



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



Ústav pro péči o matku a dítě- Praha, Podolí

**Ilona Sedláčková**

**Prevence karcinomu prsu**

*Prevention of breast cancer*

*Diplomová práce*

Praha, červen 2008

Autor práce: Ilona Sedláčková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: MUDr. **Petr Šafář, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku a dítě- Praha,  
Podolí**

Datum a rok obhajoby: 25. 6. 2008

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová/bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 1. června 2008

Ilona Sedláčková

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala své rodině a svým přátelům, kteří mě během studia podporovali.

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	<b>1</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>2</b>
<b>1. ANATOMICKÁ ČÁST</b> .....	<b>3</b>
1.1. ANATOMIE PRSU A AXILY .....	3
1.2. VÝVOJ A FYZIOLOGIE PRSU .....	6
<b>2. RIZIKOVÉ FAKTORY A KLINICKÝ OBRAZ KARCINOMU PRSU</b> .....	<b>7</b>
2.1 RIZIKOVÉ FAKTORY .....	7
2.1.1. <i>Faktory osobní anamnézy</i> .....	7
2.1.2. <i>Faktory hormonální a gynekologické</i> .....	7
2.1.3. <i>Rodinná anamnéza karcinomu prsu</i> .....	8
2.1.4. <i>Faktory životního stylu</i> .....	11
2.2. KLINICKÉ PŘÍZNAKY .....	12
2.2.1. <i>Změny v oblasti bradavky a dvorce</i> .....	13
2.2.2. <i>Změny kůže prsu</i> .....	13
2.2.3. <i>Celkové příznaky</i> .....	13
<b>3. MECHANISMUS VZNIKU KARCINOMU PRSU</b> .....	<b>14</b>
3.1. ZÁKLADNÍ INFORMACE O BUNĚČNÉM CYKLU .....	14
3.2. VÝVOJOVÁ STADIA KANCEROGENEZE .....	17
3.2.1. <i>Indukce</i> .....	17
3.2.2. <i>Promoce</i> .....	17
3.2.3. <i>Vývoj invaze a metastazování</i> .....	18
<b>4. PREVENCE A SCREENINGOVÉ PROGRAMY</b> .....	<b>20</b>
4.1. PREVENCE, OBECNÉ POJMY, PRAVIDLA .....	20
4.2. SCREENINGOVÉ PROGRAMY .....	21
4.2.1. <i>Definice screeningu</i> .....	21
4.2.2. <i>Pravidelné vyšetření lékařem</i> .....	21
4.2.3. <i>Samovyšetřování prsu</i> .....	21
4.2.4. <i>Mamografická screeningová metoda</i> .....	26
4.2.5. <i>Prevence u nosiček BRCA- 1, BRCA- 2 genu</i> .....	28
4.2.5.1. <i>Primární prevence</i> .....	29
4.2.5.2. <i>Sekundární prevence</i> .....	30
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>31</b>
<b>SOUHRN</b> .....	<b>33</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>34</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>35</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>37</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>37</b>

## Úvod

Téma své diplomové práce Prevence karcinomu prsu jsem si vybrala, protože karcinom prsu představuje v současnosti jeden z nejzávažnějších epidemiologických problémů České republiky. V naší zemi je každoročně diagnostikováno více než 5 500 nových případů onemocnění. Na následky karcinomu prsu zemře každý rok přibližně 2 000 českých žen a mezi příčinami úmrtí ve věkové kategorii 20 - 54 let tak zaujímá karcinom prsu první místo.

Prognóza onemocnění záleží na stádiu nemoci při diagnóze, proto by mělo být naší snahou objevit malignitu co nejdříve. K tomu by mělo sloužit pravidelné preventivní vyšetřování žen z rizikové skupiny tj. ženy mezi 45.- 69. rokem a jedinci s rodinou predispozicí.

Mezi tyto preventivní metody patří samovyšetřování prsů, které mohou tyto ženy provádět doma a mamografické vyšetření, jehož pravidelnost by měl ohlídat praktický lékař nebo gynekolog.

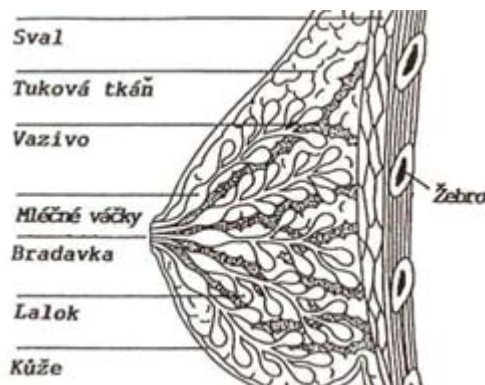
Cílem mé diplomové práce je upozornit na rizika spjatá s nádorem a vytvořit přehled o metodách prevence karcinomu prsu.

# 1. ANATOMICKÁ ČÁST

## 1.1. Anatomie prsu a axily

Mléčná žláza (glandula mammaria) ( obr. 1 ) je největší kožní žlázou v těle, která svým vzrůstem podmiňuje prsy- mammae. Je zakládána u obou pohlaví, u mužů zůstává po celou dobu rudimentární, u žen dochází v průběhu puberty ke značnému zvětšení žlázy. K dalšímu zvětšení dochází během těhotenství a laktace. Mléčná žláza je párový orgán rozkládající se v rozsahu třetího až šestého žebra, mezi parasternální a přední až střední axilární čarou. Vlastní těleso prsu leží mezi dvěma listy povrchové fascie (fascia superficialis), mezi kterými probíhají vazivové pruhy ( retinakulum Cooperi) fixující kůži prsu, mamiloareolární komplex, lobuly žlázového tělesa a společně s pre- a retro- mamární tukovou tkání tvoří typický tvar prsu. Mezi hlubokým listem povrchové fascie a pektorální fascií je řídké vazivo, daný submamární prostor umožňuje prsu volnou pohyblivost proti hrudní stěně a je relativně avaskulární. V tomto prostoru se provádí mastektomie.

**Obr. 1 Prsní žláza**



Žlázové těleso váží 130 až 200 g, v období laktace 300- 500 g. Skládá se z 15 – 20 laloků (lobi), které se dále člení na lalůčky (lobuly). Každý velký duktus drénuje 20-40 lobulů. Konečnou strukturou tkáně mléčné žlázy je terminální duktulobulární jednotka ( TDLU), jejíž počet kolísá mezi 10 – 100 na jeden lobulus. Terminální duktulobulární jednotka je základní hormonálně senzitivní a laktující jednotkou. Její velikost kolísá od 0,3 do 0,6 mm. Skládá se z tzv. acinů

a terminálního intralobulárního ductu, které jsou tvořeny dvěma řadami epitelových buněk. Vnitřní epitelová vrstva je tvořena kuboidním nebo kolumnárním epitelem a zevní myoepitelovou vrstvou, která je ohraničena bazální membránou. Vnitřní epitelové buňky jsou dvojího typu: A-buňky jsou diferencované, mléko tvořící buňky a B-buňky mají funkci buněk kmenových. Buňky myoepitelové vrstvy nemají nervová zakončení, obsahují však myofilamenta, která jsou citlivá na účinky prolaktinu a oxytocinu. Dvouvrstevná epitelová vrstva je rovněž i v ductálním systému a její intaktnost patří mezi základní histopatologická kritéria, podle kterých se odlišují maligní a benigní léze prsu. TDLU jsou navzájem propojeny labyrintem extralobulárních terminálních ductů, které jsou také hormonálně senzitivní a bývají sídlem ductálních hyperplazií a karcinomů. Stroma obklopující žlázové struktury obsahuje tukovou a vazivovou tkáň, cévní, nervový a lymfatický systém.

Cévní zásobení je velmi variabilní. Vnitřní kvadranty prsu jsou zásobeny větvemi arteria mammaria interna, které pronikají hrudní stěnou nedaleko okraje sternu v prvním až čtvrtém mezižebří. Zevní kvadranty jsou zásobeny arteria mammaria externa, která je větví arteria axilaris, dále laterálními kožními větvemi interkostálních arterií ve 3., 4. a 5. mezižebří. Kraniální částí prsu zásobují větve a. axilaris – a. thoracoacromialis a a. thoracica suprema.

Venósní drenáž je tvořena sítí, která není souhlasná s artériemi circulus Luschke okolo mamily a circulus venosus Halleri pod areolou. Jen velké vény z podkoží, žlázy a tukového pláště korespondují s artériemi a vlévají se do vena thoracica interna, vena thoracica lateralis a venae intercostalis.

Senzitivní inervace probíhá cestou 2. až 6. interkostálního nervu, která přivádí i nervy sympatické. Do horní části prsu zasahují i nn. supraclaviculares z plexus cervicalis.

Lymfatická drenáž tvoří hustou pleten v interlobárním vazivu mammy. Je spojena s podkožní lymfatickou sítí, která vytváří pleteň v okolí areoly (subareolární lymfatická pleteň). Převážná část lymfy z mléčné žlázy odtéká podél vena thoracica lateralis do axily, do nodi lymphatici axilares pectorales (Sorgiusova uzlina na 3. zubu m.serratus anterior, může zduřet při rakovině prsu jako první). Z mediální části žlázy odtéká lymfa do nodi lymphatici parasternales



( nacházejících se podél vasa thoracica interna na vnitřní ploše stěny hrudní). Z centrální oblasti odtéká lymfa mízními cévami pronikajícími skrze m. pectoralis a fascia clavipectoralis do nodi lymphatici supraclaviculares. Také byly popsány lymfatické spojky mezi oběma prsy

Axila je pyramidový prostor ohraničený apexem, bází a čtyřmi stěnami. Stěnu ventrální tvoří musculus pectoralis major i minor. Dorzální musculus latissimus dorsi a musculus teres major. Doplňuje ji ventrální plocha lopatky s musculus subscapularis. Mediální stěnu tvoří hrudní stěna s musculus serratus anterior.

Stěnu laterální tvoří humerus, musculus coracobrachialis, musculus biceps a caput longum musculi tricipitis. Při zadní stěně axily vede nervus, artérie a vena thoracodorsalis. Nerv je větví zadního provazce plexus brachialis a inervuje m. latissimus dorsi. Při jeho přerušení vážne vnitřní rotace a addukce paže. Poranění artérie má za následek částečnou atrofii velkého zádového svalu. Na mediální straně axily se nachází n. thoracicus longus a a. thoracica lateralis, zásobující m. serratus anterior. Při přerušení nervu dochází k deformitě lopatky a vážne upažení, předpažení a zapažení horní končetiny. Nerv najdeme v místě, kde axilární vena vede přes druhé žebro. N. pectoralis medialis a lateralis, pocházející z laterálního provazce plexus brachialis a inervují m. pectoralis major. Jejich přerušení má za následek atrofii a deformity. Disekovanou axilární tkání procházejí senzitivní nervy interkostobrachialní, které jsou při lymfenedektomii obvykle resekovány. Někdy je to příčina parestézií nebo anestézie především mediální plochy paže. Resekci nervů je možno se vyhnout za cenu prodloužení doby disekce. Axiální lymfenedektomie je stále součástí léčby karcinomu prsu. Je stagingovou operací a nemá vliv na celkovou dobu přežití., ovlivňuje pouze frekvenci regionálních recidiv.

Do průběhu lymfatických cév jsou vřazeny uzliny, které se rozdělují na 3 etáže podle jejich vztahu k m. pectoralis minor. Uzliny první etáže se nacházejí laterálně od zevní hranice svalu, uzliny druhé etáže pak pod tímto svalem a třetí etáž je mediálně od vnitřní hranice svalu. Odstraňují se rutinně uzliny první a druhé etáže, ze třetí se odstraňují pouze ty hmatné, neboť chirurgické výkony v této oblasti jsou zatíženy vyšším procentem komplikací- lymfedém horní končetiny, poruchy hybnosti.

## 1. 2. Vývoj a fyziologie prsu

Mléčná žláza se u lidských embryí začíná vyvíjet v 6. týdnu v tzv. mléčné liště, což je ektodermální zesílení sahající od axily až do třísel. Založené mléčné žlázy jsou mnohočetné a oboustranné, na konci prvního embryonálního měsíce základy žláz zanikají a zůstává jen jediný pektorální pár. Po narození je bradavka vkleslá a málo vyvinutá. Brzy po porodu se zvedá nad povrch areoly. Během puberty se u žen začínají prsy rychle zvětšovat, hlavně následkem přírůstku tuku a vaziva. Pod vlivem zvyšující se hladiny estrogenů narůstá i vývodový systém. Svou roli zde hrají i progestageny, prolaktin, kortikoidy a růstový hormon. Dojde-li k otěhotnění, dokončuje mléčná žláza svůj vývoj díky zvýšené hladině estrogenů, progesteronu, choriového gonadotropinu, prolaktinu a placentárního laktogenu. Sekrece mléka je v těhotenství blokována progesteronem. Po porodu dochází k rychlému poklesu koncentrací estrogenu, progesteronu, a prolaktin se stává hlavním hormonem mléčné biosyntézy.

Zástava laktace má za následek rychlou involuci žlázy se ztrátou alveolárního epitelu mechanismem apoptózy. Žláza se navrácí do původního stavu před těhotenstvím. Duktální systém zůstává oproti nuliparám více rozvinut.

V postmenopauzálním období dochází k další involuci duktálního epitelu a ztrátě jeho postranního větvení. Involuční změny v postmenopauze nejsou spojeny s redukcí či involucí kmenových epitelových buněk, takže proces involuce není spojen se snížením rizika vývoje karcinomu mléčné žlázy. S věkem klesající aktivita mechanismu programované buněčné smrti (apoptózy) bude odpovědná za zvyšování rizika a incidence karcinomu prsu více než proliferace. Zvýšené množství hormonálních receptorů ve stromatu postmenopauzálních žen podporuje názory o spojení obezity s rizikem karcinomu prsu, neboť tuková tkáň produkuje estrogény a aromatazy tukové tkáně a ty mohou přeměňovat nadledvinové androgény v estrogény.

Prolaktin je secernován adenohipofýzou, řazen mezi tzv. stresové hormony, neboť se jeho hladina při stresu zvyšuje. Ovlivňuje růst alveolů a sekreci mléka. Bylo zjištěno, že je produkován i jinými tkáněmi dokonce i aktivovanými lymfocyty. V tomto případě pravděpodobně parakrinně ovlivňuje imunitu.

## **2. RIZIKOVÉ FAKTORY A KLINICKÝ OBRAZ KARCINOMU PRSU**

### **2. 1 Rizikové faktory**

#### **2. 1. 1. Faktory osobní anamnézy**

Rasa- riziko vývoje karcinomu prsu je rozdílné u odlišných etnických skupin. U bělošské populace je výskyt mnohem častější, ale mortalita je nižší. Naopak u černošské populace a Asiatické je tomu naopak.

Geografická oblast- migrační studie zkoumající populaci přesídlenou z oblastí s nízkou incidencí do oblastí s incidencí vysokou, vykazaly zvýšení a vyrovnání s výskytem v hostitelské oblasti.

Věk- hlavní rizikový faktor. U žen nad 50 let věku je zaznamenáno zvýšené riziko vzniku karcinomu.

Tělesná výška- ze dvou studií, které byly prováděny vyplývá, že větší riziko mají ženy vyšší. ( Brandt, et al., 2000; Swanson, et al., 1996)

Změny prsní tkáně v anamnéze- výskyt patologických změn prsní tkáně v osobní anamnéze ženy představuje významný a potvrzený faktor pro vznik karcinomu prsu.

Vzdělání- komplexní faktor zahrnující pravidelné gynekologické prohlídky, režim dne, pravidelnou fyzickou aktivitu, způsob stravování. Je prokázán vztah mezi nejvyšším dosaženým vzděláním žen a pravidelným samovyšetřováním prsu.

#### **2. 1. 2. Faktory hormonální a gynekologické**

Menarche- nástup menstruace před 12. rokem patří k významným rizikovým faktorům.

Menopauza- vyšší věk menopauzy zvyšuje riziko vývoje onemocnění, ovlivňuje délku expozice organismu estrogenům. Určení věku menopauzy je při stanovení

rizika významné i pro interaktivní spolupůsobení s jinými faktory jako jsou obezita, hormonální terapie aj.

Věk prvního porodu- výrazně vyšší riziko mají bezdětné ženy a ženy s prvním těhotenstvím po 30. roce života. Vysvětluje se to absencí nebo opožděnou diferenciací prsní tkáně.

Počet porodů- u žen s vyšším počtem dětí se pozoruje snížení rizika jako důsledek kratší expozice endogenním steroidním hormonům. Je to faktor nezávislý na věku ženy při prvním porodu.

Kojení- kojení a jeho délka ovlivňují hladinu estrogenů v ženském organismu, byly potvrzeny jako protektivní faktory pro rozvoj maligního onemocnění prsu.

Gynekologické operace- ovariectomie a věk při operaci jsou významným faktorem, který snižuje expozici prsní tkáně endogenním steroidním hormonům.

Hormonální léčba- užívání hormonálních přípravků ( HRT, antikoncepce), představuje pro ženy zvýšené riziko karcinomu prsu.

## **2. 1. 3. Rodinná anamnéza karcinomu prsu**

Nádor prsu představuje komplexní multifaktoriální onemocnění, jehož vznik je podmíněn interakcí genetických faktorů a vlivů zevního prostředí. Přestože 85% nádorů jsou náhodně vzniklé malignity (tzvn. sporadická forma ), můžeme se setkat asi u 15% diagnostikovaných případů s dědičnou ( hereditární ) formou. Výskyt karcinomu prsu u přímého příbuzného (matka, sestra, dcera) zvyšuje riziko 2-3 násobně. Přítomnost nádorů prsu u nepřímých příbuzných (babička, teta) zvyšuje riziko nepatrně.

V závislosti na velikosti rodiny a věku postižených v době diagnózy bývají rozlišovány formy:

**1. Familiární (polygenní) karcinom prsu** - znamená, že se karcinom vyskytl u jednoho nebo více příbuzných první či druhé linie, ovšem nesplňuje Mendelovský vzorec autozomálně dominantní dědičnosti. Vyskytuje se mezi 10-15% všech případů a žena z této rodiny má riziko kolísající od rizika sporadického karcinomu

(7-10%) až po absolutní riziko 28% při kombinaci s dalšími rizikovými faktory (například přítomnost atypické hyperplazie duktálního epitelu v biopsii).

Výše rizika závisí:

- na úrovni příbuzeneckého vztahu
- na věku, ve kterém byl karcinom u příbuzného v rodině zjištěn
- na lateralitě procesu – jestli nemoc postihla jeden nebo oba prsy

Výskyt karcinomu prsu u matky před jejím 45. rokem života znamená trojnásobné zvýšení rizika pro dceru. Avšak při současném postižení matky a sestry je riziko ještě mnohem vyšší.

Není známa specifická genetická mutace u pacientek z rodin s tzv. familiárním výskytem karcinomu prsu, avšak i při její eventuelní přítomnosti bude rozhodující stav penetrance této mutace a okolní vlivy (endogenní faktory a životní prostředí).

## **2. Geneticky podmíněný karcinom prsu**

Asi 15% z celkové incidence karcinomů prsu tvoří tzv. genetický karcinom prsu. Mluvíme o rodinách s výskytem karcinomu prsu nebo ovaria, ve kterých je v každé linii příbuzných nějaký člen postižen. Tyto nádory jsou předávány v dané rodině autozomálně dominantním způsobem, manifestují se v mladém věku a bývají často multifokální nebo s bilaterálním postižením obou prsů. Někdy bývají spojeny s výskytem další malignity v rodinné anamnéze, nejčastěji to bývá karcinom ovaria. Ženy z těchto rodin mají až 80% celoživotní riziko vývoje karcinomu prsu. Z praktického hlediska vzniká podezření na tento typ karcinomu při výskytu tří a více karcinomů prsu nebo ovaria v rodině. Podezření na rodinný výskyt vzniká i při negativní rodinné anamnéze, ale postižení ženy karcinomem prsu/ovaria v mladém věku, do 30 let života, nebo při výskytu bilaterálního karcinomu prsu v premenopauzálním věku (před 50 rokem života). Věk postižení rodinného příslušníka je důležitým rizikovým faktorem, má vyšší váhu než aktuální počet postižených.

V rodinách s kumulací nádorů prsu a ovaria byly objeveny a klonovány dva typy tumor supresorických genů, nazvaných BRCA-1 a BRCA-2, jejichž mutace je spojena s vysokým rizikem vývoje karcinomů prsu a ovaria. V současné době byl již identifikován gen BRCA-3 a je předpokládána existence genu BRCA- 4. Tyto

geny kódují příslušné proteiny, které mají antiproliferační účinky a hrají důležitou roli v procesu reparace poškozené DNA, podílí se na lokální remodelaci chromatinu, regulaci transkripce a regulaci buněčného cyklu. Indikační kritéria k testování genů BRCA- 1 a BRCA- 2 uvádí tab. 1.

Hereditární forma vzniká zděděním zárodečné mutace od jednoho z rodičů, ta je pak nesena všemi buňkami organismu. Poškození jedné alely genu BRCA-1 nebo BRCA-2 je dostatečné k vyvolání nádorové predispozice. Inaktivace obou kopií genů BRCA-1, BRCA-2 způsobuje narušení reparačních procesů v buňce, dochází ke kumulaci mutací a rozvoji maligního ložiska.

**Tab. 1 Indikační kritéria k testování genů BRCA-1 a BRCA- 2**

<p><b>Nemocné osoby bez pozitivní rodinné anamnézy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcinom prsu nebo vaječníků diagnostikovaný u ženy do 35 let věku</li> <li>• Karcinom prsu u muže vzniklý v kterémkoliv věku po vyloučení jiné příčiny ( např. Klinefelterova syndromu )</li> <li>• Nádorová duplicita karcinomu prsu a vaječníků</li> <li>• Bilaterální karcinom prsu, první diagnostikován do 40 let věku</li> </ul>
<p><b>Nemocné osoby s pozitivní rodinnou anamnézou:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dvě příbuzné prvního stupně (přes otce druhého stupně ) s karcinomem prsu nebo s karcinomem vaječníků, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let</li> <li>• Tři a více karcinomů prsu nebo vaječníků u příbuzných prvního i druhého řádu v jedné linii bez věkové limitace</li> </ul>
<p><b>Zdraví rodinní příslušníci pozitivně testovaných osob, muži i ženy od 18 let věku</b></p>

### **Gen BRCA- 1**

Byl lokalizován na 17. chromozomu v pozici 17q21. Jeho zárodečná mutace je spojena až s 50% rizikem vývoje karcinomu prsu do 50 let života, resp. s 85% rizikem do 70. roku života. Mutace BRCA-1 je spojena s 28-44% rizikem vývoje karcinomu ovaria, který se však nevyskytuje v mladším věku a má obecně příznivější klinický průběh než sporadické karcinomy ovaria v běžné populaci.

Ve specifické populaci Aškenázů (populace židů původem z východní Evropy) je přítomna specifická zárodečná mutace BRCA-1 185delAG (delece adenin-guanin v pozici 185) až ve 2% proti 0,1% frekvenci v neselektované populaci bílých menopauzálních žen. Nádory prsu spojené s mutací BRCA-1 bývají špatně diferencované, s vysokým mitotickým indexem a s negativitou estrogenových receptorů. Avšak jejich klinický průběh je paradoxně příznivější ve srovnání se sporadickými karcinomy adjustovanými dle věku výskytu.

Muži – nositelé mutace mají 4 násobně vyšší riziko kolorektálního karcinomu a 3 násobně vyšší riziko karcinomu prostaty.

### **Gen BRCA-2**

Druhý tumor-supresorický gen jehož mutace je spojena s manifestací karcinomu prsu v časném věku. Riziko vývoje karcinomu ovaria není tak velké jako v případě mutace BRCA-1. Riziko nádorů dělohy je 4 násobné, nádorů pankreatu 3 násobné, žaludku 2 násobné. Muži-nositelé této mutace mají až 15 násobně zvýšené riziko vývoje karcinomu prsu a 4 násobně zvýšené riziko vývoje karcinomu prostaty v mladém věku.

### **Vrozené non-BRCA syndromy se zvýšeným rizikem karcinomu prsu**

Li- Fraumeni syndrom ( zárodečná mutace genu p 53 )

Přenos je autozomálně dominantní s vysokou penetrancí. Mutace je spojena s časným výskytem karcinomu prsu, dále sarkomů, nádorů mozku, plic, leukémie a karcinomů kůry nadledvin.

Další vzácné syndromy jsou: Cowdenova nemoc (zárodečná mutace genu PTEN na chromozomálním úseku 10q22-23), Muirův syndrom (mutace genů MSH2 a MLH1) a Ataxie-telangiektázie (mutace genu na chromozomálním místě 11q22-23).

## **2. 1. 4. Faktory životního stylu**

Alkohol- mírně zvyšuje riziko vývoje karcinomu prsu ne zcela jasným mechanismem účinku. V prsu však byly nalezeny alkohol-dehydrogenázové

enzymy odbourávající alkohol podobně jako v játrech a tato reakce je provázena vývojem reaktivních volných radikálů. Holandská studie 63 573 žen ve věku 55-69 let našla relativní riziko pro pití alkoholu 1,35 (95% CI: 1,0-1,7) proti ženám, které alkohol nepily. Je zajímavé, že v této studii nebyl nalezen vztah mezi pitím piva a zvýšením rizika. Zvýšení rizika bylo zaznamenáno jen pro víno a tvrdý alkohol. Riziko bylo vyšší u žen s anamnézou nezhoubné léze prsu, u žen s rodinnou anamnézou výskytu karcinomu prsu u sestry a u žen s časnou menopauzou. Mnoho studií předpokládá, že i mírné pití alkoholu zvyšuje riziko karcinomu prsu. Avšak riziko mírného pití alkoholu ve vztahu k nádorům prsu je vyváжено jeho příznivým účinkem vůči kardiovaskulárním (KV) onemocněním. Ženy ve výrazném riziku karcinomu prsu (rodinná anamnéza, atypická hyperplazie nebo LCIS v biopsii) a běžném riziku pro KV nemoci by pít alkohol neměly.

Stravovací návyky- energetická hodnota potravy ovlivňuje produkci steroidních hormonů. Dieta bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu snižuje riziko vzniku karcinomu.

Obezita- množství tělesného tuku, jeho rozložení v organismu a věk v době výskytu nadváhy ovlivňují metabolismus estrogenů a mohou tak zvyšovat riziko vzniku karcinomu prsu.

Kouření cigaret- na rozdíl od výrazného rizika vývoje karcinomu plic není kouření většinou považováno za významný rizikový faktor vývoje karcinomu prsu.

## **2. 2. Klinické příznaky**

Na počátku onemocnění nevyvolává karcinom prsu žádné klinické příznaky. Později se projevuje jako hmatná bulka, většinou nebolestivá, tvrdá s nepravidelnými okraji. Ovšem některé druhy zhoubných nádorů mohou být jemné, měkké a kulaté.

Jindy může na karcinom upozornit změna konfigurace prsu, jeho zvětšení, jindy naopak retrakce nebo jeho zmenšení, popřípadě zvýraznění žilní pleteně.



### **2. 2. 1. Změny v oblasti bradavky a dvorce**

Všímáme si povrchových změn na bradavce ( šupinatění, eroze ), zarudnutí, mokvání. Oploštění bradavky, její vpáčení nebo krvavý výtok z bradavky jsou již projevem pokročilého onemocnění.

### **2. 2. 2. Změny kůže prsu**

Nejčastějšími varovnými příznaky jsou zarudnutí kůže, vtahování kůže (důlkovatění ), nehojící se vřed na kůži, otok kůže nebo kůže vzhledem připomínající pomerančovou kůru.

### **2. 2. 3. Celkové příznaky**

Objevují se u pokročilého metastázujícího onemocnění. Jsou to bolesti v kostech, úbytek hmotnosti, nechutenství, febrílie, paraneoplastické příznaky – dermatomyositidou, neuromuskulární syndromy, acanthosis nigricans.

### **3. MECHANISMUS VZNIKU KARCINOMU PRSU**

Karcinom prsu je způsoben změnou vlastností genetického materiálu somatických buněk, která má za následek deregulaci buněčného růstu, dělení buňky a normálního vývoje tkáně. Jedná se tedy o proces, nikoli o morfologickou entitu. Růst invazivního nádoru je výsledkem mnoha genetických změn, mutací nebo ztrát (delece) specifického genetického materiálu buňky. Předpokladem pro vývoj karcinomu prsu je aktivace specifických genových souborů – onkogenů (amplifikace), nadměrná a aberantní syntéza růstových faktorů a jejich receptorů (overexprese) se ztrátou kontrolních mechanismů (apoptóza). Významnou genetickou aberaci při vývoji karcinomu prsu představuje ztráta funkce antiproliferačních mechanismů – tumor supresorických genů.

Karcinom vzniká pravděpodobně z jedné buňky, která se adaptuje na lokální prostředí v procesu své klonální evoluce. Na rozdíl od normálních buněk získávají nádorové buňky růstovou výhodu, jejich růst se vymyká kontrole a ztrácejí své specializované vlastnosti. Není jasné, proč se vysoká incidence karcinomu mléčné žlázy vyskytuje mezi savci jen u několika živočišných druhů (myš, krysa, křeček, pes a člověk).

Klasická teorie kancerogeneze předpokládá přítomnost hyperplastického procesu duktálního epitelu prsu, který je typicky polyklonální. Získáním určité mutace dochází z jednoho buněčného klonu k vývoji neoplazie, která je na začátku svého vývoje monoklonální. Jednou porušený genom buňky ztrácí svou stabilitu a výsledkem je další sekvence mutací v průběhu dělení buněk daného klonu. Většina poruch replikace DNA a mutací nejsou sluchitelné se životem buňky, která je mechanismem apoptózy eliminována. Některé buňky však mohou eliminaci uniknout (mechanismy apoptózy těž stárnou), buňka přežívá s určitou řadou mutací, které je zapotřebí k získání invazivního a metastatického růstu. Vyvinuté neoplazie jsou důsledkem dalších genetických defektů a mutací opět typicky polyklonální.

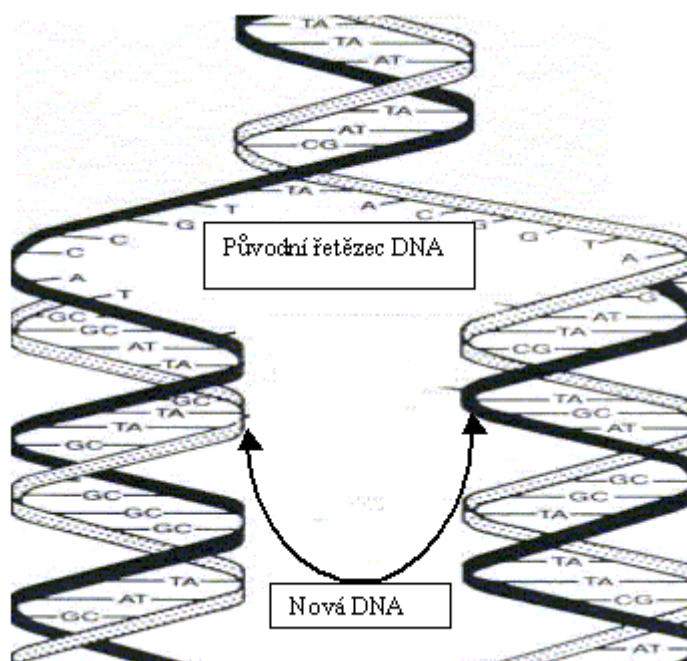
#### **3. 1. Základní informace o buněčném cyklu**

Jako buněčný cyklus je označováno období mezi dvěma buněčnými děleními, od vzniku buňky po její rozdělení na dvě dceřiné buňky. Po skončení mitózy (M

fáze) se dceřinné buňky mohou nacházet v tzv. klidové fázi označené G0. V této fázi se nachází většina kmenových buněk. Stav buněčného cyklu je důležitou proměnnou, která rozhoduje u účinku dané chemoterapie. Např. většina cytostatik nepůsobí na klidové nádorové buňky v G0 fázi.

Po obdržení růstové signalizace přechází buňka z fáze G0 do fáze G1, nebo je pomalu plynoucí G1 fáze urychlena. Trvání G1 fáze je jediná proměnná v buněčném cyklu. Její délka je druhově i tkáňově specifická a určuje délku celého buněčného cyklu. Různé mitogeny, hormony, růstové faktory, onkoproteiny i kancerogeny zkracují trvání G1 fáze, která končí nástupem fáze syntézy jaderného materiálu pro potřeby replikace buňky (S fáze). V S fázi se zdvojuje obsah DNA, rozvinuje se šroubovice DNA a příslušné jaderné báze se otevírají do jaderného prostředí (matrix), ve kterém je přítomno velké množství párových bází. DNA polymeráza poté tvoří komplementární kopii nového řetězce DNA. Jaderné báze se párují podle svého složení, adenin vždy s thyminem (AT) a cytozin s guaninem (CG). Na konci S fáze existují dvě nové kopie původní DNA složené ze starého a nového řetězce (obr. 2)

**Obr. 2 Rozdělení šroubovice DNA**



V této fázi účinkují různé alkylační látky (cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan), které alkyací guaninu a kovalentní vazbou s DNA inhibují štěpení šroubovice DNA. Látky ze skupiny antimetabolitů, inhibující syntézu RNA (metotrexat, merkaptopurin, fluorouracil) působí též v S fázi cyklu. Poté následuje krátká 2-10 hodin trvající fáze G2, která odděluje S fázi od mitózy. V této fázi dochází k produkci RNA, specializovaných proteinů a topoizomerázových enzymů. Tyto proteiny odpovídají za správné rozvinutí DNA a průběh mitózy. Průběh krátké, premitotické fáze G2 inhibuje protinádorové antibiotikum bleomycin, aktivitu topoizomerázových enzymů blokují látky jako např. etoposid (blokádá topoizomerázy a topotecan).

Intervaly buněčné aktivity mezi fází S a M se označují jako gaps (mezery) zkratkou G. Mimo fáze G1 a G0 je trvání ostatních fází buněčného cyklu relativně konstantní (tab.2)

**Tab. 2 Fáze buněčného cyklu, jejich funkce a délka**

Fáze cyklu	Charakteristické změny	Délka buněčné fáze
G1	Syntéza enzymů pro dělení	Různá
S	Zdvojení obsahu komponent DNA	10 – 20 hodin
G2	Syntéza proteinů potřebných pro mitózu	2 – 10 hodin
M	Buněčné dělení (4 fáze)	30 – 60 minut
G0	Klidová fáze (mimo cyklus)	Různá

Fáze M – mitóza je vlastní rozdělení buňky, jehož délka je relativně konstantní, trvá 30 – 60 minut a skládá se ze čtyř fází.

V první fázi (profáze) putují centrozómy na opačné okraje buňky a vytvářejí proteinové mikrotubuly, tzv. mitotický aparát (mitotické vřeténko). Současně dochází k formaci chromozómů, které se skládají ze dvou chromatid. Tento pár chromatid jsou vlastně dvě kompletní genetické kopie informací uložených v chromozomu. Tvorbu vřeténka v profázi a metafázi inhibují protinádorové alkaloidy (vincristin, vinblastin) a taxany (docetaxel, paclitaxel). Protinádorová antibiotika inhibují syntézu DNA (antracykliny).

V metafázi se chromozomy řadí ve středu buňky tak, aby byl genetický materiál stejně rozdělen pro obě dceřinné buňky.

V anafázi jsou jednotlivé chromatidy přitahovány pomocí mikrotubulů k centrozómům. Tvorbu mikrotubulů inhibují též „vinca“ alkaloidy a taxany. Poslední fází dělení buňky je telofáze, ve které se tvoří okolo každé sady chromozomů vlastní jaderná membrána, mizí mikrotubuly a centrozómy se duplikují. Na konci telofáze (telofáze II) se objevuje rozdělení cytoplazmy a následuje vlastní rozdělení buňky.

### **3. 2. Vývojová stadia kancerogeneze**

Několikastupňový proces kancerogeneze prsu je formálně rozdělován do tří stadií

#### **3. 2. 1. Indukce**

Indukce proces, který zahrnuje všechny události a změny v buňce, které končí její maligní transformací. Většina látek, které tento proces zahajují (tzv. iniciátory) patří mezi kancerogeny. Jedná se o širokou škálu látek od chemických kancerogenů z prostředí, ionizujícího záření, přes volné radikály vznikající ve tkáních až po účinek xenobiotik ze zevního prostředí. Tento první krok spočívá v ireverzibilním poškození DNA (vznik kovalentních adduktů DNA). Oprava tohoto poškození DNA je možná, avšak za cenu zvýšení lokální proliferace a rizika další mutace. Při selhání mechanismů opravy nebo apoptozy dochází k fixaci mutace. Tento proces nemůžeme zatím ovlivnit ani monitorovat.

#### **3. 2. 2. Promoce**

Do okamžiku promoce zůstává klon nádorových buněk v rovnovážném stavu s hostitelským orgánem. Délka tohoto období je ovlivňována různými látkami, tzv. promotery. Tyto látky pomáhají přežití nádorových buněk nebo urychlují jejich progresi k invazivnímu růstu. Mezi ně lze zařadit hormony, růstové faktory nebo cytokiny.

### 3. 2. 3. Vývoj invaze a metastazování

Malý nádor, přibližné velikosti 1 mm<sup>3</sup> vykazuje vysokou frekvenci apoptózy a nemůže dále růst bez vytvoření cévního zásobení. Hypoxické okolí nádoru a genetická nestabilita podporuje vývoj klonů buněk s mutovaným genem p53. Mutace tohoto genu umožňuje přežití mutovaných buněk inhibicí apoptozy.

Pro nádorovou progresi je nezbytná angiogeneze. Dochází k produkci angiogenních faktorů, které indukují neovaskularizaci a k inhibici antiangiogenních faktorů. Nádorová vaskularizace je nepravidelná, defektní nádorové cévy dovolují průnik fibrinogenu, tkáňového faktoru (plasminogen) a tvoří fibrinová depozita. Endotelová bazální membrána cév je alterována a nové endotelové buňky vybíhají do nádoru. Zvyšuje se aktivita tkáňových proteáz, které desintegrují mezibuněčnou adhezi a umožňují invazi nádorových buněk do cév a okolí.

Proces angiogeneze doprovází mnoho biochemických změn, například produkce proteáz (urokináza, kolagenáza), které jsou produkovány jak nádorem tak endotelem cév. Nádorové endotelové buňky se dělí až 50x rychleji, produkují specifické faktory - integriny, které jsou nezbytné pro viabilitu a růst cév. Mezi nejúčinnější a specifické endotelové faktory patří vaskulární endotelové růstové faktory (VEGF A,B,C – vascular endothelial growth factor A, B, C). Tvorba endotelových růstových faktorů je indukována hypoxií a hypokalcémií. Mezi další angiogenetické faktory patří skupina FGF 1-4 (fibroblast growth factor), tumor necrosis factor a, TGFb, PDGF (platelet derived growth factor) a mnoho dalších. Angiogenní aktivita je výsledkem rovnováhy mezi angiogenetickými stimuly a inhibičními antiangiogenetickými mechanismy. Mezi ně patří faktory jako angiostatin, endostatin, interferony, interleukiny, kyselina retinolová a další.

Získání angiogenního fenotypu (angiogenic switch) je základní změnou vlastností nádoru, která je provázena rychlým růstem a metastazováním. Je charakterizován genetickou nestabilitou malého hypoxického nádoru, který je vystaven hostilnímu tkáňovému prostředí. Mutacemi se stává rezistentní vůči apoptóze a získává růstovou výhodu, která umožňuje nádorovým buňkám přežití za hypoxických podmínek .

Klinické důsledky výzkumu mechanismů angiogeneze jsou zaměřeny opět na protinádorovou léčbu. Zatím probíhají na úrovni experimentů. Celkové podání angiostatinu (specifický inhibitor proliferace endotelových buněk) významně inhibovalo (až o 95%) růstovou aktivitu lidských nádorových buněk, které byly transplantovány myši. Nádor po této léčbě regredoval na fokusy „spících“ nádorových buněk, ve kterých byla proliferace vyvážena zvýšenou aktivitou apoptozy, tzv. „dormancy therapy“

Antiangiogenní léčba by teoreticky mohla zabránit invazivitě a metastazování nádorů, které by převedla do klidového stadia. Podle některých autorů patří stupeň intenzity angiogeneze a neovaskularizace k začátečním krokům kancerogeneze a mohl by sloužit jako marker hrozícího maligního zvratu.

## 4. PREVENCE A SCREENINGOVÉ PROGRAMY

### 4. 1. Prevence, obecné pojmy, pravidla

Prevenčí se snažíme předcházet nemoci. Rozlišujeme primární, sekundární a terciární prevenci.

**Primární prevence**- se snaží zabránit vzniku nádoru eliminací rizikových faktorů nebo oslabením jejich negativních dopadů. Snaží se ovlivnit incidenci nádorových nemocí.

**Sekundární prevence**- spočívá ve vyhledávání ( screening ) a sledování rizikových jedinců nebo skupin obyvatelstva, k čemuž používá preventivní prohlídky směřující k včasnému odhalení počínajících nádorových onemocnění. V případě nádoru prsu je nejjednodušší metodou *pravidelné samovyšetřování prsů* a nejspolehlivější metodou je vyšetření *mamografické*.

**Chemoprevence**- podávání určitých látek zdravým ženám, které jsou ve zvýšeném riziku nádorů prsu s cílem snížit toto riziko. V současné době jsou zkoušeny například tyto látky: Tamoxifen, Retinoidy, Raloxifen a různé přírodní látky (flavonidy, isoflavonidy, lignany, selen, resveratrol).

**Terciární prevence**- znamená sledování nemocných s vyléčeným nádorovým onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nebo relaps onemocnění. U nemocných, kteří prodělali protinádorovou léčbu, je kromě rizika recidivy onemocnění i jisté riziko vzniku tzv. sekundárních malignit. K jejímu zajištění se používá *dispenzární péče*. Dle vyhlášky je nutné dispenzarizovat všechny nemocné s diagnostikovaným maligním onemocněním, všechny osoby s familiárním výskytem onemocnění a nemocné s diagnostikovanou prekancerózou. Tyto osoby chodí na pravidelné prohlídky v intervalu 3- 12 měsíců.



## **4. 2. Screeningové programy**

### **4. 2.1. Definice screeningu**

Jako screening označujeme cílené testování asymptomatických, dosud zdravých, dobrovolně souhlasících osob populace. Jejím cílem je rozdělit populaci do skupin s vysokou a nízkou pravděpodobností onemocnění a snaží se objevit malignitu dříve, než se projeví příznaky. Pozitivní jedinci absolvují další vyšetřovací kola k potvrzení nebo vyloučení daného nádoru. Osoby s potvrzenou diagnózou musí být bezprodleně indikovány k terapii.

V ČR se provádí mamografický screening od roku 2002. Dle vyhlášky ministerstva zdravotnictví na něj mají nárok ženy ve věku od 45 do 69 let, a to každé dva roky. Mezi jednotlivými mamografickými vyšetřeními by si ženy měly doma provádět samovyšetření prsu a měly by být prohlédnuty při preventivních prohlídkách u obvodního lékaře a gynekologa.

#### **V ČR se používají tři základní screeningové metody karcinomu prsu:**

1. Pravidelné vyšetření lékařem
2. Samovyšetřování prsů
3. Mamografický screening

### **4. 2. 2. Pravidelné vyšetření lékařem**

Ženy ve věku 40 let by měly být vyšetřeny lékařem jednou ročně. Ve věku mezi 20 a 39 lety postačuje klinické vyšetření jednou za 3 roky. Lékař by si měl všimnout jakékoliv změny tvaru nebo velikosti prsou nebo bradavek. Pak jemně prsy prohmatá, stejně tak oblast podpaždí.

### **4. 2. 3. Samovyšetřování prsu**

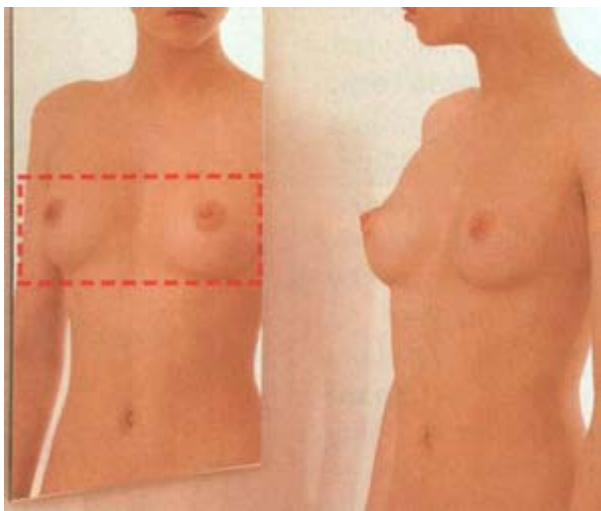
Pro každou ženu od 20-ti let věku by mělo být samozřejmostí pravidelné samovyšetřování prsů, a to jedenkrát měsíčně. Jde totiž o nejjednodušší metodu včasného záchytu zhoubného nádoru.

### **A nyní několik základních pravidel:**

Samovyšetření prsou by měly ženy provádět nejlépe 7. den po skončení menstruace, kdy prsa nejsou oteklá, nejsou bolestivá a prsní žláza se dobře prohmatává. Pokud žena nemá pravidelnou periodu nebo již nemenstruuje, měla by provádět vyšetření vždy stejný den v měsíci.

Důležité je najít klidné místo a čas, kde nebude žena rušena a bude mít několik minut pro sebe. Ideální je koupelna nebo ložnice, protože k samovyšetření potřebuje zrcadlo a lůžko. Samovyšetření vyžaduje určitý cvik, není však složité se ho naučit.

### **Vyšetření pohledem**



Obr. 3

První částí je vyšetření pohledem. Žena se svlékne do půl těla a sedne si, popřípadě si stoupne, před zrcadlo. Paže nechá volně podél těla. Pátrá pečlivě po změnách ve velikosti či tvaru prsů. Sleduje pozorně, zda se na kůži prsů neukazují vtážená místa či naopak vyklenutí, případně barevné změny, zarudnutí či zvýšená žilní kresba. Rovněž si všímá obrysů prsů.

## Vyšetření pohledem obě ruce nad hlavou



Obr. 4

Dále dá obě ruce nad hlavu a prohlíží si prsa z různých úhlů. Cílem je zjistit, jestli se neukázaly nějaké změny od posledního vyšetření. Musí si prohlédnout také dvorec a bradavku a všítat si, neobjevuje-li se výtok, krvácení či vpáčení bradavky.

## Vyšetření pohmatem



Obr. 5

Po vyšetření pohledem následuje vyšetření pohmatem. V této fázi nadále žena sedí či stojí. Pravou rukou si bude vyšetřovat levý prs. Jejím úkolem je představit si prs, jako by byl rozdělen na čtyři části. Vyšetření začne v horní vnitřní části. Prsty pravé ruky položí naplocho na kůži levého prsu a pomalými krouživými pohyby s mírným tlakem prohmatává tuto část prsu.

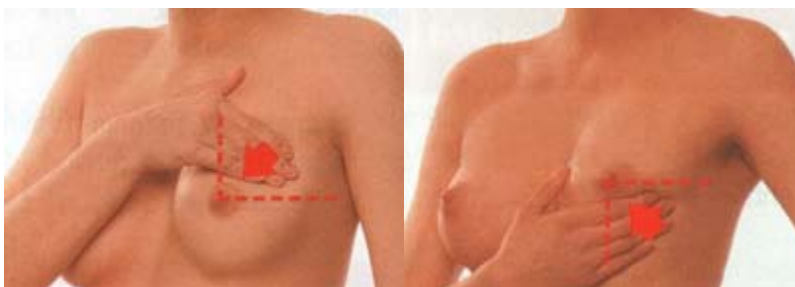
## Dolní vnitřní část prsu



Obr. 6

Stejným způsobem žena vyšetří dolní vnitřní část prsu.

## Dolní zevní a horní zevní části prsu



Obr. 7

Potom by žena měla věnovat pozornost dolní zevní části a horní zevní části prsu.

## Okolí dvorce, dvorec a bradavku



Obr. 8

Vyšetření okolí dvorce, samotného dvorce a bradavky. Po stisknutí dvorce žena pečlivě pozoruje, neobjeví-li se výtok či krvácení z bradavky.

## Podpaží

Na závěr vyšetření levého prsu vsedě či vestoje lehce zvedne žena levou ruku tak, aby se uvolnilo podpaží. To pak pečlivě celé prohmatá.



Obr. 9

## Vyšetření pohmatem vleže

Podobným způsobem si vyšetří žena levou rukou pravý prs a samozřejmě i pravou podpažní jamku. Tím však ještě není vyšetření zcela ukončeno. Prsy se musí vyšetřovat vsedě nebo vestoje a vleže. Následuje proto vyšetření pohmatem vleže. V této fázi již bude žena potřebovat lůžko. Lehne si a hlavu si položí na polštář. Levé rameno si podloží složeným ručníkem a levou ruku si dá pod hlavu. Pravou rukou začne vyšetřovat levý prs stejně jako vestoje od horní části až po horní zevní. Při vyšetřování zevních částí prsu položí levou paži podél těla. Také vleže vyšetří podpažní jamku.

Před s vyšetřením pravého prsu si přehodí žena složený ručník pod pravé rameno a pravou ruku si dá pod hlavu. Levou rukou vyšetřuje pravý prs postupně část po části jako u prsu levého.



Obr.10

Při vyšetření je nutné si všimnout jakékoliv bulky v prsu, neobvyklých útvarů a tvaru prsů. Prsy každé ženy jsou jiné, pohmatový vjem závisí na struktuře mléčné žlázy a podílu tukové tkáně. Prsní žláza může být hrbolatá, v zevních částech je často objemnější. Platí, že ve stejných částech prsů na obou stranách je žláza na pohmat přibližně stejná. V podpaží by za normálních okolností neměl být hmatný žádný útvar.

Samovyšetření je dobrá metoda v dvouletém období mezi dvěma preventivními mamografiemi. Nezapomeňte však, že malé změny, malá nádorová ložiska nelze při samovyšetření odhalit, a že samovyšetření tedy nemůže mamografii nahradit. Vyhrávají ty ženy, které se naučí samovyšetřovat a ještě k tomu chodí na preventivní mamografii.

#### **4. 2. 4. Mamografická screeningová metoda**

Mamografie je suverénní metoda detekce nádorů prsu. Je schopná nalézt útvary od několika milimetrů a tzv. mikrokalcifikace, které jsou v určitém procentu symptomem časných stadií karcinomů.

První studie zabývající se efektivitou mamografického screeningu se datují na začátek 70. let. Výsledky provedených randomizovaných studií uvádějí snížení mortality na karcinom prsu u žen starších 50-ti let až o 30%. Ve skupině žen mezi 40-49 rokem života existuje kontroverze názorů na prospěch mamografie, avšak i v této skupině bylo prokázáno snížení mortality na karcinom prsu, které opravňuje rozšíření screeningové mamografie na ženy od 40 roku života.

Od 1. července roku 2002 se Česká republika připojila k většině evropských zemí a zahájila celoplošný mamografický screening pro vyhledávání časných stadií nádorů prsu. Podle vyhlášky ministerstva zdravotnictví ČR č. 372/ 2002 Sb. má každá žena ve věku 45- 69 let nárok na mamografické vyšetření jednou za dva roky. V naší zemi žije takových screeningovatelných žen 1, 6 milionů. Docházku by měli ohlídat praktičtí lékaři a gynekologové.

Mamografický screening je pravidelné preventivní vyšetřování mléčné žlázy žen bez jakýchkoliv příznaků onemocnění prsů s cílem vyhledávat včasná, snáze léčitelná stadia nádorů prsů. Již touto větou je možné vyvolat řadu polemik. Jaká

má být cílová skupina žen? Budou to jen tzv. ženy se zvýšeným rizikem karcinomu, anebo všechny ženy např. na základě věku. Jak definovat rizikovou ženu, když většina žen s karcinomem prsu žádný rizikový faktor nemá. Jak určit vhodný věk od kterého začít se screeningem, tak aby prospěch vyvážil náklady. Jak screening organizovat a kdo ho bude platit? Senzitivita mamografie stoupá se stupněm involučních změn v prsu, které závisejí na věku ženy. Proto optimální věk žen pro screening bude někde mezi 40-49 rokem života. Další otázkou je, kdy se screeningem skončit? Ve většině studií to byl věk 70 let.

V současnosti existuje v ČR více než 50 screeningových mamodiagnostických center, takže je péče dostupná pro všechny ženy, které chtějí být vyšetřeny. Je známo, že nádory zachycené v počátečním stádiu vývoje mají šanci na vyléčení. Doporučuje se provádět preventivní vyšetření na stejném pracovišti, aby se dali posoudit starší snímky. Podle zkušenosti z řady zemí, kde se screening provádí, se za dobrou účast považuje návštěvnost 60 % žen, kterých se screening týká.

Asi u 10 – 15 % screeningových mamografií je nutné doplnit ultrazvukové vyšetření prsů.

Žádná metoda není stoprocentní a mamografie nemusí ve všech případech odhalit nádor (odhalí malignitu asi v 95% případů )

### **Druhy mamografického vyšetření:**

A) Screeningové mamografické vyšetření hrazené ze zdravotního pojištění se provádí u žen:

- které jsou ve věku od 45 do 69 let ( od 45. roku věku do posledního dne před 70. rokem)
- vyšetření se provádí ve dvouletých intervalech
- u žen bezpříznakových ( na žádance je uvedena diagnóza Z 12. 3)
- u žen, které mají žádanku na screeningovou mamografii od svého praktického lékaře nebo gynekologa

#### B) Screeningové programy u žen samoplátkyň:

U žen, které jsou bez příznaků nádorového onemocnění prsu, ale nesplňují další výše uvedená kritéria ( např. věk, interval od posledního vyšetření mamografem nebo nemají žádanku na screening od praktického lékaře), lze také provést mamografické vyšetření nebo preventivní ultrazvukové vyšetření (UZ) prsů, ale za přímou úhradu. Cena UZ se pohybuje od 300 do 500 Kč. Cena mamografie se pohybuje obvykle od 400 do 600 Kč.

#### C) Diagnostická mamografie ( vyžádaná ):

Je indikována u symptomatických žen, tj. u těch, které mají tumor nebo hmatnou rezistenci podezřelou z tumoru nebo i při jiných klinických známkách onemocnění prsu. Provádí se kdykoliv, na jakémkoliv mamografickém pracovišti v ČR. Není omezena věkem či jinak. Radiolog je zodpovědný za výtěžnost vyšetření ( tj. zobrazovací metodu první volby- MG, UZ, MR prsu )

### **4. 2. 5. Prevence u nosiček BRCA- 1, BRCA- 2 genu**

Tato prevence by měla být zahájena již ve věku 20- ti let. Podle typu rodinné anamnézy a podle výsledků genetických testů navrhuje genetik schéma preventivních kontrol ( tab. 3 ). Pro ženy s jinými genetickými syndromy spojenými s karcinomem prsu musí být schéma individuálně vytvořeno dle předpokládaných rizik.

**Tab. 3 Schéma navrhovaného sledování pro ženy nositelky mutace v BRCA - 1 nebo BRCA- 2 genech**

Vyšetření	Od věku	Frekvence
samovyšetřování prsů	20 let	1 krát měsíčně
klinické vyšetření prsů	20 let	1 krát za 6 měsíců
ultrazvuk prsů	20 let	1 krát za 6 měsíců
mamografie	30 let	1 krát za rok
MRI prsů	20 let	1 krát za rok
UZ břicha	20 let	1 krát za 6- 12 měsíců



nádorové markery CA 125, CEA, CA 15.3	20 let	1 krát za rok <sup>1</sup>
hemokult	45 let	1 krát za rok
kolonoskopie	45 let	1 krát za 3 roky
kožní vyšetření <sup>2</sup>	20 let	1 krát za rok

<sup>1</sup> u žen do 35 let a po ovarektomii 1 krát ročně, u žen po 35. roce bez ovarektomie 1 krát za 6 měsíců

<sup>2</sup> u nositelek mutace genu BRCA- 2

#### 4. 2. 5. 1. Primární prevence

##### 1. Úprava životosprávy

zvýšit obsah ovoce a zeleniny ve stravě na více než čtyři dávky denně

snížit obsah tuků, spotřebu masa, uzenin

dostatek pravidelné fyzické aktivity

omezit na minimum styk se škodlivinami ( kouření, alkohol, chemikálie)

prevence nadměrného slunění

prevence neměrného stresu

##### 2. Preventivní operace

Jsou pro ženy možností snížení rizika do budoucnosti. Pro některé z nich jsou ovšem tyto zákroky neakceptovatelné.

*Profylaktická ovarektomie*- výkon snižující výskyt malignity na 1- 3 %. U premenopauzální ženy snižuje riziko vzniku nádoru prsu asi o 50 % a u žen ve věku pod 40 let lze touto metodou dosáhnout dalšího snížení rizika nádoru. Řeší i otázku vysokého rizika onemocnění karcinomem vaječnicků, které se často vyskytuje společně s karcinomem prsu a snižuje riziko jeho výskytu až o 95%. Ovariektomie provedená ve věku kolem 35 – 40 let je v současnosti považováno za metodu první volby u nosiček mutace genu BRCA-1, které mají děti. U nosiček mutací genu BRCA- 2 se ovarieální karcinom vyskytuje ve věku pod 50 let vzácně. Jako prevence se u nich doporučuje provedení výkonu ve věku kolem 50 let, avšak jde-li o prevenci nádoru prsu, měl by být výkon proveden co nejdříve.

Nosiči BRCA genu mají zvýšené riziko výskytu karcinomu tuby, a proto by se měla při ovariectomii odstraňovat i tuba.

Zatím nejsou dostupné informace o jiných formách ovariální ablace jako ozáření nebo podávání agonistů GnRH, které by mohly preferovat ženy přející si zachovat fertilitu.

*Profylaktická mastektomie*- v současné době se dává přednost totální profylaktické mastektomii, která maximálně sníží riziko vzniku malignity. Technické pokroky v metodách šetřících kůži a dostupnost svalových laloků nebo implantabilních protéz rozšířila chirurgické možnosti pro ženy, které tento výkon zvažují. Nevýhodou výkonu je jeho zatížení morbiditou a možnými sexuálními problémy.

#### **4. 2. 5. 2. Sekundární prevence**

Cílem je zachytit karcinom prsu ve stádiu, kdy je vysoce pravděpodobné chirurgické vyléčení, tedy primární nádor do velikosti 1 cm s negativními lymfatickými uzlinami a bez známek vzdálených metastáz.

Nádory u nosiček mutací BRCA genu jsou obtížně detekovatelné pomocí mamografie. Vyšší senzitivita byla popsána u UZ vyšetření. Velice slibné výsledky přináší vyšetření pomocí magnetické rezonance, jehož senzitivita je až 71- 100% a falešná pozitivita je 10-ti %.

## Závěr

Prs je od nepaměti atributem ženství a ženské krásy. Zhoubný nádor prsu ve svém počátku není bolestivý a nezpůsobuje ani jiné obtíže, ale při svém dalším růstu poškozují a destruuje okolní tkáň a metastázuje do axilárních uzlin.

Karcinom prsu je nejčastější a bohužel také poměrně často smrtící zhoubný nádor u žen. Z tohoto důvodu by měla být informovanost o nebezpečí této malignity a hlavně její prevence důležitou součástí našeho života. Vždyť touto nemocí onemocní až každá 10. žena v populaci.

Primární prevencí je vyvarovat se rizikovým faktorům, což v případě nádoru prsu, kdy příčina není známá, je obtížné. Důraz by tedy měl být kladen na sekundární prevenci, která spočívá v informovanosti pacientky, umění samovyšetřování prsu a v pravidelných mamografických vyšetřeních prováděných jednou za dva roky. Je důležité, aby každý praktický lékař a gynekolog informoval své pacientky o nutnosti a možnosti preventivních vyšetření.

### **V závěru uvádím souhrn základních preventivních doporučení:**

- Žena by se měla zajímat o možnosti předcházení vzniku nádorů prsu a jejich včasného záchytu.
- Pravidelně jedenkrát měsíčně by si měla žena sama provádět vyšetření prsů.
- Pravidelně docházet na vyšetření prsů k odbornému lékaři – ve věku do 40 let stačí jedenkrát za 2-3 roky, ve věku nad 40 let jedenkrát ročně.
- Ve věku nad 50 let je vhodné pravidelné rentgenologické vyšetření prsů (mammografie) jedenkrát za 2 roky.
- Doporučuje se dodržovat zásady správné výživy.
- Ženy by si měly vybírat stravu s nízkým množstvím tuku, zejména živočišného.
- Mělo by se dávat přednost netučnému bílému masu a nízkotučným mléčným výrobkům.
- Doporučuje se snížit spotřebu cukru, červeného masa a soli.

- Jíst dostatečné množství ovoce, zeleniny a potravin připravených z obilovin (celozrnné pečivo).
- Přijímat dostatečné množství tekutin.
- Alkoholické nápoje se mají pít jen v minimálním množství.
- Udržovat si vhodnou tělesnou váhu.
- Dodržovat dostatečnou pohybovou aktivitu, a to minimálně 20 minut cvičení denně.

## Souhrn

Rakovina prsu patří k nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. V posledních letech narůstá nejenom jeho incidence, ale také mortalita. Proto je nezbytné věnovat prevenci tohoto zhoubného nádoru nezbytnou pozornost a pokusit se zapojit všechny dostupné prostředky k edukaci lékařů a laické veřejnosti.

V České republice onemocní touto chorobou každým rokem téměř 5 500 žen. Jeho zvýšená incidence je ve věkové skupině od 45 roku do 69 roku.

V počátku onemocnění nevyvolává nádor prsu žádné klinické příznaky. Později se projeví jako hmatná, nebolestivá bulka, jako změny na bradavce, dvorci a kůži prsou.

Pouze polovina všech nádorů je zachycena v časném stádiu, které je terapeuticky a prognosticky příznivé. Proto je nezbytně důležité diagnostikovat postižené osoby v co nejčasnějším stádiu, kdy ještě dostupné léčebné modalitty dávají pacientovi šanci na přežití.

Od července 2002 platí u nás možnost bezplatného screeningového vyšetření pro všechny ženy od 45 let do 69 let a to ve dvouletých intervalech. Vlastním cílem screeningu je zjistit a diagnostikovat karcinom prsu v ranném stádiu, kdy je velmi malý a pohmatově sotva zjištělný a dřív, než má šanci se dále šířit a tím snížit úmrtnost na rakovinu prsu v České republice.

## Summary

Breast cancer belongs to the most common type of cancer among women. In the last years its incidence as well as the mortality has increased. Therefore it is essential to pay attention to the prevention of this disease and use all the available resources to educate doctors and patients about this.

In the Czech Republic there are diagnosed more than 5 500 cases of disorder every year. Its increased incident is between the ages of 45 to 69.

At the beginning of the disorder the tumour does not activate any clinical symptoms. Later the cancer of breast manifests as a palpable tumor, as the changes on a nipple, areola and on a skin.

Only about half of all new breast cancer cases are diagnosed in the early stage, which is therapeutic and prognostic favourable. Therefore it is vital important to diagnose ill as soon as possible, at early stages where there is still a chance for survival.

Since July 2002 has applied the possibility of free screening examination for all women from 45 to 69 years old in two years period. The purpose of the screening is to find and diagnose the breast cancer which is small and hardly to find by palpation before it spreads, thereby to decrease the breast cancer mortality.

## Seznam použité literatury

1. Abrahámová, J., Dušek, L. *Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu*. 1. vydání Praha: Grada Avicium, 2003, 227s ISBN 80- 247- 0499- 4.
2. Abrahámová, J., Povýšilo, C., Horák, J. et. al. Atlas nádorů prsu. Praha: Grada Avicium, 2000, 256s
3. Čihák, R. Kůže a kožní orgány. In *Anatomie 3*. Praha: Grada Avicium, 1997. s 571. ISBN 80- 7169- 140- 2.
4. Klener, P. Prevence nádorových onemocnění. In *Klinická onkologie*. Praha: Galén, Karolinum, 2002. s.107 – 115. ISBN 80- 7262- 151- 3 ( Galén), ISBN 80- 246- 0468- X ( Karolinum).
5. Klener, P. Nádory Prsu. In *Klinická onkologie*. Praha: Galén, Karolinum, 2002. s. 495 – 512. ISBN 80- 7262- 151- 3 (Galén), ISBN 80- 246- 0468- X ( Karolinum).
6. Kubáčková, K., Krausová, J. Karcinom prsu- několik poznámek k novým přístupům pro prevenci, diagnózu a léčbu [online]. 2004 [2008- 05- 16 ]. Dostupné z: [http://www.sanquis.cz/clanek.php?id\\_clanek=481](http://www.sanquis.cz/clanek.php?id_clanek=481)
7. Macháčková, E., et. al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klinická onkologie*, 2006, roč. 19, supplement Hereditární nádorová onemocnění, s. 48- 54.
8. Moore, P. Vývoj mléčné žlázy. In *Zrození člověka*. Praha: ISV, 2002. s 520- 522. ISBN 80- 85866- 94- 3.
9. Novák, J., et. al. Zhoubná nádorová onemocnění u mladých žen v České republice 1989- 2004. *Klinická onkologie*, 2008, roč. 21, č. 1, s. 35- 36.
10. Petruželka, L., Konopásek, B. Primární a sekundární prevence. In *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003, s. 32- 37. ISBN 80- 246- 0395- 0.
11. Petruželka, L.; Konopásek, B. Karcinom prsu. In *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003, s. 185- 195. ISBN 80- 246- 0395- 0.
12. Prevence: karcinom prsu [online].2008 [2008- 05- 16]. Dostupné z: <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost--prevence--rakovina-prsu>.

13. Skovajsová, M. Screening a diagnostika žen a mužů s hereditární genovou mutací BRCA- 1 a BRCA- 2 genu. In *Mamodiagnostika integrovaný přístup*. Praha: Galén, 2003, s 277- 283. ISBN 80- 7262- 220- X.
14. Skovajsová, M., Bartoňková, H., Daneš, J. Screening nádorů prsu v České republice. *Klinická onkologie*, 2004, roč. 17, č. 2, s. 46- 48.
15. Strnad, P., Daneš, J. Stručný přehled kancerogeneze prsu. In *Nemoci prsu pro gynekology*. Praha: Grada Avicium, 2001, s. 109- 128. ISBN 80- 7169- 714- 1.
16. Strnad, P.; Daneš, J. Genetická problematika karcinomu prsu. In *Nemoci prsu pro gynekology*. Praha: Grada Avicium, 2001, s. 133- 148. ISBN 80- 7169- 714- 1.
17. Strnad, P.; Daneš, J. Senologie pro praxi. In *Nemoci prsu pro gynekology*. Praha: Grada Avicium, 2001, s. 259- 282. ISBN 80- 7169- 714- 1.
18. Strnad, P. *Karcinom prsu* [ online ]. Senologická sekce ČGPS ČLS JEP. Praha: 2006 [ 2008- 05- 15 ] Dostupné z: <http://www.senologie.cz/cinnost/atestace-02.html>
19. Svobodník, A., et. al. Aktuální výsledky mamografického screeningu v České republice. *Klinická onkologie*, 2007, roč. 20, supplement Informační zázemí pro využití onkologických populačních dat v ČR, s. 161- 165.



## **Seznam obrázků**

**Obr. 1 Prsní žláza**

**Obr. 2 Rozdělení šroubovice DNA**

**Obr. 3 Vyšetření pohledem**

**Obr. 4 Vyšetření pohledem obě ruce nad hlavou**

**Obr. 5 Vyšetření pohmatem**

**Obr. 6 Dolní vnitřní část prsu**

**Obr. 7 Dolní zevní a horní zevní části prsu**

**Obr. 8 Okolí dvorce, dvorec a bradavku**

**Obr. 9 Podpaží**

**Obr. 10 Vyšetření pohmatem vleže**

## **Seznam tabulek**

**Tab. 1 Indikační kritéria k testování genů BRCA-1 a BRCA- 2**

**Tab. 2 Fáze buněčného cyklu, jejich funkce a délka**

**Tab. 3 Schéma navrhovaného sledování pro ženy nositelky mutace v BRCA - 1 nebo BRCA- 2 genech**