

Karcinom mléčné žlázy

Milan Brychta

Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

V článku je podán ucelený pohled na problematiku karcinomu mléčné žlázy se zaměřením na jeho léčbu s dělením do kapitol podle přítomnosti vzdálené diseminace, léčbě karcinomu prsu u těhotných žen, karcinomu prsu u mužů a zmíněn je přístup k jedincům s BRCA pozitivitou. Snahou bylo podat spíše zobecňující pohled na tuto obsáhlou problematiku.

Klíčová slova: karcinom mléčné žlázy, diagnostika, léčba, poléčebné sledování, BRCA mutace.

Brest cancer

In this article there is a complete look at breast cancer focused on its treatment. It is divided into chapters by the presence of distant metastasis, the treatment of breast cancer in pregnant women and breast cancer in men. Approach to BRCA positive patients is mentioned too. The effort was to give generalised view on this comprehensive issue.

Key words: breast cancer, diagnosis, treatment, follow up, BRCA mutation.

Úvod

Karcinom mléčné žlázy (prsu) je nejčastější maligní nádorové onemocnění u žen, nevyhýbá se ale ani mužské populaci. Je charakterizován vysokou variabilitou jednotlivých typů. Zejména jeho léčba je ovlivňována mnoha faktory, které umožňují výběr z řady léčebných postupů. Na jeho léčbě se podílí řada odborníků z různých medicínských oblastí. Díky včasnější diagnostice a moderním léčebným postupům, na rozdíl od zvyšující se incidence, mortalita onemocnění mírně, ale vytrvale klesá. Článek popisuje celou situaci spíše z obecného hlediska. Nelze zacházet do podrobností, protože problematika onemocnění je tak široká, že každá subkapitola by vydala na samostatný článek, kterých konec konců se v literatuře nachází velké množství.

Karcinom mléčné žlázy

Výskyt a rizikové faktory

S výjimkou kožních nádorů je karcinom mléčné žlázy nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen v České republice.

V roce 2015 bylo zjištěno 7 102 nových případů (132,4 případů na 100 000 žen), a zemřelo 1 609 žen. Míra incidence i mortality je proti roku 2016 stabilizovaná (1). Karcinom mléčné žlázy u mužů je onemocněním podstatně méně frekventním, incidence je zhruba o dva řády nižší než u žen a pohybuje se zhruba 1 případ na 100 000 mužů.

Etiologie onemocnění není jasná. Známe rizikové a protektivní faktory ovlivňující incidenci onemocnění.

Rizikové faktory lze rozdělit na: **1. Hormonální** – časný nástup menarche před 12. rokem a pozdní menopauza, zhruba po 50. roce věku, nulliparita, věk v době prvního porodu – s rostoucím věkem v době prvního porodu roste incidence a delší užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie. **2. Předchozí výskyt karcinomu prsu** u ženy nebo u ženských příbuzných prvního stupně, kdy výskyt u jedné ženy zvyšuje riziko dvojnásobně a u dvou žen trojnásobně. **3. Životní styl** s negativním vlivem konzumace alkoholu, kouření a obezitou. Negativně se projevuje i expozice radioterapií před 45. rokem života.

4. Dědičnými dispozicemi jsou zejména prokázané mutace genů BRCA1 a BRCA2, sledují se i mutace genů u ataxia teleangiectasia – ATM, genu asociovaných s transformací 53-TP53, kinázou kontrolního bodu 2-CHEK2, homolog fosfatázy a tensinomu – PTEN, kadherin 1-CDH1 a partner a lokalizátor BRCA2 – BRCA2/PALB2 (2).

Protektivními faktory jsou zejména kojení – každých 12 měsíců kojení snižuje riziko o 4,3% a fyzická aktivita. Nejasná je role fytoestrogenů, zde se protektivní účinek prokázal u asijské populace, zatímco u západní populace nevedl ke změně rizika.

Diagnostika

Diagnostický proces u karcinomu mléčné žlázy se neliší od postupů u jiné diagnózy. Základem je **anamnéza** (rodinná, osobní, gynekologická a farmakologická), **fyzikální vyšetření** celkové a lokoregionální (aspekce a palpce), vyšetření pomocí **zobrazovacích metod** ke stanovení diagnózy a stagingu onemocnění (ultrasonografie a mamografie prsů, případně MRI vyšetření prsů či duktografie v indikovaných

Tab. 1. Biologické subtypy karcinomu mléčné žlázy

Luminální typ	Charakteristika
Luminální A	ER a PR pozitivní, HER2 negativní, grade 1, 2, KI67 nízké (< 20%)
Luminální B HER neg	ER pozitivní PR negativní, HER2 negativní, grade 3, KI67 vysoké (> 20%)
Luminální B -HER pozit	ER pozitivní PR jakékoli, HER2 pozitivní, KI 67 jakékoli
HER pozitivní	ER nebo PR negativní, HER2 pozitivní
Basal like – triple negativní	ER nebo PR negativní, HER2 negativní

Za pozitivitu ER a PR považujeme 10 % a více

Tab. 2. Prognostické a prediktivní ukazatele u karcinomu mléčné žlázy

Negativní prognostické faktory	velikost tumoru nad 2 cm pozitivita spádových lymfatických uzlin grading 3 či proliferační aktivita nad 40 % ER a PR negativita HER2 pozitivita triple negativní onemocnění věk pod 35 let pozitivní lymfovaskulární invaze
ER a PR receptory	pozitivita predikuje podání hormonoterapie
HER2 receptory	pozitivita predikuje podání antiHER terapie

Tab. 3. Kritéria rizikovosti karcinomu mléčné žlázy pro indikaci plastické rekonstrukce

Riziko relapsu	Minimální	Střední	Vysoké
Uzliny – pN	pN0	pN1 (do3+)	pN1 (nad4+), pN2
Velikost tumoru – pT	pT1b	pT1c	pT2
Grading/proliferační aktivita KI	1/nízká	2,3/střední	4/vysoká
Hormonální receptory	pozitivní	pozitivní	negativní
Věk pacientky		pod 35 let	
Histopatologický nález			Triple negativní HER2 pozitivní
Doba odložená rekonstrukce	0,5–1 rok	2 roky	více jak 2 roky

případech, RTG či CT plic, ultrasonografické vyšetření či CT vyšetření dutiny břišní, scintigrafie skeletu. PET-CT vyšetření není standardní součástí diagnostiky) a histopatologické vyšetření vzorku z ložiska – prs, případně lymfatická axilární uzlina – odběrem core-cut biopsie nebo vakuové biopsie.

Terapie

Terapie karcinomu mléčné žlázy je co nejvíce individualizovaná s ohledem na pacientku a její onemocnění. Obvykle kombinuje v různém pořadí lokoregionální metody (chirurgie a radioterapie) a systémové metody (chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba). Nedílnou součástí léčby je podpůrná terapie, která ovlivňuje symptomy a nálezy způsobené onemocněními, které případně pacientku provází a vlastní onkologickou terapií. Imunoterapie není v současné době používanou modalitou, ale teoretické předpoklady a výsledky některých studií ji staví do pozice metody se slibnou perspektivou.

Stanovení terapeutického postupu probíhá cestou multidisciplinárního týmu viz kapitola Multidisciplinární spolupráce. Při posuzování

terapie je potřeba zohlednit tři aspekty, které formují a modifikují návrh terapie. Prvním je **pacientka**, její věk, celkový stav, komorbidita, předchozí a současná terapie. Druhým je **nádor**, jeho rozsah (staging), histopatologický nález – viz tabulka 1, a z něj vyplývající prognostické a prediktivní faktory – viz tabulka 2. Třetím je **plátce zdravotní péče**, zdravotní pojišťovna, který regulačními opatřeními přistihuje křídla teoretickému rozletu terapie pacientky. Toto je jisté v dnešní době moderních a velmi finančně nákladných postupů nutné a žádoucí.

Chirurgie

Chirurgická léčba je nejstarší z léčebných modalit používaných u karcinomu mléčné žlázy. Tato léčba prošla cestou od maximalizace k minimalizaci. Od Haldsedovy operace z konce 19. století, při kterém byl odstraněn celý prs a prsní sval, jsme se v současnosti posunuli k tumorektomiím, při kterých je odstraněno pouze nádorové ložisko s bezpečnostním lem zdravé tkáně. Podobným vývojem prošel i chirurgický zákrok v oblasti spádových lymfatických uzlin v axile. Od disekce (exenterace) axily – odstranění všech uzlin ve všech třech etážích axily jsme minimalizovali

chirurgický zákrok na odstranění správně detekované sentinelové (strážní) uzliny. Současný chirurgický standard segmentektomie (synonymem je lumpektomie či tumorektomie) s odstraněním sentinelové uzliny výrazně převažuje nad radikálnějším zákrokem – ablace (mastektomie) s exenterací axily. Tyto razantnější zákroky na prsu mají ale i v současnosti své nezpochybnitelné místo, a to zejména u erysipeloidního karcinomu, u pacientek s difúzními mikrokalcifikacemi ve většině prsní žlázy, u pacientek po předchozím ozáření prsu, u pacientek s nepříznivým poměrem velikosti tumoru a prsu a u pacientek s BRCA pozitivitou.

Další možností chirurgie jsou paliativní zákroky ortopedické, neurochirurgické, hrudní či břišní chirurgie k eradikaci většinou solitárních projevů metastatického onemocnění.

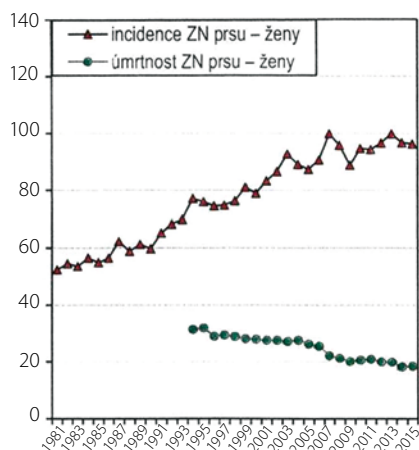
Radioterapie

Radioterapie je druhou převážně lokoregionální metodou, která má svou zajímavou historii a prošla bouřlivým technickým rozvojem, vývojem radiobiologického poznání a názorů na rozsah provádění radiace. V lokální indikaci byla opuštěna předoperační radioterapie prsu a v současnosti se užívá v indikaci pooperační, samostatné „kurativní“ radioterapie nebo v indikaci paliativní radioterapie metastatického onemocnění. Z hlediska vývoje ozařovačů jsme se od vysokovoltážních rentgenových přístrojů dostali přes cesiové a kobaltové ozařovače k lineárním urychlovačům využívajících fotonové nebo elektronové svazky záření. Tyto přístroje ve všech svých technických modifikacích a inovacích (IGRT, tomoterapie) jsou schopny bezpečně a kvalitně provést plánované ozáření. Pouze v ojedinělých případech je možné zvažovat použití protonového svazku záření.

Technický vývoj ozařovačů evokoval renesanci myšlenky peroperačního ozařování – ozáření lůžka – dutiny po odstraněním nádoru – v průběhu operace – využitím Iridia Ir¹⁹² – Mammosite, nebo RTG záření – Itrabeam. Tato metoda má své opodstatnění – indikaci u vybraných onemocnění nižšího stadia, podobně jako indikace omezení rozsahu pooperační radioterapie (viz níže).

Další možností lokálního užití radioterapie je pooperační ozáření lůžka tumoru brachyterapií, což představuje malý invazivní zákrok a ozáření na krátkou vzdálenost s použitím Iridia Ir¹⁹² – např. přístroj Gammamed.

Obr. 1. Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti ZN prsu u žen (na 100 000 žen, evropský standard)



Nelze nezmínit ani možnost paliativního záření solitárních mozkových metastáz na ozařovači Leksellův gama nůž, který slavil v loňském roce 25 let svého používání v České republice, i když nutno přiznat, že moderní fotonové lineární urychlovače jsou schopny přebrat jeho postavení v radiační neuroonkologii.

Systémové použití radioterapie je zvažováno v paliativní indikaci, v případě kostních metastáz. Lze využít radioizotopů Stroncium-89 či Rhenium-186. A jako spíše historické připomenutí je možno vzpomenout na metody polotělového nebo celotělového ozaření v rámci vysokovoltážních ozařovačů.

Chemoterapie

Chemoterapie je systémová onkologická terapeutická modalita, která prodělala největší rozvoj v léčbě karcinomu prsu koncem minulého tisíciletí. V současné době její vývoj stagnuje a je „nahrazován“ rozvojem biologické léčby a imunoterapie. Záměrem chemoterapie je likvidace rychle se dělících klonů nádorových buněk, která však bohužel není zcela selektivní a postihuje i nenádorovou buněčnou populaci. Přesto má nadále významné slovo v léčebné rozvaze u karcinomu prsu, a to ve všech léčebných indikacích – neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní. Existuje řada cytostatik, které v monoterapii nebo polychemoterapii (užití kombinace účinných látek) prokazují vysokou léčebnou účinnost (antracykliny, alkylační látky, antimetabolity a mitotické jedy). Neexistuje ale chemoterapeutický režim, který by byl jednoznačnou a jedinou první volbou v léčbě a to zejména v paliativní indikaci. V neoadjuvantní a adjuvantní indikaci si určité

privilegované postavení vydobyly antracykliny a taxany.

Hormonoterapie

Hormonoterapie, jako systémová metoda zažívá v České republice zasloužený návrat na vedoucí pozici. Je metodou volby u všech hormonálně dependentních nádorů prsu (s pozitivitou estrogenových nebo progesteronových receptorů) v indikacích adjuvantní a paliativní terapie. Jedinou kontraindikací hormonoterapie u karcinomu prsu je hormonálně independentní onemocnění, nádory s negativitou hormonálních receptorů. Podle menstruačního stavu pacientky volíme u premenopauzálních pacientek antiestrogeny nebo postupy inhibující ovariální funkci, u postmenopauzálních pacientek volíme mezi antiestrogeny a inhibitory aromatáz. Záměrem hormonoterapie je utlumení signální dráhy, která je zprostředkována cestou aktivace hormonálních receptorů. Naší snahou je buď snížení hladiny estrogenů (inhibice ovariální funkce nebo inhibitory aromatáz) nebo blokáda či destrukce estrogenových receptorů (antiestrogeny). Moderními postupy, které mají posílit efektivitu hormonoterapie jsou látky užívané na překonání hormonální rezistence, které jsou přiřazovány do skupiny látek biologické terapie (mTOR, CDK4/6).

Biologická terapie

Biologická terapie je u karcinomu prsu v druhé dekádě svého působení a stala se dnes již nenahraditelnou modalitou. Biologická léčba, správnější označení je terčová nebo cílená, neboť její snahou je cíleně a selektivně zasahovat určité „terče“ na nádorových buňkách, a tím eliminovat jejich dělení. Zatímco před deseti lety byly přefovány u karcinomu prsu dva terče (receptor EGFR – HER2 a VEGF) nyní terčů přibýlo (mTOR, CDK 4/6, PARP, PI3K/Akt) a rozšířilo se spektrum zejména antiHER léků (inhibice intracelulární tyrozinkinázy receptoru HER, duální blokáda HER receptoru horizontálně, případně vertikálně).

Podstatné ale je, že smysluplné užití biologické léčby u karcinomu prsu se posunulo z indikace paliativní terapie do indikace adjuvantní a neoadjuvantní, která jako jediná jednoznačně opravňuje vysoké finanční nároky biologické terapie. A to přes nepopíratelné úspěchy paliativní biologické terapie u karcinomu prsu, kterými se

nemůže pochlubit mnoho dalších onkologických malignit (např. nádory plic, slinivky břišní).

Imunoterapie

Imunoterapie je v současnosti nejperspektivnější modifikační onkologické terapie, protože se snaží zasahovat ve fázi pomyslných prvních krůčků nádorového onemocnění. Pokud použijeme tuto symboliku, tak maligní transformace, vznik nádoru, jeho zrození a únik maligních buněk imunitnímu dozoru je oním prvním krůčkem, po kterém dochází k růstu a posléze diseminaci. Současnou snahou imunoterapie je obnovit správné fungování imunitního systému, který rozpozná maligní buňky jako nepatřičné, cizorodé, a svým cytotoxickým působením je eliminuje. Nejpropracovanějšími současnými postupy je zásah v tzv. kontrolních bodech – check points – CTLA-4 nebo PD-1 (inhibice T lymfocytů). Účinnými látkami, které se zkouší u nádoru prsu jsou ipilimumab a tremelimumab (anti CTLA-4) a nivolumab a pembrolizumab (anti PD-1) (2). Přes všechny současné neznalosti fungování a zejména ovlivňování imunitního systému je jeden zcela jasný limitující faktor, a tím je počet nádorových buněk.

Podpůrná terapie

Podpůrná terapie je nedílnou součástí komplexní onkologické terapie. Má za úkol ovlivňovat a léčit jednak symptomy nemoci a stavů, které pacienta doprovází (komorbidity) a jednak symptomy a stavy, které pacientům působí naše protinádorová terapie. Radikální onkologická terapie, tak jak ji s nejlepšími vědomím a svědomím naplánujeme, může být úspěšná pouze tehdy, pokud jí pacient ve zdraví přežije.

Eliminace orgánové toxicity (infekční, hematologické, gastrointestinální, kardi-, nefro-, hepato-, neuro – apod.) umožní provést zamýšlenou terapii v plánovaném rozsahu a intenzitě. Je známo, že jakákoli redukce nebo odkládání onkologické terapie se neblaze projevuje na výsledném efektu léčby.

Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní léčba, tedy systémová terapie před lokoregionálním chirurgickým zákrokem má za úkol zmenšení nádoru (downstaging), eliminaci případné subklinické diseminace (podobně jako adjuvantní terapie) a dalším případným cílem je umožnění prs zachovného chirurgického výkonu.

Probíhá vždy za průběžné kontroly efektivity prováděné terapie. Nejčastěji je užívána u nemoci od klinického stadia IIA. Typem léčby bývá nejčastěji **chemoterapie**, kombinační režim doxorubicin + cyklofosfamid – AC, případně v kombinaci s taxany (paklitaxel-P nebo docetaxel-D) obvykle v sekvenčním podání, protože kombinační režim antracyklinu a taxanu – AT/AD je výrazně toxičtější. Počet cyklů je obvykle 4–8 v intervalu podávání 3 týdnů. U nádorů, které jsou HER2 pozitivní se kombinuje chemoterapie **s biologickou anti-HER terapií** trastuzumabem, který se podává v druhé fázi neoadjuvantní chemoterapie, v kombinaci s taxany. Léčba trastuzumabem, na rozdíl od chemoterapie pokračuje i v pooperačním období jako léčba adjuvantní. Podle současných mezinárodních doporučení preferovanou volbou v neoadjuvantní léčbě HER2 pozitivního karcinomu prsu je režim založený na duální HER2 blokádě pertuzumab + trastuzumab s chemoterapií, zejména u pacientek s vyšším rizikem relapsu (5). Přidání pertuzumabu ke kombinaci chemoterapie a trastuzumabu zvyšuje četnost kompletních patologických odpovědí (pCR). Přínos byl prokázán v několika neoadjuvantních studiích (NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE – 6, 7), tato léčba v ČR nemá dosud úhradu, takže její využití je t.č. nemožné. Poslední modalitou, kterou lze neoadjuvantně užít je **hormonoterapie**, léky které lze užít jsou inhibitory aromatáz případně tamoxifen. Hormonoterapie trvá minimálně 6 měsíců a po operaci pokračuje jako terapie adjuvantní.

Nutno přiznat, že existují i odpůrci neoadjuvantní terapie argumentující nesprávností odložení radikálního chirurgického zákroku z důvodu použití metody o jejíž efektivitě se dovíme obvykle až na konci jejího použití. Odložení lokálního zákroku, nedostatečná efektivita systémové léčby a zejména vyselektování rezistentních buněk, které se v průběhu neoadjuvantní léčby vzdálí mimo oblast lokální léčby jsou hlavními argumenty odpůrců neoadjuvantní terapie. Užití neoadjuvantní terapie s preferencí onemocnění s vysokým rizikem onemocnění a důsledná kontrola v průběhu neoadjuvantní terapie (obvykle po 2 cyklech chemoterapie) jsou dostatečnou oporou pro užití této metody.

Adjuvantní léčba

Vysvětlit a obhájit před pacientem indikaci adjuvantní léčby je u zvědavého pacienta poměrně velký problém. Jde o „chimérickou“ léč-

bu – ve smyslu léčby chiméry, potencionálního nebezpečí, oficiálně subklinické diseminace onemocnění po radikálním lokoregionálním zákroku a vyloučení vzdálené diseminace zobrazovacími diagnostickými metodami. Jsem si vědom míry nadsázky, ale o subklinické diseminaci lze říci, že ji nikdo nikdy neviděl, ale všichni o ní hovoří. Přesto ji oprávněně ve své praxi používáme, byť průběžně, ve světle nových informací, měníme preparáty, kombinace a zejména délku trvání.

U hormonálně dependentních nádorů je jediným jistým faktem použitím hormonoterapie. Méně jistoty již je v preferenci léku (antiestrogen-tamoxifen nebo některý z inhibitorů aromatáz – nejčastěji nesteroidní), případném plánovaném switchování terapie (sekvence léků) a zejména v době podávání adjuvantní hormonoterapie. V současnosti je snaha a je doporučováno prodloužení terapie nad dříve nepřekročitelných pět let. Perspektivní možností, která dosud nemá přesné místo – zejména z hlediska výběru pacientky, je kombinace inhibitoru CDK 4/6 (palbociklib) s nesteroidním inhibitorem aromatáz (letrozol).

Adjuvantní chemoterapie trvá 4, maximálně 6 měsíců, počet cyklů adjuvantní chemoterapie kolísá mezi 4 až 8 cykly. Počet cyklů se řídí rizikovostí onemocnění, podobně tak i výběr cytostatik – chemoterapeutického režimu. Historický režim CMF (cyklofosfamid, metotrexán, fluorouracil) dle Bonadonny byl nahrazen a snad se dá říci, že i překonán antracykliny (režimy kombinace antracyklinu s cyklofosfamidem) a taxany a to nejčastěji v sekvenčním podání. Ostatní cytostatika hrají v adjuvantní chemoterapii okrajovou roli.

Adjuvantní biologická léčba je v současnosti nejjednoznačnější, jak ve výběru preparátu, tak v době trvání. Je jí antiHER terapie trastuzumabem a léčba by měla trvat jeden rok. Duální anti-HER blokáda (studie APHINITY – 8) ukazuje opět lepší terapeutické výsledky zejména u pacientek s pozitivními uzlinami či nepřítomností hormonálních receptorů. V klinické praxi není t.č. možno ji použít.

Léčba metastatického onemocnění

Léčba metastatického karcinomu prsu je vždy léčbou paliativní, jejím cílem je pozastavit negativní průběh onemocnění, což u karcinomu prsu může znamenat i mnohaleté navození stabilizace onemocnění.

Rozhodujícími faktory pro výběr typu léčby je biologická (histologická) charakteristika nádoru, rozsah a místa diseminace, celkový stav pacientky a předchozí onkologická terapie.

U nádoru hormonálně dependentních je metodou volby, s výjimkou rozsáhlého viscerálního onemocnění a viscerální krize, hormonoterapie. Obvyklou sekvencí užitých preparátů jsou antiestrogeny (tamoxifen) – inhibitory aromatáz – antiestrogen fulvestrant (Faslodex), variantou je kombinace steroidního inhibitoru aromatázy a biologické terapie everolimem (Afinitor®), tato je možná po předchozí terapii tamoxifenem a nesteroidním inhibitorem aromatázy. Neujasněné je současné postavení či spíše pořadí užití kombinace CDK4/6 inhibitoru (palbociklib) a antiestrogenu fulvestrant či kombinace ostatních inhibitorů CDK 4/6 (ribociklib či abemaciklib) v kombinaci s nesteroidním inhibitorem aromatázy (letrozol).

U nádorů HER pozitivních je metodou volby biologická anti-HER terapie. Lékem volby u dosud neléčených pacientek kombinace anti-HER preparátů trastuzumabu a pertuzumabu (horizontální duální blokáda HER receptoru), dalším preparátem v léčebné sekvenci může být trastuzumab-emtansin (Kadcyla®), kombinace trastuzumabu s cytostatiky (vinorelbin, gemcitabin, taxany) případně s hormonoterapií u hormonálně dependentních nádorů – lumenární typ B, případně blokáda tyrozinkinázové části HER receptoru – lapatinib v kombinaci s cytostatikem – capecitabin. Sekvence metod, jejich volba, je podmíněna nejen předchozí léčbou a celkovým stavem pacientky, určitou regulační úlohu má i zdravotní pojišťovna.

U nádorů HER negativních, zejména subtypu triple negativního, je indikovaná chemoterapie v kombinaci s antiVEGFR terapií – bevacizumab. Při volbě typu chemoterapie je nutno přihlídnout k předchozí cytostatické léčbě (obvykle antracykliny, případně i taxany), době od ukončení předchozí terapie a samozřejmě k celkovému stavu pacientky. Neexistuje jednoznačně preferovaný preparát či kombinace, byť je upřednostňována monoterapie. Nejčastějšími preparáty jsou paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, capecitabin, gemcitabin, platinové deriváty, eribulin, paklitaxel navázaný na albumin. Léčba obvykle probíhá do progresu či toxicity.

Léčba karcinomu prsu v těhotenství

Karcinom prsu v těhotenství je obtížněji diagnostikován v důsledku změn struktury a konzistence prsní tkáně, které souvisí s hormonálními změnami v těhotenství. Je žádoucí, aby péče o těhotné pacientky byla soustředována na pracoviště, které s touto problematikou mají zkušenosti.

Diagnostické postupy jsou stejné, preferujeme ultrasonografické vyšetření a v případě nutnosti upřesnění diagnózy je preferováno MRI vyšetření, možné je případně i užití mamografického vyšetření (s odstíněním dutiny břišní). Biopsie a histologické vyšetření je užíváno standardně.

Léčba je individuální s ohledem na přání ženy a na stupeň těhotenství. Operační řešení není kontraindikované v kterékoli fázi těhotenství. Chemoterapii nepoužíváme v prvním trimestru gravidity, v druhém a třetím trimestru je chemoterapie možná při přání pacientky zachovat těhotenství s možným potencionálním rizikem váhové růstové retardace pro plod, vyšším rizikem předčasného porodu a možné imunoprese plodu. Chemoterapii je nutno ukončit do 34. týdne gravidity. Nejsou důkazy, že by předčasné ukončení gravidity zlepšovalo prognózu onemocnění.

Léčba karcinomu prsu u mužů

Je léčen principiálně stejnými terapeutickými postupy jako karcinom u ženy (s výjimkou zásahů na funkci vaječnicků). Prognóza onemocnění je horší než u žen.

Mezioborová spolupráce (3)

Mezioborová spolupráce je nezbytnou podmínkou správně a úspěšně prováděné léčby karcinomu prsu. Na diagnostice a terapii se podílí řada medicínských odborníků (rentgen-diagnostik – mamolog, patolog, lékař nukleární medicíny, chirurg, plastický chirurg, radiační onkolog, klinický onkolog, psycholog), vzájemná koordinace probíhá cestou multidisciplinárního mezioborového týmu.

Spolupráce s chirurgem

V rámci spolupráce s chirurgem je určována sekvence zařazení chirurgického zákroku a typ chirurgického výkonu.

Spolupráce s rentgen-diagnostikem

Po rentgen-diagnostikovi, mamologovi je vyžadováno stanovení diagnózy či relapsu onemocnění (ultrasonografické vyšetření, mamografie, případně MRI vyšetření, histologický odběr z míst projevu nádorového onemocnění) a dále zajištění vyšetření k potvrzení či vyloučení vzdálené diseminace.

Spolupráce s patолоgem

Po patologovi je vyžadováno podrobné a přesné stanovení histologické diagnózy s určením požadovaných prognostických a prediktivních faktorů.

Spolupráce s plastickým chirurgem

U řady zejména mladších pacientek je vhodné připojení plastického rekonstrukčního zákroku, který je obvykle indikován s časovým odstupem od ukončení léčby, s přihlédnutím k rizikovosti onemocnění. K posouzení míry rizika a doby odložení rekonstrukce může sloužit tabulka 2, vždy je ale nutno přistupovat individuálně. Okamžitou plastickou rekonstrukci u invazivních karcinomů prsu indikujeme v ojedinělých případech. Platí zásada, že onkolog říká kdy a plastický chirurg jak!

Spolupráce s dalšími odborníky

Na terapii se může podílet lékař nukleární medicíny, jednak diagnosticky vyšetřením skeletu scintigrafickým vyšetřením, jednak terapeuticky aplikací izotopů vychytávajících se ve skeletu za účelem paliativní terapie kostních metastáz (Stroncium 89 chlorid, Rhenium 186). Dalšími odborníky mohou být ortoped nebo neurochirurg, kteří se podílejí na paliativním řešení lokální problematiky dle své odbornosti. Nezbytným, leč v praxi téměř nedostupným odborníkem je klinický psycholog, takže jeho roli musí suplovat ošetřující lékař pacientky.

Spolupráce s genetikem

V současné době je u pacientek s karcinomem prsu možné vyšetřit několik genů, jejichž mutace zvyšují riziko karcinomu prsu. Asi 20 % všech familiárních forem karcinomu prsu objasní zárodečné mutace genů BRCA1 nebo BRCA2. Karcinom prsu se vyskytuje též v rámci některých dalších dědičných syndromů s predispozicí k nádorovému onemocnění, které vznikají v důsledku mutace příslušných genů – TP53, STK11,

PTEN, CDH1, CHEK2, ATM, PALB2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, BARD1 a NBN.

Molekulárně genetické vyšetření indikuje vždy klinický genetik na základě genetické konzultace, která se skládá z rozboru osobní a rodinné anamnézy spolu s výsledky histologických a imunohistochemických vyšetření vzorků nádoru a s využitím aktuálních kritérií testování. V současné době jsou platná kritéria publikována v České republice v Supplementu časopisu Klinická onkologie v lednu 2016.

V případech, že v rodině je vysoká pravděpodobnost, že se jedná o hereditární karcinom prsu a není k dispozici žijící nemocná s karcinomem prsu nebo jiným nádorovým onemocněním s možnou dědičností, je možné molekulárně-genetické vyšetření provést u nejbližších příbuzných.

Spolupráce u nositelů BRCA mutace

Pro nositelky BRCA mutací je optimální, pokud jsou sledovány ve specializovaných ambulancích onkologického pracoviště. Jsou vyšetřovány pacientky s genetickou mutací – zdravé, pacientky s genetickou mutací a s karcinomem prsu, pacientky s genetickou mutací a karcinomem vaječnicku, případně pacientky bez genetické mutace, ale s rizikovou anamnézou (rodinnou) dle specifikace genetiky.

Algoritmus vyšetření je standardizovaný a je uvedený v Supplementu časopisu Klinická onkologie v lednu 2016.

Existují možné profylaktické chirurgické výkony (po 35.–40. roce věku), kterými jsou subkutánní bilaterální mastektomie, primární nebo sekundární rekonstrukce silikonovými implantáty s následným vytvořením dvorce a bradavky po mastektomiích, bilaterální adnexektomie (resp. po 40. roku věku s připojenou hysterektomií).

Závěr

Léčba karcinomu prsu je komplexní, dynamicky se vyvíjející proces na kterém se pod vedením onkologa podílí mnoho lékařů specialistů. Záměr léčby – kurativní u negeneralizovaného onemocnění nebo paliativní u metastatického onemocnění je dán rozsahem onemocnění. Výsledek léčby je dán základní premisou a tou je kauzalita léčby. Tu, a to je třeba si přiznat, neznáme. Bez znalosti příčiny nemůže být léčba trvale úspěšná. I přes neznalost kauzality jsou výsledky onkologické

léčby plynule zlepšovány. Léčebnou strategií stanoví lékař, rovnocenným partnerem je mu pacient. Jejich vzájemná domluva stanoví optimální sekvenci užití existujících léčebných modalit (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba, podpůrná terapie či imunoterapie), výsledek realizace jejich domluvy ukáže čas. Hlavním omezením výsledku léčby je omezenost našeho vědění,

kteřá je ale lidskému rodu vlastní. Musíme si pokorně přiznat, že naše vědění o nádorech prsu je omezené, což samozřejmě neznamená, že bychom neměli usilovat o jeho rozšíření.

Aby léčba pacienta byla 100% úspěšná, musí být stoprocentně naplněno všech pět následujících podmínek jakékoli úspěšné činnosti, a to jak u lékaře, tak u pacienta: **chtít** (léčit a vyléčit se) – **vědět** (jak a proč nemoc

vzniká a jak ji léčit) – **umět** (vlastní provedení metody, které se v reálném světě může lišit od laboratorních podmínek) – **moci** (mít povolení/svolení s léčbou) – **udělat to** (odhodlat se k provedení).

Vývoj lidského poznání a obrovské úsilí, které je vydáváno na výzkum a léčbu karcinomu prsu, vede k optimismu do budoucnosti. Je třeba nepřestat bojovat za uzdravení.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Novotvary 2015. Dostupné z: www.uzis.cz
2. Onkologická imunologie, Mladá fronta 2015: 199-200, 214.
3. Léčebný protokol Nádory prsu. Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV Praha, 28. 10. 2017
4. Modrá kniha České onkologické společnosti 2018. dostupné z: www.linkos.cz
5. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast

cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 791–800.

6. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 791–800.

7. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline – and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study, *Annals of Oncology*, mdx773, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773>

8. Minckwitz G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131.