

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Markéta Heczková

KARCINOM PRSU V TĚHOTENSTVÍ

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. 6. 2015

.....

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové za cenné rady a odborné vedení při zpracování této bakalářské práce. Největší dík patří mé mamince, za neuvěřitelnou podporu během studia, ale i celé rodině a všem svým blízkým.

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název práce v ČJ: Karcinom prsu v těhotenství

Název práce v AJ: Breast cancer in pregnancy

Datum zadání: 2015-01-30

Datum odevzdání: 2015-06-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor: Heczková Markéta

Vedoucí: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Oponent:

Abstrakt v ČJ:

Přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou karcinomu prsu vzniklého v těhotenství a do jednoho roku po porodu. Především upozorňuje na jeho pozdní diagnostiku vlivem těhotenských změn prsu a tím jeho nepříznivým dopadem na léčbu a prognózu žen s karcinomem prsu. Poukazuje zejména na důležitost porodní asistentky v edukaci samovyšetřování prsou a to i u těhotných žen, především na počátku těhotenství a vyhledávání patologických změn v průběhu celého těhotenství a laktace. Časná diagnóza výrazně redukuje negativní dopady, jenž toto onemocnění přináší.

Abstrakt v AJ:

The overviewing bachelor thesis deals with the issue of breast carcinoma arisen during pregnancy and within one year after the childbirth. It brings into focus its late diagnosing due to pregnancy-associated changes of the breast and hence adverse impact on the treatment and prognosis of women with breast carcinoma. It points to an important role of a midwife in educating about breast self-exam in pregnant women, especially at early stages of pregnancy and checking for pathological symptoms during the whole pregnancy and breastfeeding. Early diagnosis can significantly reduce the negative outcome brought by this disease.

Klíčová slova v ČJ: karcinom prsu, těhotenství, diagnostika, léčba, prognóza, porodní asistentka

Klíčová slova v AJ: breast carcinom, pregnancy, diagnosis, therapy, prognosis, midwife

Rozsah práce: 50 stran

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 ZMĚNY PRSU V TĚHOTENSTVÍ A LAKTACI	10
1.1 Klasifikace karcinomu prsu	10
1.2 Vlastnosti nádoru	13
1.3 Genetika nádoru.....	14
1.4 Rizikové faktory	14
2 KARCINOM PRSU V TĚHOTENSTVÍ	17
3 DIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU V TĚHOTENSTVÍ.....	19
3.1 Symptomatologie.....	19
3.2 Diagnostika.....	19
4 LÉČBA A PROGNÓZA KARCINOMU PRSU U TĚHOTNÉ	22
4.1 Chirurgická léčba.....	22
4.2 Radioterapie.....	24
4.3 Systémová léčba karcinomu prsu v těhotenství.....	25
4.3.1 Chemoterapie.....	25
4.3.2 Hormonální léčba	26
4.3.3 Biologická léčba	27
4.4 Systémová léčba v těhotenství.....	29
4.4.1 Chemoterapie.....	29
4.4.2 Hormonální léčba	32
4.4.3 Cílená léčba	32
4.4.4 Podpůrná léčba u karcinomu prsu v těhotenství.....	33
4.4.5 Ukončení těhotenství	33
4.4.6 Kojení a léčba karcinomu prsu	34
4.4.7 Těhotenství po léčbě karcinomu prsu	34
4.5 Prognóza	35
5 PÉČE PORODNÍ ASISTENTKY O TĚHOTNOU ŽENU S KARCINOMEM PRSU..	38
ZÁVĚR.....	41

ÚVOD

Karcinom prsu patří po karcinomu čípku mezi druhé nejčastější maligní onemocnění diagnostikované v průběhu těhotenství. Incidence je 0,7:1 000 těhotných žen. Nárůst případů karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím není důsledkem narůstající incidence u mladých žen, ale je dán odkládáním těhotenství do pozdějších let.

Do skupiny pacientek v souvislosti s těhotenstvím patří ženy s diagnózou karcinomu prsu během těhotenství, do jednoho roku po porodu a těhotné pacientky po přeléčeném karcinomu prsu (Halaška a kol., 2004).

Gravidita zhoršuje včasnou diagnózu i možnost výběru vhodné terapie. Fyziologické změny prsu v těhotenství mohou skrýt drobné rezistence a ztížit nejen palpační, ale i mamografické vyšetření, zejména během laktace, kdy je lobulární hyperplazie a galaktostáza (Větr, 2004).

Karcinom prsu diagnostikovaný v průběhu těhotenství má zpravidla vyšší stádium, horší grade, častěji pozitivní lymfatické uzliny, horší prognózu. Nepříznivé charakteristiky má na svědomí opožděná diagnostika. Jednoměsíční zpoždění v detekci nádoru představuje nárůst postižení axilárních uzlin o 0,9% (Třináctá a kol., 2010).

Z metaanalýzy retrospektivních studií vyplývá, že ženy s diagnostikovaným karcinomem prsu v souvislosti s těhotenstvím mají srovnatelnou prognózu jako ženy netěhotné při stejném rozsahu nádoru a věku (Kubánková, Abrahámová, 2014).

Cílem přehledové bakalářské práce je odpovědět na otázku: „Jaké existují publikované poznatky o ženě s karcinomem prsu v souvislosti s těhotenstvím?“

Stanovené dílčí cíle jsou:

Cíl 1:

Předložit publikované poznatky o karcinomu prsu v těhotenství

Cíl 2:

Předložit publikované poznatky o diagnostice karcinomu prsu v těhotenství

Cíl 3:

Předložit publikované poznatky o léčbě a prognóze karcinomu prsu v těhotenství

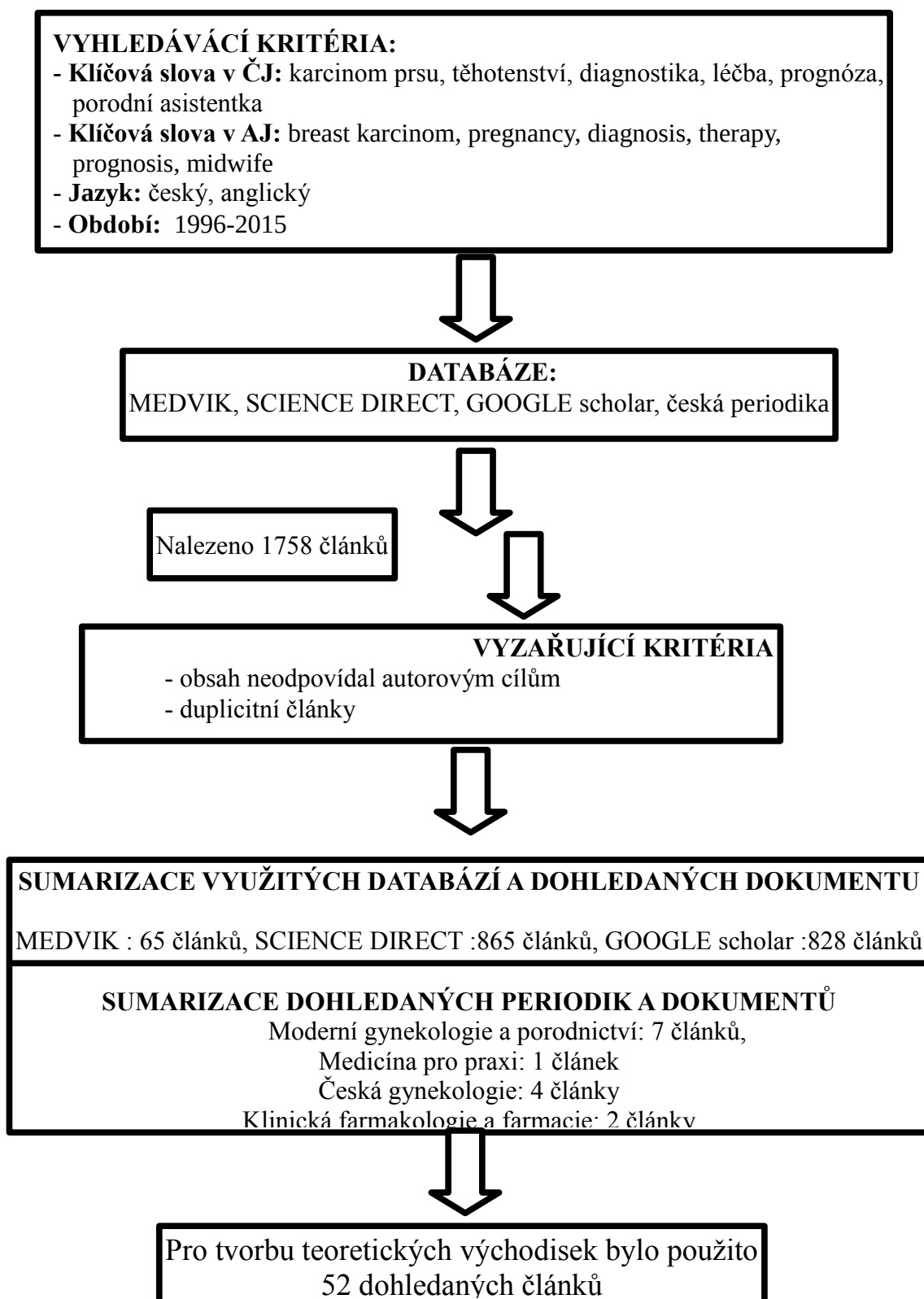
Cíl 4:

Předložit publikované poznatky v péči porodní asistentky o těhotnou ženu s karcinomem prsu.

Vstupní studijní literatura:

- ABRAHÁMOVÁ, Jitka, POVÝŠIL, Ctibor, HORÁK, Jaromír, a kol. 2000. Atlas nádorů prsu. Praha: Grada Publishing. 2000, ISBN 80-7169-771-0.
- CIBULA, David, PETRUŽELKA, Luboš a kol. 2009. Onkogynekologie. Praha: Grada Publishing, 2009, ISBN 978-80-247-2665-6.
- ROZTOČIL, Aleš a kol., 2011. Moderní gynekologie. Praha: Grada Publishing, 2011, ISBN 978-80-247-2832-2.
- ČECH, Evžen a kol. 1999. Porodnictví. Praha: Grada Publishing, 1999, ISBN 80-7169-355-3.
- PILKA, Radovan, PROCHÁZKA, Martin, 2012. Gynekologie. Vydání 1. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012, ISBN 978-80-244-3019-5.
- VODIČKA, Josef a kol. 2014. Speciální chirurgie. Univerzita Karlova v Praze, Praha: Nakladatelství Karolinum, 2014, ISBN 978-80-246-2512-6.
- COUFAL, Oldřich, FAIT, Vuk a kol. 2011. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada Publishing, 2011, ISBN 978-80-247-364
- HÁJEK, Zdeněk a kol. 2004. Rizikové a patologické těhotenství, Praha: Grada, 1.vydání, 2004, ISBN-10:80-247-0418-8

POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE



1 ZMĚNY PRSU V TĚHOTENSTVÍ A LAKTACI

Prsní žláza je jedním z mála orgánů, který ukončuje svůj morfologický vývoj postnatálně během puberty a těhotenství. Charakteristické je pro toto období zřetelné narušení proliferace a diferenciaci prsních buněk (Větr, 2004).

V těhotenství dochází vlivem vysokých hladin těhotenských hormonů estrogenu, progesteronu a prolaktinu k vystupňovanému růstu vývodů a lobulů na úkor stromatu, kterého ubývá. Ve stromatu se zmnožují kapiláry a buňky kulatobuněčného infiltrátu. Epitelové buňky mají vakuolizovanou cytoplazmu a v luminu žlázek se objevuje sekreční materiál. Jádra buněk jsou větší a obsahují nápadnější nukleoly. K involuci dochází přibližně do 3 měsíců po ukončení kojení (Povýšil, 2000).

V těhotenství patří mezi nejčastěji se objevující invazivní duktální karcinom, podle Halašky (2007) až v 83%. Zánětlivý karcinom se vyskytuje mezi 1,5-4% (Ring, Ellis, 2005).

Pro přehlednost uvádím klasifikaci karcinomu prsu, vlastnosti a genetiku nádorů včetně rizikových faktorů způsobujících toto maligní onemocnění.

1.1 Klasifikace karcinomu prsu

Histologicky rozlišujeme dva typy rakoviny prsu a to neinvazivní (karcinom in situ) a invazivní karcinom. Při histologickém vyšetření neinvazivní formy chybí nález infiltrace do okolního stromatu, jeho prognóza je obecně velmi dobrá. Prvním projevem často bývá nález mikrokalcifikací při mamografii. Je považován za prekursor invazivního karcinomu (Zedníková, 2014).

Rozeznáváme dva podtypy **neinvazivních karcinomů**.

Duktální karcinom in situ (intraduktální karcinom) **DCIS**

Přímý prekursor invazivního duktálního karcinomu, do něhož v řadě případů (do 50%) během měsíců až let progreduje (Coufal, 2011).

Vzniká až ve 30% případů multicentricky a v 10% bilaterálně ve středně velkých vývodech, ze kterých se může propagovat do vývodu menšího kalibru především terminálních duktů a do lobulů. Chybí známky invaze do okolního stromatu, bazální membrány vývodu jsou intaktní.

Podle převažujícího způsobu růstu nádorových buněk v duktech se rozlišuje několik podtypů duktálního karcinomu. U solidního typu převažují uniformní buňky kubického tvaru s většími

jádra dosahující grade II. U komedonového karcinomu bývají v centrech solidních nádorových mas přítomny nekrózy, které jsou často kalcifikovány a vitální nádorové buňky vykazují vysoký stupeň atypii a mitotické aktivity. Jádra dosahují změn typu grade III. Kribriformní intraduktální karcinom se středním stupněm diferenciacie charakterizuje tvorbou oválných intracelulárních lumin.

Papilární intraduktální karcinom charakterizuje nález intraduktálně rostoucích papil.

Apokrinní duktální karcinom vzniká na podkladě apokrinní metaplazie epitelu cyst a ductu.

Mucinózní duktální karcinom(hypersekreční)-dilatované vývody s nádorovou výstelkou jsou vyplněny hlenovou substancí.

Imunohistochemicky bylo prokázáno, že komedonový karcinom na rozdíl od nekomedonových typů vykazuje častější pozitivitu p53 a Her-2/neu a častěji negativitu estrogenových a progesteronových markerů. Pozitivita p53 se vyskytuje v 10-37% intraduktálních karcinomů.

Mikroinvazí můžeme definovat nádory u nichž invazivní složka tvoří ložisko do 1mm. Při větším rozsahu invaze, ale nepřesahujícím 1 cm, nádory označujeme jako minimálně invazivní karcinomy.

Lobulární karcinom in situ (lobulární neoplazie) LCIS

Většinou se najde v excizích jiné patologické léze prsu, neboť klinicky se neprojeví. Vyskytuje se především u žen v perimenopauze, ve 30% bilaterálně a v 50-70% má multicentrický charakter. Nádor je charakterizován nálezem distendovaných acinů a terminálních ductů vyplněných uniformními kulatými buňkami s eozinofilní substancí. Velmi často se nádorové buňky šíří pagetoidním způsobem mezi buňkami extralobulárních ductů.

Invazivní karcinomy

Invazivní duktální karcinom (infiltrující duktální karcinom)

Mikroskopicky je nádor charakterizován výraznou dezmozplastickou reakcí. Nádory vytvářejí lobulárně nebo hvězdovitě uspořádaná ložiska nezřídka špatně ohraničená proti okolní tukové vazivové tkáni, do které vrůstají jednotlivé buňky nebo jejich skupiny. Histologické určení gradingu je založeno na hodnocení vyzrálosti žlázových formací, hyperchromazií jader a mitotického indexu. Prognóza je ovlivněna nejen tímto ukazatelem, ale i např. přítomností angioinvaze, nekrotické nádorové tkáně, hustotou cévního zásobení nádorové tkáně a expresí estrogenních a progesteronových receptorů. Při negativitě steroidních receptorů a pozitivitě c-erb B2 nebo p53 bývá prognóza horší.

Invazivní lobulární karcinom

Vyskytuje se unicentricky, unilaterálně, multicentricky i bilaterálně. Je tvořen malými uniformními buňkami s hyperchromními jádry. Je více agresivní. Nádorové buňky rostou samostatně nebo v jednobuněčných řadách mezi pruhy kolagenního vaziva. Má výraznou tendenci k disociaci a difuznímu způsobu růstu nejen v kolagenním vazivu, ale i v tukové tkáni.

Mucinózní karcinom

Histologicky je tvořen hlenovými hmotami, ve kterých jsou nepravidelně rozmístěny jednotlivé buňky nebo jejich skupiny. Vyskytuje se vzácně (2,5%) a častěji ve vyšších věkových skupinách. Je charakteristický pomalým růstem a lepší prognózou.

Medulární karcinom

Tvořen málo diferencovanými buňkami s velkými vezikulárními jádry a nezřetelnou cytoplazmatickou membránou. Častěji se vyskytuje u mladších žen a v Japonsku. Navzdory až 90% negativitě estrogenních a progesteronových receptorů má příznivou prognózu, pokud není větší než 3 cm. Medulární karcinom bývá většinou dobře ohraničen a nevykazuje známky infiltrativního růstu.

Papilární karcinom

Výskyt převážně v postmenopauzálním věku ve formě intraduktálního karcinomu. Buňky jsou kubického nebo cylindrického tvaru a obsahují atypická jádra. Často se najdou mikrokalciifikace.

Tubulární karcinom

Vyskytuje se ve všech dekáдах po dvacátém roce. Histologicky je tvořen drobnými dobře diferencovanými žlázkami nebo tubuly a jsou vystlány jednou řadou epitelových buněk.

Adenoidně cystický karcinom

Je charakterizován cylindromatózní úpravou a větší tendencí perineurálnímu šíření.

Apokrinní karcinom

Vyskytuje se jak v podobě intraduktální léze tak i ve formě infiltrujícího karcinomu. Histologicky je tvořen buňkami s velkými atypickými jádry a nápadně eozinofilní cytoplazmou.

Karcinomy s metaplazií

Invazivní duktální karcinomy s dlaždicovou metaplazií.

Sekreční (juvenilní) karcinom

Vyskytuje se u dětí i dospělých, má výjimečně dobrou prognózu. Histologicky může mít tubulární, acinární, kribriformní nebo solidní úpravu. Buňky mají světle růžovou cytoplazmu.

Karcinom bohatý na lipidy

Vzácný infiltrující duktální karcinom obsahující četné tukové kapénky.

Karcinom bohatý na glykogen

Světlobuněčný karcinom obsahující hojné množství glykogenu.

Karcinomy s endokrinní diferenciací

Nádory s endokrinní metaplazií charakteru duktálního karcinomu se schopností produkovat některé hormony jako je hCG, kalcitonin či adrenalin (Coufal, Fait, 2011).

Pagetova choroba bradavky

Histologicky jádra těchto velkých buněk obsahují velká jádérka. Světlé buňky jsou přítomny jednotlivě nebo ve skupinách mezi epitelovými buňkami epidermis bradavky. V dermis se nádorová infiltrace nezjistí, ale bývá zde většinou zánětlivý infiltrát. Pagetův karcinom se samostatně vyskytuje vzácně, většinou vzniká ve spojení s primárním DCIS nebo při invazivním duktálním karcinomu (Povýšil, 2000).

Inflamatorní (erysipeloidní, zánětlivý) karcinom

Manifestuje se zánětem v prsu bez doprovodné teploty, kůže je zarudlá, vzhledu pomerančové kůže, v axile jsou zpravidla hmatné zvětšené uzliny. Zarudnutí nezmizí ani po aplikaci antibiotik. Je považován za nejzávažnější formu rakoviny s velice špatnou prognózou. Záhy metastázuje do plic, kostí a jater, pětileté přežívání se pohybuje kolem 5-10% (Zedníková, 2014).

1.2 Vlastnosti nádoru

Pro zvolení optimálního léčebného postupu pro danou pacientku je nezbytné o lézi v prsu získat co nejpodrobnější a nejpresnější informace.

Podle Šuka a Petruželky (2014) je možné pomocí tří základních molekulárních markerů (ER, PrG, HER2) zjednodušeně definovat čtyři skupiny s rozdílnými terapeutickými přístupy:

1. hormonálně dependentní HER2 independentní (HR+/HER2-)
2. hormonálně dependentní HER2 dependentní (HR+/HER2+)
3. hormonálně independentní HER2 dependentní (ER-/PrG-/HER2+)
4. hormonálně independentní HER2 independentní (ER-/PrG-/HER2-: "triple negativní")

1.3 Genetika nádoru

Incidence karcinomu prsu v Česku je 122 nových onemocnění na 100000 žen za rok. Sporadický karcinom se vyskytuje v 60-70% případů. Hereditární čili nádor způsobený zárodečnými genovými mutacemi se vyskytuje v 5-10%. Geny zvyšující riziko vzniku karcinomu prsu s vysokou penetrací jsou BRCA (BRCAst Cancer) 1 a 2, TP53, STK 11, PTEN, CDH 1. Geny s nízkou penetrací jsou CHEK 2, ATM a další.

Na 52% dědičných forem nádorů prsu je způsobených mutací BRCA 1, 32% mutací BRCA 2 a u 16% dědičných forem karcinomu prsu se jedná o syndrom způsobený jiným genem (Kimleová a kol., 2014).

Ženy s genetickou dispozicí k nádoru mezi nemocnými těhotnými převažují. Autorka uvádí, že ženy s vrozenou mutací BRCA 2 (ale ne BRCA 1), ztrácejí ochranný vliv mnohočetnosti těhotenství na riziko vzniku karcinomu prsu. Podle autorky při sledování dvou srovnatelných skupin 1260 žen s mutací BRCA 2 genu s karcinomem prsu a bez něj, byl vyšší počet porodů spojený s vyšším rizikem výskytu karcinomu prsu do 50 ti let. Vzrůst počtu byl nejvyšší dva roky po porodu (Tesařová, 2010).

1.4 Rizikové faktory

Faktory osobní anamnézy

Věk-hlavní rizikový faktor vzniku onemocnění

Rasa-u bělošské populace je výrazně vyšší riziko než u populace černošské a asiatek, naproti tomu je ale vyšší mortalita u černošek

Geografická oblast-migrační studie zkoumající populaci přesídlenou z oblastí s nízkou incidencí karcinomu prsu do oblastí s vysokou incidencí, vykázaly zvýšení a vyrovnaní s výskytem v hostitelské oblasti. Tento fakt je známý u japonské populace, která přesídlila na Havai a do USA. Tento fenomén svědčí pro účast zevních faktorů, jako dietetické zvyky, zejména zvýšený příjem tuků a obezita, v etiologii vývoje karcinomu prsu.

Tělesná výška-některé studie prokázaly zvýšené riziko rozvoje malignity u vyšších žen (Brandt a kol.,2000).

Střední krevní tlak-je dokumentován vztah mezi zvýšeným středním krevním tlakem v době těhotenství a vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu (Richardson a kol.,2000).

Historie histopatologické změny tkáně-výskyt benigních lézí v osobní anamnéze zvyšuje

riziko vzniku karcinomu prsu. Mastopatie můžeme rozdělit na neproliferativní (bez zvýšeného rizika), mastopatie proliferativní (1,5-2násobné zvýšení rizika), a mastopatie proliferativní s atypii (4-5násobné zvýšení rizika). Riziko přítomnosti prediktivních faktorů se dále zdvojnásobuje při familiární historii karcinomu prsu (Ellis, 2002).

Faktory životního stylu

Kouření-při účinku polyaromatických uhlovodíků (karcinogeny obsažené v tabákovém kouři) hraje významnou úlohu na vznik nádoru aktivita enzymu N-acetyltransferázy (NAT2). Dosavadní studie ale nepotvrdily přímou souvislost mezi polymorfismem genu NAT2 a rizikem vzniku karcinomu prsu (Wartenberg a kol.,2000).

Alkohol-účinek alkoholu na zvýšení rizika vzniku onemocnění je dán především prostřednictvím ovlivnění hladiny estrogenů v ženském organismu, narušením integrity buněčných membrán a inhibicí reparačních změn v DNA.

Stravovací návyky-mají přímý vztah k riziku vzniku karcinomu prsu a to především vyšší obsah tuků v potravě.

Obezita-nadváha, vyšší množství tělesného tuku ovlivňují metabolismus estrogenů a tak mohou zvýšit riziko vzniku karcinomu prsu, což bylo potvrzeno v epidemiologických studiích u obézních žen diagnostikovaných po menopauze.

Fyzická aktivita-zvýšená fyzická aktivita má pozitivní vliv jednak stimulací imunitního systému-posílením jeho role při rozpoznání a likvidaci neoplastických buněk, a jednak inhibicí steroidních hormonů v ováriích a snížením hladiny krevního inzulinu.

Hormonální a gynekologické faktory

Menarché-především nástup menstruace před dvanáctým rokem patří k opakovaně validovaným významným rizikovým faktorům vzniku karcinomu prsu.

Menopauza-vyšší věk menopauzy ovlivňuje délku expozice organismu estrogenům a je tak interpretovatelným prediktivním rizikovým faktorem, který se zvyšuje při působení dalších rizikových faktorů, jako je obezita, hormonální terapie a další.

Věk při prvním porodu-výrazně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu u bezdětných žen a u žen s prvním těhotenstvím po 30. roce života se vysvětluje absencí nebo opožděnou diferenciací prsní tkáně.

Počet porodů-u žen s vyšším počtem dětí se pozoruje snížení rizika v důsledku kratší životní expozice endogenním steroidním hormonům.

Kojení-délka doby kojení ovlivňuje hladinu estrogenů v ženském organismu a byl potvrzen

jako faktor s protektivním účinkem na rozvoj maligního onemocnění prsu.

Gynekologická operace-provedení ovarektomie a věku při dané operaci patří k významným rizikovým faktorům vzniku onemocnění, především snížením expozice prsní tkáně endogenním steroidním hormonům.

Hormonální léčba-zvýšená expozice estrogenů, zejména estradiolu, představuje zvýšené riziko. Podstatný je věk a délka období při jejich užívání. Relativní riziko při užívání antikoncepce do 10 let je 1,24, po této době nebylo zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu potvrzeno. U substituční hormonální léčby v klimakteriu studie prokázaly u estrogen-progestinových preparátů po deseti letech používání relativní riziko 1,4.

Genetické faktory

Výskyt malignit v rodinné anamnéze představuje až 10 násobné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu. Penetrace predispozičních genů BRCA-1 a BRCA-2 je však různá u různých žen i v rámci jedné rodiny. Při vzniku onemocnění tak záleží na mnoha dalších rizikových genetických faktorech (polygenní dědičnost imunologických, metabolických funkcí), i na faktorech životního stylu. Mutace v BRCA-1 nebo BRCA-2 genu jsou dědičné autozomálně dominantně a potomek nositele mutace má 50% riziko stejnou mutaci zdědit.

Ostatní faktory

Vzdělání, bydliště, životní prostředí patří k ovlivnitelným faktorům expozice karcinogenům.

Psychologické aspekty-někteří řadí onkologická onemocnění mezi psychosomatická onemocnění. U osob s prokázanými depresivními stavy byla prokázána 2,5 krát vyšší incidence malignit (Svobodníka kol.,2003).

2 KARCINOM PRSU V TĚHOTENSTVÍ

Epidemiologie

Karcinom prsu je jeden z nejčastějších nádorů spojených s výskytem malignity v těhotenství s incidencí asi 1 na 3000 těhotenství. Jen 0,2-3,8% karcinomů prsu zjištěných před 50. rokem života nemocné souvisí s těhotenstvím nebo kojením, ale asi 10-20% karcinomů prsu u žen do 30 let je odhaleno v průběhu těhotenství nebo do roka po porodu. Frekvence karcinomu prsu během těhotenství roste, čím více, čím více ženy odkládají těhotenství a v souvislosti se stoupající frekvencí nemoci v pozdějším věku (Tesařová, 2010). Přechodně je zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu v průběhu 3-4 let po porodu. Je prokázáno, že kojení má buď protektivní nebo neutrální vliv na vznik onemocnění (Svitekova, 2008).

Nejvýznamnější studie, které porovnávaly vliv parity na riziko vzniku zhoubného nádoru prsu, našly negativní příčinu nuliparity na patogenezi nádoru. Na druhé straně počet porodů neovlivňuje riziko onemocnění. Kroman a kol. (2003) provedl studii na dánském souboru 10 000 pacientek se zhoubným nádorem prsu, kde našel zajímavý vztah mezi dobou prvního porodu a rizikem vzniku karcinomu prsu. Zatímco u žen s těhotenstvím v raném věku ve srovnání s ženami těhotnými ve starším věku je riziko vzniku nádoru nižší, ale naproti tomu je prognóza u mladých těhotných žen horší. Vysvětlením je pravděpodobně agresivita nádoru, který vznikne i přes protektivní faktor těhotenství v raném věku.

Hormonální stimulace v kritickém vývoji prsní žlázy vede k trvalým změnám intracelulární regulace proliferace a ke změnám v odpovědi na poškození DNA. Vývoj prsní žlázy provázejí dynamické změny v expresi Bcl-2 antigenů podmíněné estrogeny a progestiny. Tyto hormony ovlivňují poměr proapoptotických a antiapoptotických proteinů, a tím apoptózu či buněčné přežívání. Těhotenství zvyšuje také krátkodobé riziko u nositelek BRCA 1 a BRCA 2 mutací (Větr, 2004).

Většina autorů upozorňuje na nízkou pozitivitu (asi jen 25%) estrogeních a progesteronových receptorů u těhotných. Což může vysvětlovat teorie, že v těhotenství vysoká hladina estrogenu a progesteronu obsazuje všechna vazebná místa, nebo dochází k snížení regulace hladin receptorů pro estrogen do nedetekovatelných hodnot (Tesařová, 2010). Bonnier a spol. uvádí 42% estrogen negativních nádorů u těhotných proti 21% ER negativních nádorů v kontrolní skupině. Expresce Her2/neu proteinu byla častěji pozitivní u

nádorů v těhotenství: 58% proti 10%-25% v kontrolní skupině (Halaška a kol, 2004).

Podle Tesařové (2010) tento nálezn koreluje se špatnou prognózou nemocných, zvláště pokud mají pozitivní spádové uzliny.

Většina starších metod stanovení ER a PR měří jejich expresi podle volných ligand neobsazených receptorů. Toto vyšetření může být v těhotenství málo přesné, při použití imunohistochemie je exprese receptorů vyšší. Na druhé straně se ukazuje nízká exprese receptorů v gestačním nádoru i při užití imunohistochemie.

Těhotenství samotné může přechodně zvyšovat individuální riziko nádoru, ačkoliv má dlouhodobý ochranný vliv na vývoj této nemoci (Tesařová, 2010).

Během těhotenství dochází k diferenciaci mléčné žlázy, což ji desenzibilizuje vůči kancerogenním stimulům. Co je příčinou protektivního vlivu těhotenství však není dosud přesně objasněno. Podle některých autorů se jedná o fenotypické změny mléčné žlázy vlivem hormonů, pokles proliferací aktivity buněk, expresi karcinomu podobných fetálních antigenů, jež aktivují imunitní odpověď nebo stimulaci apoptózy. Jedním z buněčných mechanismů se ukazuje proliferace p53 vlivem těhotenských hormonálních hladin (Halaška a kol, 2010).

I u žen v období laktace dochází krátce po porodu k přechodnému zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu. Roli zde hraje zvýšená koncentrace estrogenů během těhotenství, které stimulují buňky, kde již nastala maligní transformace, zatímco u kmenových buněk způsobují estrogeny diferenciaci a tím snižují jejich senzitivitu ke kancerogenním stimulačním faktorům (Halaška a kol., 2004). Z hlediska protektivního vlivu kojení na vznik zhoubného nádoru prsu se většina autorů shoduje na pozitivním vlivu kojení v redukci incidence nádorů v premenopauze, nikoliv však v postmenopauze (Ring, Ellis, 2005).

S oddalováním těhotenství roste v poslední době počet pacientek, které chtějí otěhotnět po proběhlé léčbě zhoubného nádoru prsu. Fertilita po léčbě je ve srovnání se zdravou populací snižena až na jednu třetinu. Cyklofosamid, metotrxát, 5-fluorouracil indukují amenoreu, vliv antracyklinů není zatím zcela jasný. Na věku pacientky a celkové kumulativní dávce chemoterapie je závislé riziko vzniku ovariálního selhání. Nebyl popsán negativní vliv radioterapie na následné otěhotnění, ale je uváděna snížená laktace z ozářeného prsu po radioterapii a prs zachovávající operaci (Halaška a kol., 2004).

3 DIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU V TĚHOTENSTVÍ

Vzhledem k hormonálně podmíněným změnám odehrávajícím se na úrovni prsů, kdy dochází k proliferaci mléčné žlázy a stoupá poměr parenchymu ke stromatu, je diagnostika tumoru prsu u těhotných a kojících žen velice obtížná. Právě proto jsou karcinomy prsu u žen v průběhu těhotenství z větší části zachyceny až v pokročilém stádiu onemocnění (větší tumory, metastázy v lymfatických uzlinách) (Sviteková, 2008). Halaška (2004) porovnává nádor diagnostikovaný v souvislosti s těhotenstvím s nádorem kontrolní skupiny a uvádí vyšší stádium, horší grade a častější pozitivitu lymfatických uzlin (56-83% vs 38-54%). Tuto nepříznivou charakteristiku nádorů nalezených v souvislosti s těhotenstvím má na svědomí spíše opožděná diagnostika. Jednoměsíční zpoždění v detekci nádoru představuje nárůst postižení axilárních uzlin o 0,9%. Přestože je 80% všech hmatných rezistencí benigních, léze perzistující déle než 2-4 týdny by měla být podrobněji vyšetřena.

3.1 Symptomatologie

V těhotenství i mimo ně se karcinom prsu nejčastěji projevuje jako hmatná rezistence, vtahování kůže, mastodynie, retrakce bradavky, asymetrie prsu, patologická sekrece, zejména krvavá, zarudnutí a oteplení kůže, připomínající zánět, exantémem, pomerančová kůže, rozšířená žilní pletěň, zduření spádových lymfatických uzlin, exulcerace různého typu (Abrahámová, 2003). Někdy jsou přítomny příznaky imitující obstrukci mlékovodu bez reakce na konzervativní postup do 72 hodin. Podezřelý je také nález recidivující mastitidy ve stejné lokalitě neodpovídající na antibiotickou terapii. Odmítání postiženého prsu novorozencem může být subtilní údaj vedoucí k odhalení maligní léze (Sviteková, 2008).

3.2 Diagnostika

Postupy používané pro screening, diagnózu a staging prsní rakoviny nejsou vždy použitelné v těhotenství. Zejména riziko pro nenarozené dítě má velký význam v rozhodovacím procesu, a proto je důležitý multidisciplinární přístup (Větr, 2004). Základem je klinické vyšetření pohledem a pohmatem.

Až 90% karcinomů prsů v těhotenství je detekováno při samovyšetření prsů. Nesmírně důležité je podrobné vyšetření prsou v průběhu první návštěvy v prenatální poradně ještě před

vznikem hormonálně podmíněných změn (Svitekova a kol., 2008).

Díky kvalitní preventivní péči s důrazem na **samovyšetřování prsů** ženami se často podaří zachytit časná bezpříznaková stadia choroby-tzv. minimal cancer (o velikosti do 0,5 cm). Nejčastěji je karcinomem postižen horní zevní kvadrant prsu (45%), dále jeho centrum (25%), v menší míře pak ostatní kvadranty (horní vnitřní-15%, dolní vnitřní-5%, dolní zevní-10%) (Zedníková, Sůvová, 2014).

Metodou první volby pro diagnostiku hmatných lézí v těhotenství je **ultrazvuk**, který patří mezi nejbezpečnější zobrazovací vyšetření užívaným u prsních nálezů v těhotenství. Sledovanou masu dokáže zobrazit trojrozměrně, včetně jejího obsahu, ale není schopna diagnózu zcela potvrdit nebo vyvrátit. Je vhodný zvláště při rozlišení mezi cystickou a solidní lézí a taktéž k verifikaci pozitivních lymfatických uzlin (Tesařová, 2013).

Doplnění diagnostiky **biopsií** je i v těhotenství zlatým standardem. Doporučuje se zástava laktace (ledování, bromokriptin) a vyprázdnění prsů před provedením biopsie kvůli riziku vzniku píštěle (Halaška a kol., 2004). Většina autorů se shoduje, že každá podezřelá rezistence se musí rychle a velmi aktivně vyšetřit aspirací tenkou jehlou nebo otevřenou biopsií. Aspirace tenkou jehlou je často preferovaný postup pro počáteční vyhodnocení rezistencí v prsu, zjištěných v těhotenství nebo laktaci. Pomocí aspirace tenkou jehlou je možné rozlišit cystu nebo galaktokélu od solidního nádoru. Otevřená biopsie prsu má význam pro rezistence, ve kterých aspirace tenkou jehlou nepřinesla přesvědčivé výsledky (Větr, 2004).

Aspirace tenkou jehlou sebou ale nese riziko falešně negativní i falešně pozitivní diagnózy cytologie kvůli hyperproliferačním měnám prsu (Fréderik, a kol., 2012). Podle Kubánkové (2014) by měl výsledek biopsie zhodnotit zkušený patolog, který provede i podrobnou histochemickou a molekulární analýzu.

Klasická punkční biopsie za USG nebo mamografické kontroly se dnes využívá zcela výjimečně. Vzorek získaný touto aspirací poté pod mikroskopem podrobujeme cytologickému vyšetření. Nevýhodou je vysoké procento falešně negativních výsledků. Přesnější je odběr tenkého válce tkáně pomocí tzv. Core cut biopsie (speciální jehla s bioptickým dělem). Možné je také použít vakuovou biopsii (vacuum assisted biopsy-VAB), při níž získáváme materiál pomocí speciálního přístroje-mamotomu-pracujícím na principu podtlaku. Výhodou je možnost libovolného počtu odběrů z jednoho vpichu, což zvyšuje výtěžnost metody. Využívá se u tužších lézí a patologických mikrokalcifikací (Zedníková, Sůvová, 2014).

Mammografie má v průběhu těhotenství díky vyšší denzitě žlázy, zvýšenému obsahu vody v prsou a ztrátě kontrastního tuku poměrně vysokou falešnou negativitu. Její senzitivita je snížena vzhledem k fyziologickým změnám probíhajícím v prsu v době těhotenství a kojení a udává se mezi 65-90%. V těhotenství představuje poměrně bezpečnou metodu, kterou lze provést ve dvou projekcích se stíněním břicha zatěžující plod maximálně 0,004 Gy (Tesařová, 2010).

RTG plic je možné provést i v těhotenství, radiační zátěž se uvádí kolem 0,0001 Gy. Vyšetření se provádí s odstíněním břicha a pánve matky (Halaška, 2004).

Z dalších vyšetřovacích metod k upřesnění stagingu (rozsahu onemocnění) lze provést **magnetickou rezonanci** bez použití gadoliniového kontrastu v případě suspekce na metastázy v mozku či kostech jako náhrada za scintigrafii skeletu, jež prokazatelně zatěžuje plod rizikem vzniku kongenitálních malformací, spontánním potratem či růstovou retardací. Názory na použití MRI v těhotenství se různí. Podle Halašky (2004) a dalších se v prvním trimestru použití této diagnostické metody nedoporučuje (Petráková, 2011). Využíváme ji především při podezření na multilokulární karcinom a také u žen, které nelze vyšetřit mamograficky (např. ženy s prsními implantáty) (Zedníková, 2014).

V těhotenství je kontraindikováno CT vyšetření (počítačová tomografie), PET vyšetření (pozitronová emisní tomografie) a izotopové vyšetření kostí. Taktéž se nedoporučuje monitorovat hladiny nádorových markerů (CEA, CA 15-3) vzhledem k jejich nespecifickému zvýšení a variabilitě hladin v séru těhotné ženy (Kubánková, Abrahámová, 2014).

Definitivní diagnózu potvrdí až bioptické vyšetření s došetřením steroidních receptorů FISH metodou, které není kontraindikováno v těhotenství (Svitekova a kol., 2008).

Kolem 30% těhotných žen s rakovinou prsu se zjistí ve stadiu I onemocnění, 30% ve stadiu II a 40% ve stadiu III a IV. Až 2/3 těhotných žen s rakovinou prsu mají metastázy v době stanovení diagnózy. Riziko metastatického stadia onemocnění je 2,5 x vyšší ve srovnání s netěhotnými ženami. Zpoždění diagnózy o 6 měsíců zvyšuje riziko postižení uzlin metastázou o více než 10% (Větr, 2004).

4 LÉČBA A PROGNÓZA KARCINOMU PRSU U TĚHOTNÉ

Obecně se léčebná strategie řídí typem nádoru, jeho molekulárně biologickými vlastnostmi (přítomností estrogenových a progesteronových receptorů, proliferační aktivitou, pozitivitou HER2/neu-human epidermal growth factor receptor 2, stadiem nemoci, celkovým stavem pacientky, velikostí prsu a především přáním pacientky (Zedníková, Šůvová, 2014).

V těhotenství je při stanovování optimální léčby brán zřetel na gestační stáří plodu, stadium onemocnění a přání pacientky. Strategie naplánování operace, chemoterapie a radioterapie je přísně individuální. Zásadní je rozhovor s pacientkou, rozhodování by se měl účastnit onkochirurg, onkolog, radioterapeut a perinatolog (Halaška a kol., 2004). Terapii život ohrožujícího nádoru musíme vést s ohledem na diagnózu a léčbu stejně jako u netěhotné. Přistupuje zde dilema mezi optimální léčbou matky a optimálními podmínkami pro vývoj plodu. V I. trimestru má přednost radikální léčba bez ohledu na další průběh těhotenství. Ve vyšších stadiích těhotenství je obtížné posoudit riziko odkladu léčby na úspěch léčby a další průběh onemocnění (Větr, 2004).

Onkologická léčba se dělí na léčbu lokální-chirurgickou a radioterapii, léčbu systémovou-chemoterapie, hormonoterapie a biologickou léčbu a léčbu podpůrnou-léčba projevů nádorového onemocnění, léčbu vedlejších nežádoucích účinků onkologické terapie. Všechny tyto tři léčebné způsoby jsou stejně důležité a navzájem je kombinujeme k co největšímu prospěchu pacienta (Brychta, 2014).

Většina autorů se shoduje v tom, že léčba karcinomu prsu se nemusí kvůli těhotenství zdržet. Léčba probíhá podobně jako u netěhotných nemocných s ohledem na plod. Přerušování těhotenství není vždy nutné, nepřináší zlepšení výsledků léčby nádoru (Tesařová, 2010).

4.1 Chirurgická léčba

Metodou první volby léčby karcinomu prsu u těhotných je léčba operační. Chirurgická léčba je možná v průběhu celého těhotenství, v průběhu I. trimestru ale se zvýšeným rizikem potratu (Kubánková, 2014). U těhotných představuje operace pro plod zvýšené riziko předčasného porodu, intrauterinní růstové retardace, porod dětí s nízkou porodní hmotností a též zvýšenou neonatální úmrtnost. Žádný nárůst vrozených vad a mrtvě rozených dětí však nebyl zaznamenán (Ring, Ellis, 2005).

Podle Halašky (2004) taktéž anestezie s sebou nese riziko pro plod. Anestezie během těhotenství je poměrně obtížná vzhledem ke zvětšenému objemu krve a zvýšenému průtoku ledvinami. Hlavními vedlejšími účinky celkové anestezie je růstová retardace a vyšší riziko náhlého úmrtí novorozence.

Chirurgická léčba představuje **radikalizující** chirurgické výkony jako simplexní (totální) mastektomii kdy je odebrán celý prs včetně fascie musculus pectoralis major. Stejně jako u modifikované radikální mastektomie, kdy je z jednoho řezu provedena rovněž disekce axily, lze tyto výkony provést jako kůži šetřící (subkutánní mastektomie) kdy je ponechán areolomamilární komplex. **Konzervativní** prs zachovávající chirurgické výkony jsou lumpektomie, kdy je vyjmut tumor s malým lemem zdravé tkáně v okolí. Segmentektomie nebo též tylektomie kdy se odstraní celý tumor v rámci segmentu s dostatečně velkým množstvím zdravé tkáně v okolí tumoru. Parciální mastektomie nebo-li kvadrantektomie je výkon při kterém se odstraní jak část prsu s dostatečně velkým lemem zdravé tkáně, tak i fascie z musculus pectoralis major pod tumorem a kůže nad ním. Kontraindikacemi pro konzervativní výkony jsou nádor větší než 4 cm, multifokální nález, difúzní mikrokalcifikace, předchozí ozáření prsu, nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru, rozsáhlý DCIS a nemožnost zajistit adekvátní radioterapii (Weinberger a kol., 2012).

Rozhodnutí zda zvolit radikální či parciální výkon na prsu se řídí stejnými pravidly jako u netěhotných žen. Výjimkou je I. trimestr těhotenství, kdy při volbě parciálního výkonu na prsu je nutné mít na paměti, že adjuvantní radioterapie by byla posunuta o více než 6 měsíců po chirurgickém výkonu, což by již zvýšilo riziko lokální rekurence nádoru o 27%. Ženě by měla proto v daném případě být doporučena totální mastektomie s možností rekonstrukční operace po porodu (Kubánková, 2014). Podle Tesařové (2010) může být konzervativní výkon na prsu proveden u žen ve třetím trimestru těhotenství s odkladem radioterapie po porodu.

K chirurgickému výkonu u karcinomu prsu nedílně patří i operace axilárních uzlin, v případě klinicky či sonograficky prokázaných postižených axilárních lymfatik (Kubánková, 2014). Také další autoři se přiklánějí spíše k disekci axily v těhotenství před biopsií sentilenové uzliny (Coufal, Palácová, 2011).

Pro pacientky s klinicky negativním uzlinovým nálezem představuje optimální variantu axilárního stagingu biopsie sentilenové uzliny, ačkoliv její bezpečnost během těhotenství ještě nebyla zcela přesně objasněna. Barviva jako je metylenová modř by těhotné pacientky neměly dostat (Tesařová, 2010). Na druhou stranu některé studie uvádějí bezpečnost použití

stagingu sentilenové uzliny v těhotenství s užitím dvakrát filtrovaného sirného koloidu s techneciem. Odhadované absorbované dávky po injekci 92,5 Mbq 99m Tc síry koloidu v prsu jsou nižší 0,1- 0,2 Gy, což je příznivé pro fetální práh absorbované látky. Na rozdíl od modrého barviva (patent Blue), který sebou nese riziko anafylaktické reakce matky a intrauterinní tísňe plodu (Amant, Loibl, 2012). Gentilini a spol. prokázali, že maximální radiační zátěž pro plod je 0,0043 Gy, což je výrazně nižší hodnota, než je prahová teratogenní dávka pro první trimestr (Halaška, 2004). Jako sentilenovou (hlídkovou) uzlinu označujeme první spádovou lymfatickou uzlinu, která bývá postižena diseminací rakoviny prsu. Průkaz či naopak vyloučení jejího metastatického postižení je významným faktorem určujícím pokročilost onemocnění, jeho prognózu a také léčebný postup. Předoperačně se označuje lymfoscintigraficky (aplikace radiofarmaka periareolárně intradermálním vpichem, odkud se lymfatickou drenáží dostává do příslušné spádové uzliny) a následně se po lokalizaci během operace pomocí gama sondy extirpuje. Její histologické vyšetření pak rozhoduje o event. nezbytnosti provedení exenterace axily (odstranění regionálních lymfatických uzlin při pozitivním výsledku). Premisa je následující-pokud je uzlina zasažena nádorovým rozsevem, pak nelze vyloučit postižení ani dalších lymfatických uzlin, je-li však prosta nádorových buněk, pak je pravděpodobné, že se choroba dále nešíří. Další výhodou odstranění pouze sentilenové uzliny je snížení výskytu pooperačních komplikací (lymfedém a poruchy hybnosti horní končetiny) ve srovnání s jejich četností po kompletní disekci axily (Zedníková, Sůvová, 2014). V případech nádoru do stadia T1 (do 20 mm) a negativity sentilenové uzliny je tedy možné a bezpečné axilární disekci vynechat (Strnad, 2011).

4.2 Radioterapie

Přínos radiační léčby je třeba v těhotenství zvážit vzhledem k potenciálnímu riziku poškození pacientky a riziku pro vyvíjející se plod. Většina autorů radiační léčbu během těhotenství nedoporučuje vůbec, a to hlavně pro vysoké riziko postižení plodu (Petráková, 2011). Během prvních dvou týdnů po fertilizaci je radiace letální, ale ne teratogenní. Vysoké dávky záření v těhotenství vyvolávají potraty, poruchy růstu a vývoje, mentální retardaci, ale také mutagenní a karcinogenní účinky. Cardonick (2014) proto doporučuje odložení radioterapie proto až po porodu. U karcinomu prsu diagnostikovaném v těhotenství je adjuvantní radioterapie prsu a spádových lymfatických uzlin kontraindikována. Doporučuje se zahájit ji, pokud je indikována, po porodu ale nejpozději do 6 měsíců od chirurgického výkonu. Dávky

radioterapie jsou pak stejné jako u netěhotných žen (Kubánková, 2014). Charakteristickým vedlejším účinkem vysokých dávek radiace na plod je mikrocefalie a mentální retardace. Nejkritičtějším obdobím se zdá být mezi 8.-15. týdnem těhotenství. Ve druhém trimestru vede radioterapie k restrikci růstu plodu a ke zvýšení rizika vzniku nádoru u novorozence (Halaška, 2004). Práh radiačního účinku může být 0,15-0,20 Gy. Přestože nejcitlivějším obdobím je organogeneze, není gestační věk, který můžeme pokládat za bezpečný pro expozici léčebného záření. Pozdní expozice může vést k poruchám růstu plodu a poškození mozku. Největší riziko závažné mentální retardace je období proliferace, diferenciaci a nejvýznamněji migrace neuronů z jejich proliferčních zón (Větr, 2004).

Někteří autoři se shodují v tom, že radiační léčba není v těhotenství absolutně kontraindikována a její aplikaci je třeba projednat s matkou. Můžeme ji relativně bezpečně použít za předpokladu odstínění břicha, kdy při malé expozici s maximální dávkou 46 Gy, není vývoj plodu ohrožen (Sviteková, 2008). V případě prsů narůstá riziko rozptýlení a zasažení plodu, s kalkulovanou fetální dávkou do 1 Gy během radioterapie rakoviny prsu, když děloha dosahuje xiphoida (Větr, 2004).

Podle Tesařové (2013) radioterapie zlepšuje lokální kontrolu nádoru u žen, které podstoupily prs šetřící operační výkon pro včasné stádium nádoru a může tak zlepšit přežití u žen s mnohočetným uzlinovým postižením a lokálně pokročilým karcinomem prsu.

U netěhotných žen se doporučuje odklad těhotenství o 12 měsíců po ukončení radiační léčby. Následkem radiační léčby rakoviny prsu dochází u 50-70% pacientek k narušení ovariální funkce (Větr, 2004).

Ozáření prsu taky negativně ovlivňuje laktaci. Může poškodit mléčné kanálky a snížit produkci mléka (Ring, Ellis, 2005).

4.3 Systémová léčba karcinomu prsu v těhotenství

Karcinom prsu je považován za systémové onemocnění. Je vysoce citlivý na chemoterapii, hormonální léčbu a biologickou léčbu.

4.3.1 Chemoterapie

Je léčba využívající protinádorového účinku chemických sloučenin. Karcinom prsu je citlivý k široké škále cytostatik s různými mechanismy účinků.

Neoadjuvantní chemoterapie

Cílem předoperační léčby je zmenšení nádoru a zlepšení jeho operability. Obvykle je pacientka léčená 6-8 cykly chemoterapie obsahující antracykliny a taxany.

Adjuvantní chemoterapie

Cílem adjuvantní chemoterapie je eradikace mikrometastáz po chirurgickém odstranění nádoru. Důsledkem je výrazné snížení počtu recidiv, pravděpodobnosti pozdějšího metastázování a prodloužení mediánu přežití.

Adjuvantní chemoterapie je indikována u patientek s triple-negativním karcinomem prsu (ER, PgR a HER-2-negativní) a u patientek s HER-2 pozitivním karcinomem prsu. U patientek s pozitivními estrogenovými receptory se indikace zvažuje podle dalších rizikových faktorů.

Používá se kombinovaná chemoterapie v délce trvání 4-6 měsíců (4-8 cyklů). Zásadní cytostatika jsou antracykliny, taxany a cyklofosamid.

Až u 20% patientek s časným karcinomem prsu dojde v mediánu 3 let od operace k diseminaci onemocnění. Většina patientek má viscerální metastázy (50-60%), které mají horší prognózu, nebo kostní metastázy (65-75%).

4.3.2 Hormonální léčba

Expres hormonálních receptorů nádorovými buňkami umožňuje ovlivnit nádor tím, že odstraní jeho růstový faktor-estrogeny. Přibližně 60-75% nádorů exprimuje hormonální receptory estrogenové (ER) nebo progesteronové (PgR). Tyto nádory se často označují jako ER-pozitivní (ER+). Čím větší procento buněk v nádoru exprimuje hormonální receptory, tím větší léčebnou odpověď můžeme očekávat.

U nádorů, které neexprimují hormonální receptory, se dnes hormonální léčba nepoužívá.

Možnosti eliminace účinku estrogenů:

ablativní-odstranění či vyřazení z funkce žlázy produkující příslušný hormon

- ovarektomie

- radiační kastrace-nástup až za 2-3 měsíce po aplikaci 15 Gy na ovaria

- farmakologická kastrace-podání agonistů GnRH (LHRH) v nadměrných dávkách. Výsledkem je hypogonadotropní ovariální insuficience. Používají se depotní subkutánní implantáty-goserelin (Zoladex).

kompetitivní-obsazení estrogenových a progesteronových receptorů antiestrogeny. Tím se znemožní vazba estrogenům, které působí jako růstové faktory nádorových buněk.

Nejúčinnější a nejdéle používaný perorální lék je **Tamoxifen**.

Inhibiční-inhibice syntézy estrogenů v postmenopauzálním období, kdy se na konverzi androgenů na estrogény podílí enzym aromatáza ze skupiny enzymů cytochromu P450. K léčbě se používají **inhibitory aromatázy (IA)** nesteroidní-**anastrozol** (Arimidex) nebo **letrozol** (Femara). Steroidní inhibitory, tzv. inaktivátory aromatázy-**exemestan** (Aromasin).

Aditivní-podání farmakologických dávek gestagenů, jež působí mechanismem zpětné vazby blokádu adenohypofýzy s poklesem produkce gonadotropinů (FSH, LH) a ACTH. Používá se lék **Megace** nebo **Provera**.

Adjuvantní hormonální léčba

Hormonální léčba je jednoznačně indikována jako součást adjuvantní léčby u pacientek s pozitivním ER nebo PgR. Obecně platí, že se podává dlouhodobě (5-10 let). Pět let adjuvantní léčby tamoxifenem redukuje riziko recidivy o 41% a riziko mortality o 34% v mediánu sledování 15 let.

V případě metastatického onemocnění je indikována v případě pomalu progredujícího onemocnění u pacientek s pozitivním ER nebo PgR. V případě rychle progredujícího onemocnění je vhodnější zvolit chemoterapii, která má potenciál dosáhnout léčebné odpovědi rychleji a u většího počtu pacientek. Hormonální léčba se podává sekvenčně, neboť při ztrátě účinku jednoho hormonálního léku je ještě pořád naděje na účinek dalšího hormonálního léku (Petráková, 2011).

4.3.3 Biologická léčba

Smyslem podávání molekulární terapie je cíleně vyhledat a zneškodnit nádorové buňky a ostatní zdravé buňky neovlivnit. Základními nástroji cílené biologické léčby jsou monoklonální protilátky a nízkomolekulové jednozásahové nebo vícezásahové tyrozinkinázové inhibitory. Novým typem cílené léčby je kombinace monoklonální protilátky s cytotoxickým chemoterapeutikem.

Monoklonální protilátky

Jsou monospecifické, vážou se k jednomu stejnému antigenu. Všechny jsou stejné, neboť jsou produktem identické buňky imunitního systému (lymfocyty). Monoklonální protilátky se vážou na antigeny specificky exprimované na povrch nádorových buněk a indukují imunologickou odpověď jen proti buňkám nádoru. V současnosti mezi ně patří-**Bevacizumab** (Avastin)-inhibitor receptoru zodpovídajícího za neoangiogenezi.

Některé studie ukázaly, že Avastin neprodlužuje celkové přežití, je využíván pouze u triple negativních, vysoce vaskularizovaných tumorů.

Trastuzumab, firemní název **Herceptin**

Protilátka proti HER 2 receptoru. HER 2 gen je protoonkogen lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 17. U nádoru prsu dochází asi ve 30% případů k mutaci tohoto genu, což vede k amplifikaci a zvýšené expresi jeho nádorového proteinu, resp. receptoru. Overexprese receptoru je asociována se zvýšenou rekurencí onemocnění, zvýšeným počtem infiltrovaných lymfatických uzlin a celkově špatnou prognózou choroby. V klinické praxi je HER2 receptor důležitý jako cíl monoklonální protilátky trastuzumab (Herceptin). Trastuzumab efektivně účinkuje pouze u nádorů prsu s FISH prokázanou overexpresí receptoru HER2, kde blokuje vstup buněk do S fáze a zastavuje buněčný cyklus v G0/G1 fázi (Weinberger a kol., 2012). Podává se v krátkodobé infúzi, jediným vážnějším nežádoucím účinkem je reverzibilní kardiotoxicita, jinak je jedním z nejlépe tolerovaných biologických léků v onkologii.

Pertuzumab, firemní název je Omnitag. Je inhibitorem dimerizace Her2/neu a HER3/neu receptoru, tím dochází ke zpomalení růstu tumoru. Zvýšeného efektu dosahuje v kombinaci s chemoterapií a herceptinem, se kterým má synergický účinek.

Neratinib-perorální duální inhibitor tyrozinkinázy, který blokuje efekt HER2 proteinu a ostatních bílkovin uvnitř buňky.

Nízkomolekulové jednozásahové nebo vícezásahové tyrozinkinázové inhibitory

Lapatinib-Tyverb je selektivní reverzibilní duální inhibitor receptorů HER 1 a 2. Tento perorální lék se používá u pacientek s HER 2 pozitivním karcinomem prsu, triple negativním karcinomem a u pacientek u nichž dojde k progresi během terapie s trastuzumabem. Nevýhodou je více nežádoucích účinků. Mezi nejčastější patří průjem a kožní toxicita.

PARP inhibitory jsou skupinou inhibitorů enzymu Poly ADP ribózapolymerázy (PARP). PARP1 je protein zodpovědný v buňce za opravu poškozeného řetězce DNA. Příkladem je **Iniparib** jež se cíleně využívá u triple negativního karcinomu prsu.

Everolimus (Afinitor) je inhibitor ústředního proteinu kontrolujícího nádorový růst angiogenezu. V kombinaci s inhibitorem aromatáz prokázal excelentní výsledky ve studiích RAD 001 a BOLERO 2 v léčbě metastatického hormonálně dependentního tumoru prsu.

Neratinib je ireverzibilní inhibitor receptoru pro epidermální růstový faktor (ErbB-1, ErbB-2 a ErbB-4), kde po navázání na vnitřní doménu receptoru inhibuje přenos signálu. Jeho hlavní

toxicitou jsou průjmy.

Sorafenib (Nexavar) je perorální inhibitor thyrozinkinázy s antiangiogenním efektem (Weinberger, Minář, Brančíková, 2012).

4.4 Systémová léčba v těhotenství

4.4.1 Chemoterapie

Chemoterapie je indikována u pacientek s pozitivními uzlinami a nádory velikosti nad 1 cm. Kromě I. trimestru vykazuje chemoterapie překvapivě nízké teratogenní riziko pro plod (Halaška a kol., 2004).

Obecně dostávají těhotné ženy podobnou léčbu jako netěhotné ve stejné dávce na metr čtvereční tělesného povrchu. S narůstající hmotností nemocné je třeba dávku postupně upravovat. U těhotných pacientek je třeba počítat s odchylkami ve farmakokinetice, zvýšeným krevním objemem, rychlejší renální a jaterní clearancí cytostatik a tím rychlejším snižováním aktivní koncentrace léků ve srovnání s netěhotnými pacientkami. Také snížená žaludeční motilita může negativně ovlivňovat vstřebávání cytostatik. Snížení plazmatického albuminu zvyšuje množství nevázaných aktivních léků, což je částečně vyrovnáváno zvýšenou hladinou estrogenů, které zase zvyšují hladinu jiných plazmatických proteinů. Existují literární informace o tom, že hladiny taxanů jsou u pacientek léčených ke konci těhotenství nižší než u netěhotných, naopak hladiny cisplatiny mohou být vyšší. Jaký je dopad na účinnost a toxicitu léčby není ale zcela jasné (Tesařová, 2010). Také plodová voda může působit jako farmakologický třetí prostor a tím se zpomaluje vylučování léků jako je metotrexát, což způsobuje fetální toxicitu (Ring, Ellis, 2005).

Ačkoliv většina chemoterapeutik užívaných v léčbě karcinomu prsu představují vysoké riziko potratu, smrti plodu, malformací zvláště v období prvního trimestru, existuje řada informací o detekci P glykoproteinu multidrug rezistence ve fetálních tkáních a gravidním endometriu. Ten může představovat určitý mechanismus ochrany plodu. Neexistuje ale mnoho údajů z prospektivních studií ohledně koncentrací cytostatik ve fetálních tkáních (Tesařová, 2010). Naprostá většina autorů ale zdůrazňuje kontraindikaci léčbou chemoterapeutiky v I. trimestru. Hrozí zde zvýšené riziko spontánních potratů, riziko postižení plodu vrozenou vadou a chromozomální aberací, které se odhaduje na 7,5-17% (Ring, Ellis, 2005). Někteří pro ochranu plodu podávání chemoterapie považují za kontraindikaci až do gestačního věku 10 týdnů. Pokud je respektováno bezpečnostní období 4 týdnů, chemoterapie může začít od 14

týdne gestačního věku (Amant a kol., 2012).

Naopak informace o frekvenci kongenitálních malformací po chemoterapii v druhém a třetím trimestru jsou celkem příznivé. Ačkoliv to nemocné často vyžadují, není odklad chemoterapie v souvislosti s těhotenstvím žádoucí, protože je spojen se signifikantně horším přežitím proti nemocným, které jsou léčeny neprodleně (Tesařová, 2010). Potvrzuje to i retrospektivní studie v průběhu 18 let v pěti londýnských nemocnicích. 28 žen s karcinomem prsu užívalo v průběhu těhotenství chemoterapii. 24 žen adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapii a 4 ženy paliativní chemoterapii. Pouze v jednom případě došlo ke spontánnímu potratu v prvním trimestru, jinak nebyly shledány žádné patologie. Což potvrzuje, že chemoterapie může být bezpečně podána v průběhu 2. a 3. trimestru (Ring, Smith, 2005). Podle matematického modelu závislosti odkladu léčby a rizika zvyšuje odklad léčby po porodu riziko metastázování o 5-10% (Nettleman a spol., 2014).

Nejčastěji používaným režimem je kombinace doxorubicin, cyklofosfamid, eventuelně s 5-Fluorouracilem. Tato léčba adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapií v druhém a třetím trimestru nepředstavuje krátkodobě pro děti exponované chemoterapií in utero závažné nebezpečí (Tesařová, 2010). K tomuto se přiklání řada dalších autorů. V prospektivní studii Berryho a kol. (2012), studii 24 těhotných žen léčených 5-fluóruracilem (1000 mg/m²), doxorubicinem (50 mg/m²), a cyklofosfamidem (500 mg/m²) podávaných každé 3-4 týdny nebyly zjištěny žádné vrozené anomálie nebo úmrtí plodu. Ve 3 případech došlo k předčasnému porodu a v jednom případě se vyskytla přechodná leukopenie spolu s nízkou porodní váhou. Dokonce nebyla popsána ani kardiotoxicita antracyklinů podávaných ve druhém a třetím trimestru těhotenství. Postnatální echokardiografie se ukázala být v normálních mezích (Cardonick, 2014). Podle Tesařové (2010) byla kardiotoxicita spíše popsána u idarubicinu a epirubicinu, proto je doxorubicin v léčbě těhotných nemocných preferován. Přesto někteří autoři používání epirubicinu upřednostňují (Kubánková, 2014). Další se shodují, že není možné podávání Epirubicinu doporučit, protože není standardní léčbou rakoviny prsu, ačkoli týdenní epirubicin se zdá na základě údajů bezpečný pro plod (Amant a kol., 2012). V ostatních menších studiích byly nejčastějšími negativními důsledky předčasný porod, přechodná tachypnoe a intrauterinní růstová retardace. Z hlediska použitých chemoterapeutik je přísně kontraindikován metotrexát, nejasná je teratogenita fluorouracilu. Použití taxanů se považuje za bezpečné. Doporučuje se začít chemoterapií do 6 týdnů po operaci prsu u pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami, s nádorem nad 2 cm nebo s

rizikovými faktory. U žen s nepostiženými uzlinami, s nádorem menším než 1 cm je možné chemoterapii nepodávat. Autor však doporučuje podání chemoterapie u všech žen do 40 let. Porod by neměl nastat dříve než za 2 týdny po poslední sérii chemoterapie, aby se předešlo neutropenii novorozence. V opačném případě mohou chemoterapeutika přetrvávat v organismu dítěte a jejich eliminace je po porodu bez pomoci placentárního oběhu na novorozenci samotném (Halaška a kol., 2004). Jiní doporučují ukončit chemoterapii 3-4 týdny před porodem kvůli nebezpečí myelosuprese plodu s potenciálním nebezpečím smrtelné sepse (Cardonick, 2014). Kubánková (2014) upozorňuje na možnost spontánního porodu již ve 34. týdnu těhotenství, proto doporučuje chemoterapii kvůli riziku myelosuprese podávat pouze do 33. týdne gravidity. Říká také, že menší riziko hematologické toxicity je při podávání cytostatik v týdenním režimu. Metotrexát je v těhotenství nebezpečný pro svoji redistribuci do amniotické tekutiny a teratogenní potenciál i nebezpečí potratu. V době těhotenství se snažíme vyhnout i léčbě taxány. Tesařová (2010) se přiklání k tomu, že terapie taxány připadá v úvahu jenom tam, kde není možné z důvodů alergie nebo intolerance podat nemocné antracykliny. S ní souhlasí další autorka, která tvrdí, že podání taxanů v těhotenství možné je, pokud jsou antracykliny kontraindikovány či pokud je použití taxanů indikováno (především v případě uzlinového postižení či při paliativním podávání). Z taxanů je doporučeno aplikovat paclitaxel v týdenním režimu pro jeho větší bezpečnost s nižší hematologickou toxicitou a tedy bez nutnosti podávat profylakticky růstové faktory granulocytů (GCSV). Při jeho týdenní aplikaci nemusíme též podávat vysoké dávky steroidní premedikace. Jak u antracyklinových režimů, tak u paclitaxelu se snažíme dodržovat plné dávky cytostatik v případě kurativního záměru (za možné podpory pomocí GCSF), v případě paliativního podávání chemoterapie je doporučeno dávky cytostatik upravovat dle hematologické toxicity (Kubánková, 2014).

Funkce placentárního filtru přispívá k bezpečnosti plodu, a to zejména, je-li chemoterapie podávána po prvním trimestru. Syncytiotrofoblast obsahuje řadu transportérů jako je p-glykoprotein a BCRP-1 pro něž jsou cytostatika jako antracykliny a taxany s vysokou molekulovou hmotností a s vysokým obsahem bílkovin s vazebnou kapacitou, substráty. Tudíž dochází ke snížení koncentrace léků na fetální straně na velmi nízkou úroveň (Amant a kol., 2012).

Elyce a Cardonick (2014) provedli vývojové studie, jenž porovnávají děti starší 18 měsíců, které byly před porodem vystaveny chemoterapii a dětí žen s karcinomem prsu v těhotenství,

které chemoterapii nepodstoupily. Nebyly zde zaznamenány žádné významné rozdíly v kognitivních dovednostech, studijních výsledcích ani behaviorální způsobilosti.

4.4.2 Hormonální léčba

Oophorektomie není doporučována v těhotenství. Oophorektomie naopak prognózu onemocnění zhoršuje (Halaška, 2004).

Hormonoterapie tamoxifenem je v těhotenství kontraindikována z důvodů vyššího rizika malformací plodu. Hrozí zde také nebezpečí vaginálního krvácení, spontánního porodu, porodních komplikací i úmrtí plodu. Není zcela jasné, zda expozice tamoxifenu zvyšuje nebezpečí karcinomu dělohy u dcer, ale u myši je podání tamoxifenu v těhotenství spojeno s vyšší frekvencí vzniku karcinomu prsu (Tesařová, 2010). S autorkou se ztotožňují i další v tom, že podávání hormonálních činidel, jako selektivní modulátory estrogenových receptorů v průběhu těhotenství může rušit hormonální prostředí a mělo by být odloženo až po porodu. Tamoxifen má potenciál vyvolat poškození plodu během těhotenství a je spojován s vrozenými vadami, včetně kraniofaciálních malformací a nejednoznačné genitálie, a smrtí plodu. Orální inhibitory aromatázy nejsou indikovány u žen před menopauzou. Taktéž je kontraindikováno podávání goserelinu (LHRH analog) (Amant a kol., 2012).

Údaje o dlouhodobém výsledku po prenatální expozici na chemoterapii jsou vzácné. Studie, která zahrnuje 84 dětí, jež se narodily matkám, které dostávaly chemoterapii během těhotenství s mediánem 18,7 let, jejichž věk se pohyboval od 6 do 29 let, neprokázala žádné vrozené, neurologické, imunologické a psychologické abnormality, včetně běžného vzdělávání a chování (Ring, Ellis, 2005).

4.4.3 Cílená léčba

Cílená terapie trastuzumabem (anti HER2 monoklonální protilátkou) v těhotenství je spojena s vysokým rizikem vzniku oligohydramnie a fatálního renálního selhání. Jeho podávání v těhotenství je kontraindikováno. Doporučuje se začít s podáváním trastuzumabu ženám s HER2 pozitivním časným či metastatickým karcinomem prsu až po porodu. S podáváním jiných biologických preparátů těhotným ženám jsou jen minimální zkušenosti (pouze jednotlivé kazuistiky), jejich podávání v těhotenství není standardem a nedoporučuje se (Kubánková, Abrahámová, 2014). Podání trastuzumabu v těhotenství je omezeno jen na situace, kdy pacientka nereaguje na antracyklinovou léčbu a její život je průběhem nádoru ohrožen. V tomto případě se doporučuje monitorovat množství plodové vody a renální funkce

plodu (Tesařová, 2010). S tímto se také ztotožňují další autoři. Interference trastuzumabu s epitelem ledvin plodu, ve kterém je HER-2 silně exprimován, může vést k oligohydramnionu nebo anhydramnionu, selhání ledvin a dýchání a případně smrti plodu. Tato závažnost je spojena s dobou trvání expozice. Ačkoli dlouhodobému podávání je třeba se vyhnout, trastuzumab pro kratší období se zdá být méně toxický. Pozoruhodná skutečnost je, že zatímco pacientky, které byly neúmyslně vystaveny podávání trastuzumabu v prvním trimestru těhotenství, nebyly hlášeny žádné vrozené vady. To může být v souvislosti s rozdíly v transplacentárním transportu IgG molekul, které se postupně zvyšuje v těhotenství (Amant a kol., 2012).

4.4.4 Podpůrná léčba u karcinomu prsu v těhotenství

Z antiemetik lze podávat v těhotenství thietylperazin, promethazin, metoclopramid a ondasetron. Antacida lze podávat krátkodobě. Kortikoidy můžeme v graviditě opatrně aplikovat, nejsou teratogenní, ale ve třetím trimestru mohou vést k supresi nadledvin a zpomalení růstu plodu. Snažíme se vyvarovat podávání vysokých dávek kortikoidů (Kubánková, 2014). Methylprednison a hydrokortizon se intenzivně metabolizuje v placentě, proto jsou preferovány k použití v těhotenství. Zatímco opakované podávání dexamethasonu a betamethasonu je spojeno se zvýšeným výskytem rozštěpu patra a vyšší mírou dětské mozkové obrny. Růstové faktory pro bílé a červené krvinky lze v průběhu těhotenství bezpečně použít (Amant a kol., 2012). Z antipyretik a léků proti bolesti můžeme po dobu celého těhotenství podávat paracetamol (bezpečná dávka je 1500 mg/den), ve třetím trimestru je kontraindikováno podávání ibuprofenu pro zvýšené riziko předčasné konstrikce ductus arteriosus a kyseliny acetylsalicylové z důvodu zvýšeného rizika neonatálního krvácení. Podávání opiátů systémově během gravidity je kontraindikováno z důvodu vysokého rizika respirační deprese plodu a vzniku neonatálního abstinčního syndromu. Pokud je nutné opiáty podávat, pak je doporučeno volit jejich lokální aplikaci epidurální cestou. Při terapii flebotrombózy u těhotné podáváme nízkomolekulární hepariny (LMWH). Z antibiotik je bezpečné v graviditě používat penicilinová a cefalosporinová antibiotika, alternativně erytromycin po I. trimestru. Lokálně lze bezpečně aplikovat acyklovir (Kubánková, Abrahámová, 2014).

4.4.5 Ukončení těhotenství

Naprostá většina autorů se shoduje, že předčasné ukončení těhotenství nezlepšuje léčebné

výsledky u gestačního karcinomu prsu. Pacientka a její rodina musí být co nejvíce informována, aby se mohla racionálně rozhodnout zda v těhotenství pokračovat či ne. Toto je velmi těžké a proto potřebuje co nejvíce podpory (Ring, Ellis, 2005).

Načasování porodu závisí na zralosti plodu, je možné o něm uvažovat po 34 týdnu těhotenství v době plicní zralosti plodu. Dalším významným faktorem je hematologický stav matky po chemoterapii. Vhodné je období vzestupu krevních elementů, které už neohrožuje nemocnou krvácením ani infekcí (Tesařová, 2010).

4.4.6 Kojení a léčba karcinomu prsu

Většina autorů se shoduje, že ženy léčené pro karcinom prsu chemoterapií, hormonální léčbou, nebo cílenou léčbou, by měly kojení přerušit. Většina cytostatik, především alkylační cytostatika se vylučují do mléka. Po cyklofosfamidu byla popsána neutropenie novorozence (Cardonick, 2014). Naproti tomu někteří kojení doporučují pro jeho nesporné výhody, uvádějí jeho ochranný nebo neutrální účinek proti rakovině prsu (Helewa a kol., 2002).

Pokud je plánována operace, ukončení kojení může snížit průtok krve prsou, čímž se snižuje riziko komplikací jako nadměrného krvácení v průběhu chirurgického výkonu. To také přispívá ke snížení rizika infekce v prsu a tvorbě píštělí při biopsii či chirurgickém výkonu (Zainurrashid, Sulaiha, 2009).

Kojení není kontraindikací u žen, které podstupují radioterapii, nicméně dítě by mělo být kojeno pouze z neošetřovaného prsu. Velice obtížné je léčení mastitidy v ozařovaném prsu (Cardonick, 2014). Pokud žena podstoupí prs šetřící operaci s následnou radiací, je schopnost kojení omezená. Mléko se sice v prsu tvoří, ale většinou ne v dostatečné míře (Tesařová, 2010).

Zástava laktace spočívá ve snížení hladiny prolaktinu, k čemuž používáme dopaminové centrální agonisty (deriváty námelových alkaloidů). Jedná se o bromokriptin, cabergolin a tergurid. V současnosti se nejčastěji používá cabergolin, který se podává jednorázově ve dvou 0,5 mg tabletách. Tento preparát má nižší výskyt nežádoucích účinků a delší biologický poločas. Při zástavě laktace je nutné mléko z prsou mechanicky odstříkat, prsy chladit a komprimovat elastickou bandáží (Kubánková, 2014).

4.4.7 Těhotenství po léčbě karcinomu prsu

Vyhlídka budoucího těhotenství je důležitou informací pro stanovení léčebného plánu mladé ženy s nádorem prsu. Z většiny studií vyplývá, že těhotenství po úspěšné léčbě karcinomu

prsu nezhoršuje prognózu nádorového onemocnění. Dokonce některé výsledky naznačují, že těhotenství má příznivý dopad na dlouhodobé výsledky časného karcinomu prsu. Riziko smrti pro ženu těhotnou do deseti měsíců od diagnózy karcinomu prsu je menší než pro ženy které neotěhotněly.

Někteří vědci spekulují, že těhotenství vytváří biologický ochranný účinek prostřednictvím vysoké hladiny estrogenů. Většina autorů doporučuje počkat s otěhotněním alespoň dva roky od diagnózy karcinomu prsu. Hlavním důvodem je fakt, že v prvních dvou letech vzniká největší počet rekurencí nádoru. Dalším důvodem je probíhající hormonální léčba karcinomu prsu. Pokud pacientky nedostávají s tamoxifenem zároveň LH-RH inhibitor, nebo nejsou kastrované, musí být poučeny o nutnosti antikoncepce (Partridge, Schapira, 2005). Následné těhotenství se týká asi 10% žen léčených pro rakovinu prsu. Nejsou důkazy, že by následující těhotenství po léčbě prsní rakoviny mělo negativní vliv na prognózu. Neexistuje rozdíl v rekurenci nebo vzdálených metastázách, ani nejsou údaje předpokládající, že laktace negativně ovlivňuje průběh rakoviny prsu (Větr, 2004).

Podle Ringa a Ellise (2005) dosažení těhotenství po léčbě karcinomu prsu může být těžké, díky účinkům adjuvantní léčby na vaječníky. U žen mladších 40 let užívajících adjuvantní chemoterapii se amenorea vyskytuje v 18-40% případů. U žen léčených režimy obsahující doxorubicin a cyklofosfamid je rychlost trvalé ztráty funkce vaječníků nižší, než u žen léčených režimy cyklofosfamid, metotrexát a 5-fluorouracil. U ER-pozitivních pacientek léčených tamoxifenem nebo LHRH agonistami autoři doporučují odložit těhotenství až o pět let. Ve studii Gelbera a kol. (2001), jenž sledovala pěti a deseti leté celkové přežití na skupině 94 pacientek, které otěhotněly po proběhlé léčbě karcinomu prsu a srovnávala výsledky se skupinou 188 pacientek, jež těhotné nebyly. Desetileté přežití bylo signifikantně lepší (86% vs. 74%) ve skupině žen, které otěhotněly.

4.5 Prognóza

Stádium onemocnění při diagnóze je nejdůležitějším prediktorem přežití. Základními prognostickými faktory jsou: velikost nádoru-se zvětšující se velikostí primárního nádoru stoupá pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin

-postižení axilárních uzlin-počet postižených uzlin, včetně zhodnocení extrakapsulárního šíření, jsou pro onkologa základními informacemi pro další léčbu

-histopatologický nález, grading-(G1-prognosticky nejlepší, G4-prognosticky nejhorší), s

nejlepší prognózou jsou spojeny mucinózní, tubulární, papilární a též typické medulární karcinomy. S horší prognózou je spojen histologický obraz invaze do lymfatik, vaskulární invaze, perineurální šíření a přítomnost nekróz v nádoru.

-přítomnost hormonálních receptorů (ER, PgR)-pozitivita estrogenních a progesteronových receptorů je příznivým faktorem a koreluje s délkou období bez nádorového onemocnění a celkovou dobou přežití

-proliferační aktivita (DNA ploidita, zastoupení buněk v S-fázi)-aneuploidní nádory s vysokým procentem buněk v S-fázi mají větší pravděpodobnost rekurence. Odpověď na chemoterapii stoupá při větším zastoupení buněk v S-fázi

-molekulárně biologické faktory-pS2-gen pro pS2 protein byl identifikován v buněčné linii karcinomu prsu po stimulaci estrogeny. Zvýšená exprese informuje o funkčnosti hormonálních receptorů a má prokazatelný vztah k příznivější prognóze a odpovědi na hormonální léčbu

-receptory pro epidermální růstový faktor (EGFR)-u přibližně 35-60% primárních nádorů prsu je přítomná jejich zvýšená exprese

-HER2/neu (c-erbB-2)-zvýšená exprese tohoto onkogenu je odrazem zvýšené proliferační aktivity nádoru. Prognosticky bývá spojen s kratším přežitím a je též indikátorem pro agresivnější chemoterapii

-mutované supresorové onkogeny p53 a nm23-pozitivita p53 onkogenu je spojena s horší prognózou. Všechny výše uvedené faktory lze detekovat imunohistochemicky. Pro prognosticko-prediktivní předpověď má význam stanovení více faktorů najednou (Konopásek, Petruželka, 1997).

Některé retrospektivní studie uvádějí, že prognóza u těhotných žen po léčbě karcinomu prsu je lepší, než u žen po léčbě, které gravidní nebyly. Blakely a spol. uvádí, že ve skupině 240 těhotných žen, nebylo nalezeno po proběhlé léčbě karcinomu prsu ovlivnění celkového přežití a prognózy vlivem těhotenství. S tímto se shoduje metaanalýza 14 kazuistik z roku 2011, posuzující celkové přežití nemocných. Neprokázala totiž negativní vliv následného těhotenství na jejich přežití. Ve srovnání s netěhotnými uváděla u těhotných patientek dokonce 40% snížení rizika úmrtí.

Několik studií se zabývalo nejvhodnějším odstupem mezi léčbou zhoubného nádoru a otěhotněním. Clark a Reid sledovali přežití patientek a našli signifikantně lepší prognózu ve

skupině žen, které otěhotněly mezi 6.-24. měsícem od dokončení léčby ve srovnání s ženami, které otěhotněly do 6. měsíce (78% vs. 54%). Tesařová (2013) tvrdí, že těhotenství je bezpečné bez ohledu na hormonální stav nádoru. A ačkoliv doporučujeme počkat s těhotenstvím alespoň dva roky po ukončení léčby, abychom eliminovali období, kdy je relaps nejpravděpodobnější, tak některé ojedinělé literární informace dokládají, že i časné těhotenství po ukončení léčby může být bezpečné. Taktéž platí, že předchozí onemocnění karcinomem prsu a jeho léčba nezvyšuje procento malformací plodu oproti běžné populaci. Obecně se doporučuje dvouletý odstup od detekce nádoru, na kterém se shoduje většina autorů (Halaška a kol., 2004).

Naproti tomu podle některých autorů předchozí těhotenství mohou negativně ovlivnit přežití nemocných. Procento přežití se snižuje s počtem těhotenství a prognóza je lepší u žen, které nikdy nebyly těhotné. Paradoxně reprodukční faktory, které snižují riziko vzniku rakoviny, mají negativní vliv na prognózu. Nález rakoviny prsu v prvních dvou letech po porodu má významně nižší procento přežití, pravděpodobně proto, že rakovina byla v subklinickém stadiu již v těhotenství a po expozici vyššími hladinami estrogenů následoval agresivní růst. Je rozumné vyčkat s dalším těhotenstvím 2 až 3 roky, což je nejkritičtější období pro sledování. U pacientek s pozitivním nálezem na regionálních uzlinách není další těhotenství vhodné. Je vysoká pravděpodobnost recidivy, až 50% v následujících 10-15 letech (Větr, 2004).

Rychle rostoucí nádory diagnostikované v těhotenství jejichž léčba se oddaluje o 1, 2, a 6 měsíců, zvyšují pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin o 1,8%, 5,2%, a 10,2% (Ring, Ellis, 2005).

Ukončení těhotenství nezvyšuje míru přežití, ale zpoždění léčby během těhotenství má vliv na špatnou prognózu (Barthelmes, 2005).

Vysoké riziko je spojené se zhoubným nádorem diagnostikovaným v době laktace. Kojící ženy s nádorem prsu, jsou totiž častěji zachyceny s pokročilým nádorem nebo metastázami (57% vs. 34% u nekojících). V době devítiletého mediánu sledování těchto nemocných, dvě třetiny zemřely na základní diagnózu zhoubného nádoru (Tesařová, 2013).

5 PÉČE PORODNÍ ASISTENTKY O TĚHOTNOU ŽENU S KARCINOMEM PRSU

Incidence karcinomu prsu v západních zemích (i u nás) stále ještě stoupá, přičemž úmrtnost trvale klesá. Výzkum na poli prevence stále ještě pokračuje, přestože nejdůležitější rizikové faktory jako věk a reprodukční faktory, nejsou prakticky ovlivnitelné. 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 např. u bronchogenního karcinomu (eliminace kouření). Zatím zůstává časný záchyt rakoviny prsu nejúčinnější preventivní zbraní (Abrahámová, 2003). S tímto se shoduje většina autorů. V praxi by měl vyšetření provádět obvodní lékař nebo gynekolog. Předpokladem nejen úspěšné léčby, ale i snížení procenta úmrtí na toto velmi vážné onemocnění je včasná diagnóza (Slezáková, 2010). Preventivní vyšetření prsou je předepsanou součástí prenatální poradny. Podrobné vyšetření prsou v průběhu první návštěvy prenatální poradny ještě před vznikem hormonálně podmíněných změn, může pomoci k časnému odhalení maligního postižení prsu. V těhotenství a šestinedělí je proto třeba věnovat pozornost změnám na prsou a nepodceňovat anamnestické údaje a subjektivní pocity pacientky. Při jakékoli nejistotě je nutné využít možnosti pomocných vyšetření k potvrzení nebo vyloučení diagnózy rakoviny prsu (Svitekova, 2008). Pro obecné snížení mortality na karcinom prsu má klinické vyšetření stejně tak jako samovyšetřování malý vliv, avšak interval dva roky ve screeningu je dlouhý, proto je samovyšetřování tak užitečné (Strnad, 2011).

Porodní asistentka má zde nepostradatelnou roli. Jednak si může všimnout změn na prsou při první návštěvě těhotné ženy v prenatální poradně, jednak ženu o různých změnách na prsou edukuje. Změny na prsou, ke kterým patří krvácení, zejména jednostranná krvavá sekrece, jsou patologické. Krvácení z dvorce po dobu kojení může být způsobeno pouze tržnými rankami. Opatřením pak je lokální péče, zvýšená hygiena matky i kojence-dutiny ústní. Dalším příznakem je výtok z prsu. Důležitá je především edukace porodní asistentky, že čirý výtok z mlékovodů, který se objeví u kojících, ale i u žen, které již přestaly kojit, a to po teplé lázni, po vzrušení, po kompresi prsu, bývá fyziologický. Hnisavý výtok z prsu je ale vždy patologický. Záněty se projevují zarudnutím, bolestivostí, otokem a teplotou. Objevují se nejčastěji v období kojení. Ženě podáváme antibiotika, dostatek tekutin, studené obklady a poučíme o dostatečném odstříkání mléka. Nehojící se hnisavé léze typu abscesu je třeba řešit

chirurgicky. Podle Molckovského (2009) nás může na zánětlivý karcinom prsu upozornit erytém přetrvávající 24-48 hodin po nasazení antibiotik. Mastodynie bývají častou stížností žen, avšak trvalá a lokalizovaná bolest prsu jako jediný příznak karcinomu prsu se vyskytuje vzácně (Mišková, 2006).

Čím dříve je nádorové onemocnění odhaleno, tím větší je šance na vyléčení. Z tohoto důvodu by si každá žena měla osvojit techniku samovyšetřování a pravidelně jednou měsíčně prsy vyšetřit. K tomu je velice důležitá spolupráce s porodní asistentkou, která ženu pečlivě o samovyšetřování edukuje. Samovyšetření prsou se provádí takto:

-pohledem-před zrcadlem, paže volně spuštěny podél těla, sledujeme oba prsy, to je symetrii a tvar, změny tvaru, případně důlkovatění, změny na kůži. Vyšetření žena provádí zepředu, poté z pravého i levého boku. Žena pomalu vzpažuje, ruce založí za hlavu a tlačí je dozadu. Opět si všímá případných změn, a to i v pozici, kdy založí ruce v bok, svěsí ramena a nepatrně i hlavu, lokty mírně dopředu

-pohmatem-vsedě nebo vestoje. Paže volně spustíme podél těla. Pravá ruka vyšetřuje levý prs a opačně. Pomyslně rozdělíme prs na čtyři kvadranty. Začneme v horní vnitřní části prsu pomalými kroužky, mírným tlakem bříska prstů, vždy opačné horní končetiny. Vyšetříme okolí dvorce, dvorec a bradavku (dvorec lehce stiskneme, zda se neobjeví výtok nebo jiná sekrece z bradavky). Stejně postupujeme i v oblasti dolní vnitřní části, pak dolní zevní a horní zevní části. Následuje vyšetření podpaží, kdy zvedneme končetinu a oblast podpaží prohmatáme

-vyšetření vleže-žena si pohodlně lehne a vyšetřovanou stranu těla podložíme malým polštářkem. Na straně palpce ohne končetinu v pravém úhlu tak, že dlaň a prsty směřují nahoru. U žen s většími prsy může být vhodnější poloha na boku (úhel 45%). Postupně prohmatává prs stejně jako ve stoje

Díky kvalitní preventivní péči s důrazem na samovyšetřování prsů ženami se často podaří zachytit časná bezpříznaková stadia choroby.

Samovyšetřování je velmi důležitým návykem a mělo by se stát zcela běžným úkonem, prováděným stejně samozřejmě jako každodenní hygiena (Slezáková a kol., 2010).

Diagnóza karcinomu prsu je pro ženu velice bolestnou událostí o to více, pokud se jedná o těhotnou ženu. Úkolem porodní asistentky je pomoci ženě zvládnout adaptaci na novou roli pacientky. Je třeba vytvářet laskavou a důvěryhodnou atmosféru, nebagatelizovat obavy pacientky. Příklady uzdravení působí značně sugestivně a jsou pacientce v začátku jejího

onemocnění ceněnou oporou (Miškovská,Z.,2006). Porodní asistentka by měla otevřeně s nemocnou ženou mluvit o jejich problémech a pocitech, dát jí najevo svou empatii i vlastní strach a úzkost např. ze smrti, vyvarovat se bezobsažných vět. Stejně jako nezastírat skutečnosti, nebrat jí naději, planě nechlácholit, vyslechnout její obavy a přání. Důležité je zajištění psychoterapeutické pomoci odborníka. Aktivně klientku i její rodinu zapojuje do léčebného procesu, pečlivě vysvětluje všechny zákroky, vyšetření a léčebné postupy. Upozorní nemocnou na nežádoucí účinky chemoterapie jako je nevolnost a zvracení, alopecie, útlum krvetvorby, poškození epitelu sliznic-nejčastěji vznik aftů, a neuropatie-brnění snížená citlivost na prstech horních a dolních končetin (Vorlíček, 2006). Porodní asistentka rovněž sleduje neverbální projevy nemocné, výskyt bolesti, doporučí jí úlevovou polohu. Sleduje stav kůže, její léze, edukuje o hygieně (Slezáková a kol., 2010). V neposlední řadě edukuje nemocnou stran výživy a to o omezení příjmu tuků a zvýšení podílu ovoce, zeleniny a obilovin (Michnovicz, 2002).

Dispenzarizace

Včasnou diagnostikou relapsu onemocnění můžeme výrazně zlepšit kvalitu zbytku života a dokonce někdy i prodloužit přežití. Nesmíme přehlížet ani větší pravděpodobnost vzniku nádorových duplicit či triplicit. Ani pozdní následky terapie nejsou zanedbatelnou záležitostí. Karcinom prsu je chronické onemocnění, jehož aktivita není vyloučená ani po 10-20 letech. Patří k nádorům pozdně metastazujícím (Konopásek, Petruželka, 1997).

Dispenzarizace v prvních 3 letech po radikální léčbě spočívá v pravidelných tříměsíčních kontrolách, dále jsou ženy vyšetřovány v intervalu 6-12 měsíců až do 10 roku po operaci. Kontroly zahrnují fyzikální vyšetření, mamografii 1 x ročně, sonografii prsů a axil 1-2 ročně, sonografii jater, RTG plic, scintigrafii skeletu, event. PET/CT vyšetření. Důležitou roli v tomto algoritmu má také pravidelné sledování nádorových markerů CEA (karcinoembryonální antigen) a CA 15-3 (carbohydrate antigen 15-3) jako indikátorů recidivy onemocnění.

Při lokální recidivě nádorového onemocnění v prsu se v případě její operability znovu doporučuje chirurgický výkon (mastektomie po záchovné operaci, excize recidivy v jizvě po mastektomii). Dojde-li k orgánové diseminaci choroby, pak je-li postižení operabilní, je indikována metastazektomie (játra, plíce), při mnohočetné generalizaci přichází do úvahy paliativní onkologické metody (Zedníková, 2014).

Vzhledem k nízké incidenci karcinomu prsu by měla být koncentrace těchto pacientek v centrech s perinatologickým zázemím samozřejmostí (Halaška a kol., 2004).

ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo předložit poznatky o karcinomu prsu ve vztahu k těhotenství. Tato problematika je velice svízelná. Přestože jsou maligní tumory v těhotenství vzácné, jejich incidence roste, hlavně proto, že se stále zvyšuje věk rodiček. Těhotenství je specifické jak diagnostikou, tak taktikou léčby. Vzhledem k zastření klasických příznaků onkologického onemocnění těhotenskými změnami je karcinom často diagnostikován až v pozdních stádiích. Proto je cílem této práce apelovat na velice důležité důkladné senologické vyšetření každé těhotné ženy na počátku těhotenství. V současnosti není diagnóza karcinomu prsu v těhotenství automatickou indikací k ukončení gravidity. Při rozhodování o strategii léčby je nutné vzít v úvahu nejen typ tumoru, diferenciaci a jeho stadium, ale i zralost plodu a postoj těhotné ženy.

Cílem číslo jedna bylo předložit publikované poznatky o karcinomu prsu v těhotenství.

Stoupající incidence karcinomu prsu v těhotenství souvisí především s trendem stále se zvyšujícího věku rodiček a také obtížné diagnostice, vzhledem k probíhajícím těhotenským změnám v prsu. Karcinom prsu diagnostikovaný v průběhu těhotenství má zpravidla vyšší stádium, horší grade a lymfatické uzliny bývají častěji pozitivní. Většina autorů se shoduje, že ačkoliv se karcinom prsu v těhotenství jeví jako nádor se špatnou prognózou, ve skutečnosti se neliší ve výsledcích léčby od nemocných se srovnatelnými parametry, ve stejném stádiu nádoru, stejného věku a se stejnou biologickou charakteristikou, jež těhotné nejsou. Nepříznivou charakteristiku nádorů prsu nalezených v souvislosti s těhotenstvím má na svědomí spíše opožděná diagnostika, kde jednoměsíční zpoždění v detekci nádoru představuje nárůst postižení axilárních uzlin o 0,9%.

Cílem číslo dvě bylo shrnout a předložit publikované poznatky o diagnostice karcinomu prsu v těhotenství.

Během těhotenství a laktace je diagnostika karcinomu prsu obtížná pro fyziologické změny probíhající v prsní tkáni. O to důležitější je správná edukace budoucích maminek o samovyšetřování prsu, jelikož je nutné na toto onkologické onemocnění myslet i u zcela zdravých žen. Žena, u níž přetrvává jakákoliv léze trvající déle než dva týdny, by měla být podrobněji vyšetřena. Pro vyšetření v těhotenství je nejvhodnější ultrasonografie, při adekvátním odstínění dělohy v prvním a druhém trimestru i mamografie. Použití magnetické

rezonance se v těhotenství nedoporučuje, ale přesto někteří doporučují náhradu celotělové MRI za kontraindikovanou stagingovou scintigrafií a CT vyšetření. Definitivní diagnózu potvrdí biopsie, která je v těhotenství zlatým standardem.

Třetím cílem bylo předložit poznatky o léčbě a prognóze žen s karcinomem prsu souvisejícím s těhotenstvím.

Léčbu musí plánovat multidisciplinárním tým ve složení klinického a radiačního onkologa, gynekologa-porodníka, neonatologa, nastávající matky a otce nenarozeného dítěte. Rozhodování je obtížné, přináší s sebou spoustu etických a psychologických problémů. Ve hře je záchrana života matky i dítěte. Musíme vzít v potaz, kdy je nutná okamžitá terapie, kdy je možné vyčkat zralosti plodu a léčbu odložit. Dnešní poznatky nám dovolují při dodržení všech zásad a doporučení využití mnoha léčebných modalit-chirurgické léčby, od druhého trimestru chemoterapie a výjimečně i radioterapie, kterou ale většina autorů doporučuje až po porodu. V současnosti není diagnóza maligního onemocnění v těhotenství automatickou indikací k ukončení těhotenství. Prognóza u žen s karcinomem prsu v těhotenství je obecně horší, protože velký počet pacientek je zachycen v pokročilejším stádiu onemocnění. Přežití v těhotenství je srovnatelné s podobným stadiem onemocnění u netěhotné ženy. Ukončení těhotenství nezlepšuje prognózu maligního onemocnění. Podle některých má ale ještě horší prognózu karcinom prsu diagnostikovaný krátce po porodu.

Velká většina autorů se shoduje, že je dobré odložit další těhotenství po léčbě karcinomu prsu alespoň o dva roky, ale některé studie dokazují, že i časné těhotenství po ukončení léčby může být bezpečné.

Čtvrtým dílčím cílem bylo předložit poznatky v péči porodní asistentky o těhotnou ženu s karcinomem prsu. Velký důraz je zde kladen na včasný záchyt onemocnění. Důležitá je zde správná edukace porodní asistentkou v samovyšetřování prsou, upozornit těhotnou, ale i ženu po porodu na patologie prsu. Porodní asistentka by měla mít hluboké vědomosti, správně komunikovat a v neposlední řadě být empatická. Karcinom prsu diagnostikovaný v těhotenství a po porodu s sebou přináší obrovské úskalí pro nemocnou ženu i její rodinu. Porodní asistentka zde působí jako styčný bod, pomáhá pacientce se s touto situací vypořádat, z čehož vyplývá neocenitelná role porodní asistentky v přístupu k onkologicky nemocné ženě.

Význam využití pro teorii a praxi.

Dohledané studie mohou být využity jak porodními asistentkami, lékaři tak i ostatními zdravotnickými pracovníky k prohloubení znalostí o karcinomu prsu diagnostikovaném v těhotenství, do jednoho roku po porodu a u těhotných žen po proběhlé léčbě karcinomu prsu.

BIBLIOGRAFICKÉ CITACE

ABRAHÁMOVÁ, Jitka, DUŠEK, Ladislav a kol. 2003. *Možnosti včasného zachytu rakoviny prsu*. Praha: Grada Publishing, 2003, ISBN 80-247-0499-4.

ABRAHÁMOVÁ, Jitka, POVÝŠIL, Ctibor, HORÁK, Jaromír a kol. 2000. *Atlas nádorů prsu*. Praha: Grada Publishing, 2000, ISBN 80-7169-771-0.

AMANT, Frédéric, LOIBL, Sibylle, NEVEN, Patrick, VAN CALSTEREN, Kristel, *Breast cancer in pregnancy*. Lancet, Lancet Publishing Group, London, Velká Británie, 2012, roč. 379, č. 9815, s. 570-579, ISSN 1474-547X.

AZIM, HA, Jr., SANTORO, L, RUSSELL, E, a kol. 2012. *Prognóza těhotenství spojené s rakovinou prsu: metaanalýza 30 studií*, Cancer Treat Rev. 2012, Nov, 38(7):834-42.

BARTHELMES, L, DAVIDSON, L, GAFFNEY, C, GATELEY, Ch, *Těhotenství a rakovina prsu*, BMJ Publishing Group Ltd., 2005; 330(7504):1375-1378.

BERRY, D.L, THERIAULT, R.L, HOLMES, F.A, et al. *Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol* . Journal of Clinical Oncology . 1999, roč.17, č. 3, s. 855–861, ISSN 1527-7755.

BONNIER, P., ROMAIN, S., DILHUYDY, J.M. et al. *Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study*. Société Française de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. International Journal of Cancer, Wiley-Liss, New York, USA, 1997, roč.72, č. 5, s. 720-727, ISSN 1097-0215.

CARDONICK, E., DOUGHERTY, R., GRANA, G, et al. *Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes*. Cancer Journal, Lippincott Williams & Wilkins, Sudbury, USA, 2010, roč.16, č.1, s. 76-82, ISSN 1540-336X.

CIBULA, David, PETRUŽELKA, Luboš a kol., 2009. *Onkogynekologie*. Praha: Grada

publishing, 2009, ISBN 978-80-247-2665-6.

COUFAL, Oldřich, FAIT, Vuk a kol. 2011. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada Publishing, 2011, ISBN 978-80-247-364.

GELBER, S, et al. *Effekt of pregnnncy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer*, Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(6):1671-1675.

HALAŠKA, M., STRNAD,P., CHOD, J., ROB, L., *Karcinom prsu a těhotenství*. Moderní gynekologie a porodnictví, Levret s.r.o., Praha, 2004, roč. 13, č. 3, s. 413-418, ISSN 1211-1058.

HELEWA, M, LÉVESQUE, P, PROVENCHER, D, LEA, R, ROSOLOWICH, V, SHAPIRO, H, *Karcinom prsu, těhotenství, kojení*, Journal of Obstetrics and Gyn. Can. 2002, 24 (2): 164-80, kviz 181-4.

HALAŠKA, M., ROB, L., STRNAD, P. a kol., *Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím*. Klinická onkologie, Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, Praha, 2007, roč. 20, č. 3, s. 243-247, ISSN 0862-495X.

KONOPÁSEK, Bohuslav, PETRUŽELKA, Luboš, 1997. *Karcinom prsu*. Praha: Galén, 1997, ISBN 80-85824-66-3.

KROMAN, N, Jensen MB, WOHLFAHRT, J., et al., 2008. *Pregnancy after treatment of breast cancer a population, based study on behalf of Danish*, Breast Cancer Cooperative Group. Acta Oncol 2008, 47 (4): 545-9.

KROMAN, N, et al., 2003. *Prognostic influence of pregnancy before, around and after diagnosis of breast cancer*. The Breast. 2003, 12:516. ISSN 0960-9776. Dostupné také z: <http://ac.els-cdn.com/S0960977603001590/1-s2.0-S0960977603001590-00000aab0f02&acnat=1426795876-3b6d421a42433ebd85b3e0d0e55af51b>

KRŠKA, Zdeněk, HOSKOVEC, David, PETRUŽELKA, Luboš a kol., 2014, *Chirurgická onkologie*, Praha: Grada Publishing, 2014, ISBN 978-80-247-4284-7.

KUBÁNKOVÁ, Petra, ABRAHÁMOVÁ, Jitka, *Karcinom prsu v těhotenství a v období kojení*. Klinická farmakologie a farmacie, Solen, s.r.o., Olomouc, 2014, roč. 28, č. 2, s. 59-61, ISSN 1803-5353.

LOIBL, S, von MINCKWITZ, G, GWYN, K, et al. *Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting*. Cancer, John Wiley & Sons, Hoboken, USA, ISSN 1097-0142. 2006, roč. 106, č. 2, s. 237-246.

MICHNOVICZ, Jon J a KLEIN, Diane, *Rakovina prsu a zdravá výživa*, Praha: Pragma, 2002, ISBN 80-7205-910-6.

MIŠKOVSKÁ, Zuzana, *Včasný záchyt a management onemocnění prsu-Doporučený postup pro praktické lékaře*. Medicína pro praxi, 2006, 5, s.218-221, ISSN 1214-8687. Dostupné také z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2006/05/04.pdf>.

PARTRIDGE, A, SCHAPIRA, L, *Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues*. Oncology (Williston Park). 2005. May, 19(6):693-7, discussion 697-700. Review.

PETRÁKOVÁ, Katarína, *Chemoterapie a hormonální léčba karcinomu prsu*. Onkologie, 2009, 3 (1), s. 12-17, ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/01/03.pdf>.

PETRUŽELKA, Luboš, *Současné možnosti a nové perspektivy systémové léčby karcinomu prsu*. Klinická farmakologie a farmacie. 2007, 21(3-4), s. 103-113. ISSN 1212-7973. Dostupné také z: <http://www.solen.cz/pdfs/far/2007/03/03.pdf>

RING, A, SMITH, E, JONES, A., SHANNON, C., GALANI, E., ELLIS, P , Chemoterapie

rakoviny prsu během těhotenství: 18-leté zkušenosti z pěti londýnských fakultních nemocnic, 2005, Journal of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, USA, ISSN 1527-7755. roč. 23, č. 18, s. 4192-4197 .

SLEZÁKOVÁ, Lenka a kol., *Ošetřovatelství v chirurgii I*, 2010. Praha: Grada Publishing, 2010, ISBN 978-80-247-3129-2.

STRNAD, Pavel, *Chirurgické výkony časných stádií karcinomu prsu*. Moderní gynekologie a porodnictví: Nádory prsu. 2011, 20(4), s.453-460. ISSN 1211-1058.

STRNAD, Pavel, *Karcinom prsu a těhotenství*. Nemoci prsu pro gynekology. Praha: Grada Publishing, 2001, s. 233, ISBN 80-7169-714-1.

STRNAD, Pavel, *Poznámky k diagnostice karcinomu prsu*. Moderní gynekologie a porodnictví: Karcinom prsu. 2004, 13(3), s. 477-480. ISSN 1211-1058.

SVITEKOVÁ, M, MINÁŘ, L, PAČOVSKÝ, Z, *Karcinom prsu v šestinedělí*. Klinická onkologie, 2008, s. 71-75.

TESAŘOVÁ, Petra, *Karcinom prsu a těhotenství-stále častější problém*. Breast Cancer News, 2013, s.25-26, ISSN 1804-8218. Dostupné také z: <https://www.mojemedicina.cz/pro-lekare/vzdelavani/knihovna/breast-cancer-news-rijen-2013-roc-3-c-2/karcinom-prsu-a-tehotenstvi-stale-castejsi-problem/>

TRNKOVÁ, Markéta, *Patologie prsu*. Moderní gynekologie a porodnictví: Nádory prsu. 2011, 20(4), s. 404-440. ISSN 1211-1058.

VODIČKA, Josef a kol. 2014. *Speciální chirurgie*. Univerzita Karlova v Praze, Praha: Nakladatelství Karolinum, 2014, ISBN 978-80-246-2512-6.

VORLÍČEK, Jiří a kol. 2006. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2006, ISBN 80-247-1716-6.

WEINBERGER, V, MINÁŘ, L, BRANČÍKOVÁ, D, *Moderní chirurgická a biologická léčba karcinomu prsu*. Česká gynekologie, 2012, 77, č. 6, s. 513-520.

SEZNAM ZKRATEK

BRCA 1,2	Breast Cancer (geny zodpovědné za vznik karcinomu prsu)
CA 15-3	carbohydrate antigen 15-3 (glykoprotein, marker diferenciačního typu)
CEA	karcinoembryonální antigen
CT	výpočetní tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DCIS	dukální karcinom in situ
EGFR	epidermální růstový faktor-estrogen
ER	estrogenové receptory
FISH	fluorescenční in situ hybridizace
FSH	folikuly stimulující hormon
GCSV	růstový faktor granulocytů
GnRH	gonadotropin releasing hormon (gonadotropiny uvolňující hormon)
Gy	jednotka absorbované dávky záření (Gray)
hCG	lidský choriový gonadotropin
HER-2/neu	protoonkogen (Human epidermal growth faktor receptor-2)
IA	inhibitory aromatázy
kol.	kolektiv
LCIS	lobulární karcinom in situ
LHRH	LH releasing hormon (hormon uvolňující LH)
LMWH	low molekular weight heparin (nízkomolekulární heparin)
MRI	magnetická rezonance
NAT2	enzym N-acetyltransferázy
PARP1	protein zodpovědný za opravu poškozeného řetězce DNA

PET	pozitronová emisní tomografie
PgR	progesteronové receptory
roč.	ročník
s.	strana
USG	ultrasonografie
vyd.	vydalo
vs.	versus