol. 30, n.4, p.96-102.

### **Monografie**

- 1) ABRAHÁMOVÁ, J. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-3063-9.
- 2) COUFAL, O.; FAUT, V. a kol. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.
- 3) DRAŽAN, L.; MĚŠŤÁK, J. *Rekonstrukce prsu po mastektomii*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1123-0.
- 4) FERKO, A.; VOBOŘIL, Z.; ŠMEJKAL, K.; BEDRNA, J. *Chirurgie v kostce*. 1.vyd. Praha : Grada Publishing, 2002. ISBN 978-80-247-0230-8.
- 5) KLENER, P. *Základy klinické onkologie*. 1. Vyd. Praha : Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-716-5.
- 6) KLENER, P.; KLENER, P. jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2010. ISBN 978-80-247-2808-7.
- 7) SLEZÁKOVÁ, L. a kol. *Ošetřovatelství v chirurgii II*. 1.vyd. Praha : Grada Publishing, 2010. ISBN 978-80-247-3129-2.
- 8) VORLÍČEK, J.; ABRAHÁMOVÁ, J; VORLÍČKOVÁ, H. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1716-6.

## Elektronické zdroje

- 1) DEAN, A. Primary breast cancer: risk factors, diagnosis and management. *Nursing Standard* [online]. 2008, vol. 22, n. 4, [cit. 12. prosince 2011] s. 47-55. Dostupný z WWW: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=9b207f56-ee95-439b-80b9-dfa16f33f7ef%40sessionmgr12&vid=18&hid=18>>. Dostupný z WWW: <<http://www.linkos.cz/asco/chapter/chirurgicka-rozvaha-u-pacientu-lecenyh-neoadjuvantni-chemoterapii/#shrnuti>>.
- 2) MAMOUNAS, E.; KUMAR, R. Surgical Considerations for Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy [online] Educational Book ASCO, 2007 [cit. 20. prosince 2011]
- 3) RYŠKA, A. Histologický registr mamárních karcinomů - MAGISTER. *Breast Cancer News : časopis pro odborníky ve zdravotnictví*. [online]. 2011, vol.1, n.3, [cit. 12. prosince 2011] p. 7-9. Dostupný z WWW: <<http://www.mojemedicina.cz/prezentace-a-clanky-1/histologicky-registr-mamarnich-karcinomu-magister/>>.
- 4) ZURRIDA, S.; BASSI, F.; ARNONE, P.; MARTELLA, S.; CASTILLO, A.; MARTINI, R.; SEMENKIW, E.; CALDARELLA, P. The Changing Face of Mastectomy (from Mutilation to Aid to Breast Reconstruction). *International Journal of Surgical Oncology* [online]. 2011, vol. 11, n. 2, [cit. 12. prosince 2011] p. 13-20. Dostupný z WWW: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=9b207f56-ee95-439b-80b9-dfa16f33f7ef%40sessionmgr12&vid=18&hid=18>>.

## **Seznam příloh**

Příloha A: Dotazník

Příloha B : Seznam internetových portálů, zabývajících se problematikou rakoviny prsu

## Příloha A: Dotazník

-v závorkách u jednotlivých odpovědí jsou uvedeny počty respondentek, které tuto odpověď zvolily

Dobrý den,

jmenuji se Michaela Kotyková a jsem studentkou Fakulty zdravotnických studií Univerzity Pardubice. V rámci diplomové práce na téma *Moderní léčba nádorů prsu* provádím výzkum, jehož součástí je následující dotazník. Proto Vás prosím o jeho vyplnění.

Dotazník je naprosto anonymní a Vaše odpovědi budou sloužit pouze mně pro zpracování diplomové práce a nedojde k jejich zneužití.

U otázek, které to umožňují můžete volit více odpovědí. Zvolené odpovědi kroužkujte nebo vypisujte do označeného pole.

Za vyplnění děkuji Bc. Michaela Kotyková

1. Kolik Vám je let?
  - a) 0- 35 let (1)
  - b) 35-55 let (11)
  - c) 55-75 let (16)
  - d) 75 let a více (2)
  
2. Absolvovala jste před operací chemoterapii?
  - a) ano (7)
  - b) ne (23)
  
3. Absolvovala jste před operací biologickou léčbu?
  - a) ano (2)
  - b) ne (28)
  
4. Jak velkou bolest cítíte v klidu? (popiště číslem od 1 do 10, kde 1 je nejmenší bolest a 10 je největší, pozn. VAS – vizuální škála bolesti)
  - VAS 0 (9)
  - VAS 1 (13)
  - VAS 2 (5)
  - VAS 4 (1)
  - VAS 5 (2)
  
5. Jak velkou bolest cítíte při pohybu? (popiště číslem od 1 do 10, kde 1 je nejmenší bolest a 10 je největší, pozn. VAS – vizuální škála bolesti)



- VAS 0 (1)
- VAS 1 (8)
- VAS 2 (12)
- VAS 3 (7)
- VAS 4 (1)
- VAS 6 (1)

6. Objevil se u Vás po operaci otok končetiny?
  - a) ne (23)
  - b) mírný (6)
  - c) velký (1)
  
7. Pozorujete sníženou pohyblivost končetiny?
  - a) ne (26)
  - b) mírně (3)
  - c) velmi (1)
  
8. Měla jste po operaci pocit „mravenčení“ nebo „brnění“ v operované oblasti?
  - a) ano (2)
  - b) ne (28)
  
9. Jak byste charakterizovala svoje současné pocity?
  - a) pocit úlevy po absolvování operace (29)
  - b) netečnost (0)
  - c) napětí, podrážděnost (0)
  - d) skleslost, smutek (2)
  - e) úzkost (1)
  - f) strach, obavy z budoucnosti (9)
  - g) jiné (0).....
  
10. Pociťujete obavy z následné onkologické léčby?
  - a) vůbec ne (2)
  - b) spíše ne (10)
  - c) spíše ano (14)
  - d) rozhodně ano (4)

**Následující otázky prosím nevyplňujte, budou zodpovězeny na základě údajů z Vaší zdravotnické dokumentace.**

11. Klinické stádium onemocnění
  - a) 0 (6)
  - b) I (12)
  - c) II (8)
  - d) III (0)
  - e) IV (1)
  - f) stádium neuvedeno (3)

12. Typ zákroku
- a) parciální mastektomie s disekcí axily (18)
  - b) parciální mastektomie s biopsií sentinelové uzliny (22)
  - c) parciální mastektomie bez výkonu v axile (0)
13. Objevily se některé z následujících časných pooperačních komplikací?
- a) ranná infekce (1)
  - b) sérom (2)
  - c) krvácení, hematom (2)
  - d) ischemická nekróza (0)
  - e) lymfangoitida (0)
  - i) dehiscence rány (0)
  - j) jiné..... erytém (1)
14. Doba hospitalizace
- počet dnů:
- 12
  - 12
  - 10
  - 8
  - 6
  - 6
  - 8
  - 9
  - 8
  - 6
  - 14
  - 18
  - 9
  - 5
  - 7
  - 7
  - 8
  - 7
  - 11
  - 10
  - 7
  - 10
  - 11
  - 8
  - 6
  - 6
  - 5
  - 5
  - 7
  - 13

## **Příloha B: Seznam internetových portálů, zabývajících se problematikou rakoviny prsu**

- Program mamografického screeningu v České republice: [www.mamo.cz](http://www.mamo.cz)
- Aliance žen s rakovinou prsu, o.p.s.: [www.breastcancer.cz](http://www.breastcancer.cz)
- Mamma HELP - sdružení pacientek s nádorovým onemocněním prsu: [www.mammahelp.cz](http://www.mammahelp.cz)
- AVON proti rakovině prsu: [www.zdravaprsa.cz](http://www.zdravaprsa.cz)
- ALEN – neziskové občanské sdružení se sídlem v Praze pomáhá především ženám po ablaci prsu: [alen.tym.cz](http://alen.tym.cz)
- Klub ŽAP - sdružení sídlící v Praze je určeno především ženám s nádorovým onemocněním prsu: [www.klubzap.cz](http://www.klubzap.cz)