

Karcinom prsu – problém i v 21. století

MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN v Motole a 2. LF UK v Praze

Práce shrnuje současné poznatky z epidemiologie a etiologie karcinomu prsu, zdůrazňuje rizikové faktory sporadického i hereditárního karcinomu prsu. Popisuje histopatologické typy karcinomu prsu a podrobně se zabývá imunohistochemickou klasifikací. V práci jsou dále uvedeny diagnostické postupy, nezbytné pro stanovení stadia onemocnění. Uvedený terapeutický plán vychází z určené míry rizika onemocnění, které je stanoveno ze stadia onemocnění a z dalších prognostických a prediktivních faktorů, které práce vyjmenovává. V neposlední řadě je zdůrazněn význam prevence pro včasný záchyt karcinomu prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, prognostické a prediktivní faktory, terapeutický plán, prevence.

Breast cancer – the major problem also in the 21. century

The paper summarised current knowledge from epidemiology and aetiology of breast cancer, emphasized risk factors of sporadic and hereditary cancer. Different types of histology and immunohistological classification are described. Baseline diagnostic procedures for staging of the disease are reviewed. Treatment strategy based on different risk factors reflecting the stage of the disease, prognostic and predictive factor is featured. The importance of the prevention is highlighted for early detection of breast cancer.

Key words: breast cancer, prognostic and predictive factors, treatment strategy, prevention.

Interní Med. 2010; 12(1): 26–32

Nádorová onemocnění jsou zcela nepochybně jedním z nejzávažnějších problémů i v 21. století. Svědčí o tom především neustálý nárůst počtu nemocných, kteří jsou postiženi tímto onemocněním. Problém je celosvětový a je velmi aktuální i v České republice, kde na některý z druhů maligních nádorů v průběhu života onemocní každý třetí a zemře každý čtvrtý z nás.

Karcinom prsu představuje v České republice dle posledních údajů z roku 2005 21 % všech nádorů a je u žen nejčtenější malignitou. V roce 2005 bylo diagnostikováno 5533 nádorů, u žen to je 105,4 nádorů na 100 tisíc žen. Incidence karcinomu prsu stále meziročně stoupá a stoupá i s věkem potenciálních pacientek (1).

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

menopauze. Mladší ženy především do 35 let věku jsou vysoce rizikové a jejich prognóza je velmi nejistá. V posledních letech se podařilo díky funkčnímu skríningu zachytit více nemocných v I. a II. klinickém stadiu, což je pro prognózu velmi podstatné (1).

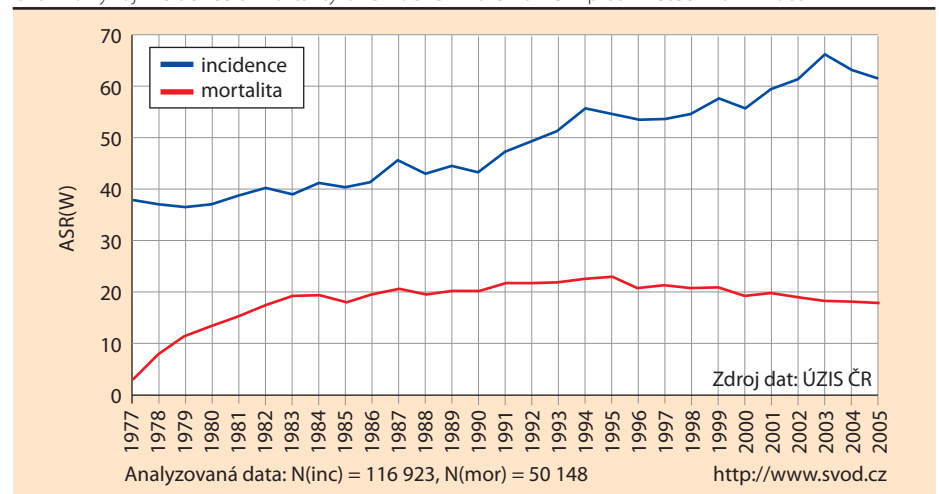
Pro prognózu nemocných má stěžejní význam správná volba léčebného postupu, adekvátní jejich patologickému nálezu a rozsahu onemocnění. Pro stanovení správného léčebného postupu je na prvním místě nezbytná perfektní diagnostika, která zahrnuje klinické vyšetření, zobrazovací metody, laboratorní vyšetření a histopatologické vyšetření včetně imunohistochemické charakteristiky onemocnění. Na základě jmenovaných diagnostických metod jsou stanoveny prognostické faktory, které určují

a volí správnou léčebnou taktiku pro konkrétní nemocnou. Tato léčebná strategie je určena na základě výsledků multicentrických randomizovaných studií provedených a analyzovaných na tisících pacientek. Teprve splnění těchto podmínek může být zárukou, že volba terapeutického postupu bude optimální pro nemocnou a bude prevencí nežádoucího over-treatment, či naopak nedostatečné léčby (graf 1) (1).

Etiologie a rizikové faktory

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

Graf 1. Vývoj incidence a mortality onemocnění karcinomem prsu v letech 1977–2005



se vyvinuly na základě mutace supresorových genů BRCA-1 a BRCA-2 s autosomálně dominantní dědičností. Míra rizika vzniku karcinomu prsu u nositelky mutace BRCA-1 je velmi vysoká, představuje 56–85% riziko vzniku onemocnění. Hereditární karcinom prsu je často oboustranný a postihuje mladé ženy do 35 let. Přítomnost mutace BRCA-1 genu, který je lokalizovaný na 17q21 chromozomu, je odpovědná i za další malignity – karcinom vaječníků a karcinom tlustého střeva a karcinom prostaty u mužů. Vznik karcinomu vaječníků u nositelky mutace je v 15–45 % (2, 3). BRCA-2 gen je lokalizovaný na 13q12 chromozomu, jeho mutace zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu u žen i u mužů, dále je odpovědná za vyšší riziko vzniku karcinomu vaječníků, pankreatu a melanom (2, 3). Velmi častý výskyt mutace BRCA je zaznamenán u židovské populace Ashkenazi (4).

Mutace supresorového genu p53 umístěného na 17p13 chromozomu způsobuje Li-Fraumeni syndrom, který je spojen s výskytem více typů malignit – sarkomy měkkých tkání, nádory mozku, leukémie, lymfomy, adrenokortikální karcinomy a mezi nimi i karcinomu prsu. Jedná se o autosomálně dědičné onemocnění, nositel má 50% riziko vzniku malignity.

Cowdenův syndrom je autosomálně dědičné onemocnění vyvolané mutací PTEN genu na 10q chromozomu, při kterém vznikají nádory prsu, tlustého střeva, štítné žlázy a nádory pojivové tkáně.

I u Lynchova syndromu II. typu, autosomálně dědičného onemocnění, hereditárního nonpolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC), s mutací reparačních genů na chromozomech 2p, 3p nebo 7p může být nositelka postižena karcinomem prsu vedle nádorů tlustého střeva, vaječníků, žlučových cest, žaludku, melanomu a dělohy (4, 5).

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

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

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

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

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

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

Trvající vyšší estrogenní aktivita naruší rovnováhu mezi proliferační a antiproliferační fyziologickou aktivitou působků ve prospěch proliferace. Na procesu se pak podílí i další kancerogeny, které zasahují do genetické informace buňky a způsobují abnormality, vznikají i spontánní mutace. Ty někdy dokáže buňka sama opravit, ale pokud zůstanou, aktivují onkogeny (myc, ras, HER-2/neu) nebo inaktivují či alterují anti-onkogeny, tzv. recesivní onkogeny (p53, Rb). Na základě změny genotypu mění buňka fenotyp, stává se dysplastickou až nádorovou. Procesu napomáhají i změny stromatu, kde stimulované stromální buňky začnou produkovat proteolytické enzymy a angiogenní působky, které mají klíčovou úlohu v růstu a šíření nádoru (6).

Mezi **rizikové faktory**, které mohou ovlivnit vznik **sporadického karcinomu** prsu, patří delší expozice estrogenům. Tomu odpovídá časný nástup menstruační aktivity a pozdní menopauza, pozdní první gravidita, krátká laktace a dlouhodobé užívání substituční léčby exogenními estrogeny. Více ohroženy jsou ženy, které nerodily (7). S rostoucím věkem roste i vyšší riziko vzniku karcinomu prsu.

Na vzniku karcinomu prsu se mohou podílet i dietní faktory, kterými jsou alkohol, vysoký příjem tuků, nedostatek fyzické aktivity doprovázený váhovým nárůstem. Vyšší koncentraci estrogenů v plazmě v menopauze způsobuje konverze androgenních prekurzorů produkováných nadledvinami pomocí aromatáz v tukové a jiné periferní tkáni. Rizikovým faktorem je i exogenní příjem estrogenních hormonů. Hormonální antikoncepce byla hodnocena me-

taanalýzou 54 studií, kde bylo zařazeno 53 297 žen s karcinomem prsu a 100 239 žen kontrolní skupiny. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu bylo jednoznačné u žen, které užívaly antikoncepci, avšak jednalo se o kontraceptiva s vysokou a střední dávkou estrogenů, nikoli o antikoncepci s nízkým obsahem estrogenů. Horší je situace u substituční terapie žen po menopauze, pokud ženy užívají substituční léčbu déle než 5 let, riziko se výrazně zvyšuje až k 45 %. Rizikem pro vznik karcinomu prsu je i přítomnost některých proliferujících benigních lézí – hyperplazií. I vliv zevního prostředí je odpovědný za vznik karcinomu prsu. Především ionizující záření před 40. rokem věku, je-li prs v ozařovaném objemu pro léčbu zářením předchozího maligního onemocnění (6, 8, 9).

Patologie

Vzniku karcinomu prsu mohou předcházet premaligní změny, kterými jsou duktální hyperplazie, atypická duktální a lobulární hyperplazie. Z hyperplazií se vyvinou nejprve neinvazivní karcinomy, které se nazývají **karcinomy „in situ“**. Vyrůstají z maligně transformovaných epitelových buněk vývodů (duktální karcinom *in situ*, DCIS) a mohou vyrůstat i z epitelových buněk lalůček (lobulární karcinom *in situ*, LCIS).

Tabulka 2. WHO klasifikace karcinomu prsu

- Duktální karcinom *in situ*
- Lobulární karcinom *in situ*
- Invazivní karcinomy
- Invazivní duktální karcinom
- Invazivní lobulární karcinom
- Mucinózní karcinom
- Medulární karcinom
- Papilární karcinom
- Tubulární karcinom
- Adenoidně cystický karcinom
- Sekretorní (juvenilní) karcinom
- Apokrinní karcinom
- Metaplastický karcinom (karcinom s metaplazií)
- Inflamatorní karcinom
- Další
- Pagetova choroba bradavky

Invasivní karcinomy se dále dělí na nejčastější **duktální** (84 %) a **lobulární** (15 %). Podrobnější klasifikaci karcinomů prsu WHO ukazuje tabulka 2.

Velmi agresivní formou karcinomu prsu je **erysipeloidní (inflamatorní) karcinom** – patří mezi duktální karcinomy a je nediferencovaný. Infiltruje celý prs, který je zarudlý, bolestivý s postižením kůže, která má vzhled pomerančové kůry (peau d'orange). Roste velmi rychle a velmi záhy zakládá metastázy v uzlinách podpaží i v dalších orgánech (10) (tabulka 2).

Příznaky nemoci

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

Stanovení diagnózy

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

Nezbytnou součástí vyšetření jsou zobrazovací metody. **Mamografie** je rentgenologické vyšetření měkkým zářením ve dvou projekcích s cílem vyhledat nehmotnou patologickou změnu nebo zobrazit hmatnou rezistenci, stanovit její velikost a vztah k okolním strukturám. Pod

mamografickou kontrolou lze provést odběr tkáně na histopatologické vyšetření.

Ultrasonografické vyšetření prsů, uzlin podpaží a nadklíčků je doplňkovým vyšetřením. Má význam hlavně u mladých žen s hmatnou rezistencí, kde může být mamografie nepřehledná. I pod jeho kontrolou je též možné provést bioptické vyšetření, tj. odběr tkáně k dalšímu histopatologickému zhodnocení.

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

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

Pro zhodnocení stavu nemocné před pradedpodobnou terapií je nutné **biochemické vyšetření**, jehož součástí je stanovení nádorových markerů CEA (karcinomembryonální antigen) a CA 15–3, které jsou zvýšeny u karcinomu prsu především generalizovaného do dalších orgánů. Markery se opakovaně vyšetřují ke sledování průběhu léčby a po jejím ukončení k stanovení možné progresy onemocnění.

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

Získání materiálu

k histopatologickému vyšetření

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

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

Musí být určen **histologický typ** nádoru, dále **histologický grade** – grade 1 dobře diferencovaný, grade 2 středně diferencovaný a grade 3 níže diferencovaný. Dále se hodnotí přítomnost invaze do lymfatických a krevních cév, kdy přítomnost invaze je nepříznivým prognostickým faktorem. Přítomnost perineurální propagace a nekróz v nádoru je opět pro pacienta nepříznivou. Dále se hodnotí radikalita chirurgického výkonu z hlediska dostatečnosti lemu zdravé tkáně v okolí extirpovaného nádoru.

Imunohistochemické vyšetření

Stanovení hormonálních receptorů – estrogenních a progesteronových

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

Ukazatelé buněčné proliferace Ki-67 a PCNA

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

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

Zvýšená exprese vede k vyšší proliferační aktivitě nádoru, je známkou vyšší agresivity nádoru a představuje důležitý prognostický faktor, který ovlivňuje výběr léčebného postupu. Je prokazatelná u 25–30 % invazivních karcinomů, provádí se imunohistochemicky pomocí protilátek proti HER-2 proteinu (Herceptest). U nádorů s hraniční či nejednoznačnou pozitivitou se používá dále metoda FISH (fluorescenční in situ hybridizace), která stanoví zvýšený počet kopií (amplifikace) genu HER-2 koreluje se zvýšenou expresí proteinu ve většině případů. A právě tyto nádory jsou indikovány i k terčové terapii protilátkou trastuzumab (Herceptin) – humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka (11).

Stav lymfatických uzlin

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

V současné době je pozornost směřována i k vyšetření sentinelových uzlin. Extirpace sentinelové uzliny je založena na předpokladu, že nádorové buňky se šíří lymfatickou cestou z primárního nádoru do spádové uzliny v příslušném regionu, kde se s vysokou pravděpodobností zachytí právě v této sentinelové uzlině. Pokud je tedy tato infiltrována nádorovými buňkami, je míra rizika postižení ostatních uzlin v regionální oblasti vysoká.

Stanovení stadia onemocnění – staging

Stadium onemocnění se určuje podle klasifikace TNM (tumor, noduli, metastases), slouží ke stanovení morfoloické diagnózy a je vodítkem k určení léčebné strategie (12) (tabulka 3).

Základními vyšetřeními pro stanovení stadia onemocnění jsou vedle již zmiňovaného histologického vyšetření samotného nádoru, stanovení jeho velikosti, určení stavu uzlin ve stejnostranné axile i zobrazovací metody, které zhodnotí možnou přítomnost vzdálených metastáz, skiagram hrudníku, ultrasonografie jater a scintigrafie skeletu.

Prognostické a prediktivní faktory

Pro volbu správné léčebné strategie je nutné zhodnotit prognostické a prediktivní faktory a je možné i vyslovit prognostický odhad, který umožní předpovědět délku a kvalitu života nemocné. Prognostickými faktory jsou charakteristiky nádoru, které určují, jak velké riziko onemocnění představuje pro délku života nemocné i dobu do progresu onemocnění. Prediktivními faktory jsou charakteristiky nádoru, které určují a označují terapeutický postup, který je pro dané onemocnění indikován. Např. přítomnost hormonálních receptorů určuje možnost hormonální léčby, vysoká exprese onkogenu c-erb B-2 je indikací pro léčbu trastuzumabem.

Významnými faktory jsou:

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

Tabulka 3. Stadium onemocnění karcinomu prsu

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

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

Terapie

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

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

Chirurgická léčba

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

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

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

V posledních letech se zavedl nový typ operace, kterému se říká **záchovná, prs šetřící operace**. Patří sem **kvadrantektomie**, která představuje odstranění příslušného kvadrantu s nádorem. Dále pak **lumpektomie**, která je odstraněním samotného nádoru s minimálně jednocentimetrovým okrajem zdravé tkáně. Indikace tohoto výkonu je podmíněna přesnými indikačními kritérii a je zde nutná společná indikace chirurga a onkologa.

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

U žen s pozitivitou BRCA–1 a BRCA–2 je indikována **profylaktická bilaterální mastektomie** a ovariectomie (10, 13–15).

Radioterapie

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

Adjuvantní radioterapie (léčba předpokládáné mikroskopické lokoregionální choroby po předchozím chirurgickém výkonu). Jednoznačnou indikací je lokoregionální aktinoterapie prsu, axily a nadklíčku vždy po zachovném chirurgickém výkonu. Aplikuje se zevním ozářením **teleterapií** s doplněním dávky na místo původního ložiska zevním ozářením nebo pomocí **brachyradioterapie** (ozářování na krátkou vzdálenost), pomocí aplikace intersticiálních jehel. Další indikací je lokoregionální aktinoterapie na stěnu hrudní, axilu a nadklíčku po mastektomii (10, 15).

Chemoterapie

Karcinom prsu je systémovým onemocněním, a proto je dominantní léčebnou metodou tohoto onemocnění systémová léčba, kterou je chemoterapie.

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

Adjuvantní chemoterapie – léčba zbytkové choroby je indikována po předchozí operaci. Je indikována u nemocných s nepříznivými prognostickými faktory, které byly výše jmenovány.

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním nikoli neoperabilním s cílem zmenšit lokálně nádor, umožnit event. zachovný operační výkon nebo zlepšit operabilitu.

Paliativní chemoterapie je indikována u generalizovaného onemocnění do dalších orgánů. Jejím cílem je především zachování dobré kvality života.

Cytostatika, která se podávají v adjuvanci, neoadjuvanci i paliaci v kombinacích, jsou cyklofosamid, metotrexát, 5-fluorouracil, doxorubicin, vinorelbin, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, kapecitabin, cisplatina, karboplatina (10, 15, 16).

Hormonoterapie

Je metodou, která je též aplikována jako systémová léčba v neoadjuvanci, adjuvanci a paliaci. Základním předpokladem indikace je přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách ve vyšetřené nádorové tkáni (10, 15, 17).

Terčová terapie – biologická léčba u karcinomu prsu

V posledních letech bylo identifikováno velké množství molekul, jejichž cílené ovlivnění může představovat nový způsob léčby – cílené, biologické terapie, odlišné od necílené klasické chemoterapie mechanismem účinku a toxickým profilem. Nejdéle používanou cílenou léčbou je hormonální terapie. Biologickou léčbou může být ovlivněno nejen chování nádorových buněk, ale může zasáhnout i nádorové mikroprostředí, jež je stěžejní pro buněčnou proliferaci, přežívání a metastazování.

Herceptin® (trastuzumab, protilátka proti HER-2 receptoru) byl první schválenou cílenou monoklonální protilátkou pro léčbu solidních nádorů vůbec. HER-2 je receptorem z rodiny EGFR (17, 18, 20). U 20–30% karcinomů je gen pro tento receptor amplifikován, což vyvolává zvýšenou expresi membránového proteinu. Tento stav je provázen kratším přežitím, časnými relapsy a zvýšeným počtem infiltrovaných lymfatických uzlin u karcinomu prsu. Jednoznačně zvýšená exprese HER-2 představuje horší prognostický faktor. Bývá často provázena vyšším histologickým gradem a nepřítomností hormonálních receptorů. V současné době je Herceptin indikován pro léčbu karcinomu prsu v adjuvanci i paliaci. Podmínkou je vysoká exprese HER-2 receptoru.

Lapatinib (Tyverb), nová malá molekula působící jako intracelulární duální inhibitor ErbB1 a ErbB2, je schválen pro léčbu pokročilých karcinomů prsu po selhání terapie trastuzumabem. Podmínkou indikace je opět vysoká exprese HER-2 receptoru (11, 17, 21). Další molekulou pro léčbu karcinomu prsu je bevacizumab (Avastin), monoklonální protilátka inhibující VEGF (vascular endothelial growth factor). Nádorové ložisko si tvoří vlastní cévy. Pokud se podaří tento proces zastavit, nádor není schopen dále růst, protože má nedostatek kyslíku a živin (8, 17, 21, 22).

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

Kombinace léčebných modalit a léčba relapsu

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

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

Česká onkologická společnost vydává každoročně standardy léčebného postupu u maligních onemocnění, a tedy i u karcinomu prsu, navazující na světový a evropský standardní postup. Poslední vydání z července 2009 obsahuje aktuální postupy léčby, které vycházejí z klinického stadia onemocnění a zhodnocení prediktivních i prognostických faktorů karcinomu prsu.

Komplikace po léčbě

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

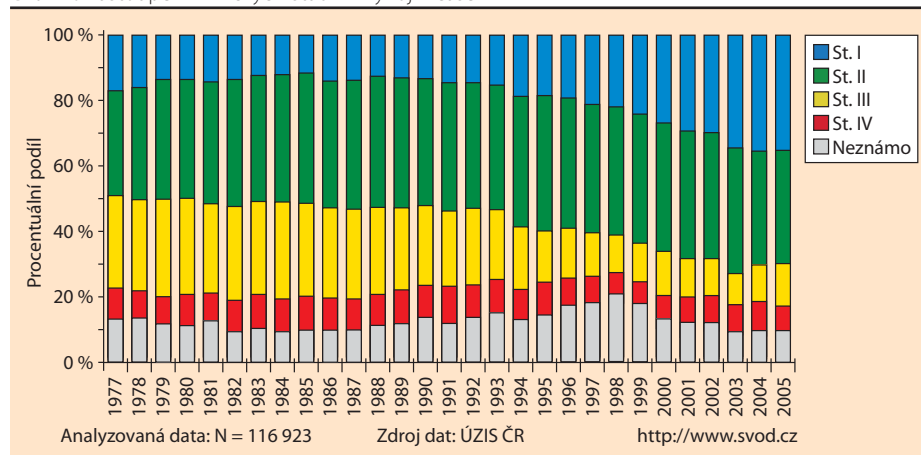
Algický syndrom se objevuje na postižené straně hrudníku a postihuje i rameno, nemocná má bolesti, pálení, zmrzlé rameno. Stav je nutné řešit od počátku, tedy již v průběhu léčby, fyzioterapeuticky. Zcela nežádoucí je absolutní klid stejnostranné končetiny nebo naopak její nepřiměřené zatěžování.

Lymfedému stejnostranné horní končetiny je třeba předcházet od počátku terapie též intenzivní fyzioterapií, užitečné mohou být i proteolytické enzymy (Wobenzym) (23).

Prevence, skrining

Je nutné zdůraznit, že délka přežití a celková prognóza nemocné je jednoznačně závislá na včasnosti zahájení léčby a odhalení nemoci v jejím iniciálním stadiu. Proto je nezbytné věnovat pozornost prevenci, ve smyslu včasného zachytu onemocnění a sledování rizikových skupin žen. Přichází stále vysoké procento žen v pokročilých stadiích nemoci (ve III. a IV. klinickém stadiu až 40%). Situace se však poněkud zlepšuje a od poloviny 90. let se zvyšuje zachyt pacientek

Graf 2. Zastoupení klinických stadií – vývoj v čase



v I. klinickém stadiu na úkor III. klinického stadia, zastoupení II. a IV. klinického stadia se nemění. Tuto pozitivní změnu lze přičíst včasné diagnostice a skríningu (1) (graf 2).

Možnost odhalení jednoduché preventivní metody vedoucí k eliminaci nebo alespoň snížení rizika vzniku karcinomu prsu všeobecně, u všech žen, je iluzorní. Karcinom prsu není preventabilní tak, jak je známo u bronchogenního karcinomu nebo karcinomu močového měchýře, eliminací kouření nebo vyloučením expozice některých kancerogenů. Nejúčinnější zbrání je včasný záchyt karcinomu prsu.

K včasnému záchytu jednoznačně přispívá vědomí žen o možnosti nejjednodušší metody, a to samovyšetření prsů. Mělo by být prováděno druhý nebo třetí den po ukončení menstruace. Vyšetření však nenahrazuje skrínung, nemůže odhalit nehmotné léze.

Cílem skrínungu je zachycení karcinomu prsu ve stadiu in situ. Skrínung se provádí pomocí mamografie a vyžaduje dokonalou techniku i vycvičený tým odborníků. V populaci žen, které prošly skrínungem, se snižuje riziko úmrtí o více než 40 %.

Doporučení o provádění skrínungu v České republice je ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví České republiky (částka 11, říjen 2002; novela z roku 2007, částka 2). Nárok na provedení mamografu má žena pojištěná v České republice ve věku nad 45 let s doporučením praktického lékaře nebo gynekologa. Vyšetření se cyklicky opakuje, frekvence je dána nálezem a mírou rizika onemocnění pro sledovanou.

Karcinom prsu u mužů

Vyskytuje se velmi vzácně, v roce 2005 bylo hlášeno 44 případů karcinomu prsu u mužů v České republice, to je 0,8 na 100 000 mužů (1). Je onemocněním starších mužů po 50. roce věku. Karcinom prsu u mužů je v 80 % hormonálně závislý. Významným rizikovým faktorem je přísun estrogenů při poruše jaterních funkcí nebo terapii karcinomu prostaty. Příznaky, diagnostika i terapie jsou obdobné jako u karcinomu prsu u žen.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Český národní webový portál: Epidemiologie nádorů (online). Masarykova Univerzita 2005 (cit. 2007 – 08 – 03). (Dostupný [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz)).
2. Daly M. NCCN Practise guidelines: Genetics/Familiar High – risk cancer screening. Oncology. Huntington 1999; 13: 161–183.
3. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA-1 and BRCA-2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet. 1998; 62: 676–689.
4. Kauf ND, Perez-Segura P, Robson ME, et al. Incidence of non-founder BRCA-1 and BRCA-2 mutations in high-risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. J Med Genet. 2002; 39: 611–614.
5. Prausová J, Kubáčková K, Hoch J. Několik poznámek k molekulární genetice kolorektálního karcinomu. Klinická onkologie 2000; 13 (5): 151–154.
6. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 495–497.
7. Koukoulis GN. Hormone replacement therapy and breast cancer risk. Ann NY Acad sci 2000; 900: 422–428.
8. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. The Oncology Group a Division of SCP communications. INC. Oncology News International. 2003. 163–168.
9. Abrahámová J, Dušek L, a kol. Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu. Praha: Grada Publishing Avicenum 2003: 41–60.
10. Abrahámová J, Povýšil C, Horák J, et al. Atlas nádorů prsu. Praha: Grada Publishing 2000: 225–264 s.

11. Mrhalová M, Kubáčková K, Prausová J, Kodet R. ERBB2 u nemocných s karcinomy mléčné žlázy – přínos a úskalí po 6 letech laboratorních zkušeností. VI. Motolské dny. Sborník abstrakt. Praha 2004.

12. Kodet R, Prausová J. Klasifikace nádorů. In: Koutecký a spol. Klinická onkologie I. Riopress 2004: 151–157.

13. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy for BRCA-1 and BRCA-2 mutation – Facts and controversy. New Engl J Med 2001; 345: 207–209.

14. Ewans AJ, Wilson ARM, Blamey RW, et al. Atlas of breast disease management. London 1998. W. B. Saunders.

15. Prausová J. Karcinom prsu. In: Klinická onkologie II. Koutecký J a kol. (v tisku).

16. Linke Z, Kubáčková K, Prausová J. Docetaxel v léčbě karcinomu prsu. Klinická onkologie 2000; 13, 1: 22–26.

17. Prausová J. Hormonální terapie. In: Klinická onkologie Koutecký J a kol. Riopress 2004: 192–194.

18. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 47 s.

19. Prausová J, Kubáčková K. Cílená molekulární léčba – onkologická terapie pro 21. století. VI. Motolské dny. Sborník abstrakt. Praha 2004.

20. Průša R, Kukačka J, Prausová J, Pechová M. Audit of serum HER-2/neu, CA 15–3 and CEA levels in 115 breast cancer patients. XIX. International Congress of Clinical Chemistry. Washington DC 2006. Abstract 05-A-314-AACC.

21. Stankušová H, Kodet R, Kubáčková K, et al. Zvýšená exprese onkogenu HER-2 u nemocných s karcinomem prsu a její korelace s průběhem onemocnění. Brněnské onkologické dny 2003. Sborník abstrakt.

22. De Vita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology – 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005: 129–137.

23. Wald M. Lymfedém – komplikace komplexní léčby karcinomu prsu. Onkologie 2009, 1: 32–35.

MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

Radioterapeuticko-onkologické oddělení

FN v Motole a 2. LF UK

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

jana.prausova@fnmotol.cz
