

KARCINOM PRSU**Základní charakteristika onemocnění**

Karcinom prsu je druhé nejčastější maligní onemocnění žen (diagnostikováno 4624 nových případů v roce 1998). V období 1989–1998 stoupla jeho incidence o 30% na současných 87,5/100 000 žen. Za příznivé trendy je nutné považovat zvyšující se podíl pacientek prvního a druhého klinického stádia a snížení fatality (ve stejném časovém období) z 52% na 41%)¹⁾.

Rizikové faktory

Vzhledem k vysoké incidenci a celospolečenskému významu této diagnózy byla věnována velká pozornost identifikaci rizikových faktorů pro vznik karcinomu prsu. Pro podrobnou informaci odkazujeme čtenáře na jiné zdroje informací²⁾.

Odlišnost české populace od populací, ve kterých probíhaly rozsáhlé epidemiologické studie (USA, západní Evropa), neumožňuje nekritické přejímání závěrů zahraničních studií a jejich implementaci do českého zdravotnického systému. Proto byla v uplynulých dvou letech provedena rozsáhlá case-control studie, které se zúčastnilo 14 566 žen v 54 centrech v celé České republice. Výsledkem této studie je zjištění váhy jednotlivých rizikových faktorů podstatných pro identifikaci žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu (tabulka 4.).

Tabulka 4.: Nejdůležitější faktory modifikující základní celoživotní riziko onemocnění karcinomem prsu.

Rizikový faktor	
Počet příbuzných prvního řádu s karcinomem prsu	
Počet příbuzných prvního a druhého řádu s jakoukoliv malignitou	
Věk v době menarché	
Věk v době prvního porodu	
Počet biopsií prsu	
Přítomnost atypické duktální hyperplazie v bioptickém vzorku	
Body mass index	
Zánět prsu	

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i> : intraduktální karcinom nebo lobulární karcinom <i>in situ</i> nebo Pagetova choroba bradavky bez prokazatelného nádoru

Pozn: Pagetova choroba s prokazatelným nádorem se klasifikuje podle velikosti nádoru.

T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru ¹⁾
T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže

Pozn: Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis.

T4a	šíření na stěnu hrudní
T4b	edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	kriteria 4a a 4b dohromady
T4d	zánětlivý (inflamatorní) karcinom ²⁾

Pozn: 1) Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk skrze bazální membránu do okolních tkání s ložiskem ne větším než 0,1 cm v největším rozměru. Je-li více ložisek mikroinvaze, klasifikuje se pouze největší ložisko mikroinvaze. (Součet jednotlivých ložisek se neužívá). Přítomnost více ložisek by se měla zaznamenat stejně jako u nádorů s větší invazí.

2) Zánětlivý (inflamatorní) karcinom prsu je charakterizován difusní silnou indurací kůže s eryzipeloidním okrajem, obvykle bez nádorové masy pod kůží. Je-li kožní biopsie negativní a nelze zjistit žádný lokalizovaný měřitelný primární nádor, odpovídá pak tomuto klinicky zánětlivému (inflamatornímu) karcinomu (T4d) patologická klasifikace pTX.

Vtažení kůže nebo bradavky nebo jiné kožní změny – kromě změn uvedených u T4b a T4d – se mohou objevit i u T1, T2 nebo T3, aniž by ovlivnily klasifikaci.

N – Regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách)
N2	metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách), které jsou fixované navzájem nebo k jiným strukturám
N3	metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél a. mammaria interna
M – Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 ¹⁾ N0 M0
Stadium IIA	T0 N1 M0
	T1 ¹⁾ N1 ²⁾ M0
	T2 N0 M0
Stadium IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T0 N2 M0
	T1 ¹⁾ N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1, N2 M0
Stadium IIIB	T4 jakékoliv N M0
	jakékoliv T N3 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1

Pozn: 1) T1 včetně T1mic

2) Prognóza nemocných s pN1 a je podobná prognóze nemocných s pN0.

Prognostické faktory

Studované prognostické faktory zahrnují několik desítek molekulárních cílů, z nichž některé jsou perspektivními kandidáty pro budoucí klinické využití. Pro velký rozsah problematiky odkazujeme čtenáře na nedávno publikované souhrnné články^{3, 4)}.

V klinické praxi jsou konsensuálními panely odborníků (NIH konference, Bethesda 2000; St. Gallen konsensus, 2001) zohledněny prognostické faktory uvedené v tabulce 5.

Tab 5.: Základní prognostické a prediktivní faktory vyžívané při léčebných rozhodnutích u pacientek s karcinomem prsu.

Adjuvantní léčba	Neoadjuvantní a paliativní léčba
Věk	Věk
Klinické stádium nemoci	Výkonnostní stav nemocné
Postižení axilárních uzlin	Rozsah onemocnění
Velikost primárního nádoru	Rychlost progresu onemocnění
Histologický typ nádoru	Přítomnost hormonálních receptorů v nádoru
Nádorový grade	Expresse onkogenu <i>c-erbB-2</i>
Přítomnost hormonálních receptorů v nádoru	
Expresse onkogenu <i>c-erbB-2</i>	

Onkogen *c-erbB-2* je považován za slabý prognostický faktor⁵⁾. Jeho vysoká exprese je spojena s horšími výsledky adjuvantní chemoterapie bez antracyklinů nebo s nízkými dávkami antracyklinů^{6, 7, 8, 9)}. V paliativní léčbě byl prokázán vyšší efekt chemoterapie ET (epirubicin, paklitaxel) z hlediska RR a PFS než EC (epirubicin, cyklofosfamid) v podskupině nemocných s overexpresí *c-erbB-2*¹⁰⁾. U nemocných bez overexpresu tohoto onkogenu byly výsledky obou režimů srovnatelné¹⁰⁾. Interakce mezi hormonální léčbou a expresí onkogenu *c-erbB-2* byla studována ve více než 11 studiích s rozporupnými výsledky^{6, 11)}. Lze vypočítat trend ke snížení účinnosti jakékoliv hormonální léčby⁶⁾, s relativním menším snížením účinnosti inhibitoru aromatáz (subanalýza neoadjuvantní studie letrozol vs tamoxifen, RR ve skupině nemocných s overexpresí *c-erbB-2* a *c-erbB-1* 88% vs 21%, $p=0,0004$)¹²⁾.

Prospěch z léčby trastuzumabem mají pouze nemocní s overexpresí stanovenou metodou FISH nebo HERCEPTtestem s výsledkem 3+⁶⁾.

Blízko k rutinnímu klinickému využití je stanovení nádorových koncentrací inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1 a urokinázového typu aktivátoru plazminogenu uPA. Nízká koncentrace obou látek umožňuje vyčlenit prognosticky příznivou skupinu pacientek bez postižení axilárních uzlin, u kterých je riziko recidivy natolik malé, že nemají benefit z adjuvantní chemoterapie¹³⁾.

Klinické příznaky

Primární nádor může být zcela asymptomatický, jindy vede ke změně velikosti prsu, vtažení kůže a změnám kontury prsu, k asymetrii prsů, ke vpáčení bradavky a sekreci z bradavky. Nejčastějším příznakem je však hmatná rezistence v prsu nebo v podpaží. Naopak mastodynie je velmi vzácná.

Metastázy se projeví specifickou symptomatologií nejčastěji postižených orgánů: plic, jater a skeletu.

Diagnostický postup

Stagingová vyšetření zahrnují bilaterální mamografii, ultrazvuk prsu a spádových mízních uzlin. Postižení vzdálených lokalizací vyšetříme pomocí skigramu hrudníku, ultrazvuku nebo CT břicha a scintigrafie skeletu. Z nádorových markerů doplníme CEA a CA 15.3. FSH a estradiol stanovujeme u perimenopauzálních žen.

Za standard považujeme vyšetření histologického typu, nádorového grade, estrogeních a progesteronových receptorů, jednoho z proliferčních markerů (MIB1, Ki-67 nebo PCNA), exprese onkogenu *c-erbB-2*, lymfatické a vaskulární invaze a rozsahu intraduktální komponenty.

Genetická konzultace je indikována u nemocných splňujících kritéria uvedená v příloze 6.

Sternální punkce, event. trepanobiopsie je indikována u všech pacientek před zahájením systémové adjuvantní nebo neoadjuvantní léčby s cílem detekovat minimální reziduální onemocnění / mikrometastatické postižení v kostní dřeni.

Léčebný postup

Léčba úvodních stádií karcinomu prsu

a) chirurgický výkon

V literatuře je dobře zdokumentován ekvivalentní léčebný výsledek modifikované radikální mastektomie s exenterací axily a parciálního chirurgického výkonu s radioterapií (9 randomizovaných studií)¹⁴⁾. Opomenutí radioterapie po konzervativním výkonu je spojeno se zvýšeným rizikem lokoregionálních (7,8% vs 25% u pacientek bez postižení axilárních uzlin, 16,1% vs 35,4% u pacientek s pozitivitou axilárních uzlin)¹⁴⁾ i systémových relapsů. Parciální výkon je tedy možné provést kdykoliv, když si ho přeje nemocná a není přítomna některá z **kontraindikací parciálního výkonu** (tabulka 6.). Histologický typ nádoru neovlivňuje dlouhodobé výsledky léčby po parciálních výkonech, a proto žádný histologický typ s výjimkou karcinomu inflamatorního

nezařazujeme mezi absolutní nebo relativní kontraindikace parciálního výkonu¹⁵⁾. Těsné nebo pozitivní okraje jsou spojeny s až osminásobným zvýšením rizika recidivy¹⁶⁾. Proto je vhodné vyžadovat vzdálenost k okrajům resekátu nejméně 10 mm a reoperovat všechny pacientky s pozitivním okrajem řezu a multicentrickým karcinomem.

Exenteraci axily s nálezem 10 a méně vyšetřených uzlin je nutné považovat za neadekvátní.

Tab 6.: Kontraindikace parciálního výkonu u pacientek s karcinomem prsu.

Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
Inflamatorní karcinom prsu	Přítomnost intraduktální komponenty v nádoru [#]
Multicentrický karcinom (dvě a více ložisek)	Extenzivní lymfatická a vaskulární invaze ¹⁷⁾
Difúzní mikrokalcifikace suspektní z malignity	Nádory větší než 4 cm
Nepřijatelný kosmetický efekt	Subareolární uložení nádoru
Nemožnost následné pooperační radioterapie • <i>Odmítnutí nemocné</i> • <i>Předchozí RT prsu s výjimkou RT pro lymfom technikou mantle</i> • <i>Sklerodermie, lupus erytematodes</i>	
Těhotenství	
Nemožnost provést výkon s negativními okraji resekátu	

nejedná se o nezávislý rizikový faktor pro vznik recidivy, tj. v případě adekvátních okrajů resekátu není přítomnost extenzivní intraduktální komponenty spojena se zvýšeným rizikem vzniku recidivy¹⁶⁾.

K bezprostřední **rekonstrukci prsu** lze přistoupit po mastektomii provedené z důvodu karcinomu *in situ*. U ostatních pacientek je doporučeno odložit rekonstrukční výkon o 6 – 24 měsíců po poslední chemoterapii nebo radioterapii. Důvodem k tomuto rozhodnutí je neakceptovatelně vysoké riziko komplikací radioterapie po rekonstrukčním výkonu s autologním i heterologním implantátem (dostavují se u 16%, resp. 41% ozařovaných žen)¹⁸⁾.

b) systémová pooperační léčba

Indikace k systémové pooperační léčbě jsou výsledkem konsenzuálního usnesení panelu předních odborníků, který se sešel v prosinci 2000 v NCI Bethesda¹⁹⁾ a počátkem roku 2001 ve švýcarském St. Gallen²⁰⁾. Setkání v St. Gallen v roce 2003 nepřineslo žádné podstatné změny v názoru na optimální pooperační léčbu pacientek s karcinomem prsu⁶²⁾. Východiskem pro doporučené léčebné postupy jsou randomizované klinické studie a metaanalýzy, mezi nimiž zaujímá přední místo přehled zpracovaný oxfordskou pracovní skupinou EBCTCG. Vybrané závěry této práce^{21 – 23)}, jež jsou podstatné pro pochopení léčebných doporučení, uvádíme v tabulce 7.

Tab 7.: Základní výsledky analýz léčebných výsledků u časných stádií karcinomu prsu provedených pracovní skupinou EBCTCG.

Studované srovnání	Výsledek intervence
Tamoxifen 1, 2, 5 let vs 0: ➤ Vliv na 10 leté přežití#	abs. zlepšení přežití o 4,5%; 7,2%; 10,9% u N+ žen abs. zlepšení přežití o 3,4%; 2,3%; 5,6% u N- žen
Tamoxifen 1, 2, 5 let vs 0: ➤ Redukce vzniku recidivy onemocnění #	snížení o 21%, 29%, 47% v závislosti na délce podání léku po deseti letech sledování
Tamoxifen 1, 2, 5 let vs 0: ➤ Redukce vzniku kontralaterálního karcinomu prsu #	snížení o 13%, 26%, 47% v závislosti na délce podání léku po deseti letech sledování
Polychemoterapie vs monoterapie: ➤ Vliv na 10 leté přežití u žen do 50 let věku	78% vs 71% u N+ žen 42% vs 53% u N- žen
Polychemoterapie vs monoterapie: ➤ Vliv na 10 leté přežití u žen nad 50 let věku	69% vs 67% u N+ žen 46% vs 49% u N- žen
Délka podání chemoterapie 3–6 měsíců vs déle: ➤ Vliv na přežití žen s různou délkou sledování	není benefit delší léčby
Chemoterapie bez antracyklinů vs s antracykliny: ➤ Vliv na 5 leté přežití	69% vs 72%
Radioterapie vs 0: ➤ Vliv terapie na četnost recidiv vzniklých do 10 let ➤ Po randomizaci	8,8% vs 27,2%
Radioterapie vs 0: ➤ Vliv na 20 leté přežití&	37,1% vs 35,9%, ns.

u pacientek s ER+ a ER? nádory (terapie ER–nádorů tamoxifenem nepřináší žádný klinický benefit)

\$ benefit léčby se dostavuje bez ohledu na věk, menopauzální stav a event. podání chemoterapie

& tento negativní efekt je důsledkem zvýšeného množství nenádorových úmrtí v intervenční skupině, což je dáno použitím zastaralých ozařovacích technik, které byly spojeny s velkým množstvím nežádoucích účinků

Adjuvantně nemusí být léčeny ženy s nízkým rizikem vzniku recidivy:

- $pT1aNOMO$, ER+, G1, premenopauzální pacientka ≥ 35 let věku
- $pT1bNOMO$, ER+, G1

Ostatní ženy je doporučeno léčit tak, jak je uvedeno v tabulkách 8., 9. a 10.

Podání tamoxifenu je indikováno u všech nemocných s ER+ nebo PR+ nádory s výjimkou nízce rizikových pacientek – viz. výše.

V roce 2003 byl na základě výsledků studie ATAC^{24, 25)} registrován přípravek anastrozol také k adjuvantní léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu. Problémem plošného použití tohoto léku je z ekonomického hlediska jeho vysoká cena. Z odborného hlediska je třeba kriticky upozornit na skutečnost, že touto léčbou není při srovnání s tamoxifenem dosaženo prodloužení celkového přežívání pacientek, což je hlavní léčebný výsledek, který je nezbytné u adjuvantní léčby hodnotit. Základními výsledky studie ATAC je při srovnání tamoxifenu (T) a anastrozolu (A) prodloužení DFS (HR 0,86, $p=0,03$) a snížení rizika vzniku kontralaterálního karcinomu (OR 0,56, $p=0,042$) v subpopulaci žen s ER+ nádory léčených A. Podskupinová analýza studie ATAC prokázala, že lepších výsledků je A dosaženo pouze u žen bez postižení mizních uzlin a u žen, které nepodstoupily chemoterapii²⁵⁾. **Adjuvantní podávání anastrozolu** autoři doporučují pouze post–menopauzálním pacientkám, které nemohou užívat tamoxifen pro jeho nežádoucí účinky (zejména tromboembolické komplikace), nebo vysoce rizikovým premenopauzálním pacientkám, u nichž bude nasazení A předcházet ovariální ablaci a ženám s N0 bez adj. chemoterapie.

V roce 2003 a 2004 byly publikovány dvě studie, které hodnotily **účinek dalších inhibitorů aromatáz v adjuvantní léčbě**. Studie MA 17⁶³⁾ prokázala na souboru 5187 postmenopauzálních pacientek příznivý účinek podávání letrozolu po ukončení pětileté aplikace tamoxifenu na přežívání bez známek recidivy (DFS 93% vs 87%, $p<0,001$), nikoliv však na celkové přežívání (31 vs 42 úmrtí, $p=0,25$). Bohužel, kontrolní rameno nebylo designováno jako rameno s tamoxifenem, což by jistě vhodněji odpovídalo na otázku účinnosti IA, a tak jediným poselstvím, které si lze ze studie odnést je, že více hormonální léčby je lepší než méně hormonální léčby⁶⁴⁾. Exemestan podávaný po dobu 2 – 3 let po 2 – 3 leté aplikaci tamoxifenu zvýšil ve srovnání s pětiletým užíváním tamoxifenu 3–letý DFS o 4,7% (91,5% vs 86,8%). Ani v této studii nebyly zjištěny rozdíly v celkovém přežívání pacientek⁶⁵⁾.

Novinkou proti předchozímu konsensu St. Gallenské konference (2001 – 1998) je také zařazení ovariální ablaci (OA) s tamoxifenem do standardu léčby některých žen s pozitivitou axilárních uzlin. Do určité míry toto rozhodnutí překvapuje, neboť ekvivalentní účinnost OA a CHT byla potvrzena pouze v randomizovaných studiích se suboptimálním designem (CMF v třítydenním

režimu, nepodání T pacientkám s pozitivitou HR léčených CHT, apod.)²⁶⁾. Tento přístup na pracovištích KOC neuplatňujeme. OA je možné provést chirurgicky, radiací nebo LHRH analogy podávanými nejméně 2 roky.

Při volbě léčebných modalit je nezbytné zohlednit závěry studie INT 0101 s randomizací do třech skupin FAC vs FAC + OA vs FAC + T + OA. V této studii byl potvrzen **benefit kombinované hormonální léčby** z hlediska času do vzniku recidivy **pro podskupinu pacientek do 40 let věku** (5 leté DFS: 54% vs 65% vs 72% pro FAC, FAC+OA, FAC+OA+T)²⁷⁾. U starších pre-menopauzálních pacientek nepřináší OA další zlepšení výsledků proti standardní léčbě FAC+T (5-leté DFS: 72% vs 73% vs 79% pro FAC, FAC+OA, FAC+OA+T).

Otázka **sekvence chemoterapie a tamoxifenu** byla řešena ve studii INT 0100²⁸⁾ a GEICAM 94-01²⁹⁾. Studie INT 0100 prokázala na souboru 1 477 nemocných, že méně recidiv je v případě použití obou léčebných kroků postupně. Po 8 letech od zahájení studie žilo bez známek nádoru 62% nemocných léčených chemoterapií a tamoxifenem současně, zatímco ve skupině se sekvenčním podáním léčiv to bylo 68% nemocných. Italská studie GEICAM 94-01 se 485 nemocnými řešila tutéž otázku. Postmenopauzální pacientky s pozitivitou axilárních uzlin byly randomizovány k adjuvantní chemoterapii epirubicin, cyklofosamid + tamoxifen sekvenčně vs konkomitantně. Bohužel, v důsledku předčasného ukončení náboru nemocných nemohla bezesbýtku vyřešit otázku, kterou si kladla při svém vzniku, avšak i přesto byl po pěti letech sledování nemocných zaznamenán trend k lepším výsledkům ve skupině léčené nejprve chemoterapií a posléze tamoxifenem. Obě studie tedy shodně přispívají k poznání, že podání chemoterapie a tamoxifenu současně je v pooperační léčbě nádorů prsu nevýhodné a mělo by být tedy používáno pouze postupu nasazení obou kroků za sebou (chemoterapie, pak tamoxifen).

Vyšší **aktivita antracyklinových režimů**, především u rizikovějších pacientek, byla zmíněna v tabulce 7. Optimalizace dávek antracyklinů byla předmětem několika studií, z jejichž závěrů^{30, 31, 32)} lze vycházet v klinické praxi. Režim FE₁₀₀C vede u N+ žen k lepšímu celkovému přežití než režim FE₅₀C³⁰⁾. Eskalace dávek doxorubicinu nad 60 mg/m²/cyklus nepřináší zlepšení léčebných výsledků³¹⁾, naopak snížení dávek na 30 mg/m²/cyklus zhoršuje celkové přežití pacientek³²⁾. Eskalace dávek CFA na 2 g/m²/cyklus zvyšuje toxicitu bez zlepšení léčebných výsledků³³⁾.

Zařazení taxanů do adjuvantní terapie je velice problematické. Update třech klíčových studií (CALGB 9344, NSABP B28, BCIRG 001) přednesený na konferenci v San Antoniu 2002 neprokázal statisticky významné prodloužení celkového přežití pacientů léčených taxany. Při vyhodnocení podskupin byl pozorovatelný příznivý efekt adjuvantní aplikace paklitaxelu ve studii CALGB 9344 v podskupině žen s negativními HR a u žen, které neužívaly tamoxifen³¹⁾. Celkové jednoleté a pětileté přežití bylo v této studii zvýšeno přidáním paklitaxelu o 1%, resp. 3%. Studie NSABP B-28 se stejným designem jako CALGB 9344 prokázala pouze zlepšení 5 letého DFS (AC vs ACT, RR 0,83, p=0,008), ne však přežívání nemocných³⁴⁾. Ve studii BCIRG 001 byla porovnávána účinnost režimu TAC (s docetaxelem) proti standardní chemoterapii FAC. S mediánem sledování nemocných tři roky šlo o první předběžnou analýzu studie, která prokázala zlepšení času do recidivy ve prospěch režimu TAC (RR=0,68, p=0,0011). Statisticky významné zlepšení celkového přežití bylo pozorováno v podskupině pacientek s pozitivitou 1 – 3 mízních uzlin. V listopadu 2002 publikovaná čtvrtá randomizovaná studie s designem 8x FAC vs 4x FAC + 4x paklitaxel neprokázala s mediánem sledování 60 měsíců žádný rozdíl v léčebných výsledcích obou ramen³⁵⁾. Mírné zlepšení celkového přežívání nemocných léčených režimem AC-T je možné dosáhnout, podá-li se tento režim jako dose-densní s dvoutýdenními terapeutickými cykly s podporou G-CSF³⁶⁾ (dose-dense vs konvenční, RR 0,69, p=0,013). Režimy s taxany je tedy třeba chápat spíše jako alternativu moderních režimů založených na antracyklinech (FE₁₀₀C, FAC, CE₁₂₀F), než kvalitativně novou třídu protinádorové chemoterapeutické kombinace.

Provádění **vysokodávkované chemoterapie** nepřineslo žádný prospěch transplantovaným pacientkám, a proto se neprovádí³⁷⁾.

Adjuvantní podání bisfosfonátů a nebo trastuzumabu by nemělo být prováděno mimo rámec klinických studií.

Tab. 8.: Definice rizikových skupin pacientek s nádory bez postižení axilárních uzlin.

Nízké riziko recidivy	ER+ a/nebo PR+ a pT ≤ 2 cm a G1 a věk ≥ 35 let
Vysoké riziko recidivy	ER- a PR- <i>nebo</i> ER+ a/nebo PR+ a pT > 2 cm nebo G2-3 nebo věk < 35 let

Tab. 9.: Strategie systémové adjuvantní léčby pacientek bez postižení axilárních uzlin. (HR=hormonální receptory)

HR	riziko	terapie premenopauzálních žen	terapie postmenopauzálních žen
poz. > 10%	nízké	bez terapie nebo (TAM)	bez terapie nebo (TAM)
	vysoké	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM nebo OA+TAM* nebo CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM +OA**	TAM nebo CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM
poz. < 10%	nízké	bez terapie nebo (TAM)	bez terapie nebo (TAM)
	vysoké	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM
neg. 0%	vysoké	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x

* u ER > 40%

** u žen < 35 let věku

OA ... ovariální ablace

Tab. 10.: Strategie systémové adjuvantní léčby postmenopauzálních pacientek s postižením axilárních uzlin. (HR=hormonální receptory)

pN	HR ¹⁾	Léčba postmenopauzálních žen
1-3	neg	6x FAC <i>nebo</i> 6x CMF4 ²⁾
	poz	6x FAC + TAM
3-9	neg	6X FAC
	poz	6X FAC+TAM ³⁾
> 9	neg <i>nebo</i> poz <10%	6X FEC
	poz >10%	6X FEC + TAM

Pozn.: 1) HR považujeme za pozitivní, pokud jsou HR exprimovány alespoň u 1% nádorových buněk, není-li specifikováno jinak

2) režim bez antracyklinů pouze v případě, že onkoprotein p185^{c-erbB-2} není zvýšeně exprimovaný, tj. je-li výsledek imunohistochemického vyšetření HERCEPTESTEM 1+3) vzhledem k velkému riziku recidivy zvážit nasazení inhibitoru aromatáz v případě zvýšené exprese onkoproteinu p185^{c-erbB-2} (výsledek imunohistochemického vyšetření HERCEPTESTEM 2+ a 3+)

Tab. 9.: Strategie systémové adjuvantní léčby pacientek bez postižení axilárních uzlin. (HR=hormonální receptory)

HR	riziko	terapie premenopauzálních žen	terapie postmenopauzálních žen
poz. > 10%	nízké	bez terapie nebo (TAM)	bez terapie nebo (TAM)
	vysoké	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM nebo OA+TAM* nebo CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM +OA**	TAM nebo CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM
poz. < 10%	nízké	bez terapie nebo (TAM)	bez terapie nebo (TAM)
	vysoké	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x, sekvenčně TAM
neg. 0%	vysoké	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x	CMF4 6x <i>nebo</i> AC 4x

* u ER > 40%

** u žen < 35 let věku

OA ... ovariální ablace

Tab. 10.: Strategie systémové adjuvantní léčby postmenopauzálních pacientek s postižením axilárních uzlin. (HR=hormonální receptory)

pN	HR ¹⁾	Léčba postmenopauzálních žen
1-3	neg	6x FAC <i>nebo</i> 6x CMF4 ²⁾
	poz	6x FAC + TAM
3-9	neg	6X FAC
	poz	6X FAC+TAM ³⁾
> 9	neg <i>nebo</i> poz <10%	6X FEC
	poz >10%	6X FEC + TAM

Pozn.: 1) HR považujeme za pozitivní, pokud jsou HR exprimovány alespoň u 1% nádorových buněk, není-li specifikováno jinak

2) režim bez antracyklinů pouze v případě, že onkoprotein p185^{c-erbB-2} není zvýšeně exprimovaný, tj. je-li výsledek imunohistochemického vyšetření HERCEPTESTEM 1+3) vzhledem k velkému riziku recidivy zvážit nasazení inhibitoru aromatáz v případě zvýšené exprese onkoproteinu p185^{c-erbB-2} (výsledek imunohistochemického vyšetření HERCEPTESTEM 2+ a 3+)

Tab. 11.: Strategie systémové adjuvantní léčby premenopauzálních pacientek s postižením axilárních uzlin. (HR=hormonální receptory)

HR ¹⁾	Léčba premenopauzálních žen do 35 let věku	Léčba premenopauzálních žen nad 35 let věku
neg	6x FEC nebo 4x AC + 4x PAKLI nebo 6x TAC	6x FAC nebo 6x FEC ²⁾ nebo 4x AC + 4x PAKLI nebo 6x TAC
poz	6x FEC + TAM / IA ²⁾ + OA nebo 4x AC + 4x PAKLI + TAM / IA ²⁾ + OA nebo 6x TAC + TAM / IA ²⁾ + OA	6x FAC + TAM + / - OA ³⁾ nebo 6x FEC ²⁾ + TAM + / - OA ³⁾ nebo 4x AC + 4x PAKLI + TAM + / - OA ³⁾ nebo 6x TAC + TAM + / - OA ³⁾

Pozn.: 1) HR považujeme za pozitivní, pokud jsou HR exprimovány alespoň u 1% nádorových buněk, není-li specifikováno jinak

2) v případě zvýšené exprese onkoproteinu p185^{c-erbB-2} (výsledek imunohistochemického vyšetření HERCEPTEM 2+ a 3+)

3) kombinovaná hormonální léčba se provádí u žen do 40 let věku – zdůvodnění v textu

c) pooperační radioterapie

Úloha pooperační radioterapie je Oxfordským overview zpochybněna, ovšem příčinou těchto zjištění je analýza studií, v nichž byly používány zastaralé přístupy spojené s velkou morbiditou a mortalitou. Pro zařazení radioterapie do celkové léčebné strategie je podstatné zohlednit nové studie³⁸⁾ popsané v doporučeních ASCO.

Ozařování po parciálním výkonu

Racionální zdůvodnění pro pooperační záření po parciálních výkonech bylo zmíněno výše. Do současné doby není zjištěn žádný klinický, patologický ani molekulárně biologický prognostický faktor, který by definoval podskupinu žen s nízkým rizikem lokální recidivy po parciálním chirurgickém výkonu a mohl by selektovat ženy, které nemusí absolvovat pooperační aktinoterapii. Částečně kontroverzní tedy nezůstává indikace pooperační aktinoterapie po parciálním výkonu, ale indikace dodatečného dozáření lůžka tumoru.

Významem dosycení se zabývala studie EORTC 10882. Pacientky byly randomizovány do skupin bez dosycení a se zařazením dosycení 16 Gy. Jednalo se o pacientky po kompletní excisi tumoru s dostatečnými okraji. Ve skupině bez dodatečného ozařování se vyskytlo 7,3% lokálních recidiv, ve skupině s boostem 4,3% (statisticky signifikantní). Prospěch z doplňkového ozařování byl významnější u mladších pacientek (s RT vs bez RT, četnost recidiv 10,2% vs 19,5% do 40 let věku, 5,8% vs 9,5% ve skupině žen 41–50 let).

Ozařování po mastektomii

V 18 randomizovaných studiích byla studována systémová léčba po ME proti systémové léčbě a RT po ME. Do studií byly zařazeny převážně pacientky s postižením axily, rozsah primárního nádoru byl pT1–3. V 8 z 9 největších studií byl nalezen příznivý vliv RT na redukci lokoregionálních recidiv v rozsahu 2%–17%. Pouze ve třech, ovšem rozsahem největších studiích, byla také nalezen příznivý dopad RT na celkové přežití nemocných^{39, 40)}.

Ozařování lymfatického systému

U pacientů s postižením axily (≥ 4 LU) snižuje radiace nejen frekvenci lokoregionálních recidiv, ale také zvyšuje celkové přežití³⁹⁾. I supraklavikulární uzliny musí být s ohledem na velkou četnost recidiv zahrnuty do ozařovaného objemu. Proto je radioterapie axily a nadklíčku standardem léčby u pacientek po neadekvátní exenteraci axily (vyšetřeno ≤ 10 LU), u pacientek s extrakapsulárním šířením nádoru mimo uzlinu a při postižení 4 a více LU. Postižení vnitřních mamárních uzlin se vyskytuje s četností 10%–20%. Tyto uzliny jsou místem recidivy ojediněle, a proto nebudou ozařovány. Rozhodnutí o radiační léčbě uzlinového systému nejsou podložena dostatečným množstvím konsistentních literárních údajů, a opírají se o výsledky nerandomizovaných studií nebo vlastní zkušenost.

Sekvence modalit a timing léčby

Pouze režim CMF lze bez zvýšení morbidit léčby podat konkomitantně s radioterapií. Kombinace ostatních režimů chemoterapie a záření musí být vždy sekvenční. Ozařování musí být zahájeno nejpozději do šesti měsíců po chirurgickém výkonu. Z jediné randomizované studie s designem RT s následnou CHT vs CHT s následnou RT vyplynulo zjištění závislosti sekvence modalit na

velikosti okrajů řezu. V případě těsných a pozitivních okrajů byla v redukci lokoregionálních recidiv účinnější okamžitá RT (abs. četnost recidiv, 4% vs 32%), při negativních okrajích byla účinnější časná CHT (6% vs 13%). Celkové přežití mezi oběma skupinami nemocných se neliší⁴¹⁾. Výsledek této studie však není v žádných standardech léčby zohledněn.

Léčba lokálně pokročilého onemocnění

a) neoadjuvantní léčba

Primárním cílem neoadjuvantní systémové léčby je umožnit provedení prs zachovného výkonu u většího podílu pacientek, aniž by bylo kompromitováno jejich přežití nebo čas do progresu nemoci. Sekundárně můžeme hodnotit *in vivo* chemosenzitivitu nebo hormonální senzitivitu na prováděnou léčbu. Potenciální výhodou neoadjuvantní léčby je také inhibice nádorového růstu, který je popisován po chirurgických výkonech⁴²⁾. Rizikem neoadjuvantního konceptu terapie je možnost nadbytečné léčby u pacientek, které nemají přesně odečtený výsledek primární biopsie, možnost progresu nemoci, která znemožní následný chirurgický výkon, nebo ztráta prognostického významu postižení axilárních uzlin, pakliže v nich dojde k regresi nádorového postižení.

Neoadjuvantní chemoterapie nemůže být podávána, aniž by byla zdokumentována její srovnatelná nebo vyšší účinnost než účinnost léčby adjuvantní. Odpověď na tuto otázku přináší studie NSABP B18 (4x AC, operace vs operace, 4xAC). Obě ramena měla stejné OS i DFS, avšak více pacientek ve skupině léčené neoadjuvantně podstoupilo parciální výkon (68% vs 60%). Při analýze podskupin se ukázalo, že pouze skupina pacientek, u které bylo neoadjuvantní léčbou dosaženo patologické CR, měla prodloužené OS. Proto základním cílem všech nově designovaných neoadjuvantních studií je tvorba takových léčebných schémat, které vedou k nejvyšší četnosti pCR. Z tohoto pohledu jsou zcela neúčinnějšími léčebnými schématy:

- aplikace 4x AC následovaná 4x docetaxelem v monoterapii (design studie NSABP B27), kterým lze docílit 25,6% pCR (pro srovnání – 4xAC vede k 13,7% pCR)⁴²⁾ a
- aplikace 12x paklitaxel týdně následovaný 4x FAC s 28,8% pCR⁴³⁾.

Vhodnost podání neoadjuvantní chemoterapie je poměrně dobře zdokumentována u pacientek s nádory T3, T4 a N2.

U postmenopauzálních žen s nádory s vysokou pozitivitou hormonálních receptorů lze uvažovat o hormonální neoadjuvantní léčbě. Účinnější je nasazení letrozolu než tamoxifenu (RR 55% vs 36%, $p < 0,001$; četnost prs zachovných výkonů, 45% vs 35%, $p < 0,022$). Medián času do dosažení odpovědi činil 66–70 dní, délka léčby byla v citované studii 4 měsíce⁴⁴⁾.

b) chirurgická léčba

Chirurgická léčba po provedení neoadjuvantní léčby se řídí stejnými pravidly, jako léčba primárně chirurgická. Vzhledem k častému výskytu CR je nutné před zahájením léčby označit tuší nebo jiným způsobem rozsah primárního nádoru, aby operátor rozpoznal místo primárního nádoru.

c) systémová pooperační léčba

Druhou důležitou otázkou, kterou musí klinik vyřešit, je otázka nasazení adjuvantní léčby u pacientky po neoadjuvantní léčbě a operaci. S výjimkou výše zmíněné studie NSABP B18 byla v dalších více než 12 randomizovaných klinických studiích adjuvantní léčba podávána. Mimo rámec klinické studie tedy nelze standardní adjuvantní systémovou léčbu opomenout⁴²⁾.

d) pooperační radioterapie

Pooperační radioterapie nemá po neoadjuvantní léčbě a chirurgickém výkonu žádné specifikum, které by bylo nutné zohlednit.

Léčba generalizovaného a recidivujícího karcinomu prsu

Paliativní léčba karcinomu prsu musí zohledňovat:

charakteristiky nádoru (histopatologický typ nádoru (především přítomnost hormonálních receptorů a exprese onkogenu *c-erbB-2*), lokalizaci metastáz, počet metastáz, počet postižených orgánů, rychlost progresu onemocnění)

charakteristiky pacientky (věk, výkonnostní stav, menopauzální stav, komorbidita, sociální hledisko a preference nemocné)

charakteristiky předchozí léčby (typ prováděné léčby a léčebná odpověď na ni, doba od podání předchozí léčby do progresu nemoci)

Izolovaný relaps

V případě izolovaného relapsu je na místě lokální terapie. Otázka, zda po chirurgickém odstranění recidivy je indikována systémová léčba není studii zodpovězena. Není-li recidiva odstranitelná chirurgicky, je nezbytné zahájit systémovou léčbu.

V případě, že nádor exprimuje HR a nejsou přítomny rizikové faktory (tabulka 12.), upřednostňujeme použití hormonální terapie. Za standardní sekvenci je třeba považovat léčbu antiestrogenem (+ovariální ablaci u premenopauzálních žen), následovanou v případě jeho selhání inhibitory aromatáz a následně faslodexem. Tyto tři linie léčby mohou být použity pouze za předpokladu, že onemocnění bylo v průběhu podávání hormonálních přípravků hormonálně dependentní, tj. byla zaznamenána léčebná odpověď nebo klinický benefit.

Tab 12.: Rizikové faktory vedoucí k okamžité indikaci chemoterapie.

DFI méně než 1 rok
Rozsáhlé jatrní postižení
Významná klinická symptomatologie

Sekvenci dvou IA nelze doporučit, neboť se jedná o velmi neefektivní léčbu s pravděpodobností dosažení léčebné odpovědi jen u 6% nemocných⁴⁶⁾. Perspektivně bude možné uvažovat o zařazení inhibitorů aromatáz do první linie léčby, neboť v randomizovaných studiích proti tamoxifenu prokázaly všechny tři preparáty benefit v alespoň jednom studovaném parametru (prodloužení TTP, vyšší RR, CB nebo OS)^{47, 48, 49, 50)}. Exemestan nemá data ze studie fáze III, z výsledků studie FEMINT 01 vyplývá ekvivalentní účinnost anastrozolu a letrozolu v cílové populaci postmenopauzálních žen s HR+ nádory léčenými první linií HT pro generalizované onemocnění⁵¹⁾.

U každé pacientky s nálezem exprese onkoproteinu p185^{c-erbB-2} při orientačním imunohistochemickém vyšetření primárního karcinomu by měl být proveden HERCEPT test, a v případě výsledku 2+ také vyšetření FISH.

Uvažujeme-li o zahájení systémové léčby u pacientky bez zvýšené exprese onkoproteinu p185^{c-erbB-2}, volíme ze schémat v závislosti na výše uvedených faktorech.

U naprosté většiny nemocných lze za standardní úvodní režim považovat chemoterapii založenou na antracyclinech (FAC, FEC, AC)^{52, 53, 54)}. Ze šesti publikovaných randomizovaných studií antracyklin/CFA vs antracyklin/taxan je totiž prokazatelný benefit z hlediska RR u čtyřech, z hlediska TTP u dvou a z hlediska OS u jedné studie⁵⁵⁾. Starší nemocné léčíme kombinací CMF.

Přednost kombinací antracyklinů s taxany se projeví teprve při léčbě rozsáhlého a agresivně probíhajícího onemocnění. Proto jsou k této kombinaci indikovány nemocné s postižením dvou a více orgánů, ženy s rychlým průběhem nemoci a jaterním postižením. Nižší kardiotoxicita režimu epirubicin/docetaxel vede k jeho upřednostnění.

V případě selhání antracyklinů volíme jako druhou řadu terapii taxany, pokud nebyly již dříve podány. Pokud se rozhodneme pro monoterapii paklitaxelem, je vhodnější týdenní režim než režim třítýdenní, neboť ve studii CAGB 9840⁶⁶⁾ prokázal první z nich vyšší RR (40% vs 28%) i delší TTP ($p=0,0008$). V kontrastu s těmito závěry je chybějící vyšší účinnost týdenního režimu s docetaxelem. Proto docetaxel aplikujeme v třítýdenních intervalech. V monoterapii v dávce 100 mg/m² lze dosáhnout vyššího počtu léčebných odpovědí než s dávkou 60 či 75 mg/m² (36% vs 22% vs 23%, 0,017), celkové přežití pacientek však prodlouženo není⁵⁶⁾. Z kombinací druhé linie je možné podat:

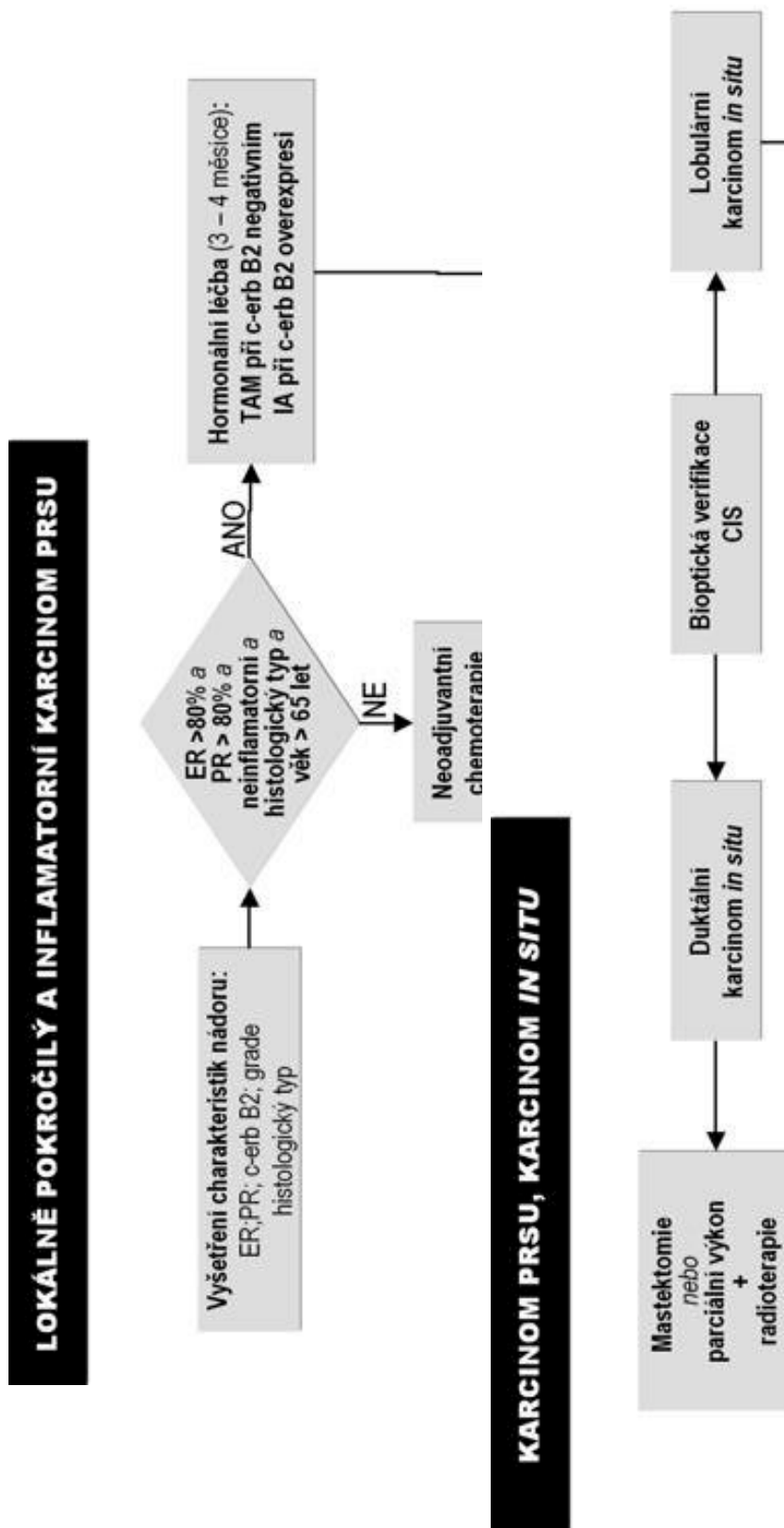
- paklitaxel s gemcitabinem, který oproti paklitaxelu samotnému zvyšuje počet léčebných odpovědí, čas do progresu nemoci i celkové přežívání nemocných⁶⁷⁾ nebo
- docetaxel s kapecitabinem, který ve srovnání s monoterapií docetaxelem signifikantně prodlužuje celkové přežití nemocných (14,5 vs 11,5 měsíce, $p=0,0126$)⁵⁷⁾.

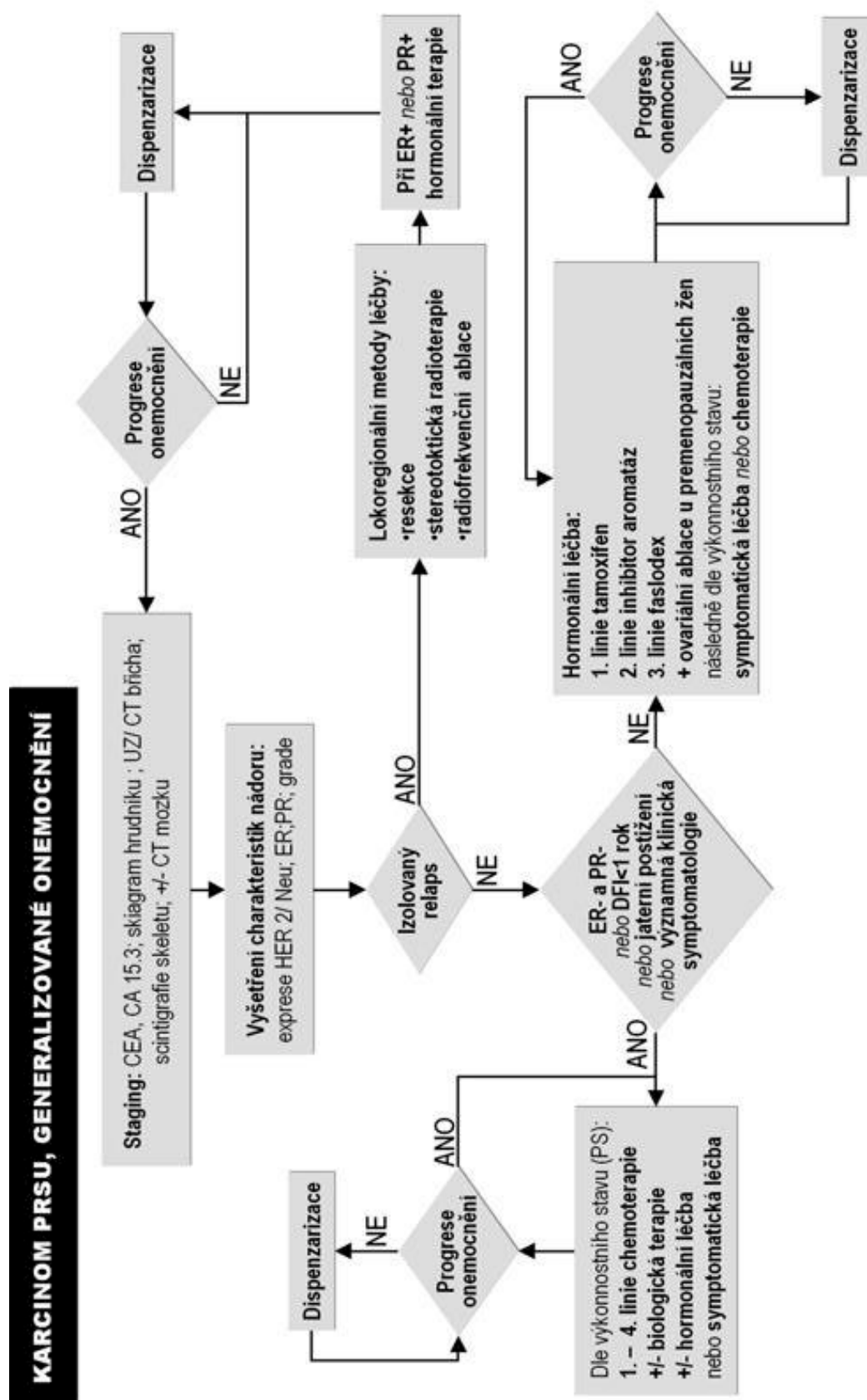
Ve třetí linii je vhodné aplikovat dobře tolerovanou léčbu vinorelbin + 5FU s 61% léčebných odpovědí⁵⁸⁾ nebo monoterapii kapecitabinem⁵⁹⁾ s 20–26% RR. U pacientek v dobrém celkovém stavu je možné aplikovat režim miniICE.

Pacientky s výsledkem testů HERCEPT test 3+ a nebo FISH+ jsou v každém okamžiku paliativní léčby indikovány k terapii trastuzumabem, neboť v klíčové randomizované studii prokázala kombinace trastuzumab / chemoterapie vyšší počet léčebných odpovědí (50% vs 32%), prodloužení délky trvání remise (9,1 vs 6,1 měsíce) a celkového přežití nemocných (25,1 vs 20,3%) než léčba samotnou chemoterapií⁶⁰⁾. Terapie trastuzumabem bude prováděna v kombinaci s cytostatikem, které s ním vykazuje aditivní nebo synergní účinek (docetaxel, vinorelbin, paklitaxel, CBDCA+paklitaxel⁶⁸⁾). Při progresi na stávajícím režimu není opodstatněné pokračovat v terapii trastuzumabem, neboť kombinací s novým cytostatikem není dosahováno signifikantně vyššího počtu léčebných odpovědí. Léčbu je možné podávat v týdenním i třítýdenním aplikačním schématu.

U pacientek s generalizací do skeletu nelze opominout aplikaci bisfosfonátů.

Indikace paliativní radioterapie (CNS, skelet, játra, hrudní stěna) musí být řešena individuálně a nebývá protokolem specifikována.





Léčebná schémata

Chemoterapie**Neoadjuvantní chemoterapie**

DOX	15 min infúze	60 mg/m ²	1. den	a 21. dní	4 cykly
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1. den		
následně					
DOCE	1 hod inf	100 mg/m ²	1. den	a 21. dní	4 cykly
nebo					
PAKLI ¹⁾	1 hod inf.	80 mg/m ²	1. den	a 7. dní	12 cyklů
následně					
5FU	iv bolus	600 mg/m ²	1. den	a 21. dní	4 cykly
DOX	15 min infúze	60 mg/m ²	1. den		
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1. den		
Adjuvantní chemoterapie					
5FU	iv bolus	600 mg/m ²	1. den	a 21. dní	6 cyklů
DOX	15 min infúze	60 mg/m ²	1. den		
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1. den		
nebo					
DOX	15 min infúze	60 mg/m ²	1. den	a 21. dní	4 cykly
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1. den		
nebo					
5FU	iv bolus	600 mg/m ²	1. den	a 21. dní	6 cyklů
EPI	15 min infúze	100 mg/m ²	1. den		
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1. den		
nebo					
5FU	iv bolus	600 mg/m ²	1., 8. den	a 28. dní	6 cyklů
MTX	iv bolus	60 mg/m ²	1., 8. den		
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1., 8. den		
nebo					
DOX	15 min infúze	60 mg/m ²	1. den	a 21. dní	4 cykly
CFA	15 min infúze	600 mg/m ²	1. den		
následně					
PAKLI	1 hod inf.	175 mg/m ²	1. den	a 21. dní	4 cykly

Paliativní chemoterapie

kromě výše uvedených režimů FAC, FEC, AC, CMF také režimy:

vinorelbin	15 min infúze	20 mg/m ²	1., 4. den	a 21. dní	
5–fluorouracil	96 hod. ki	750 mg/m ² /den	1.–4. den		
nebo					
docetaxel	1 hod inf.	60–100 mg/m ²	1. den	a 21. dní	
nebo					
paklitaxel	1 hod inf.	80 mg/m ²	1. den	a 7. dní	
nebo					
docetaxel	1 hod inf.	75 mg/m ²	1. den	a 21. dní	
kapecitabin	po 2x denně	1250 mg/m ²	1.–14. den	a 21. dní	
nebo					
epirubicin	15 min infúze	75 mg/m ²	1. den	a 21. dní	
docetaxel	1 hod inf.	75 mg/m ²	1. den		
nebo					
kapecitabin	po 2x denně	1250 mg/m ²	1.–14. den	a 21. dní	
nebo					
ifosfamid	1 hod inf	1000 mg/m ²	1., 2. den	a 21.–28. dní	
etoposid	11 hod ki	150 mg/m ²	1., 2. den		
karboplatina	1 hod inf	200 mg/m ²	1., 2. den		
etoposid	11 hod ki	150 mg/m ²	1., 2. den		

Radioterapie

Technika	2 tangenciální pole	PTV1
	přímé pole	PTV2
Poloha nemocného	Vleže na zádech, ipsilaterální paže za hlavou. Paže abdukována podle rozsahu pohybu v ramenním kloubu. Hlava stočena na kontralaterální stranu.	
Doplňující opatření	Fixace paže („rukojeť“) možná.	
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Stěna hrudní s jizvou po ablaci nebo mamma po limitovaném výkonu	PTV 1
	Ipsilaterální axila a supraklavikulární prostor	PTV 2
	Lůžko tumoru s lemem	PTV 3
Vymezení ozařovaného objemu	<i>Kraniální okraj:</i> Neozařuje-li se PTV 2, kraniální okraj mammy nebo jizvy nebo spojnice mezi jugulem a vrcholem axily. <i>Ozařuje-li se PTV 2:</i> Jugulum, sternoklavikulární skloubení. <i>Distální okraj:</i> 1–2 cm pod okrajem prsu nebo jizvy po mastektomii. <i>Mediální okraj:</i> Střední čára nebo 1 cm kontralaterálně od střední čáry. <i>Laterální okraj:</i> 1–2 cm laterálně od okraje mammy nebo střední axilární čára. <i>Vnitřní okraj:</i> Stanoven tak, aby vrstva ozáření plicní tkáně nepřesáhla 2–3 cm.	PTV 1
	<i>Kraniální okraj:</i> Nad okrajem supraklavikulárního prostoru. <i>Kaudální okraj:</i> Dán napojením na tangenciální pole. <i>Mediální okraj:</i> Při laterálním okraji obratlových těl. <i>Laterální okraj:</i> Při úponu pectoralis major.	PTV 2
	Lůžko tumoru s lemem 2–3 cm	PTV 3
Kritické orgány	Plíce	
Celková dávka	50 Gy	PTV 1 PTV 2
	do celkové dávky 60 – 64 Gy	PTV 3
Dávka na frakci	2 Gy	

Pozn. Pro ozařování nádorů mammy byla vyvinuta řada ozařovacích technik. Formou tabulky prezentujeme jednu z nejjednodušších. Podle indikací léčebného protokolu ozařujeme axilu a supraklavikulární lymfatika. Neozařujeme lymfatika podél a. mammaria interna. Po segmentektomii resp. kvadrantektomii aplikujeme boost, přednostně formou brachyterapie, v ostatních případech teleterapií elektronovým nebo fotonovým svazkem (PTV 3). Pro zajištění reprodukovatelné polohy při plánování a ozařování nepoužíváme klinové podložky. Technika spojování polí je nad rámec publikace. Po ablaci mammy jen PTV 1, PTV 2. Projekce ozáření plicní tkáně tvoří vrstvu max. 3 cm. Vhodné je vykrytí hlavice humeru v axilárním poli. Axilární a supraklavikulární pole se ozařují SSD technikou, kalkulace dávky v hloubce 3–5 cm podle lokálních rozměrů.

Dispenzární schéma

Komplexně byly doporučeny zásady dispenzární péče o pacientky po ukončení léčby pro karcinom prsu publikovány Americkou společností klinické onkologie⁶¹⁾.

V prvních třech letech je doporučeno provádět kontroly v 3 měsíčních intervalech, poté dva roky v intervalech 6 měsíců a později 1x ročně. Součástí kontrol je fyzikální vyšetření pacientky a 1x ročně mamografie. Dosud nebyl prokázán prospěch na zdravotní stav sledovaných žen v případě, že se prováděla další zobrazovací vyšetření nebo krevní testy, včetně stanovení markeru CA 15.3).

Literatura

- 1) UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80-7280-041-8
- 2) Prosnitz, L.R., Iglehart, J.D., Winer, E.P.: Breast cancer, pp. 267-299, In: Rubin P. (ed): Clinical Oncology. ISBN 0-7216-7496-8
- 3) Semin Rad Oncol 2002, 12, 319-328
- 4) Eur J Surg Oncol 2002, 28, 467-478
- 5) Proc ASCO 2001, Abst. 372
- 6) Semin Oncol 2002, 29, 231-245
- 7) JCO 2001, 19, 2334-2356
- 8) Clin Cancer Res 2001, 7, 1577-1581
- 9) J NCI 2000, 92, 1991-1998
- 10) Proc. ASCO 2001, Abst. 88
- 11) Proc. ASCO 2000, Abst. 289
- 12) JCO 2001, 19, 3808-3816
- 13) JCO 2002, 20, 1000-1007
- 14) www.nci.nih.gov
- 15) Breast Cancer Res Treat 2000, 59, 49-54
- 16) CA Cancer J Clin 2002, 52, 277-300
- 17) Ann Surg Oncol 1997, 4, 119-124
- 18) Endocrine-Related Cancer 2001, 8, 265-286
- 19) http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/081/081_state ment.htm
- 20) The Oncologist 2001, 6, 376-385
- 21) Multi-agent chemotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002, Oxford Update Software.
- 22) Tamoxifen for early breast cancer. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002, Oxford Update Software.
- 23) Radiotherapy for early breast cancer. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002, Oxford Update Software.
- 24) Lancet 2002, 359, 2131-2139
- 25) SABCS 2002, Abst. 13
- 26) JCO 2000, 18, 2718-2727
- 27) Proc. ASCO 1999, Abst. 249
- 28) Proc. ASCO 2002, Abst. 143
- 29) Proc. ASCO 2002, Abst. 144
- 30) JCO 2001, 19, 602-611
- 31) JCO 2003, 21, 976-983
- 32) NEJM 1994, 330, 1253-1259
- 33) JCO 1999, 17, 3374-3388
- 34) Proc. ASCO 2003, Abst. 12
- 35) Clin Cancer Res 2002, 8, 1073-1079
- 36) JCO 2003, 21, 1431-1439
- 37) J NCI 2000, 92, 225-233
- 38) JCO 2001, 19, 1539-1569
- 39) NEJM 1997, 337, 956-962
- 40) Lancet 1999, 353, 1641-1648
- 41) NEJM 1996, 334, 1356-1361
- 42) www.medscape.com/viewarticle/433758
- 43) Proc. ASCO 2002, Abst. 135
- 44) Ann Oncol 2001, 12, 1527-1532
- 45) www.medscape.com/Medscape/CNO.../Story.cfm?story_id=2181&cme_story=false
- 46) JCO 2000, 18, 2234-2244
- 47) JCO 2000, 18, 3748-3757
- 48) JCO 2000, 18, 3758-3767
- 49) JCO 2001, 19, 2596-2606
- 50) Clin Cancer Res 2000, 1, dopl. 1., 19-21
- 51) Proc. ASCO 2002, Abst. 131
- 52) JCO 2002, 20, 3114-3121
- 53) Proc. ASCO 2000, Abst. 280
- 54) Proc. ASCO 2001, Abst. 83
- 55) Cancer Control 2002, 9, dopl. 2, 16-27
- 56) SABCS 2002, Abst. 327
- 57) SABCS 2000, Abst. 381
- 58) JCO 2000, 18, 3370-3377
- 59) Cancer 2001, 92, 1759-1768
- 60) H0648g trial
- 61) http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002032-00_18-0010784-00_19-0010786-00_20-002,00.asp?ArticleId=10784&ArticleBodyId=10786&ShowHead=&PageNo=1&cancer_type_id=&state=
- 62) JCO 2003, 21, 3357-3365
- 63) NEJM 2003, 348, 1793-1802
- 64) NEJM 2003, 348, 1857-1859
- 65) NEJM 2004, 350, 1081-1092
- 66) Proc. ASCO 2004, Abst. 512
- 67) Proc ASCO 2004, Abst. 621
- 68) Proc. ASCO 2004, Abst. 573

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid