

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Nutriční terapie



Tereza Dvořáková

Bakalářská práce

Vliv konkrétních druhů potravin a pohybové aktivity na vznik a rozvoj
karcinomu prsu u žen

The impact of specific types of food and physical activity on women
breast cancer incidence and subsequent development

Vedoucí práce: prof. MUDr. Martin Matoulek, Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 22. 06. 2023

Tereza Dvořáková

Identifikační záznam:

DVOŘÁKOVÁ, Tereza. *Vliv konkrétních druhů potravin a pohybové aktivity na vznik a rozvoj karcinomu prsu u žen [The impact of specific types of food and physical activity on women breast cancer incidence and subsequent development]*. Praha, 2023. 65 s., Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. Interní klinika 1 LF UK a VFN 2023. Vedoucí bakalářské práce prof. MUDr. Martin Matoulek, Ph. D.

Abstrakt

Rakovinu prsu lze považovat za jedno z nejrozšířenějších nádorových onemocnění u žen na celém světě. Při vývoji preventivních strategií a intervencí hrají významnou roli modifikovatelné rizikové faktory, jako je strava a fyzická aktivita. Vliv stravy a fyzické aktivity na výskyt a rozvoj rakoviny prsu je předmětem probíhajícího výzkumu. Zdravý životní styl, který se vyznačuje vyváženou stravou a pravidelnou fyzickou aktivitou, má pozitivní vliv na prevenci vzniku rakoviny prsu.

Tato bakalářská práce využívá ve své praktické části data 15 pacientek, které se zúčastnily tříměsíčního intervenčního programu ONKO-FIT a tento program dokončily. Cílem programu bylo zhodnotit účinky cílené výživové a pohybové terapie na fyzickou kondici pacientek s rakovinou prsu. Výsledky sice neprokázaly statisticky významné zlepšení vzhledem k relativně malému vzorku, nicméně byl zaznamenán nenulový pozitivní efekt, což naznačuje možný vliv terapie na fyzickou kondici pacientek. Tato první zjištění podtrhují potenciální přínos takových intervencí v oblasti životního stylu, které by mohly významně ovlivnit proces léčby a zotavování pacientek s rakovinou prsu.

Tyto výsledky však také zdůrazňují potřebu dalších studií s většími vzorky, které by potvrdily potenciální přínosy intervencí v oblasti stravování a fyzické aktivity pro pacientky s rakovinou prsu.

Klíčová slova: rakovina prsu, modifikovatelné rizikové faktory, výživa, fyzická aktivita, program ONKO-FIT, intervence životního stylu

Abstract

Breast cancer is one of the most prevalent cancers among women globally. Modifiable risk factors such as diet and physical activity play a significant role in developing prevention strategies and interventions. The influence of diet and physical activity on the incidence and development of breast cancer is a subject of ongoing research. Healthy lifestyle patterns, characterized by balanced nutrition and regular physical activity, have shown positive implications in preventing the onset of breast cancer.

The practical part of this paper uses data from 15 patients who participated in and completed the three-month ONKO-FIT intervention programme. The program aimed to evaluate the effects of targeted nutritional and exercise therapy on the physical condition of breast cancer patients. While the results did not show a statistically significant improvement due to the relatively small sample size, there was a non-zero positive effect, suggesting a possible influence of the therapy on the patients' physical condition. These initial findings underline the potential benefits of such lifestyle interventions, which could significantly impact the treatment and recovery process for breast cancer patients.

However, these results also highlight the need for further studies with larger sample sizes to confirm the potential benefits of dietary and physical activity interventions for breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, modifiable risk factors, nutrition, physical activity, ONKO-FIT program, lifestyle interventions.

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1. Úvod.....	8
2. Teoretická část.....	10
2.1. Karcinogeneze.....	10
2.1.1. Nezávislost na růstových signálech.....	11
2.1.2. Necitlivost na růstové inhibiční signály.....	11
2.1.3. Odolnost vůči apoptóze.....	11
2.1.4. Neomezený replikační potenciál.....	12
2.1.5. Trvalá angiogeneze.....	13
2.1.6. Invaze do tkání a metastázování.....	13
2.1.7. Přeprogramování energetického metabolismu.....	14
2.1.8. Vyhnutí se imunitním destrukčním mechanismům.....	14
2.1.9. Fenotypová plasticita a narušení diferenciacce.....	15
2.2. Karcinom prsu.....	16
2.3. Patofyziologie.....	17
2.4. Podtypy rakoviny prsu.....	17
2.4.1. Luminal A.....	18
2.4.2. Luminal B.....	20
2.4.3. HER2.....	20
2.4.4. TNBC (triple negativní).....	20
2.4.5. Klasifikace dle histopatologie.....	22
2.5. Karcinom prsu jako globální problém.....	23
2.6. Diagnostika.....	26
2.6.1. Klinické vyšetření.....	26
2.6.2. Zobrazovací vyšetření.....	27
2.6.2.1. Mamografie.....	27
2.6.2.2. Magnetická rezonance.....	28
2.6.2.3. Sonografie.....	29
2.6.3. Odběr vzorku tkáně.....	30
2.6.4. Deep learning a umělá inteligence.....	30
2.6.5. Mamografický screening.....	31
2.7. Etiologie.....	31
2.7.1. Pohlaví.....	31
2.7.2. Věk.....	31
2.7.3. Výskyt rakoviny prsu v rodině.....	32
2.7.4. Předchozí anamnéza onemocnění prsu.....	33
2.7.5. Steroidní hormony.....	33
2.7.6. Rizikové faktory životního stylu.....	33
2.7.7. Nadváha a obezita.....	34
2.8. Vliv stravy na riziko vzniku karcinomu prsu.....	34
2.8.1. Ovoce a zelenina.....	35
2.8.2. Červené maso, průmyslově zpracované maso a drůbež.....	36
2.8.3. Rostlinné oleje.....	37
2.8.4. Mléčné výrobky.....	38

2.8.5. Fermentované mléčné výrobky.....	39
2.9. Fyzická aktivita a rakovina prsu.....	39
2.9.1. Biologické mechanismy.....	41
2.9.1.1. Hormonální regulace.....	41
2.9.1.2. Modulace imunitních funkcí.....	42
2.9.1.3. Změny adipozity a energetické bilance.....	42
3. Praktická část.....	43
3.1. Cíle praktické části.....	43
3.2. Hypotézy.....	43
3.3. Úkoly.....	43
3.4. Metodika.....	44
3.4.1. Sledovaná skupina pacientů.....	44
3.4.2. Porovnání BMI parametrů.....	44
3.4.3. Vývoj objemu tukové a svalové tkáně u sledované skupiny.....	46
3.4.4. Fyzická výkonnost u sledované skupiny.....	47
3.5. Výsledky.....	49
3.5.1. Závěr týkající se Hypotézy 1.....	49
3.5.2. Závěr týkající se Hypotézy 2.....	49
4. Diskuze.....	50
5. Závěr.....	51
6. Seznam zkratk.....	52
7. Seznam použité literatury.....	54

1. Úvod

Rakovina prsu je stále jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění u žen na celém světě. Výskyt a úmrtnost na rakovinu prsu celosvětově rychle roste. Tento fakt odráží jak stárnutí a růst populace, tak změny v prevalenci a distribuci hlavních rizikových faktorů, včetně faktorů souvisejících se socioekonomickým vývojem. Pochopení modifikovatelných rizikových faktorů, jako je strava a fyzická aktivita, má zásadní význam pro rozvoj preventivních strategií a intervencí.

Existují konzistentní důkazy, že až 90-95 % všech případů rakoviny souvisí s životním stylem a faktory životního prostředí, což otevírá potenciální možnosti preventivních opatření zejména ve smyslu dodržování minimálních stanovených doporučení týkajících se stravy, pohybu a kontroly hmotnosti. Lze důvodně předpokládat, že cílenou životosprávou by bylo možné předejít přibližně 1 ze 4 případů celkového výskytu rakoviny prsu (Castelló et al., 2015).

Epidemiologické studie naznačují, že některé potraviny a živiny (např. nasycené tuky, červené a zpracované maso) zvyšují cirkulující hladiny endogenních estrogenů, inzulínu podobných růstových faktorů a prozánětlivých cytokinů, a podporují tak rozvoj rakoviny prsu. Proti vzniku nebo rozvoji rakoviny prsu mají naproti tomu pozitivní vliv polynenasycené mastné kyseliny, vitamin C a E, čerstvé ovoce a zelenina (De Cicco et al., 2019).

Fyzická aktivita byla a je podrobně studována jako modifikovatelný faktor životního stylu, který může ovlivnit riziko rakoviny prsu, její progresi a celkové přežití. Fyzická aktivita představuje klíčový nástroj v prevenci rakoviny prsu, částečně díky tomu, že je s ní spojena zvýšená celková metylace DNA (Boyne et al., 2018).

Fyzická aktivita má vliv na důležité karcinogenní faktory, jako jsou oxidační stres, chronický zánět, nadváha, obezita a hladiny estrogenů. Hlavní mechanismy vlivu fyzické aktivity na rakovinu prsu lze odvodit od epigenetických modulačních vlastností fyzické aktivity a jejích systémových účinků, včetně produkce myokinů, adipokinů, batokinů, hepatokinů a dalších organokinů (Le Guennec & Rossary, 2020).

Tato bakalářská práce je rozdělena do teoretické a praktické části. V teoretické části shrnuji problematiku karcinogeneze obecně, včetně nejaktuálnějších poznatků z této oblasti, detailněji se věnuji rakovině prsu u žen a posléze se s větší mírou detailu věnuji vlivu specifických potravin a fyzické aktivity na vznik a rozvoj rakoviny prsu.

Mojí snahou je popsat na základě aktuálních dat nejen vliv konkrétních potravin a konkrétních pohybových aktivit na karcinom prsu, ale především popsat mechanismy, které vysvětlují, nebo by mohly vysvětlit, jak vybrané potraviny a specifické druhy cvičení ovlivňují karcinogenezi.

Cílem teoretické části této práce je tak s využitím poznatků získaných ze studií, meta-analytických prací a systematických review poskytnout ucelený pohled na fenomén karcinomu prsu a popsat vliv potravin a pohybové aktivity na toto závažné onemocnění.

V praktické části této práce jsem využila data z programu ONKO-FIT získaná v roce 2022. Byť se jedná z pohledu statistiky o velmi malý vzorek a tedy nelze na jeho základě vyvodit obecné závěry, jsem toho názoru, že získaná data minimálně indikují příčinnou souvislost mezi nutriční a pohybovou péčí o pacientky s karcinomem prsu a zlepšením fyzického stavu těchto pacientek.

Cílem praktické části této práce bylo analyzovat základní tělesné parametry (hmotnost, BMI, procento tukové a svalové tkáně) a změny ve fyzickém výkonu pacientek měřené pomocí šesti minutového chodeckého testu (6MWT). Sběr dat byl proveden před a po tříměsíčním intervenčním programu. V návaznosti na vyhodnocená data pak bylo mým úkolem ověřit hypotézy týkající se předpokládaného pozitivního vlivu nutriční a pohybové terapie na základní tělesné parametry a na fyzickou výkonnost pacientek ve sledované skupině.

2. Teoretická část

V této části práce shrnuji nejzásadnější poznatky týkající se problematiky karcinogeneze s akcentem na karcinom prsu. Tématiku rakoviny prsu následně rozpracovávám do větší míry detailu tak, aby z ní bylo možné vycházet při následném popisu konkrétních biologických mechanismů, které mohou vysvětlovat vliv stravy a pohybu na toto závažné a velmi rozšířené onemocnění.

2.1. Karcinogeneze

Karcinogeneze může probíhat v každé buňce, potažmo tkáni a orgánu a vést k patologickým změnám, které jsou příčinou různých typů nádorových onemocnění. Tento vícefázový průběh

Tabulka 1. Charakteristické znaky nádorového onemocnění

Nezávislost na růstových signálech	Nádorové buňky mají schopnost vytvářet vlastní růstové signály, čímž snižují, nebo zcela eliminují svou závislost na růstové stimulaci z normálně se vyvíjející okolní tkáně.
Necitlivost na růstové inhibiční signály	Narušení dráhy pRb uvolňuje E2F a tím umožňuje buněčnou proliferaci, čímž se buňky stávají necitlivými vůči protirůstovým faktorům. Tyto faktory za normálních okolností blokují postup buněčným cyklem v 1. přípravné fázi (G1).
Odolnost vůči apoptóze	Pro správnou funkci organismu jako celku je důležitý nejen správný vznik a rozvoj buňky, ale i její včasný řízený zánik, apoptóza. Získaná rezistence vůči apoptóze je charakteristickým znakem naprosté většiny typů rakoviny.
Neomezený replikační potenciál	Normální buňky mohou projít pouze omezeným počtem po sobě jdoucích cyklů růstu a dělení a počet těchto cyklů buněčných replikací je regulován telomeramí. Nádorové buňky si zachovávají telomery zvýšenou produkcí enzymu telomerázy, nebo aktivují alternativní prodlužování telomer. Oba mechanismy vedou k neomezenému replikačnímu potenciálu.
Trvalá angiogeneze	Tvorba nových krevních a lymfatických cév z již existujícího cévního systému umožňuje nádorovým buňkám získávat potravu v podobě živin a kyslíku a schopnost odvádět metabolický odpad. Nádory potřebují dostatečné krevní zásobení, pokud mají překročit hranici velikosti v řádu jednotek milimetrů.
Invaze do okolních tkání	Mezibuněčné struktury a buněčná adheze jsou klíčovými faktory pro udržení primární nádorové tkáně jako celku. Abnormality v těchto mechanismech, způsobené mutací nebo poruchou regulace, vedou ke zvýšenému potenciálu pro rozšíření a metastatickému rozrůstání nádorových buněk do sekundárních lokalit.
Vyhnutí se imunitním destrukčním mechanismům	Imunitní systém může vývoj tumoru kontrolovat i formovat. Tyto procesy lze rozdělit na tři fáze; eliminace, rovnováha a únik. Během postupu rakoviny těmito fázemi procházejí nádory imunoeditací, čímž se stávají méně imunogenními a jsou schopny vytvářet imunosupresivní mikroprostředí.
Fenotypová plasticita a narušení diferenciacce	Terminální diferenciacce normálních buněk je spojena s trvalou zástavou proliferace. Maligní buňky se diferenciací vyhýbají a využívají tzv. fenotypovou plasticitu k dalšímu růstu v tom smyslu, že mohou změnit svou identitu a stát se tím náchylnější k proliferaci.

Zdroje: Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
Hanahan, D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions, *Cancer Discovery*, 12(1): 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

změny normální buňky na buňku neoplastickou je komplexní proces, který je primárně stimulován jak genetickými predispozicemi, tak příčinami z prostředí.

Aktuálně lze označit několik zásadních změn ve fyziologii buněk a organismu jako takovém, které společně určují maligní růst (Tabulka 1). Jsou to nezávislost ve smyslu v růstových signálů, necitlivost na růstové inhibiční signály, odolnost vůči apoptóze, neomezený replikační potenciál, trvalá angiogeneze, tkáňová invaze včetně metastazování, přeprogramování energetického metabolismu, vyhnutí se imunitním destrukčním mechanismům a fenotypová plasticita. Každá z těchto nových schopností získaných během vývoje nádoru, představuje úspěšné prolomení protinádorového obranného mechanismu, který je pevně zabudován do buněk a tkání (Hanahan & Weinberg, 2000, 2011, 2022).

Než se budu níže v textu věnovat karcinomu prsu, jeho charakteristikám a mitigujícím vlivům regulované výživy i fyzické aktivity na toto onemocnění, ráda bych v prvních kapitolách shrnula podstatné skutečnosti týkající se karcinogeneze, na které budu dále v textu navazovat.

2.1.1. Nezávislost na růstových signálech

Chování nádorových buněk je ve smyslu růstových signálů odlišné od chování normálních buněk v organismu. Nádorové buňky vždy vykazují výrazně sníženou závislost na exogenní stimulaci růstu, z čehož lze dovodit, že nádorové buňky mají schopnost vytvářet vlastní růstové signály. Tím snižují či zcela eliminují svou závislost na růstové stimulaci z normálně se vyvíjející okolní tkáně (Franovic et al., 2009).

Takové osvobození se od závislosti na exogenně odvozených signálech narušuje kriticky důležitý homeostatický mechanismus. Ten za normálních okolností zajišťuje správné chování různých typů buněk v rámci zdravě se vyvíjející tkáně.

2.1.2. Necitlivost na růstové inhibiční signály

V normálně se vyvíjející tkáni mohou protirůstové signály zamezit proliferaci dvěma různými mechanismy. Buňky mohou být jednak vytlačeny z aktivního proliferačního cyklu do klidového stavu, nebo mohou být buňky také donuceny k tomu, aby se trvale vzdaly svého proliferačního potenciálu tím, že budou přivedeny do postmitotického stavu.

Nádorové buňky se v počáteční fázi svého vývoje musí výše uvedeným antiproliferačním signálům vyhnout. Většina mechanismů, které normálním buňkám umožňují reagovat na protirůstové signály, je spojena s hodinami buněčného cyklu, konkrétně se složkami, které řídí průchod buňky 1. přípravnou fází jejího růstového cyklu. Buňky v tomto období sledují své vnější prostředí a na základě zaznamenaných signálů se rozhodují, zda se budou množit, zda budou v klidu, nebo zda vstoupí do postmitotického stavu (Heiko & Helin, 2000).

2.1.3. Odolnost vůči apoptóze

Lze tvrdit, že apoptotický mechanismus je v latentní formě přítomen prakticky ve všech typech buněk v celém těle, když správná funkce organismu závisí nejen na korektním vzniku a rozvoji buňky, ale i na jejím včasném zániku (O'Brien & Kirby, 2018).

Po spuštění apoptózy různými fyziologickými signály se mechanismus rozběhne v přesně naplánované sérii kroků. V řádu desítek minut dochází k narušení buněčných membrán, rozpadu cytoplazmatického a jaderného skeletu, vytlačení cytosolu, degradaci chromozomů a fragmentaci jádra. Na konci výše popsaného procesu je zbytek buněčného těla (apoptotická tělíska) pohlcen příslušnými okolními buňkami a v průběhu cca 24 hodin zcela zmizí (Strasser et al., 2000).

Získaná rezistence vůči apoptóze je charakteristickým znakem naprosté většiny typů rakoviny. Apoptotický mechanismus lze obecně rozdělit na dvě funkční složky - senzory a efektory. Senzory jsou zodpovědné za monitorování extracelulárního a intracelulárního prostředí ve smyslu normálních nebo abnormálních podmínek. Tyto podmínky následně ovlivňují, zda-li má buňka žít, nebo zemřít. Signály získané senzory pak regulují druhou funkční složku, která funguje jako efektor apoptotické smrti (Sharma et al., 2019).

Nádorové buňky mohou získat rezistenci vůči apoptóze zejména díky ztrátě proapoptického regulátoru vlivem mutace nádorového supresorového genu p53. Výsledná inaktivace produktu supresorového genu p53, tedy proteinu p53¹, se vyskytuje u více než 50% lidských nádorů a vede k odstranění klíčové součásti senzoru poškození DNA, který by jinak mohl vyvolat celou kaskádu apoptózy (Boutelle et al., 2021; Ozaki et al., 2011).

2.1.4. Neomezený replikační potenciál

Pravděpodobně všechny typy savčích buněk mají vlastní, autonomní program, který omezuje jejich množení. Tedy i tento program musí být narušen, aby se klony buněk rozmnožily natolik, že dají vzniknout životu ohrožujícímu nádoru. Nestačí tak pouze výše popsané tři mechanismy, tedy nezávislost na růstových signálech, necitlivost na růstové inhibiční signály a odolnost vůči apoptóze.

Normální buňky mají omezené stáří, počet dělení a růst, mohou projít pouze omezeným počtem po sobě jdoucích cyklů růstu a dělení². Po absolvování 40 až 60 dělení se růst buněk zpomalí a nakonec se úplně zastaví, nastane nevratný stav senescence (replikativní stárnutí). Pokud některé buňky překonají senescenci a pokračují v dělení, projdou druhým jevem známým jako krize, během níž se konce jejich chromozomů navzájem spojí a všechny takové buňky odumírají (Hayashi et al., 2015).

Výše popsané počítání buněčných replikací je uskutečněno pomocí konce chromozomů, telomer. Při každé replikaci buňky se ztratí přibližně 50-100 nukleotidů telomerické DNA. Tento postupný úbytek nakonec způsobí, že telomery ztratí schopnost chránit konce chromozomální DNA a dochází k jejich poškození. Aktivuje se reakce na poškození DNA, což vede k zástavě růstu a senescenci. Když se konce chromozomů navzájem spojí, vede toto nevratné poškození k aktivaci apoptózy (Shay & Wright, 2011).

Všechny nádorové buňky si zachovávají telomery, přičemž naprostá většina k tomuto využívá zvýšenou produkci enzymu telomerázy. Část nádorových buněk namísto zvýšené

¹ Protein p53 funguje jako transkripční faktor v buňce, kde má funkci senzoru poškození DNA.

² Hayflickův limit podle svého objevitele Leonarda Hayflicka (1961).

produkce telomerázy aktivuje alternativní prodlužování telomer (ALT) které udržuje telomery prostřednictvím interchromozomálních výměn sekvenční informace na základě rekombinace. Oba mechanismy vedou k neomezenému replikačnímu potenciálu.

2.1.5. Trvalá angiogeneze

Tvorba nových krevních a lymfatických cév z již existujícího cévního systému (angiogeneze) umožňuje nádorovým buňkám získávat potravu v podobě živin a kyslíku a schopnost odvádět metabolický odpad. Angiogeneze hraje v procesu vzniku nádorů zásadní roli, protože nádory potřebují dostatečné krevní zásobení, pokud mají překročit hranici velikosti v řádu jednotek milimetrů (Nishida et al., 2006).

Kromě zásobování nádoru živinami a kyslíkem a odvádění metabolických odpadů umožňuje tvorba nových cév také metastazování a šíření nádorových buněk do vzdálených míst díky vstupu do nově vytvořeného krevního a lymfatického systému a následné extravazaci³.

Pokud nedojde k tvorbě nových krevních a lymfatických cév, mohou nádory růst maximálně do průměru 1-2 mm³, než přestanou růst a odumírají, zatímco některé nádorové buňky mohou díky angiogenezi růst až nad 2 mm³.

Angiogeneze je řízena několika stimulatory a inhibitory růstových faktorů. Mezi stimulační růstové faktory patří fibroblastový růstový faktor, faktor stimulující kolonie granulocytů, interleukin-8, transformující růstové faktory alfa a beta a vaskulární endoteliální růstový faktor. Proces angiogeneze je obvykle řízen skupinou nekódujících molekul RNA, které se souhrnně nazývají angiomiRs. Do skupiny miR-200 patří miR-200b má antiangiogenní účinky. Existují důkazy, že porucha regulace iR-200b přispívá k onkogenezi a metastazování u některých druhů rakoviny, např. u rakoviny prsu (Zheng et al., 2017).

2.1.6. Invaze do tkání a metastázování

V primárním ložisku nádoru vznikají buňky, které se přesouvají, napadají přilehlé tkáně a putují do vzdálených míst, kde mohou úspěšně zakládat nové kolonie. Tyto metastázy jsou příčinou přibližně 67% úmrtí na rakovinu u lidí (Dillekás et al., 2019).

Mezibuněčné struktury a buněčná adheze jsou klíčovými faktory pro udržení primární nádorové tkáně jako celku. Abnormality v těchto mechanismech, způsobené mutací nebo poruchou regulace, vedou ke zvýšenému potenciálu pro rozšíření a metastatickému rozrůstání nádorových buněk do sekundárních lokalit. Buňky na okrajích nádoru ztratí kontakt mezi buňkami a proniknou do okolního stromatu. Buňky pak pronikají a vstupují do cévního nebo lymfatického systému, kde jsou dále transportovány. Část nádorových buněk přežije, přichytí se na endotel a extravazuje přes stěnu cévy do okolní tkáně. Zde nádorové buňky rostou, probíhá angiogeneze (viz výše v textu) a buňky se vyvíjejí v sekundární nádor (Vleminskx, 2014; Jiang et al., 2015).

³ Únik tekutiny mimo cévní řečiště do okolní tkáně způsobený poškozením cévní stěny, nebo zvýšením její propustnosti.

V nezhoubných epiteliálních nádorech (adenomech) udržují buňky pevné mezibuněčné adhezivní kontakty. Vytvoření a udržení takového pevného spojovacího mechanismu vyžaduje expresi a funkci kadherinů (zejména E-kadherinu). Inaktivací E-kadherinu nebo některého z jeho cytoplazmatických vazebných partnerů (kateninů), získávají často nádorové buňky své invazivní vlastnosti. E-kadherin a další molekuly jsou velmi často potlačeny nebo funkčně modulovány při epiteliálně mezenchymálním přechodu (EMT), který je charakteristickým znakem progresu maligních nádorů (Špaček, 2017).

2.1.7. Přeprogramování energetického metabolismu

Mechanismus nádorových onemocnění zahrnuje nejen deregulovanou kontrolu buněčné proliferace, ale také odpovídající úpravy energetického metabolismu, aby se podpořil růst a dělení buněk. Za aerobních podmínek zpracovávají normální buňky glukózu nejprve na pyruvát prostřednictvím glykolýzy v cytosolu a poté na oxid uhličitý v mitochondriích. Oproti tomu, za anaerobních podmínek je upřednostňována glykolýza a do mitochondrií, které spotřebovávají kyslík, je odesíláno relativně málo pyruvátu. Rakovinné buňky mohou i za přítomnosti kyslíku změnit svůj metabolismus glukózy, a tím i produkci energie, a omezit svůj energetický metabolismus převážně na glykolýzu⁴.

Vzhledem k relativně nízké účinnosti tvorby ATP glykolýzou ve srovnání s mitochondriální oxidativní fosforylací není zcela jasné, proč nastává výše uvedená změna metabolismu. Je však pravdou, že zvýšená glykolýza umožňuje přesměrování glykolytických meziproductů do různých biosyntetických drah, včetně těch, které vytvářejí nukleosidy a aminokyseliny, což následně usnadňuje biosyntézu makromolekul a organel potřebných pro sestavení nových buněk (Vander et al., 2009).

2.1.8. Vyhnutí se imunitním destrukčním mechanismům

Imunitní systém hraje klíčovou roli jak při podpoře, tak i potlačování růstu nádoru. Tento koncept napomáhá vysvětlit, proč mohou nádory někdy u pacientů ležet v klidovém stavu po celé roky, a proč nádory rostou navzdory tomu, že hostitel má plně funkční imunitní systém.

Imunitní systém může vývoj tumoru kontrolovat i formovat. Tyto procesy lze rozdělit na tři fáze, které se označují jako eliminace, rovnováha a únik (podrobněji viz níže). Během postupu rakoviny těmito fázemi procházejí nádory imunoeditací, čímž se stávají méně imunogenními a jsou schopny vytvářet imunosupresivní mikroprostředí (Vesely & Schreiber, 2013).

Imunitní systém je schopen rozpoznat a zničit imunologicky nejzranitelnější nádorové buňky (eliminace). Nicméně v důsledku genetické nestability může docházet k neustálému dělení nádorových buněk se sníženou imunogenicitou, které se mohou vyhnout eliminaci imunitním systémem. Tento stav, kdy vznikají nové varianty nádorových buněk, vyvážený eliminací je nazýván rovnovážný stav (equilibrium). Během této fáze se nádorové buňky nadále dělí a hromadí mutační změny buďto zcela náhodně nebo v reakci na imunitně vyvolaný podnět.

⁴ Stav, označovaný jako aerobní glykolýza, poprvé pozoroval Otto Warburg již v roce 1924.

Tím je udržována rovnováha mezi imunitní kontrolou a růstem nádoru, což vyvolává zdání dormantního nádoru (Vinay et al., 2015).

Ve fázi třetí (únik) se nádorové buňky vyhýbají imunitnímu systému a replikují se. Takovýto únik může být umožněn různými mechanismy, tedy imunitní systém nemusí rozpoznat nádorové buňky, buňky se mohou stát rezistentními vůči útokům imunitních buněk nebo zánět a mikroprostředí nádoru mohou vést ke zvýšené imunopresi (Salemme et al., 2021).

Nádorové buňky používají různé strategie, jak se vyhnout imunitnímu dohledu: (i) down-regulaci antigenního prezentačního mechanismu, (ii) umlčení exprese antigenů asociovaných s nádorem, (iii) dysregulaci interferonových signálních drah vlastních nádorových buněk, (iv) nábor imunopresivních buněk (např. regulačních T-buněk a supresivních myeloidních buněk) k vytvoření mikroprostředí s vlastním mechanismem reakcí na imunitní systém, (v) upregulaci imunopresivních molekul (např. PD-L1) a (iv) metabolickou aktivitu nádorových buněk (např. produkce prostaglandinu E2) (Li & Stanger, 2020).

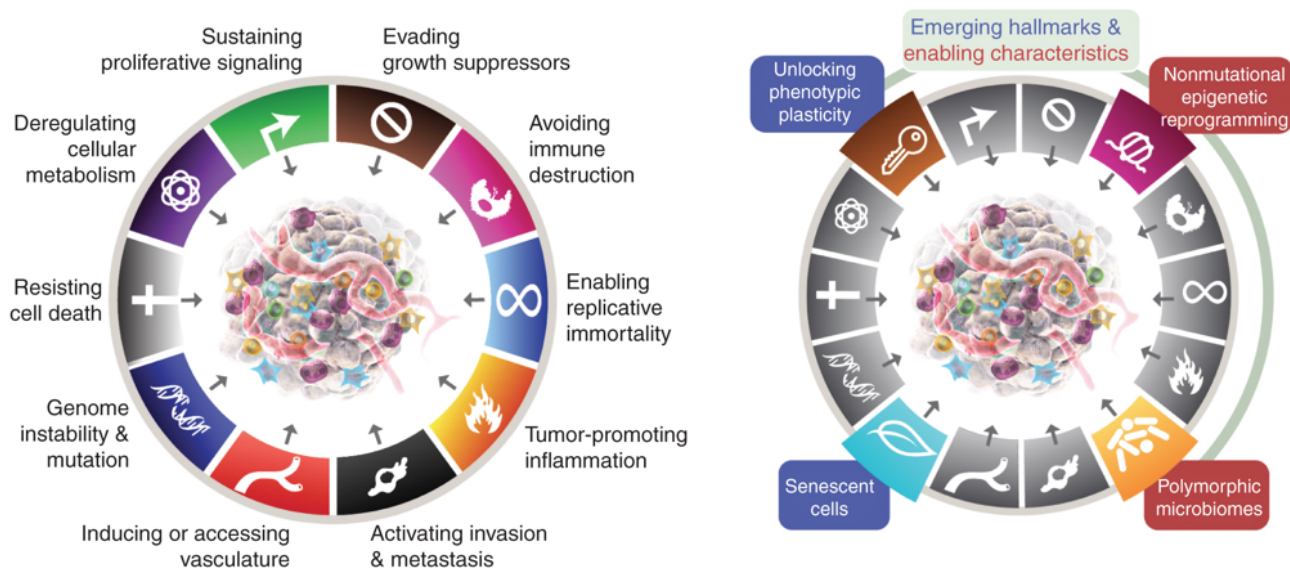
2.1.9. Fenotypová plasticita a narušení diferenciacce

Terminální diferenciacce normálních buněk je spojena s trvalou zástavou proliferace. Maligní buňky se diferenciací vyhýbají a využívají tzv. fenotypovou plasticitu k dalšímu růstu v tom smyslu, že mohou změnit svou identitu a stát se tím náchylnější k proliferaci.

Buňky, které se blíží k plné diferenciaci, mohou dediferencovat zpět do stavu podobného progenitoru. Neoplastické buňky pocházející z nediferencované progenitorové buňky mohou zastavit proces diferenciacce a zůstat v částečně diferencovaném, progenitorovém stavu. Buňky, které byly zavázány k určitému diferenciacnímu fenotypu, mohou změnit vývojový program nebo se transdiferencovat a získat znaky, které nejsou spojeny s jejich buňkou původu. Zdá se, že výše uvedené tři okruhy fenotypové plasticity fungují u mnoha typů nádorů během primární tvorby nádoru, maligní progresse a/nebo v rámci odpovědi na terapii (Li & Stanger, 2020).

Na fenotypovou plasticitu lze nahlédnout ze dvou perspektiv. Za první, dediferenciacce a blokováná diferenciacce jsou pravděpodobně vzájemně propojeny a jsou nerozlišitelné u mnoha typů nádorů, kde je zdrojová (původní) buňka - diferencovaná buňka nebo progenitorová/kmenová buňka - buď neznámá, nebo vystupuje v procesu nestandardním způsobem.

Za druhé, získání nebo udržení fenotypů progenitorových buněk a ztráta diferencovaných znaků je ve většině případů ne zcela přesným odrazem normálního vývojového stádia, neboť se pohybuje v rámci vlivu dalších charakteristických změn nádorové buňky, tedy takových, které nejsou u přirozeně se vyvíjejících buněk přítomny (Hanahan, 2022).



Obrázek 1. Karcinogeneze, přehled změn ve fyziologii buněk a organismu.

Zdroj: Hanahan, D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions, *Cancer Discovery*, 12(1): 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

2.2. Karcinom prsu

Identifikace karcinomu prsu se datuje do doby před 3500 lety, kdy byla klasifikována podle viditelných příznaků a symptomů nemoci. V následujících staletích převládaly teorie Hippokrata (460 př. n. l.) a Galéna (200 n. l.), které přisuzovaly příčinu rakoviny prsu "nadbytku černé žluči", a mezi tehdejší léčbu patřilo užívání opia a ricinového oleje (Lukong, 2017).

Zjištění v tom smyslu, že rakovina je lokální onemocnění, které postupuje ve stádiích, a nikoli systémové onemocnění, vedlo v polovině 18. století k návrhům na včasné chirurgické odstranění nádoru prsu před jeho rozšířením do axilárních lymfatických uzlin. Mastektomie zůstala základem léčby karcinomu prsu až do druhé poloviny 20. století.

V 60. letech 20. století byl popsán vliv hormonálních receptorů na karcinom prsu, v 80. letech byl zaveden mamografický screening, v 90. letech byly pro adjuvantní léčbu karcinomu prsu schválena chemoterapeutika taxan a kapecitabin a byla zavedena biopsie sentinelové uzliny jako alternativa k úplnému odstranění axilárních lymfatických uzlin pro stanovení stadia karcinomu. Ve výše uvedeném období byly také identifikovány specifické dědičné mutace v nádorových supresorových genech BRCA1 a BRCA2 (Petrucci et al. 2022).

Přibližně 5-10 % případů rakoviny prsu je důsledkem zděděných mutací genů BRCA1 a BRCA2. Statisticky je u žen s mutací BRCA1 celoživotní riziko vzniku rakoviny prsu na úrovni 55-65 %, u žen s mutací BRCA2 je pak celoživotní riziko cca 45 %. Je-li rakovinou prsu postiženo více členů rodin, riziko vzniku rakoviny prsu se dále zvyšuje (Feng et al., 2018).

Byť jsou BRCA1 a BRCA2 považovány za hlavní geny související s predispozicí vzniku karcinomu prsu, jsou zde i mutace dalších genů (p53, PTEN, STK11, CDH1, CHK2, ATM, RAD51C, BRIP1 a PALB2⁵, které lze považovat za rizikové.

2.3. Patofyziologie

Karcinom prsu je geneticky a klinicky heterogenní onemocnění s mnoha podtypy. Tyto podtypy se běžně dělí do čtyř kategorií na základě imunohistochemické exprese hormonálních receptorů: estrogen receptor pozitivní (ER+), progesteron receptor pozitivní (PR+), lidský epidermální růstový faktor receptor pozitivní (HER2+) a triple negativní (TNBC), který je charakterizován absencí exprese kteréhokoliv z výše uvedených receptorů.

Vzhledem k tomu, že přibližně 70-75 % invazivních karcinomů prsu se vyznačuje výrazně vysokou expresí estrogenového receptoru (ER), je tento důležitým diagnostickým ukazatelem. Progesteronový receptor (PR) je exprimován u více než 50 % pacientek s pozitivní expresí ER a velmi vzácně u pacientek s ER negativním karcinomem prsu. Exprese PR je regulována ER, ER i PR jsou výrazně exprimovány v buňkách karcinomu prsu a oba jsou tak považovány za diagnostické a prognostické biomarkery karcinomu prsu (Miah et al., 2019; Nicolini et al., 2018).

Exprese receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2) se vyskytuje přibližně u 15-25 % karcinomů prsu, nadměrná exprese HER2 je jednou z prvních událostí během karcinogeneze prsu. HER2 zvyšuje záchytnost metastazujících nebo recidivujících karcinomů prsu o 50 % a dokonce o 80 %. Amplifikace HER2 vede ke zvýšené nadměrné aktivaci protoonkogenních signálních drah, což vede k nekontrolovanému růstu nádorových buněk (Iqbal & Iqbal, 2014).

2.4. Podtypy rakoviny prsu

Karcinom prsu lze rozdělit do podtypů na základě exprese genů: luminální, Erb-B2+ (obohacený o receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 [HER2]) a bazální.

V návaznosti na výše uvedené a dle všeobecně přijímaného dělení lze identifikovat tyto čtyři podtypy karcinomu prsu: luminal A, luminal B, HER2-pozitivní a triple-negativní. Se stále lepším porozuměním karcinomu prsu na molekulární úrovni může být současný klinický model klasifikace karcinomu prsu dále doplněn, resp. detailněji klasifikován přidáním několika molekulárních markerů, jako jsou miRNA⁶ a mutace⁷.

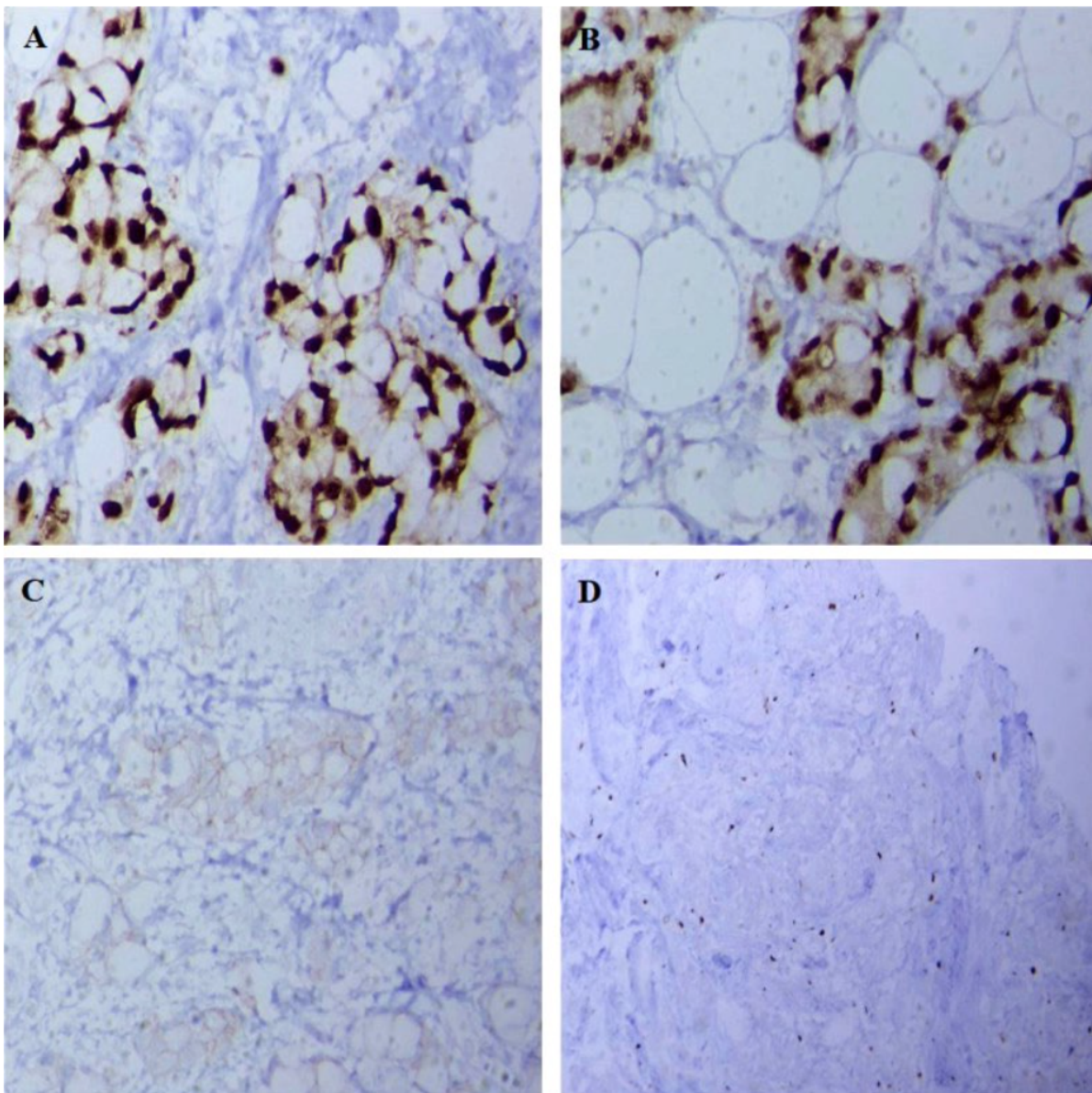
⁵ PALB2 je s ohledem na náchylnost ke vzniku karcinomu prsu doporučen ke genetickému testování u pacientek s dědičným karcinomem prsu spolu s BRCA.

⁶ miRNA prekurzor let-7, miR-155, miR-150, miR-153.

⁷ Protein p53, geny BRCA 1 a 2.

2.4.1. Luminal A

Z morfologického hlediska jsou nádory luminal A dobře diferencované karcinomy, které zahrnují karcinomy jinak nespecifikované, tubulární, mucinózní, klasické lobulární a neuroendokrinní. Luminal-A je charakterizován vyššími hladinami ER a nižšími hladinami



Obrázek 2. Invazivní karcinom prsu Luminal A

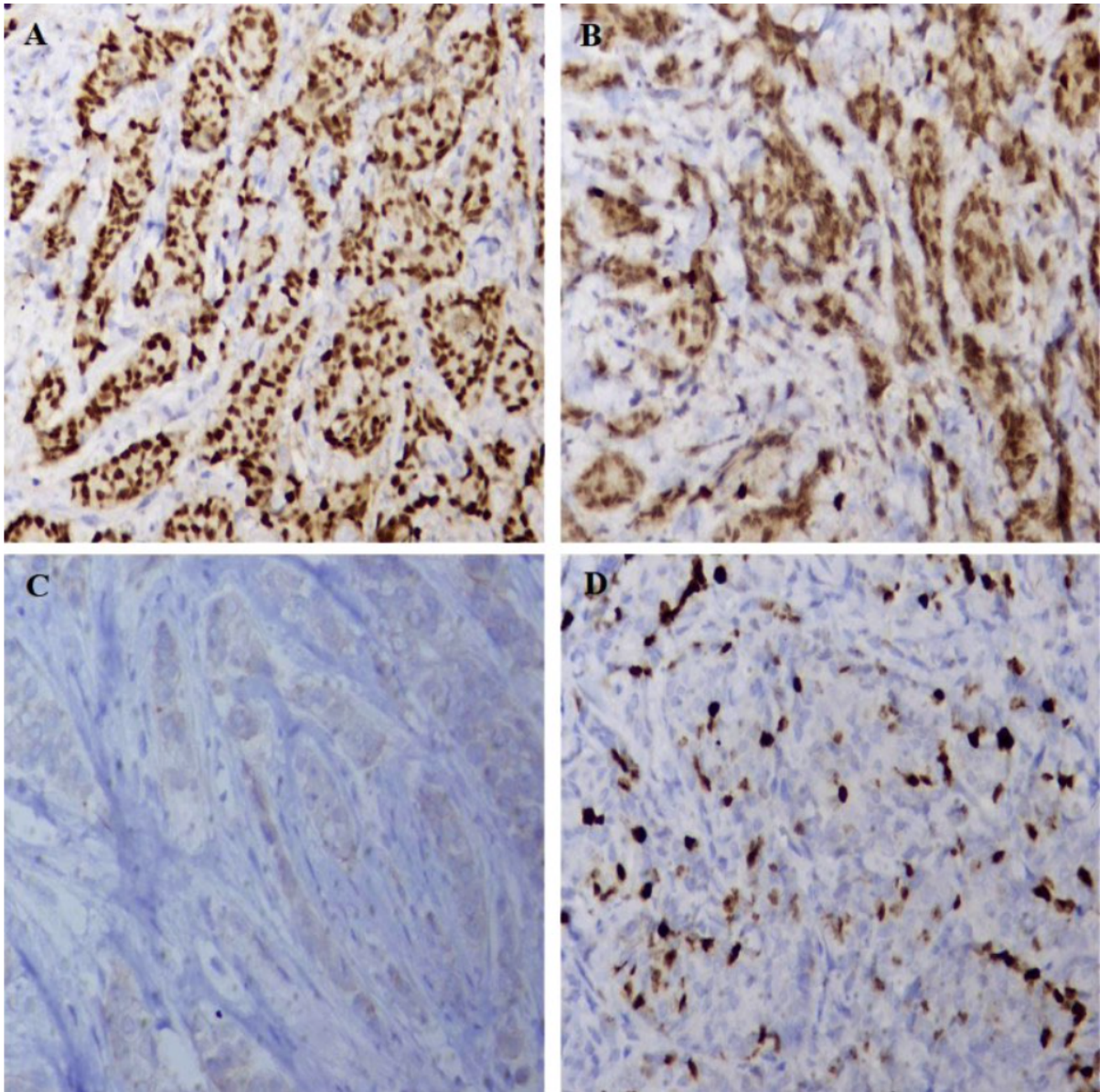
A, estrogenový receptor pozitivní, jaderné barvení. B, progesteronový receptor pozitivní, jaderné barvení. C, HER-2 1+ negativní, barvení na membránu. D, Ki-67 pozitivní 3 %, jaderné barvení.

Zdroj:

snímky Dr. Anchondo-Núñez
Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. In H. N. Mayrovitz (Ed.), *Breast Cancer*. Exon Publications.

genů souvisejících s proliferací. Vyznačuje se expresí luminálních epiteliálních cytokkeratinů 8 a 18, dalších luminálních markerů včetně ER1 genů spojených s funkcí ER (Vuong et al., 2014; Reisenbichler, 2011).

Nádory tohoto typu jsou charakterizovány přítomností ER a/nebo PR a nepřítomností HER2 a mají expresi markeru buněčné proliferace Ki-67 nižší než 20 %. Z klinického hlediska mají nádory Luminal A nízký grade, pomalu rostou a mají nejlepší prognózu s nižším výskytem



Obrázek 3. Invazivní karcinom prsu Luminal B

A, estrogenový receptor pozitivní, jaderné barvení. B, progesteronový receptor pozitivní, jaderné barvení. C, HER2 1+ negativní, barvení na membráně. D, Ki-67 pozitivní 30 %, jaderné barvení.

Zdroj:

snímky Dr. Anchondo-Núñez
Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. In H. N. Mayrovitz (Ed.), *Breast Cancer*. Exon Publications.

recidiv a vyšší mírou přežití. Tyto karcinomy rovněž velmi dobře reagují na hormonální léčbu⁸ (Bustreo et al., 2016; Novotný, 2017).

⁸ Inhibitory aromatáz; anastrozol, letrozol, exemestan a méně účinný tamoxifen.

2.4.2. Luminal B

Nádory luminal B jsou na rozdíl od luminal A spojeny s vysokou frekvencí mutací p53. Tyto nádory mají vyšší grade a horší prognózu než výše uvedené nádory luminal A. Jsou ER pozitivní, mohou být PR negativní a mají vysokou expresi Ki67 (více než 20 %). Obecně mají střední/vysoký histologický stupeň (Tang & Tse, 2016; Inic et al. 2014; Feeley et al., 2014).

Tyto nádory mohou mít prospěch z hormonální léčby spolu s chemoterapií. Díky zvýšené hodnotě Ki67 rostou rychleji než luminální A a mají horší prognózu. Tvoří 10-20 % luminálních nádorů. Mají středně nízkou expresi estrogenových receptorů a zvýšenou expresi genů pro proliferaci a buněčný cyklus. Představuje skupinu luminálních nádorů s nejhorší prognózou. Ve srovnání s luminal A profitují z hormonální terapie a současně (v porovnání s luminal A) ve vyšším procentu z chemoterapie (Ahn et al., 2013).

2.4.3. HER2

HER2 pozitivní skupina tvoří 10-15 % karcinomů prsu a je charakterizována vysokou expresí HER2 spolu s absencí ER a PR. Tyto nádory jsou agresivnější a rostou rychleji než typ luminal. Terapií cílenou na HER2 se prognóza pacientek s tímto typem karcinomu prsu zlepšuje.

V rámci těchto nádorů můžeme dále rozlišit dvě podskupiny: luminální HER2 (E+, PR+, HER2+ a Ki-67 v rozsahu 15-30 %) a HER2 obohacené (HER2+, E-, PR-, Ki-67 v úrovních >30 %). Ve srovnání s luminálními nádory mají nádory HER2-pozitivní horší prognózu a kromě chirurgického zákroku a léčby přesnou chemoterapií vyžadují specifické léky namířené proti proteinu HER2/neu a inhibitory tyrozinkinázy (Loibl & Gianni, 2017).

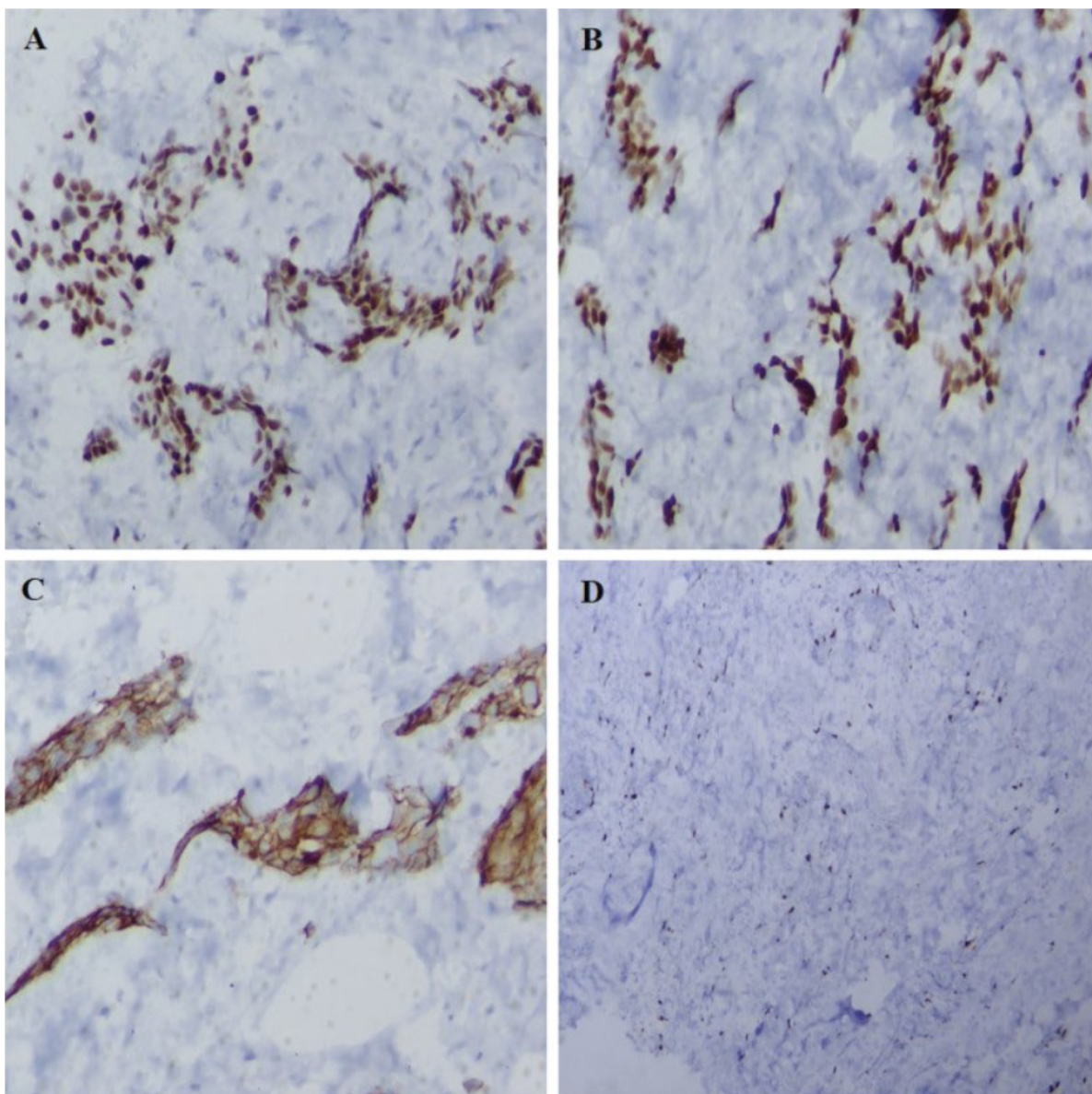
2.4.4. TNBC (triple negativní)

Triple-negativní karcinom prsu je agresivní typ karcinomu prsu bez exprese estrogenového receptoru (ER), progesteronového receptoru (PR) a receptoru pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2). Jedná se o vysoce metastazující, heterogenní onemocnění, které představuje 10-15 % všech případů karcinomu prsu se špatnou prognózou a vysokou mírou recidivy do pěti let po léčbě ve srovnání s případy bez TNBC (Orrantia-Borunda et al., 2022).

Pro TNBC chybí cílená léčba, takže jedinou systémovou léčebnou alternativou je chemoterapie. TNBC vykazuje vyšší míru proliferace, vyšší výskyt metastáz do mozku, jater a plic a častěji postihuje mladší pacienty než ostatní podtypy karcinomu prsu (Xiao et al., 2018).

Tento heterogenní typ rakoviny se dále dělí na šest podtypů na základě jejich portfolia genové exprese. Těmito podtypy jsou imunomodulační (IM), luminální androgenní receptor

(LAR), bazální typ 1 (BL-1), bazální typ 2 (BL-2), mezenchymální typ (M) a mezenchymální kmenový typ (MSL) (Ensenyat-Mendez et al., 2021).

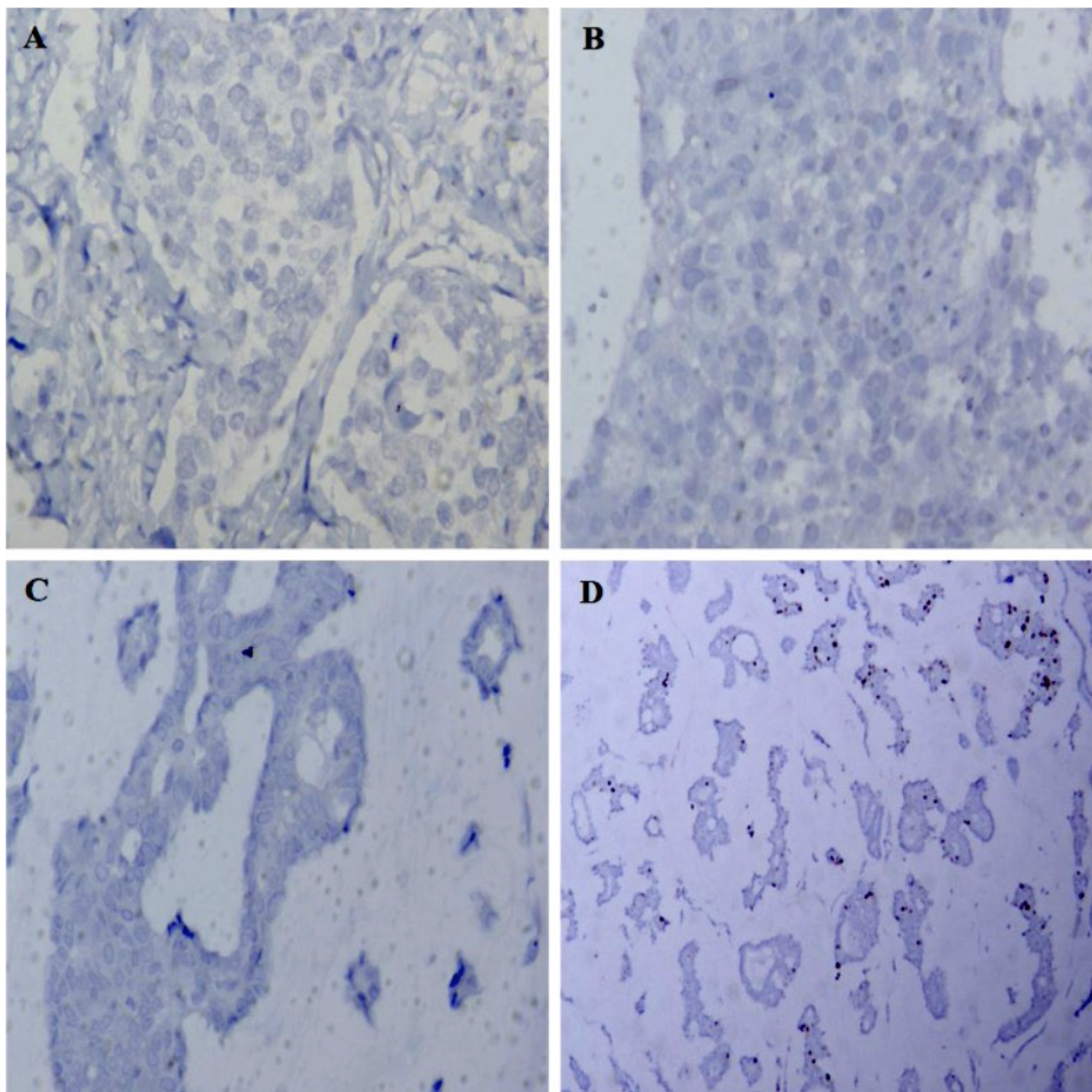


Obrázek 4. HER 2 invazivní karcinom prsu

A, estrogenový receptor pozitivní, jaderné barvení. B, progesteronový receptor pozitivní, jaderné barvení. C, HER2 3+ pozitivní, barvení na membránu. D, Ki-67 pozitivní 5 %, jaderné barvení.

Zdroj:

snímky Dr. Anchondo-Núñez
Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Núñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. In H. N. Mayrovitz (Ed.), *Breast Cancer*. Exon Publications.



Obrázek 5. Triple negativní invazivní karcinom prsu
 A, estrogenový receptor negativní. B, progesteronový receptor negativní.
 C, HER2 0+ negative, membrane staining. D, Ki67 positive 10%, nuclear staining.

Zdroj: snímky Dr. Anchondo-Núñez
 Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. In H. N. Mayrovitz (Ed.), *Breast Cancer*. Exon Publications.

2.4.5. Klasifikace dle histopatologie

Karcinom prsu se dle histopatologie klasifikuje ustáleně podle schématu WHO. Aktuálně je platné páté vydání řady klasifikace nádorů WHO.

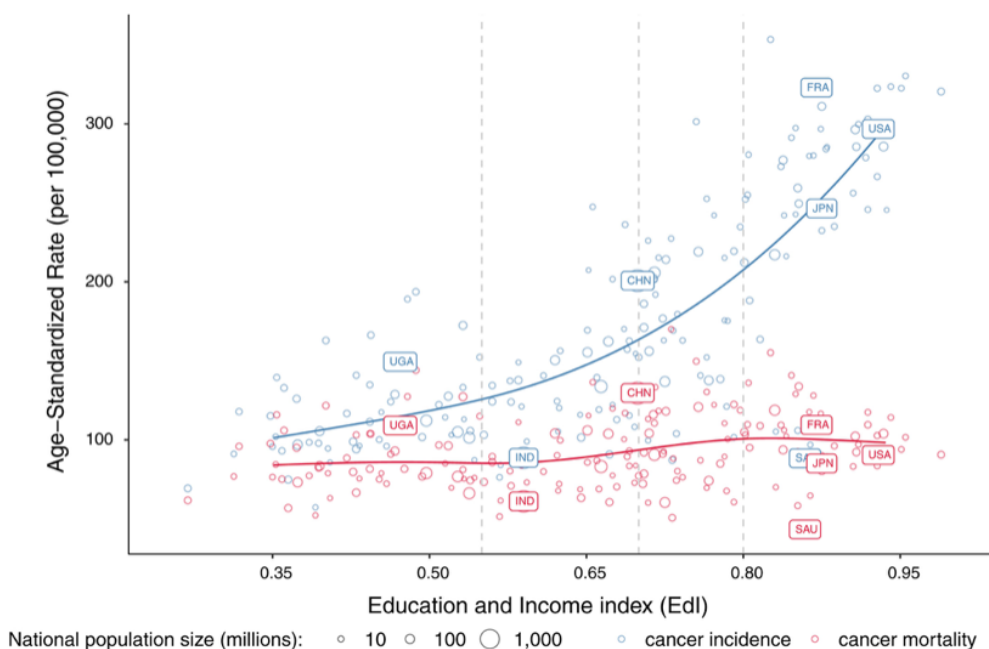
Klasifikace nádorů prsu v pátém vydání se řídí ustáleným systematickým přístupem z předchozích klasifikací, přičemž obsah je uspořádán v posloupnosti od benigních

epiteliálních proliferací a prekursorů přes nezhoubné novotvary až po in situ a invazivní karcinom prsu, následovaný mezenchymálními a hematolymfoidními novotvary, nádory mužského prsu a genetickými nádorovými syndromy (Tan et al., 2020).

2.5. Karcinom prsu jako globální problém

Karcinom prsu je celosvětově nejčastěji diagnostikovaným a současně život ohrožujícím nádorovým onemocněním u žen. V mnoha méně rozvinutých zemích je hlavní příčinou úmrtí žen na rakovinu, avšak ve vyspělých zemích ji jako příčina úmrtí na rakovinu u žen předstihla rakovina plic (Ferlay et al., 2021).

Výskyt a úmrtnost na rakovinu prsu celosvětově rychle roste. Tento fakt odráží jak stárnutí a růst populace, tak změny v prevalenci a distribuci hlavních rizikových faktorů rakoviny, z nichž některé souvisejí se socioekonomickým vývojem.



Graf 1. Rakovina. Zobrazení výskytu a úmrtnosti. Obě pohlaví.

Věkově standardizovaný odhad incidence a úmrtnosti podle indexu vzdělání a příjmu (EdI)
V grafu jsou zobrazeny všechny druhy rakoviny s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže.

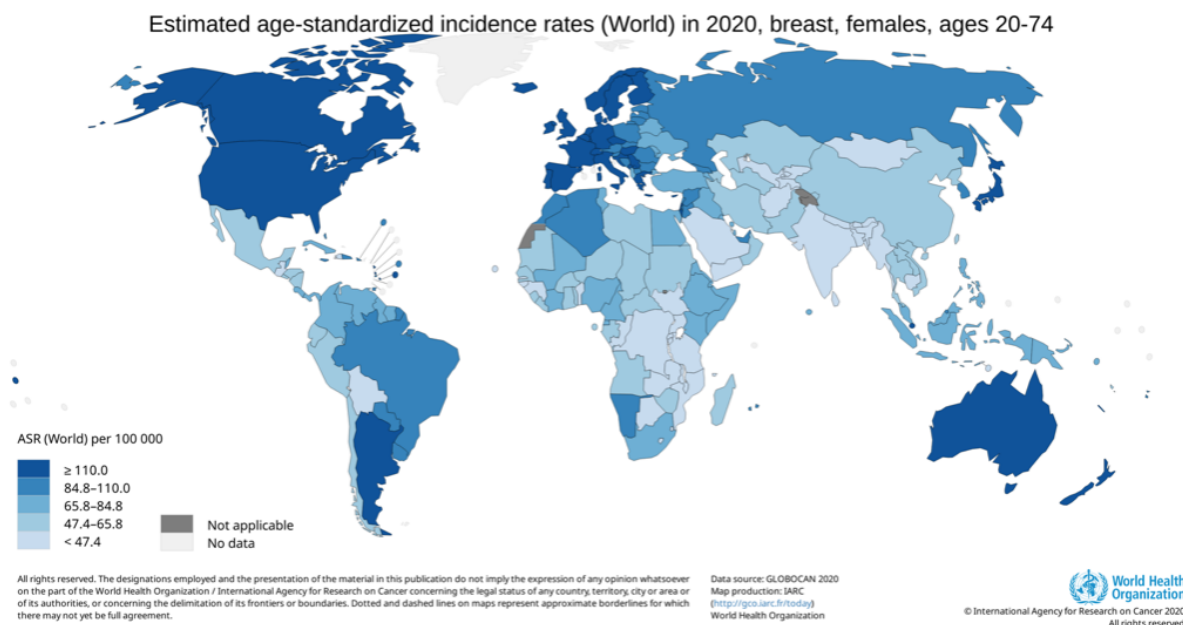
Zdroj: Lortet-Tieulent, J., Georges, D., Bray, F., & Vaccarella, S. (2020). Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development. *International journal of cancer*, 147(11), 3029–3036. <https://doi.org/10.1002/ijc.33114>

Výskyt rakoviny prsu (shodně platí i pro rakovinu prostaty, tlustého střeva a konečníku) se zvyšuje s rostoucí úrovní socioekonomického rozvoje. Ve většině zemí světa se postupem času zlepšily ekonomické a životní podmínky a v důsledku toho se zlepšily i ukazatele jako je například průměrná délka života. Sociálně-ekonomický rozvoj je však často spojen s řadou negativních trendů v životním stylu a expozicích rizikům z životního prostředí. Tyto jsou hlavními faktory ovlivňující výskyt nádorových onemocnění, které mají dopad na celou populaci (Lortet-Tieulent et al., 2020).

Tyto trendy pak mají vliv na nárůst typů rakoviny, jejichž rizikové faktory jsou přímo podmíněné socio-ekonomickým rozvojem. Na druhou stranu, typy rakoviny spojené s infekcemi nebo chudobou mají s růstem prosperity tendenci klesat.

Rostoucí míru výskytu výše uvedených typů rakoviny i dalších nádorů jako je rakovina štítné žlázy, ledvin a melanom kůže lze vysvětlit jejich spojením s rizikovými faktory, jejichž prevalence se zvyšuje s tím, jak se socioekonomické parametry dané země zlepšují. Mezi tyto rizikové faktory patří konzumace alkoholu a tabákových výrobků, nadváha a obezita, nedostatek fyzické aktivity, nízká plodnost a vyšší věk při prvním porodu (Lukasiewicz et al., 2021).

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2019 je rakovina jako taková první nebo druhou nejčastější příčinou úmrtí před 70. rokem života ve 112 ze 183 zemí a v dalších 23 zemích je na třetím nebo čtvrtém místě. Rostoucí význam rakoviny jako hlavní příčiny úmrtí částečně odráží výrazný pokles úmrtnosti na cévní mozkovou příhodu a ischemickou chorobu srdeční v porovnání s rakovinou v mnoha zemích. Rakovina prsu u žen přitom představuje velmi vysoké procento ve smyslu výskytu v porovnání s ostatními typy rakoviny u stejné části populace.



Obrázek 6. Rakovina prsu z globálního pohledu.

Z vizualizace je patrná korelace mezi HDI daného regionu a výskytem rakoviny.

Zdroj: Graf vytvořen v aplikaci <https://gco.iarc.fr>, International Agency for Research on Cancer 2023

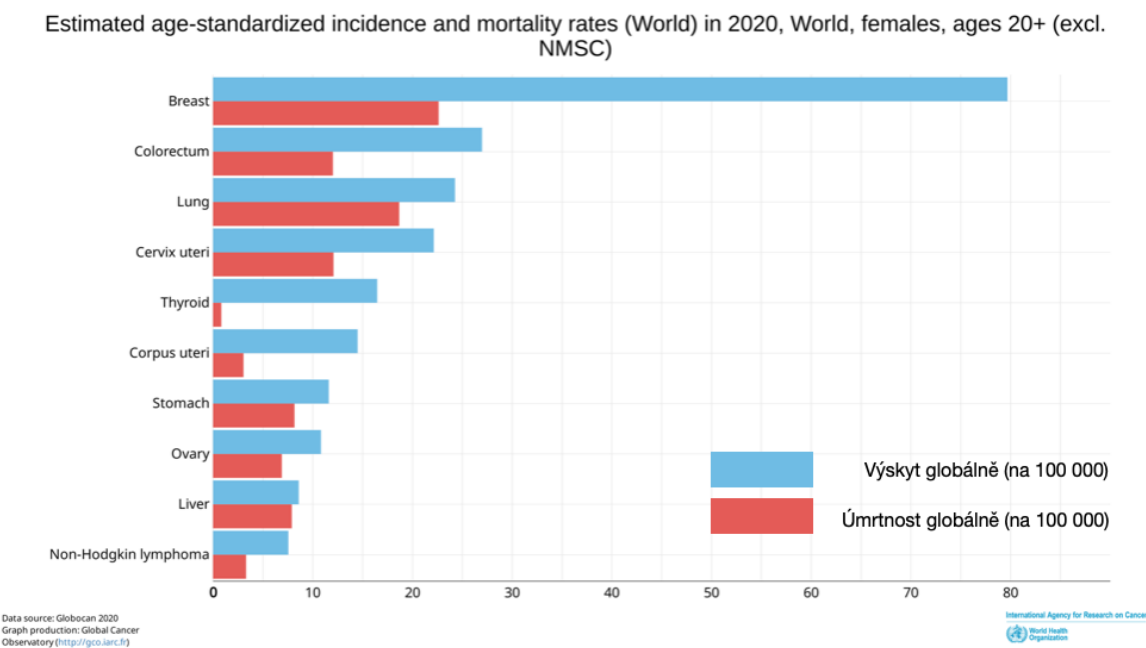
Pro ilustraci, jak ohromné je množství případů rakoviny bych na tomto místě uvedla data z roku 2020, kde bylo celosvětově evidováno 19,3 milionu nových případů rakovinných onemocnění (18,1 milionu bez NMSC, s výjimkou bazocelulárního karcinomu) s následkem 10 milionů úmrtí na rakovinu (9,9 milionu bez NMSC, s výjimkou bazocelulárního karcinomu) (Sung et al., 2021).

Z výše uvedené vizualizace výskytu rakoviny prsu u žen je patrná závislost míry výskytu tohoto typu rakoviny a úrovně HDI⁹ v daném regionu. Tedy čím vyšší je HDI skóre, tím vyšší

⁹ Human Development Index (HDI) založený na údajích z Human Development Report (The United Nations).

výskyt rakoviny prsu u žen, což jednoznačně ukazuje na korelaci socioekonomické úrovně a tohoto onemocnění.

Pokud výše uvedená data porovnáme s údaji týkajícími se rakoviny prsu, zjistíme, že tento typ karcinomu reprezentuje plných 11,7% (2 261 419 případů) z celkového počtu celosvětového výskytu rakoviny v daném roce. Toto číslo je samo o sobě ohromující, avšak ještě více alarmující je fakt, že ve stejném roce pak na rakovinu prsu zemřelo 684 996 žen, což představuje podíl 6,9% na celkovém počtu úmrtí na rakovinu ve stejném období¹⁰.



Graf 2. Poměr výskytu a úmrtnosti různých typů rakovinného onemocnění (celosvětově).

Zdroj: Graf vytvořen v aplikaci <https://gco.iarc.fr>, International Agency for Research on Cancer 2023

Výše uvedený graf ukazuje, jak výrazný náskok má výskyt rakoviny prsu u žen ve srovnání s jinými typy rakoviny u shodné cílové skupiny. Byť je graf vytvořen s daty pro globální populaci, poměr rakoviny prsu a ostatních typů rakoviny se významně nemění pro jednotlivé regiony.

Pokud se podívám do nedávné historie a pokusím se na základě dostupných dat popsat vývoj výskytu rakoviny prsu u žen v posledních desetiletích, mohu konstatovat, že se incidence karcinomu prsu v 80. a 90. letech 20. století v mnoha zemích Evropy a Severní Ameriky rychle zvyšovala, což pravděpodobně odráželo změny v prevalenci rizikových faktorů. Neméně podstatným faktorem pak je bezesporu i rozšíření mamografického screeningu (Torre et al. 2017).

Na počátku roku 2000 incidence poklesla nebo se stabilizovala což lze do značné míry vztáhnout ke snížení používání menopauzální hormonální terapie, od roku 2007 dochází dále k pomalému nárůstu incidence. Výsledky studií ve Spojených státech a některých Evropských zemích (Dánsko, Irsko a Skotsko) využívajících údaje z onkologických registrů zjistily, že zvyšující se incidence je omezena na rakovinu s pozitivními estrogenovými

¹⁰ [GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data](https://gco.iarc.fr)

receptory a míra výskytu klesá u rakoviny s negativními estrogenovými receptory (Vinogradova et al. 2020; Glass et al. 2007).

Mezi vysvětlení výše uvedeného patří jednak epidemie obezity s ohledem na výraznější asociaci nadměrné tělesné hmotnosti s rakovinou pozitivní na estrogenové receptory a dále i vliv preventivního mamografického screeningu, který snáze odhalí pomalu rostoucí rakovinu pozitivní na estrogenové receptory (Munsell et al., 2014).

2.6. Diagnostika

Časné stadium rakoviny prsu může probíhat bez zjevných příznaků a obvykle se neprojevuje bolestí ani nepříjemnými pocity. Rakovina prsu je tak často nejprve zjištěna jako abnormalita v průběhu screeningu na mamografu, a to ještě předtím, než ji pacientka pocítí.

Obecně platný postup, který ověří, zda-li je u pacientky přítomna rakovina prsu, zahrnuje následující vyšetření:

2.6.1. Klinické vyšetření

Zde ve smyslu provedení podrobné osobní, rodinné a sociální anamnézy s navazujícím fyzikálním vyšetřením, tedy vyšetření prsní žlázy a lymfatické uzliny v podpaží pohmatem.

Prsa se nejprve vizuálně prohlédnou, přičemž pacientka sedí v poloze čelem k lékaři. Pacientka je poučena, aby dala ruce podél těla a pak je zvedala nad hlavu. To vyšetřujícímu umožní posoudit prsa v mnoha polohách a sledovat celkovou velikost, tvar, symetrii, velikost, tvar, strukturu a barvu bradavek. Je třeba zaznamenat odchylky v jakémkoli z těchto parametrů, které se týkají předchozích vyšetření. Při vizuální kontrole by měly být rovněž zaznamenány oblasti zesílení kůže, dolíčkování nebo fixace vzhledem k podkladové prsní tkáni.

Po dokončení základní vizuální kontroly si pacientka lehne na záda. Pacientka by měla položit ipsilaterální ruku nad a/nebo za hlavu, aby se prsní tkáň co nejvíce vyrovnala. Samotná prsní tkáň se hodnotí pomocí sekvence palpáce, která umožňuje postupovat od povrchových tkání k hlubším.

Po kompletním vyšetření prsu je třeba prohmatat axily a nadklíčkovou oblast, zda se v nich nenachází lymfadenopatie. Abnormality lymfatických uzlin se mohou projevovat v různých formách, ale nejčastěji budou všechny potenciálně problematické uzliny, mírně zvětšené a budou mít poněkud pevnější strukturu než běžnou (Henderson et al., 2023).

2.6.2. Zobrazovací vyšetření

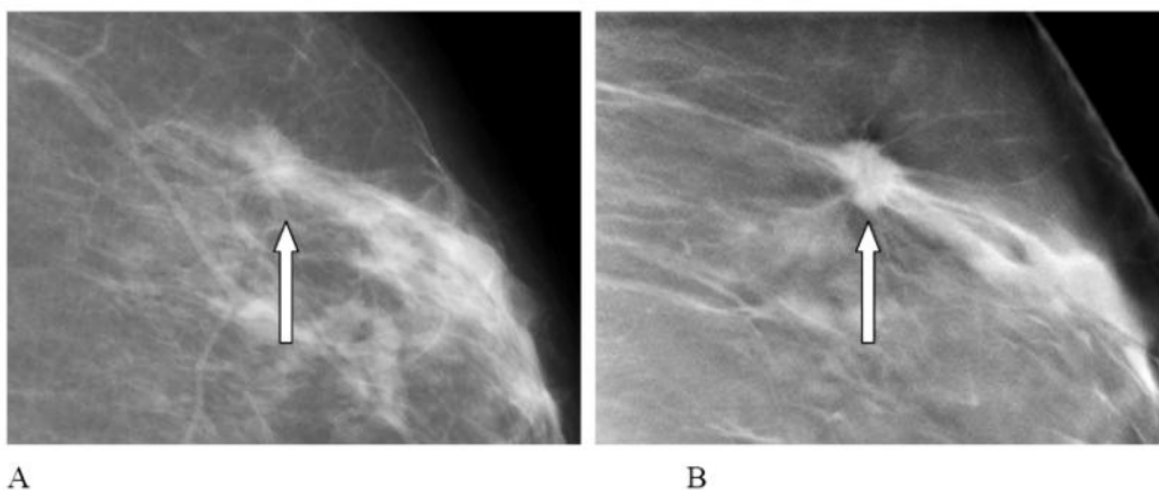
Primárně je využívána mamografie, což je rentgenologická metoda zobrazující prs v projekci šikmé a v projekci shora. Doplňující zobrazovací vyšetření jsou zejména ultrazvuk, magnetická rezonance a scintigrafie.

2.6.2.1. Mamografie

Mamografie je ve smyslu rakoviny prsu nejčastěji používanou diagnostickou metodou u žen bez příznaků onemocnění. Dokáže odhalit velmi malé změny v hustotě prsní tkáně a odhalit tak rakovinu mnohem dříve, než tyto změny žena nebo lékař pocítí (Christiansen et al., 2022).

Mamografie využívá nízkoenergetické rentgenové záření k vyšetření prsu a screeningu. Vzhledem k tomu, že mamografie je citlivá na kalcifikace, dosahuje mnohem lepších výsledků při odhalování mikrokalcifikací a shluků kalcifikací¹¹. Mamografické snímky jsou technicky vhodnější pro screening, a proto mohou být využívány pro rutinní screening, kde lze očekávat zpracování a vyhodnocení velkého objemu prvotních dat pacientek.

Mamografii lze efektivně využít ve smyslu vyhodnocení prsu na základě rozdílných



Obrázek 7. Pohled na karcinom zobrazený pomocí mamografu (A) a tomografií (B).

Mediolaterální šikmý pohled (A) pacientky s invazivním duktálním karcinomem pořízený s využitím standardní mamografie. Karcinom, ačkoli je na konvenčním mamografickém snímku nejasně patrný, je na druhém snímku (B) mnohem lépe viditelný (opět značeno šipkou).

Zdroj: Helvie, M. A. 2010 Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. Radiologic clinics of North America vol. 48: 917-29. doi:10.1016/j.rcl.2010.06.009

charakteristik tkání. Konkrétně tuk absorbuje méně rentgenového záření než fibroglandulární tkáň a stromální elementy, čímž se na mamografickém snímku se jeví jako šedý. Jako jasně bílá se jeví koncentrovaná minerální ložiska, například kožní kalcifikace nebo kalcifikace uvnitř neoplastické léze. Na typickém mamografickém snímku lze zobrazit povrch kůže, bradavku, hlavní prsní vývody, fibroglandulární tkáň, žíly, tukovou tkáň, svaly a příležitostně i lymfatické uzliny.

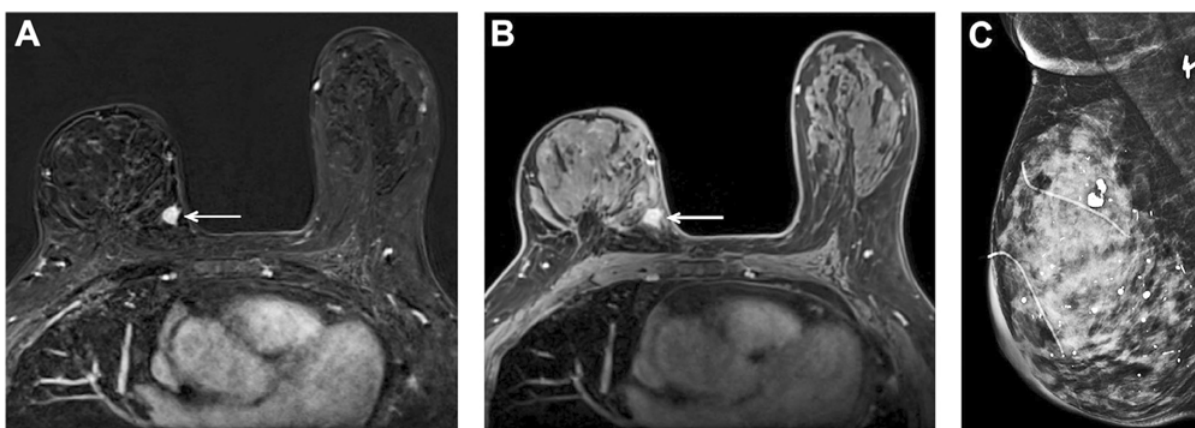
¹¹ Shlukování mikrokalcifikací je nejčastějším mamografickým nálezem u pacientek s duktálním karcinomem in situ (DCIS).

Tkáňové struktury, které se vzájemně překrývají, mohou zakrýt pohled na malé ložisko. Aby se předešlo výše uvedenému, provádí se screeningové mamografické vyšetření alespoň ve dvou standardních zobrazeních, mezi něž patří kraniokaudální zobrazení (CC) a mediolaterální šikmé zobrazení (MLO). Porovnáním těchto dvou různých pohledů lze odlišit struktury, které jsou v jednom pohledu překryty. V případě nejistoty lze získat další diagnostické pohledy, například pohledem mediolaterálním (ML). Novější 3D technologie, jako je tomosyntetické zobrazování (DBT, digital breast tomosynthesis), umožňují radiologovi procházet prs v řezech, čímž se snižuje efekt superpozice tkání.

2.6.2.2. Magnetická rezonance

Screening s využitím magnetické rezonance je zaměřen na ženy s vysokým rizikem karcinomu prsu. Ve srovnání s mamografií a sonografií má magnetická rezonance výrazně vyšší citlivost pro všechny druhy rakoviny prsu. Průměrná citlivost této zobrazovací metody je přibližně 95 % ve srovnání se 40 % u mamografie a 45 % u ultrasonografie na základě údajů z prospektivních studií, přičemž magnetická rezonance je schopna detekovat dalších 8 až 13 případů rakoviny na 1 000 případů, které jinak nebyly zjištěny mamografií a/nebo sonografií (Chiarelli et al., 2020; Gao et al., 2021).

V rozsáhlé randomizované studii publikované v časopise Lancet v roce 2019, která hodnotila



Obrázek 8. Pohled na karcinom zobrazený pomocí MR (A, B) a mamografem (C).

Výše uvedené snímky patří 73leté pacientce s předchozí anamnézou karcinomu pravého prsu léčeného lumpektomií a radioterapií před 6 lety. Na snímku z MR byl zjištěn malý recidivující invazivní duktální karcinom, jak je zobrazeno viz šipky v A a B. Tento útvar byl na kontrolním mamografickém vyšetření provedeném v rámci téhož dne skrytý (C).

Zdroj: Gao, Y., Reig, B., Heacock, L., Bennett, D. L., Heller, S. L., & Moy, L. (2021). Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. *Radiologic clinics of North America*, 59(1), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.09.004>

4 kola screeningu u 1355 žen, zobrazení pomocí magnetické rezonance nejenže odhalilo více karcinomů než mamografie (40 vs 15 karcinomů), ale také odhalilo menší a méně často pozitivní karcinomy v oblasti uzlin (Saadatmand et al., 2019).

Částí populace, která nejvíce využije výhody magnetické rezonance jsou ženy s extrémně hustou prsní tkání. Tato část populace má přirozeně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu (přibližně dvojnásobné oproti průměrnému riziku) (obr. 2). Klinická prezentace karcinomu po negativním mamografickém vyšetření je 18 krát pravděpodobnější u žen s extrémně denzními prsy než u žen s tučnými prsy, což je statistika, která podtrhuje význam doplňkového zobrazování u této skupiny (Brandt et al., 2016; Boyd et al., 2016).

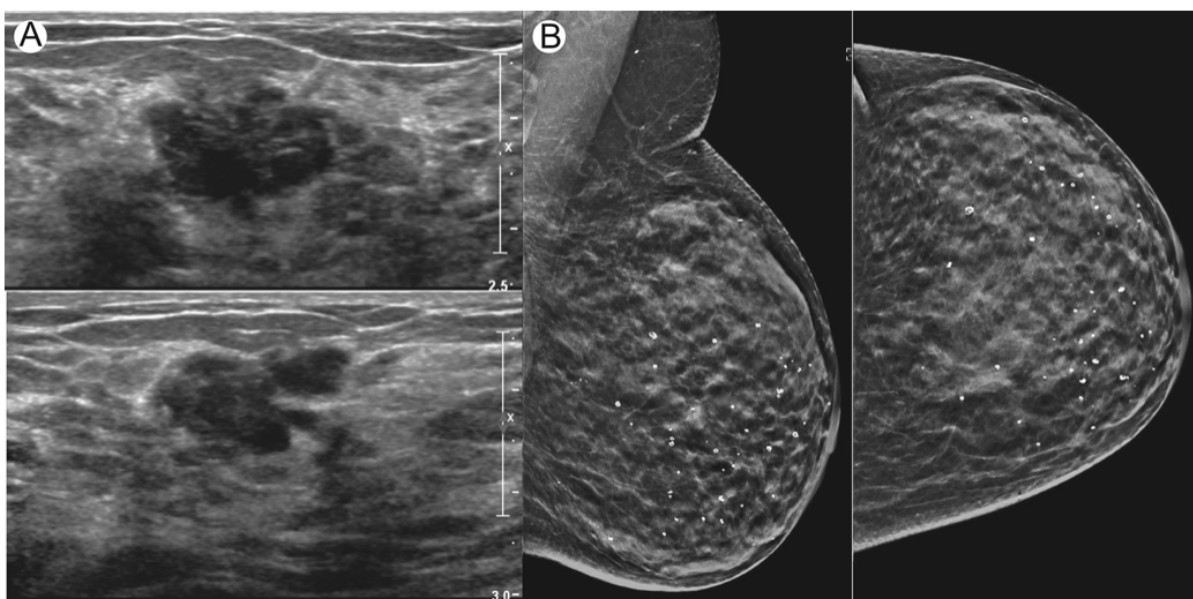
2.6.2.3. Sonografie

Ultrazvukové vyšetření celého prsu se stále více používá jako doplňkový screeningový nástroj k mamografii. Mamografie je ne zcela dokonalý typ vyšetření a je omezena zejména hustou prsní tkání. Hustá prsní tkáň může maskovat skrytý nádor, a proto snižuje citlivost mamografie. Současně platí, že hustá prsní tkáň je navíc nezávislým rizikovým faktorem pro vznik rakoviny prsu¹² (Kelly & Richwald, 2011).

Ultrazvuk může posoudit morfologii, orientaci, vnitřní strukturu a okraje lézí z více rovin s vysokým rozlišením jak u prsou s převahou tukové tkáně, tak u hustých žlázových struktur.

Ultrazvuk prsu nabízí smysluplnou alternativu pro časnou detekci karcinomu prsu v některých částech světa s omezenými zdroji, protože je přenosný, levnější než mamografie a univerzální v širším spektru klinických aplikací.

Ultrazvuk prsu se ukázal jako mimořádně účinný nástroj pro zobrazování hmatných abnormalit v prsu. Rozlišuje cystické a solidní útvary a prokazuje ty znaky solidních útvarů, které by označily útvar za podezřelý a vyžadující biopsii. Pokud je nutná biopsie, je ultrazvuk ideálním zobrazovacím nástrojem při provádění odběru, což dále zvyšuje jeho užitečnost při diagnostice karcinomu prsu.



Obrázek 9. Porovnání zobrazení ultrazvukem a pomocí mamografu.

Snímek zhotovený pomocí ultrazvuku (A) zobrazuje 2cm invazivní duktální karcinom v levém prsu. Odpovídající zobrazení na digitálním screeningovém mamografu z téhož dne ukazuje denzní tkáň prsu. Mamografický snímek karcinom skrývá.

Zdroj: Gao, Y., Reig, B., Heacock, L., Bennett, D. L., Heller, S. L., & Moy, L. (2021). Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. *Radiologic clinics of North America*, 59(1), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.09.004>

¹² Ve srovnání s ženami s převážně tukovou tkání prsu mají ženy s hustou tkání prsu 4-6 krát vyšší riziko vzniku rakoviny prsu.

2.6.3. Odběr vzorku tkáně

Biopsie je důležitá pro přesnější určení povahy patologického procesu v tkáni, ze které byl vzorek odebrán. Historicky byla jedinou možností chirurgická excizní biopsie, která byla proveditelná pouze u dostatečně velkých útvarů, které bylo možné lokalizovat palpačně.

V polovině a na konci 80. let 20. století došlo k významnému pokroku, který posunul málo invazivní odběrné postupy na novou úroveň. První verze minimálně invazivní biopsie pod ultrazvukovou kontrolou vyžadovaly jednu ruku k ovládní ultrazvukové sondy a dvě ruce k ovládní bioptické jehly. Tento, na personál náročný postup, byl posléze odstraněn díky technologii, kterou bylo možné používat jednou rukou pomocí systému pružin a tlačítek. To umožnilo obsluhu zařízení ovládat jednou rukou ultrazvukový snímač a druhou bioptické zařízení.

Dalším posunem byla úprava mamograficky řízeného stereotaktického systému, který se primárně používal pro aspiraci tenkou jehlou, tak, aby akceptoval upravené bioptické zařízení. 3. Třetí průlom nastal integrací navádění magnetickou rezonancí (MR) a úpravou v dříve vyvinutých bioptických zařízeních tak, aby byla kompatibilní s MR (Versaggi & De Leucio, 2022).

2.6.4. Deep learning a umělá inteligence

Začlenění umělé inteligence do screeningových metod, jako je vyšetření bioptických preparátů, zvyšuje úspěšnost léčby. Výpočetní radiologie (Digital Radiology - DR, nebo Computerized Radiology - CR) se využívá při provádění postupů, které dříve prováděli odborníci, a zahrnuje počítačové vidění, detekci lézí nebo rozpoznávání vzorů pro detekci lézí pro klasifikaci lézí dle BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)¹³ a diagnózu.

Strojové učení a deep learning jsou jedny z klíčových aspektů umělé inteligence, které jsou v zobrazování rakoviny prsu potřebné. Strojové učení se používá k ukládání velkého souboru dat, který se později používá k trénování predikčních modelů a jejich interpretaci. Deep learning je nejnovějším odvětvím strojového učení a funguje na základě vytvoření systému umělých neuronových sítí, které dokáží klasifikovat a rozpoznávat obrazová data (Erickson et al., 2017).

Umělá inteligence jako nadstavba strojového učení a deep learning-u spočívá v kontextu screeningu rakoviny prsu především v detekci objektů, jejich rozdělení a následné klasifikaci nádorů jako benigních nebo maligních. Je zřejmé, že množství takto analyzovaných dat a čas nutný pro takovou analýzu nelze porovnávat se schopnostmi člověka, z čehož vyplývá stále větší zájem o využití AI (Tran et al., 2021).

¹³ Atlas BI-RADS poskytuje normalizovanou terminologii zobrazování prsu, uspořádání zpráv, strukturu hodnocení a klasifikační systém pro mamografii, ultrazvuk a magnetickou rezonanci prsu.

2.6.5. Mamografický screening

Mamografický screening je doporučován ženám ve věku 45 až 74 let (a důrazně doporučován ženám ve věku od 50 do 69 let). V praxi existuje jak organizovaný, tak neorganizovaný screening.

V roce 2003 doporučila Evropská komise¹⁴ zavedení organizovaných screeningových programů. V současné době se ve většině evropských zemí, kde se screening provádí, používá a preferuje organizovaný screeningový program. Důvodem pro doporučení a častější využití organizovaného screeningu může být založeno na větší schopnosti této metody pokrýt cílovou populaci (Giordano et al., 2012).

Zvýšená informovanost veřejnosti a zlepšení (včetně zjednodušení) screeningu vedou k časnější diagnostice ve stádiích, která jsou vhodná pro kompletní chirurgickou resekci a kurativní léčbu. Zlepšení léčby a screeningu vedlo ke zlepšení míry přežití žen s diagnostikovanou rakovinou prsu.

2.7. Etiologie

Rizikové faktory spojené se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny prsu u žen byly identifikován v rámci řady epidemiologických studií.

Několik těchto rizikových faktorů je vhodným klinickým indikátorem pro posouzení rizika vzniku rakoviny prsu u pacientky. Mnohé z těchto faktorů tvoří základ metodik pro hodnocení rizika rakoviny prsu, které se v současné době používají v praxi (Mohamenimovahed & Salehiniya, 2019).

2.7.1. Pohlaví

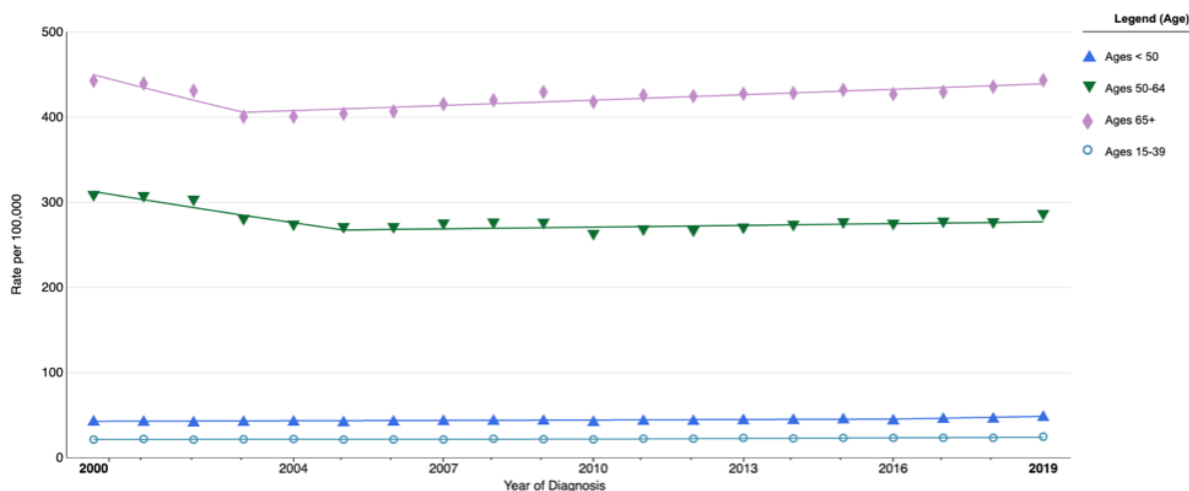
Rakovina prsu je onemocnění, které se týká v naprosté většině pouze žen. U mužů se jedná o vzácné nádorové onemocnění, které tvoří méně než 1 % všech případů rakoviny. Co se týká mužů jako cílové skupiny, rakovina prsu se častěji vyskytuje u starších dospělých mužů, kteří měli hormonální nerovnováhu, byli vystaveni záření a v rodině se vyskytla rakovina prsu, a nejčastějším rizikovým faktorem pro toto onemocnění u mužů je mutace genu BRCA2.3 (Giordano, 2018).

2.7.2. Věk

Věk je po pohlaví nejvýznamnějším známým rizikovým faktorem vzniku karcinomu prsu. Incidence karcinomu prsu se s věkem výrazně zvyšuje, vrcholí ve věku menopauzy a poté postupně klesá nebo zůstává konstantní. Nádory prsu u mladších žen se však objevují ve větší velikosti, v pokročilých stádiích, s pozitivními lymfatickými uzlinami a nižší šancí na přežití.

¹⁴ European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)

Breast
Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2019
By Age, Delay-adjusted SEER Incidence Rate, Female, All Races, All Stages



Graf 3. Výskyt rakoviny prsu dle věkových kategorií, vývoj v čase.

Data (22 států USA) reprezentují přibližně obecně platné rozvrstvení výskytu rakoviny prsu v zemích s vysokým HDI.

Zdroj: Graf vytvořen v aplikaci <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html>, National Cancer Institute

Vliv věku na výskyt karcinomu prsu ilustrují data z SEER¹⁵, kde je incidence invazivního karcinomu prsu u žen mladších 50 let na úrovni 44,0 na 100 000 žen ve srovnání s 345 onemocnění na 100 000 u žen starších 50 let.

Celkový a věkově specifický výskyt karcinomu prsu je bimodální. První vrchol co do počtu výskytu karcinomu prsu nastává přibližně v 50ti letech věku ženy a druhý přibližně v 70 letech. Je pravděpodobné, že tento bimodální vzorec reflektuje vliv věku v rámci různých podtypů nádorů, když špatně diferencovaná onemocnění vysokého stupně mají tendenci se vyskytovat dříve, zatímco hormonálně citlivé, pomaleji rostoucí nádory mají tendenci se objevovat s rostoucím věkem (Chalasan, 2023).

2.7.3. Výskyt rakoviny prsu v rodině

Pozitivní rodinná anamnéza je zásadním rizikovým faktorem ve smyslu karcinomu prsu. Statistiky dokládají, že pokud je rakovinou prsu postižena matka a sestra, má žena v rodině až čtyřikrát vyšší riziko výskytu rakoviny prsu ve srovnání s průměrem populace. Pokud se v rámci rodiny vyskytne u dvou nebo více příbuzných prvního stupně rakovina prsu, má pak žena až pětkrát vyšší pravděpodobnost, že ji rakovina prsu také postihne (Ahern et al., 2017).

Výše v textu uvedený názor, názor, že některé karcinomy prsu sdílejí etiologické faktory s karcinomy vaječníků se odráží i ve skutečnosti, že rodinná anamnéza rakoviny vaječníků u blízkého příbuzného je spojena s dvojnásobným rizikem rakoviny prsu (Kazerouni et al., 2006).

¹⁵ Surveillance, Epidemiology and End Results Program, National Cancer Institute

Je velice zajímavé, že významnou část karcinomů vaječníků, které dříve nebyly vztaženy k rodinné anamnéze, lze připsat mutacím BRCA1 nebo BRCA2¹⁶. Toto zjištění vede k domněnce, že u žen s neinvazivním karcinomem vaječníků může být genetické testování pro určení pravděpodobnosti mutace prospěšné i ve smyslu detekce rizika rakoviny prsu (Pal et al., 2005).

2.7.4. Předchozí anamnéza onemocnění prsu

Anamnéza karcinomu prsu je spojena s 3 až 4 násobně zvýšeným rizikem druhého primárního karcinomu v kontralaterálním prsu. Přítomnost jakéhokoli premaligního duktálního karcinomu in situ (DCIS) nebo LCIS představuje 8 až 10ti násobné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u žen, které mají neléčené preinvazivní léze (Lizarraga et al, 2013).

Biopsie prsu, která je pozitivní na hyperplazii, fibroadenom s komplexními rysy, sklerotizující adenózu a solitární papilom, je spojena s mírným¹⁷ zvýšením rizika vzniku karcinomu prsu. Naproti tomu jakákoli diagnóza atypické hyperplazie, která má duktální nebo lobulární charakter, zejména u žen mladších 45 let, s sebou nese 4 až 5 násobné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu, přičemž toto zvýšení se zvyšuje na 8 až 10násobek u žen s více ložisky nebo kalcifikací v prsu (Ramin et al., 2021).

2.7.5. Steroidní hormony

Tradičně uváděným rizikovým faktorem pro vznik rakoviny prsu je dlouhodobá expozice zvýšeným hladinám pohlavních hormonů. Jedním z nejčastěji studovaných faktorů v etiologii karcinomu prsu je užívání exogenních hormonů ve formě perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie. Ze studií lze dovodit, že uživatelky perorální antikoncepce mají přibližně o 25 % vyšší riziko vzniku rakoviny prsu. Zdá se, že riziko se snižuje s věkem a dobou od ukončení užívání perorální antikoncepce. U uživatelky perorální antikoncepce se riziko vrací na úroveň průměrného populačního rizika přibližně 10 let po ukončení užívání (Lovett et al., 2017).

Údaje získané na základě kontrolních případů podporují zvýšené riziko výskytu a úmrtnosti na rakovinu prsu při užívání postmenopauzální hormonální substituční terapie. Zvýšené riziko rakoviny prsu bylo pozitivně spojeno s délkou expozice, přičemž největší riziko bylo pozorováno u hormonálně citlivých lobulárních, smíšených duktálně-lobulárních a tubulárních karcinomů. Riziko je vyšší u žen užívajících kombinovanou hormonální substituční terapii¹⁸ než u žen užívajících pouze estrogenové preparáty (Narod, 2011).

2.7.6. Rizikové faktory životního stylu

Klinické studie ukazují, že fyzická aktivita a omezení konzumace alkoholu v průběhu života je spojeno se sníženým rizikem vzniku rakoviny prsu před menopauzou a po ní. Zdá se, že udržení doporučené tělesné hmotnosti po celý život zabraňuje vzniku případů po

¹⁶ Nejčastější dispoziční ke vzniku rakoviny prsu a vaječníků je mutace genu BRCA1 nebo genu BRCA2. Dle statistik má takovou mutaci v Evropě každý 750. člověk.

¹⁷ 1,5 až 2 násobným

¹⁸ Obsahující estrogen i progesteron.

menopauze. Dodržování zdravého stravovacího režimu nemá pravděpodobně významný vliv na riziko rakoviny prsu, ale je důležité, protože snižuje riziko dalších běžných onemocnění, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, diabetes a demence (Lynch et al., 2011).

Studie prováděné po celém světě ukazují opakovaně, že u fyzicky aktivních žen ve srovnání s nejméně aktivními ženami existuje až o 25% menší riziko karcinomu prsu. Tento vliv je nejvýznamnější u rekreačních aktivit (středně intenzivních), které jsou provozovány dlouhodobě, ideálně po celý život nebo alespoň po menopauze (Lynch et al., 2011).

Fyzická aktivita je spojena se sníženým rizikem u žen před a po menopauze a u žen s rodinnou anamnézou, i když se zjevně menším účinkem než u obecné populace, a se sníženým rizikem ER-pozitivních i ER-negativních nádorů. Potenciální protinádorové účinky fyzické aktivity zahrnují snížení koncentrace endogenních pohlavních hormonů, inzulinové rezistence a chronického zánětu nízkého stupně. Kromě toho se jako potenciálně důležité ukazují i další parametry, včetně těch, které zahrnují oxidační stres, imunitní funkce a zvýšenou expresi genů BRCA a dalších genů pro opravu DNA (Neilson et al., 2013).

2.7.7. Nadváha a obezita

Nadváha, obezita a obecně nárůst hmotnosti je dle řady kohortových studií spojen u dospělých žen s rizikem vzniku postmenopauzálního karcinomu prsu. U žen, které v dospělosti přiberou 20 kg nebo více nad optimální váhu, se riziko rakoviny prsu zdvojnásobuje. Mírné snížení hmotnosti (5 až 10 %) riziko snižuje. Nadměrná hmotnost souvisí především s rizikem vzniku ER-pozitivního a ER-negativního karcinomu prsu po menopauze a zdá se, že je faktorem u žen s rodinnou anamnézou i bez ní (Vrieling et al., 2010)

Ve studii Iowa Women's Health Study, které se zúčastnilo 34 000 žen, snížil úbytek hmotnosti o nejméně 5 % buď před menopauzou, nebo po ní riziko rakoviny prsu o 25 až 40 % ve srovnání s ženami, které nadále přibývaly na váze, zatímco Eliassen et al. ve studii Nurse's Health Study, které se zúčastnilo 37 000 žen, zaznamenali 50% snížení rizika u žen s 10% úbytkem hmotnosti ve srovnání s ženami, u kterých se váha nezměnila (Eliassen et al., 2006).

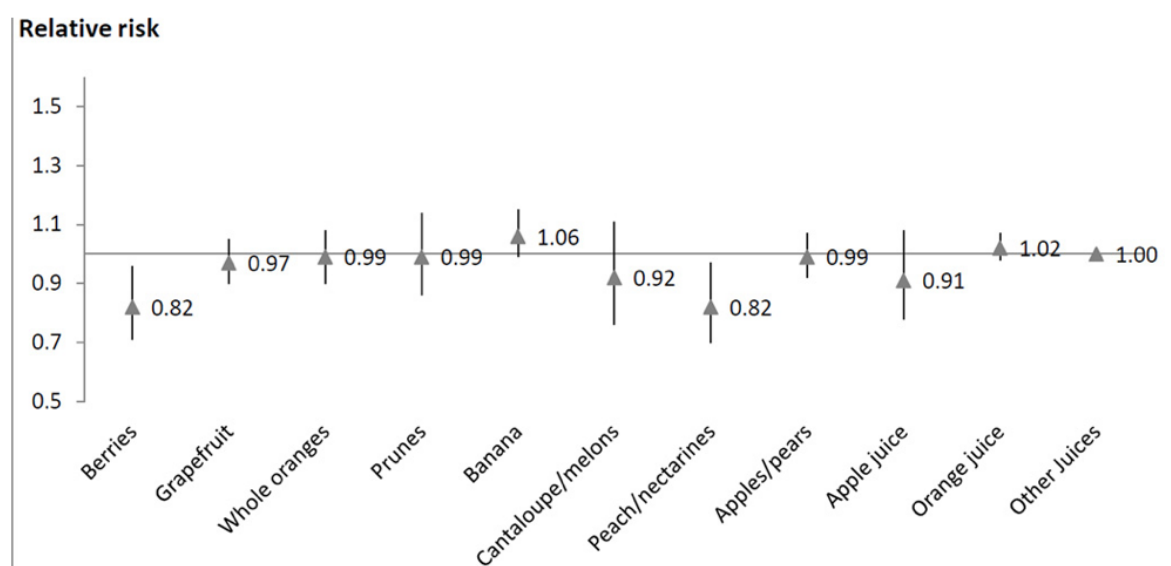
2.8. Vliv stravy na riziko vzniku karcinomu prsu

Epidemiologické studie naznačují, že některé potraviny a živiny (např. nasycené tuky, červené a zpracované maso) zvyšují cirkulující hladiny endogenních estrogenů, inzulinu podobných růstových faktorů a prozánětlivých cytokinů, a podporují tak rozvoj rakoviny prsu. Proti vzniku nebo rozvoji rakoviny prsu mají naproti tomu pozitivní vliv polynenasycené mastné kyseliny, vitamin C a E, čerstvé ovoce a zelenina (De Cicco et al., 2019).

2.8.1. Ovoce a zelenina

Možný mechanismus účinku v ovoci a zelenině obsažených polyfenolů spočívá v jejich schopnosti působit proti oxidačnímu stresu a zánětu. Polyfenoly mají potenciál modulovat proliferaci a metastatickou aktivitu rakoviny prsu regulací buněčných signálních drah a inhibicí enzymatické aktivity nádorových podpůrných proteinů, jako je transkripční faktor NF- κ B¹⁹. Polyfenoly mohou také antagonizovat estrogení signální dráhu inhibicí aromatázy odpovědné za syntézu estrogenu nebo blokováním estrogenních receptorů, čímž regulují proliferaci nádorových buněk. Podobný mechanismus byl pozorován u vlákniny, která zabraňuje karcinogenezi tím, že váže estrogény a snižuje jejich sérové hladiny nebo zlepšuje citlivost na inzulin a snižuje přírůstek hmotnosti (Kontou, 2015; Cipoletti et al., 2018; Zengul et al., 2021).

Metaanalýza 15 prospektivních studií provedená v roce 2012 ukazuje na pouze slabou souvislost mezi příjmem ovoce a zeleniny dohromady a sníženým rizikem vzniku rakoviny prsu. Autoři studie "Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among post-menopausal women." komunikují inverzní vztah mezi ER- karcinomem prsu a příjmem borůvek, jahod a broskví či nektarinek. Naproti tomu, v rámci studie "Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: The EPIC Italy study" z roku 2012 nebyla zjištěna žádná souvislost mezi rizikem vzniku rakoviny prsu a konzumací ovoce (Aune et al., 2012; Fung et al., 2013; Masala et al. 2012).



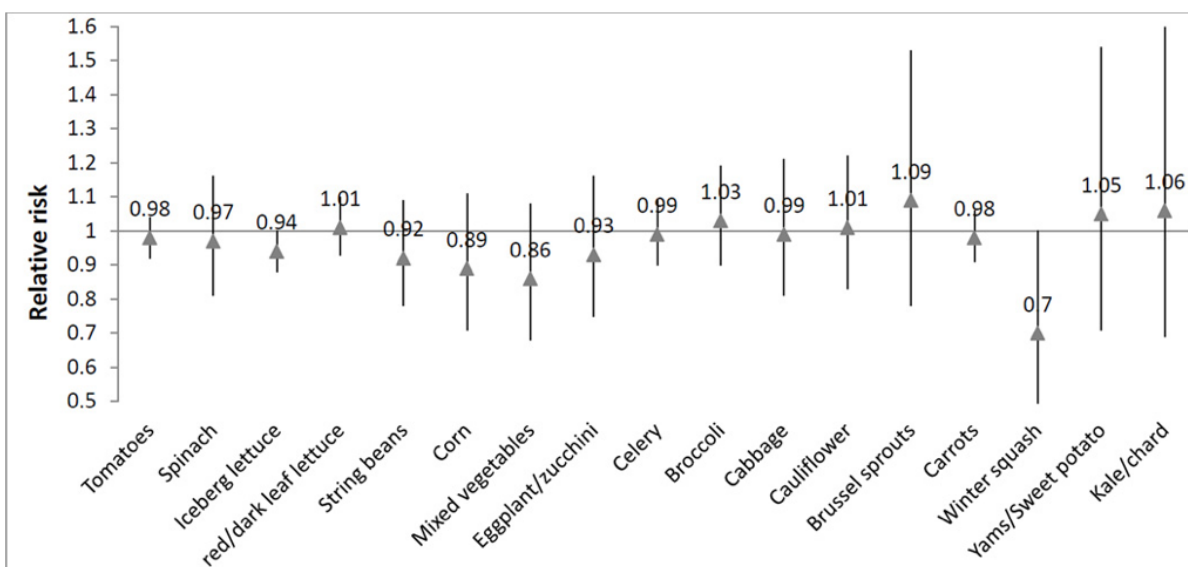
Graf 4. Relativní riziko rakoviny prsu ve vztahu k vybranému druhu ovoce.

Relativní riziko (vztah mezi expozicí rizikového faktoru a zdravotním následkem) vzniku karcinomu prsu negativního na estrogenové receptory u konkrétního ovoce pro každé 2 porce/týden příjmu této potraviny. Upraveno podle věku, energetického příjmu, kouření, alkoholu, změny hmotnosti od 18 let, výšky, užívání postmenopauzálních hormonů, fyzické aktivity, BMI ve věku 18 let, rodinné anamnézy, anamnézy benigního onemocnění prsu a modifikovaného skóre alternativní středomořské diety.

Zdroj: Fung, T. T., Chiuve, S. E., Willett, W. C., Hankinson, S. E., Hu, F. B., & Holmes, M. D. (2013). Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment*, 138(3), 925–930. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2484-3>

¹⁹ Jaderný faktor-kappa B (NF-kappa B) je všudypřítomný transkripční faktor. Regulováním exprese celé řady zánětlivých a imunitních genů hraje zásadní roli v obraně organismu.

Z výše uvedeného vyplývá, že nelze označit konzumaci ovoce a zeleniny jednoznačně jako prevenci proti vzniku rakoviny prsu, nebo jako stravovací návyk, který by zabránil růstu nádorů. Stejně jako existují výše uvedené studie, jejichž výsledky se přiklánějí k pozitivnímu vlivu antioxidantů, vlákniny a dalších látek obsažených v ovoci a zelenině, jsou k dispozici studie, které naznačují jen velmi malý vliv těchto potravin, nebo dokonce žádný. Podle



Graf 5. Relativní riziko rakoviny prsu ve vztahu k vybranému druhu zeleniny.

Relativní riziko (vztah mezi expozicí rizikovému faktoru a zdravotním následkem) vzniku karcinomu prsu negativního na estrogenové receptory u konkrétní zeleniny pro každé 2 porce/týden příjmu této potravy. Upraveno podle věku, energetického příjmu, kouření, alkoholu, změny hmotnosti od 18 let, výšky, užívání postmenopauzálních hormonů, fyzické aktivity, BMI ve věku 18 let, rodinné anamnézy, anamnézy benigního onemocnění prsu a modifikovaného skóre alternativní středomořské diety.

Zdroj: Fung, T. T., Chiuve, S. E., Willett, W. C., Hankinson, S. E., Hu, F. B., & Holmes, M. D. (2013). Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment*, 138(3), 925–930. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2484-3>

souhrnné zprávy WCRF (World Cancer Research Fund) z roku 2018 není možné jednoznačně prokázat, že by konzumace ovoce a zeleniny měla významný vliv na vznik a nebo rozvoj rakoviny prsu²⁰.

Lze však uvažovat v obecné rovině tak, že osoby se zvýšeným příjmem ovoce a zeleniny preferují zdraví prospěšné potraviny a i jejich celý životní styl tak bude nakloněn péči o zdraví organismu. Z logiky věci pak bude organismus takových osob odolnější vůči vlivům prostředí a bude se lépe regenerovat v případě, že daná osoba již onemocněla (například rakovinou).

2.8.2. Červené maso, průmyslově zpracované maso a drůbež

Předpokládá se, že osoby konzumující průmyslově nezpracované červené maso mají o 6 % vyšší riziko vzniku rakoviny prsu než osoby, které se červenému masu vyhýbají. Současně lze konstatovat, že konzumace průmyslově zpracovaného masa je spojena s o 9 % vyšším rizikem vzniku rakoviny prsu (Farvid et al., 2018).

²⁰ WCRF, [Breast cancer. How diet, nutrition and physical activity affect breast cancer risk.](#)

Tento nárůst je pravděpodobně způsoben vyššími hladinami hemového železa obsaženém v průmyslově zpracovaných masných výrobcích, když souběžně studie genetické variability v drahách oxidativního stresu souvisejícího se železem naznačují, že ženy s genotypy, které vedou k potenciálně vyšším hladinám oxidativního stresu souvisejícího se železem, mohou být vystaveny vyššímu riziku rakoviny prsu (Hong et al., 2007).

Předpokládá se, že železo hraje roli při vzniku karcinomu prsu prostřednictvím interakce s estrogenem v rámci oxidačního stresu a dalších drahách. Další úloha železa spočívá v tom, že je nezbytným růstovým faktorem. Nádory mají vysokou potřebu železa a změny v cestách získávání a využití železa mohou patřit ke klíčovým metabolickým změnám, které jsou charakteristickým znakem rakoviny (Torti & Torti, 2013).

Železo rovněž katalyzuje redoxní cyklus katecholových metabolitů estrogenů za vzniku chinonů a semichinonů, u nichž bylo prokázáno, že stimulují produkci reaktivních forem kyslíku a přispívají ke karcinogenezi prsu v buněčných kulturách a in vivo. Superoxidové radikály vznikající při redoxním koloběhu estrogenů mohou navíc vyvolat uvolňování volného železa (tj. biologicky aktivnější formy železa [Fe²⁺]) ze zásob feritinu, což dále zesiluje oxidační stres a vyvolává poškození DNA (Kabat & Rohan, 2007; Huang, 2008).

Avšak analogicky jako výše v textu (kapitola Ovoce a zelenina), i zde je potřeba uvést, že ne všechny studie, docházejí ke shodným závěrům ve smyslu vlivu hemového železa na vznik nebo rozvoj rakoviny prsu. Závěr rozsáhlé kohortové studie z roku 2007 (Kabat et al.) týkající se 49 654 žen ve věku 40 - 59 let naopak uvádí, citují: "...nezjistili jsme žádnou souvislost mezi příjmem železa nebo hemového železa a celkovým rizikem rakoviny prsu."

Červené a průmyslově zpracované maso dále představuje rizikové faktory rakoviny prsu kvůli podávání estrogenů chovným zvířatům a dále mutagenům vznikajícím při tepelné úpravě. Pečení a smažení při vysoké teplotě zvyšuje tvorbu potenciálně karcinogenních sloučenin, včetně heterocyklických aminů, N-nitroso sloučenin a polyaromatických uhlovodíků (Inoue-Choi et al., 2016; Lu et al., 2018).

Co se týče drůbežního masa, autoři rozsáhlé kohortové studie konstatují, že konzumace červeného masa zvyšuje riziko invazivního karcinomu prsu, zatímco konzumace drůbeže je spojena se snížením rizika, zejména u postmenopauzálního invazivního karcinomu prsu. Studie dále naznačuje, že souvislost mezi drůbežím masem a rizikem rakoviny prsu může vyplývat z rozdílů mezi červeným masem a drůbežím masem, jako je obsah nasycených tuků nebo hemového železa a současně že konzumace drůbeže může ve srovnání s konzumací červeného masa podporovat nižší úroveň mutagenní aktivity, oxidačního stresu a poškození DNA (Lo et al., 2020).

Při analýze rizik vzniku a nebo rozvoje karcinomu prsu v souvislosti s konzumací masa a masných výrobků je podstatné si uvědomit, že nejen maso jako takové, ale i dochucovací přípravky a oleje používané při jeho tepelné úpravě jsou rizikovými faktory (Lu et al., 2018).

2.8.3. Rostlinné oleje

Rostlinné oleje jako takové jsou sice přínosné, zejména díky tomu, že obsahují mastné kyseliny obsahující dále velké množství přírodních antioxidantů: karotenoidy, vitaminy A, E a

K, které chrání buňky před toxickým působením volných radikálů. Problém však nastává ve chvíli, kdy jsou tyto jinak zdravě prospěšné tuky zahřívány na příliš vysokou teplotu a navíc použity opakovaně (Rajendran et al., 2022).

Rostlinný olej prochází během vícekrát opakovaného zahřívání mnoha chemickými změnami, při nichž vznikají v procesu hydrolyzy, oxidace a polymerace těžké látky jako jsou aldehydy, alkoholy a uhlovodíky a netěkavé látky, mezi které patří epoxidy, oxidované polymery, karbonyl a polární dimery. Při vysokoteplotní úpravě potravin vzniká reakcemi mastných kyselin vysoké množství aldehydů. Tyto aldehydy významně přispívají ke karcinogenním a mutagenním účinkům díky přítomnosti formaldehydu, acetaldehydu, t-2-alkenalů, t,t-2,4-dekadienalů, 4-hydroxy-2-trans-nonenalů, t,t-2,4-nonadienalů, t,t-alka-2,4-dienalů a n-alkanalů (Thapa et al., 2022).

2.8.4. Mléčné výrobky

Vztah mezi konzumací mléčných výrobků a rizikem rakoviny prsu je složitý a zůstává nejasný. Některé biologické mechanismy sice naznačují, že určité složky mléčných výrobků mohou přispívat k rozvoji a progresi rakoviny prsu, epidemiologické důkazy jsou však rozporuplné a souvislost mohou ovlivňovat faktory, jako je typ mléčného výrobku a obsah tuku. K lepšímu pochopení vztahu mezi příjmem mléčných výrobků a rizikem vzniku rakoviny prsu a k poskytnutí jasnějších pokynů pro výživová doporučení ženám je bezesporu zapotřebí dalšího výzkumu, včetně prospektivních studií a randomizovaných kontrolovaných studií.

Je popsáno několik biologických mechanismů, které vysvětlují, jak by mohly mléčné výrobky ovlivňovat riziko rakoviny prsu. Mezi hlavní faktory, které mohou ovlivnit míru rizika výskytu rakoviny prsu patří hormony, růstové faktory a nasycené tuky.

Mléčné výrobky, zejména ty z kravského mléka, obsahují růstové faktory, jako je inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF-1). Tento růstový faktor je polypeptid, který má mitogenní a antiapoptotické účinky. Přibližně 99 % IGF-1 je vázáno na vazebné proteiny IGF, přičemž většina je vázána na IGF-vazebný protein-3 (IGFBP-3). V experimentálních studiích bylo rovněž prokázáno, že IGFBP-3 nejen reguluje biologickou dostupnost IGF-1, ale má také přímé inhibiční účinky na růst buněk. Zvýšené hladiny IGF-1 jsou tak spojovány se zvýšeným rizikem rakoviny prsu (Samani et al., 2007; Murphy et al., 2020).

Kromě výše uvedeného může být s rizikem rakoviny prsu spojena expozice hormonu obsaženému v mléčných výrobcích - estrogeneru, především kvůli jeho úloze při podpoře růstu buněk rakoviny prsu reagujících na hormony. Avšak na rozdíl od IGF-1 je úloha hormonů v mléce značně diskutabilní, zejména kvůli jeho malému množství v mléčných výrobcích obsaženému. Autoři studie (Fraser et al.) "Dairy, soy, and risk of breast cancer: those confounded milks." z roku 2020 dospěl k závěru, citují: "...mléčné potraviny, zejména mléko, byly spojeny se zvýšeným rizikem a při nahrazení sójového mléka přibližně stejným množstvím mléčného mléka došlo k výraznému snížení rizika."

Naproti tomu, autor studie (Peaker) "Oestrogens in milk and breast cancer: a cause for concern...or not?", rovněž z roku 2020, dospěl k závěru v tom smyslu, že množství hormonů obsažených v mléčných výrobcích je tak zanedbatelné, že by tato potravinu neměla být ve

smyslu rakoviny prsu riziková. Autor uvádí, cituji: "...Vypítí jednoho litru mléka denně by zvýšilo podíl mléčných estrogenů na úroveň <0,35 % celkové přirozené produkce estrogenů, přičemž zdůrazňuji, že se jedná o výpočty v rámci nejhorší varianty. K překročení 1% směrnice FDA by bylo zapotřebí vypít 3-12 l mléka denně (v závislosti na rozsahu koncentrací zaznamenaných v komerčních dodávkách mléka)".

Mléčné výrobky jsou dále významným zdrojem nasycených tuků, které byly v některých studiích spojeny se zvýšeným rizikem rakoviny prsu. Buňky karcinomu prsu mají zvýšenou aktivaci syntézy lipidů, hyperaktivitu enzymů FAS²¹ a monoacylglycerolové lipázy. Tyto umožňují syntézu tuků a uvolňování intracelulárních mastných kyselin. FAS a monoacylglycerolové lipázy podporují prostřednictvím lipogeneze a mobilizace lipidů růst i agresivitu nádorů (Blücher & Stadler, 2017).

2.8.5. Fermentované mléčné výrobky

Samostatnou kapitolou mezi mléčnými výrobky jsou fermentované mléčné výrobky. Tyto mají vysokou nutriční hodnotu díky značné koncentraci prospěšných bakterií, vápníku, riboflavinu, vitamínu B6 a vitamínu B12. Studie prokázaly, že v jogurtu obsažené probiotikum *Lactobacillus acidophilus* moduluje imunitní reakce proti rakovině prsu na myších modelech (de Moreno de Leblanc et al., 2007).

S přibývajícím věkem člověka se ve střevě snižuje množství bifidobakterií s protinádorovými účinky, což umožňuje růst bakteriím produkujícím toxiny vyvolávající růst nádorů. Z toho lze vyvodit, že populace žen po menopauze má nižší množství střevních probiotik než populace před menopauzou a fermentované mléčné výrobky mohou poskytovat probiotika, která doplňují a vyrovnávají střevní mikrobiální společenstvo, čímž snižují riziko rakoviny. Množství IGF-I, které může zvyšovat riziko rakoviny prsu (viz výše v textu této kapitoly), je navíc významně sníženo ve fermentovaných mléčných výrobcích. Oba výše uvedené mechanismy tak mohou vysvětlit, jakým způsobem snižuje konzumace fermentovaných mléčných výrobků výskyt rakoviny prsu u žen v postmenopauzálním období (Merenstein et al., 2010).

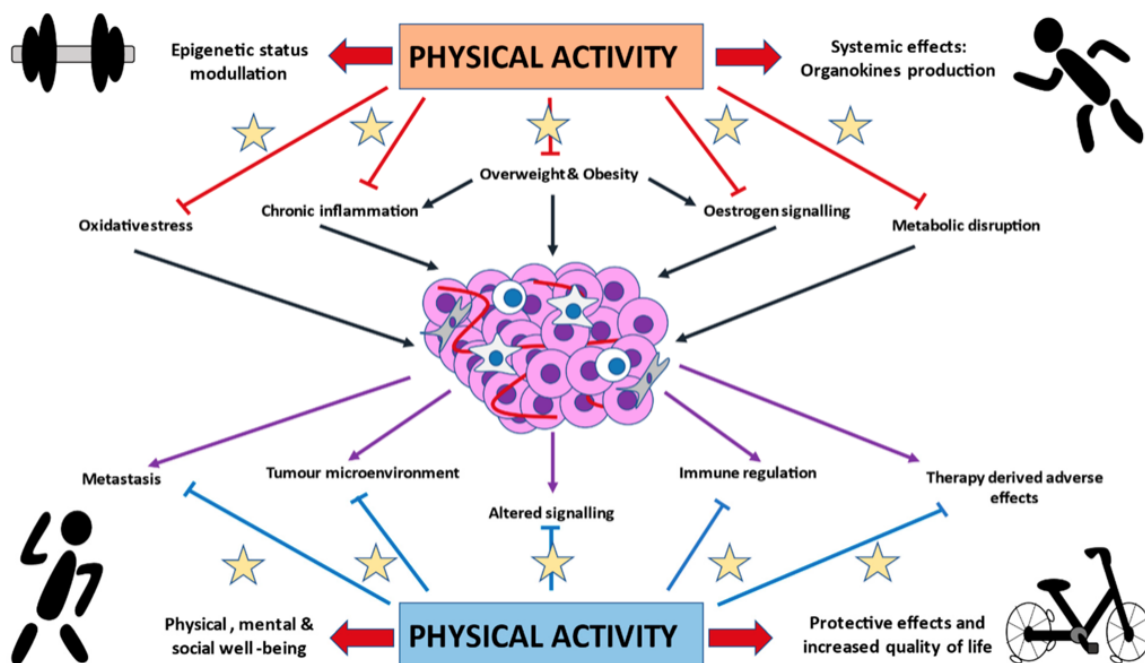
2.9. Fyzická aktivita a rakovina prsu

Fyzická aktivita byla a je podrobně studována jako modifikovatelný faktor životního stylu, který může ovlivnit riziko rakoviny prsu, její progresi a celkové přežití. Fyzická aktivita představuje klíčový nástroj v prevenci rakoviny prsu, částečně díky tomu, že je s ní spojena zvýšená celková metylace DNA²² (Boyne et al., 2018).

Existují konzistentní důkazy, že až 90-95 % všech případů rakoviny souvisí s životním stylem a faktory životního prostředí, což otevírá potenciální možnosti preventivních opatření zejména ve smyslu dodržování minimálních stanovených doporučení týkajících se stravy, pohybu a kontroly hmotnosti. Lze důvodně předpokládat, že cílenou životosprávou by bylo možné předejít přibližně 1 ze 4 případů celkového výskytu rakoviny prsu (Castelló et al., 2015).

²¹ Fatty acid synthase - syntáza mastných kyselin je multienzymový protein, který katalyzuje syntézu mastných kyselin.

²² Modifikace nukleovýchází cytosinu a adeninu kovalentním připojením methylového zbytku.



Obrázek 10. Vliv fyzické aktivity na vznik a rozvoj rakoviny prsu.

Fyzická aktivita může hrát významnou roli v prevenci rakoviny prsu prostřednictvím svých účinků na důležité karcinogenní faktory, včetně oxidačního stresu, chronického zánětu, nadváhy/obezity, estrogenu a poruch metabolismu.

Zdroj:

Ortega, M.A., Fraile-Martínez, O., García-Montero, C., Pekarek L., Guijarro LG, Castellanos AJ., Sanchez-Trujillo L., García-Honduvilla N., Álvarez-Mon M., Buján J., Zapico A., Lahera G, Álvarez-Mon MA., 2021 Physical Activity as an Imperative Support in Breast Cancer Management. *Cancers*. 13(1):55. doi.org/10.3390/cancers13010055

Fyzická aktivita má vliv na důležité karcinogenní faktory, jako jsou oxidační stres, chronický zánět, nadváha, obezita a hladiny estrogenu. Hlavní mechanismy vlivu fyzické aktivity na rakovinu prsu lze odvodit od epigenetických modulačních vlastností fyzické aktivity a jejich systémových účinků, včetně produkce myokinů, adipokinů, batokinů, hepatokinů a dalších organokinů (Le Guennec & Rossary, 2020).

I v situaci, kdy je existence karcinomu u pacientky prokázána, může hrát fyzická aktivita podstatnou roli zejména prostřednictvím svých inhibičních účinků na metastazování, molekulární signalizaci, dysregulaci imunitního systému nebo na mikroprostředí příznivé pro nádor.

Pozitivní efekt fyzické aktivity je vyšší u žen v období před menopauzou, než u žen po menopauze, kde lze sledovat vyšší míru fyzické aktivity pro dosažení stejných výsledků. Tento poměr však neplatí zcela u žen, kde byla diagnostikována historie rakoviny prsu v rámci rodiny. U těchto pacientek se zdá být fyzická aktivita obecně méně účinná, pokud se jedná o pacientky před menopauzou, avšak zůstává významným pozitivním faktorem u žen v období po menopauze. Dle dostupných dat lze konstatovat, že pozitivní vliv fyzické aktivity v různých věkových obdobích reprezentuje přibližně 16 % v období dospívání, 8 % v časně dospělosti, 15 % ve střední dospělosti a 17 % u žen ve věku 50 let a více (Romieu et al., 2017).

Vztahem mezi fyzickou aktivitou a rizikem rakoviny prsu se zabývala řada epidemiologických studií, přičemž většina studií uvádí inverzní vztah mezi rizikem rakoviny prsu a fyzickou aktivitou.

Ze závěrů studie “Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies” (Ibrahim, Al-Homaidh, 2011), která analyzovala 34 studií vyplývá, že ženy, které se věnovaly nejvyšší míře fyzické aktivity, měly o 25 % nižší riziko rakoviny prsu ve srovnání s těmi, jejichž míra fyzické aktivity byla nejnižší.

Dále, metaanalýza “Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013” (Kyu et al., 2016) zkoumala vztah mezi dávkou a odezvou mezi fyzickou aktivitou a rizikem rakoviny prsu a zjistila, že ženy, které se věnovaly 10-19,9 MET²³ (Metabolic Equivalent of Task) hodin týdně, měly o 9 % nižší riziko rakoviny prsu, zatímco ty, které se věnovaly 20-29,9 MET hodin týdně, měly riziko nižší o 16 %.

Fyzická aktivita může mít vliv také na progresi rakoviny prsu, přičemž studie naznačují, že pravidelné cvičení může zvýšit míru přežití specifickou pro rakovinu a celkovou míru přežití. Níže uvádím ve stručnosti biologické mechanismy, které se podílejí na modifikaci charakteristik nádorů, recidivě rakoviny a úmrtnosti.

2.9.1. Biologické mechanismy

Pro vysvětlení vztahu mezi fyzickou aktivitou a rakovinou prsu bylo navrženo několik biologických mechanismů, včetně hormonální regulace, modulace imunitních funkcí, změn v adipozitě a energetické bilanci.

2.9.1.1. Hormonální regulace

Fyzická aktivita může vést ke snížení cirkulujících hladin estrogenu, což je spojeno se snížením rizika rakoviny prsu. Endogenní estrogení status je prokázaným rizikovým faktorem pro i post menopauzálního karcinomu prsu s možným vlivem na iniciaci, propagaci a progresi tohoto typu karcinomu (Eliassen et al., 2006).

Úspěšné používání antiestrogenních léků při snižování incidence karcinomu prsu navíc podporuje výše popsanou roli estrogenů v etiologii karcinomu prsu. Riziko vzniku rakoviny prsu může ovlivňovat několik metabolitů estrogenů, včetně estronu, estron sulfátu a biologicky neaktivnějšího endogenního estrogenu 17 β -estradiolu. Vyšší SHBG²⁴ může snižovat riziko tím, že působí jako negativní modulátor estradiolu a snižuje biologickou dostupnost estrogenů (Fortunati et al., 2006).

Nejčastější hypotéza spojující postmenopauzální karcinom prsu s estrogeny se týká adipozity. Hlavní zdroj cirkulujících estrogenů u žen po menopauze, které neužívají

²³ The metabolic equivalent of task (MET) je ukazatel poměru rychlosti, s jakou člověk vydává energii vzhledem k hmotnosti této osoby při provádění určité fyzické aktivity, v porovnání s referenční hodnotou. V současné době je stanovena na absolutní hodnotu 3,5 ml kyslíku na kg za minutu, což je energie, kterou referenční osoba spotřebuje při klidném sezení.

²⁴ SHBG (sex hormone-binding globulin) je nejvýznamnějším transportním proteinem estrogenů a androgenů v krvi. Je současně hlavním faktorem, který reguluje jejich distribuci mezi volnou a vázanou formou hormonu.

hormonální substituční léčbu, pochází z aromatizace androgenů v periferních tkáních, jako jsou kosti, svaly, mozek a především pak tuková tkáň, jejíž nadměrné množství lze úspěšně regulovat právě fyzickou aktivitou.

Pravidelné cvičení může také snižovat hladiny dalších hormonů, jako je inzulín a inzulínu podobné růstové faktory, které se podílejí na vzniku rakoviny prsu (Duggan et al., 2014).

2.9.1.2. Modulační imunitních funkcí

Bylo prokázáno, že fyzická aktivita posiluje imunitní funkce, což může přispívat ke snížení rizika vzniku rakoviny prsu. Pravidelné cvičení může zlepšit dohled nad a eliminaci potenciálně rakovinných buněk imunitními buňkami, jako jsou T-lymfocyty a makrofágy (Koelwyn et al., 2015).

Úloha imunitního systému v ochraně před vznikem rakoviny a v utváření typů rakoviny byla jednoznačně prokázána. NK (Natural Killer cells) buňky²⁵, které v rámci imunitního systému hrají zásadní roli ve smyslu dohledu i eliminace jsou součástí vrozeného imunitního systému a specializují se na rozpoznávání buněk se zvýšenou expresí stresem indukovaných ligandů (MICA/B²⁶, UL16 vazebné proteiny, receptory pro ligand indukující apoptózu související s TNF) a nízkou expresí hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy I, což je společná vlastnost transformovaných buněk. IFN- γ produkovaný NK buňkami podporuje zkříženou prezentaci antigenů odvozených od nádorových buněk T buňkám prostřednictvím antigen prezentujících myeloidních buněk, což vede k rozvoji adaptivní imunity. Tato adaptivní imunita nejenže eliminuje mnoho nádorů v jejich počáteční fázi, ale také vytváří selektivní tlak, jehož výsledkem je progresse pouze těch nádorů, které mají sníženou imunogenicitu a které získaly schopnost potlačit imunitní odpověď (Raulet & Guerra, 2009; Mittal et al., 2014).

2.9.1.3. Změny adipozity a energetické bilance

Fyzická aktivita může pomoci udržet zdravou tělesnou hmotnost a snížit množství tělesného tuku, což je důležité zejména u žen po menopauze, protože nadměrná adipozita je spojena se zvýšeným rizikem rakoviny prsu (Lauby-Secretan et al., 2016).

Mnoho studií uvádí pozitivní souvislost mezi BMI dospělých a postmenopauzálním karcinomem prsu (relativní riziko přibližně 1,1 na 5 jednotek BMI), zejména u nádorů s pozitivními estrogenovými receptory. Obvod pasu a přírůstek tělesné hmotnosti v dospělosti byly rovněž pozitivně spojeny s rizikem postmenopauzálního karcinomu prsu. U premenopauzálního karcinomu prsu byly pozorovány konzistentní inverzní asociace mezi BMI a rizikem rakoviny prsu (Torres de la Roche et al., 2020).

Cvičení může také zlepšit citlivost na inzulín a metabolismus glukózy, což může nepřímo ovlivnit riziko rakoviny prsu tím, že snižuje zánět související s obezitou (Larson et al. 2023).

²⁵ NK buňky zastávají efektorové funkce přirozené imunity. Aktivační i inhibiční NK buněčné receptory mají důležitou roli pro udržení aktivity NK buněk. NK buňky také hrají roli v adaptivní imunitní odpovědi vzhledem k jejich schopnost rychle se přizpůsobit bezprostřednímu prostředí a formulovat antigen-specifickou imunologickou paměť.

²⁶ MICA/B plní roli stresem indukovaného ligandu pro receptor NKG2D ("natural-killer group 2, member D") a jsou rozpoznávány NK buňkami, $\gamma\delta$ a CD8+ $\alpha\beta$ T lymfocyty, které tato interakce aktivuje.

Všechny výše uvedené biologické mechanismy se vzájemně nevylučují, naopak, mohou působit synergicky a snižovat riziko rakoviny prsu u fyzicky aktivních jedinců. K úplnému pochopení vzájemného působení těchto mechanismů a dále k určení nejúčinnějších druhů a intenzit cvičení pro prevenci rakoviny prsu je však bezesporu zapotřebí dalšího výzkumu.

3. Praktická část

3.1. Cíle praktické části

V rámci praktické části bylo sledováno celkem 24 onkologických pacientek, zařazených do programu ONKO-FIT. Cíle stanovené pro tuto práci byly následující:

1. Analyzovat základní tělesné parametry (hmotnost, BMI, procento tukové a svalové tkáně) pacientek před a po tříměsíčním intervenčním programu²⁷.
2. Analyzovat změny ve fyzickém výkonu měřeném pomocí šesti minutového chodeckého testu (6MWT) před a po tříměsíčním intervenčním programu.

3.2. Hypotézy

Hypotézy, které jsem chtěla na základě praktické části práce konfrontovat se skutečností byly následující:

1. Intervence ve smyslu nutriční terapie může mít pozitivní vliv na základní tělesné parametry pacientek ve sledované skupině.
2. Intervence ve smyslu nutriční terapie může mít pozitivní vliv na fyzickou výkonnost pacientek ve sledované skupině.

3.3. Úkoly

Aby bylo možné ověřit výše uvedené hypotézy a současně dosáhnout stanovených cílů praktické části této práce, stanovila jsem následující úkoly:

1. Získat a analyzovat data z programu ONKO-FIT týkající se základních tělesných parametrů vybraných pacientek.
2. Podrobit vybrané pacientky 6MWT před a po skončení intervenční nutriční terapie a výsledky vyhodnotit.

3.4. Metodika

Údaje o vybraných a sledovaných onkologických pacientkách, které podstoupily v roce 2022 nutriční a pohybovou intervenci, byly průběžně zaznamenávány vizuálním odečtem na

²⁷ Intervenční program prováděl team programu ONKO-FIT

měřících zařízeních a následně uloženy jako digitální hodnoty do tabulky sdílené členy teamu ONKO-FIT.

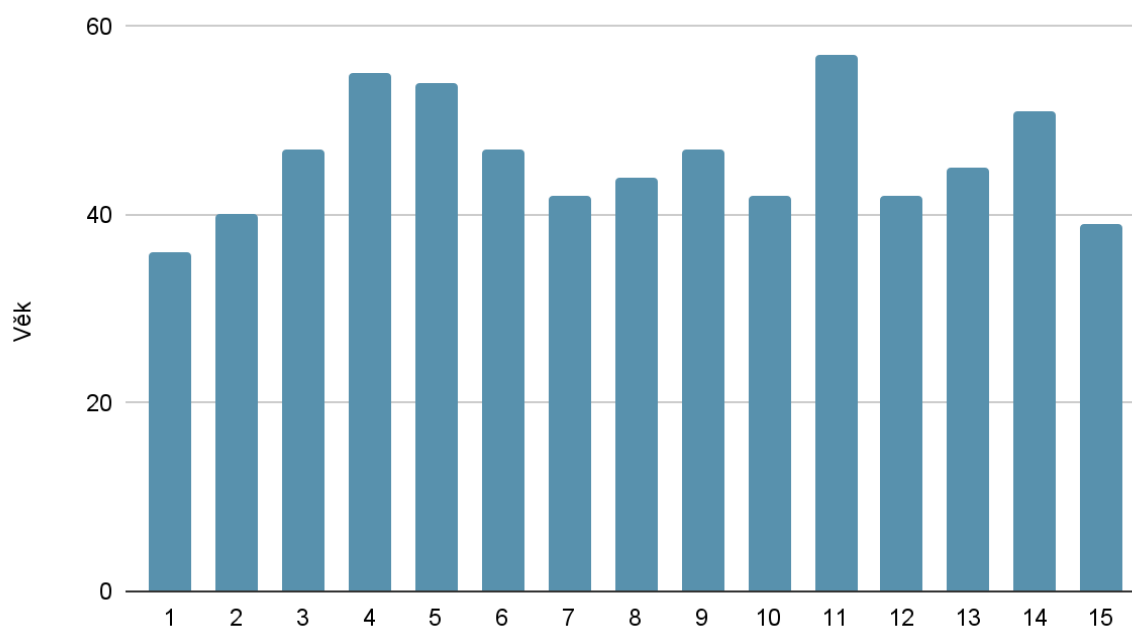
Intervence proběhla formou jedné osobní konzultace s nutriční terapeutkou v rámci dobrovolných sezení, které absolvovalo celkem 10 pacientek z celkových 15ti. Pacientky si zapisovaly do aplikace Čas pro zdraví své stravovací návyky a nutriční terapeutka jim mohla prostřednictvím této aplikace rovněž dávat zpětnou vazbu.

Analogicky jako u nutriční terapie, i terapie prováděná fyzioterapeutkou VFN byla na dobrovolné bázi. Pacientky byly vyšetřeny a terapeutka jim na základě výsledků vyšetření a jejich aktuálního zdravotního stavu doporučila vhodnou pohybovou aktivitu včetně cviků pro domácí cvičení.

3.4.1. Sledovaná skupina pacientů

V rámci projektu bylo sledováno celkem 24 pacientek s tím, že devět z pacientek neabsolvovalo kompletní vstupní nebo výstupní měření, což vedlo ke snížení celkového počtu hodnocených pacientek na 15. Průměrný věk sledované skupiny byl 46 let (medián 45), věk pacientek se pohyboval v rozmezí 35 - 55 let (Graf 1).

Graf 1. Věkové složení sledované skupiny pacientek

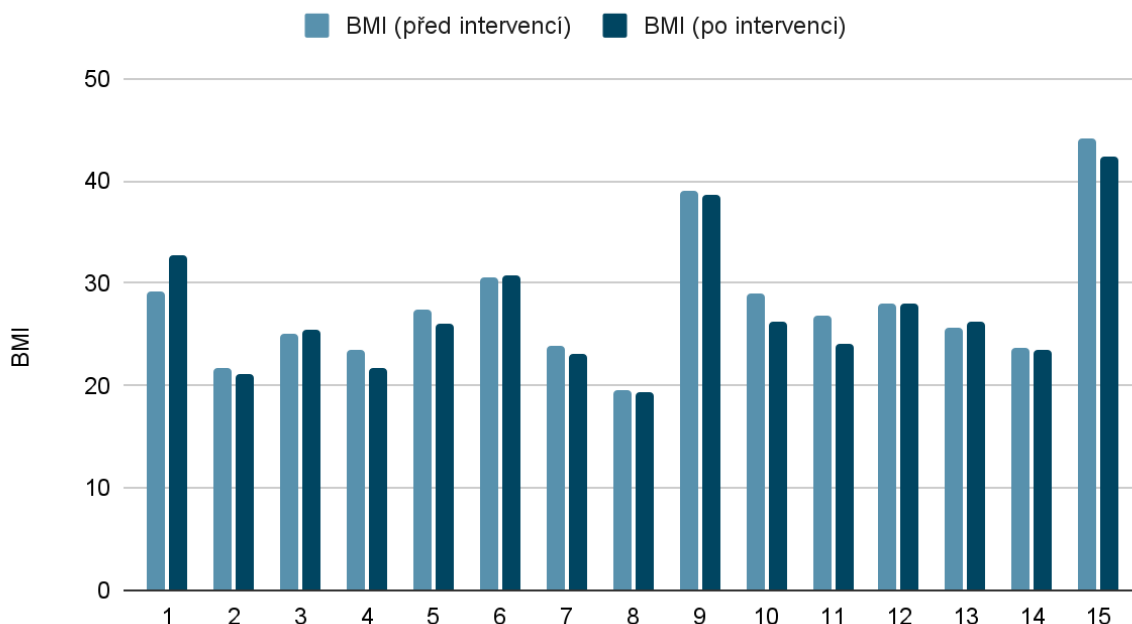


3.4.2. Porovnání BMI parametrů

Hodnoty BMI sledované skupiny pacientek se na začátku intervenčního období pohybovaly v rozmezí od 19,51 do 44,09 s průměrnou hodnotou 27,81. Po tříměsíční intervenci, která zahrnovala výživovou a pohybovou složku, se hodnoty BMI pohybovaly v rozmezí od 19,28 do 42,41.

U deseti ze sledovaných pacientek došlo v průběhu intervence ke snížení BMI, zatímco u zbývajících pěti pacientek došlo ke zvýšení. Průměrná hodnota BMI se u sledované skupiny během tříměsíční intervence snížila o 1,8 %. Toto snížení sice není statisticky významné, přesto jej lze považovat za pozitivní výsledek.

Graf 2. Rozdíl BMI u pacientek na začátku a na konci sledovaného období



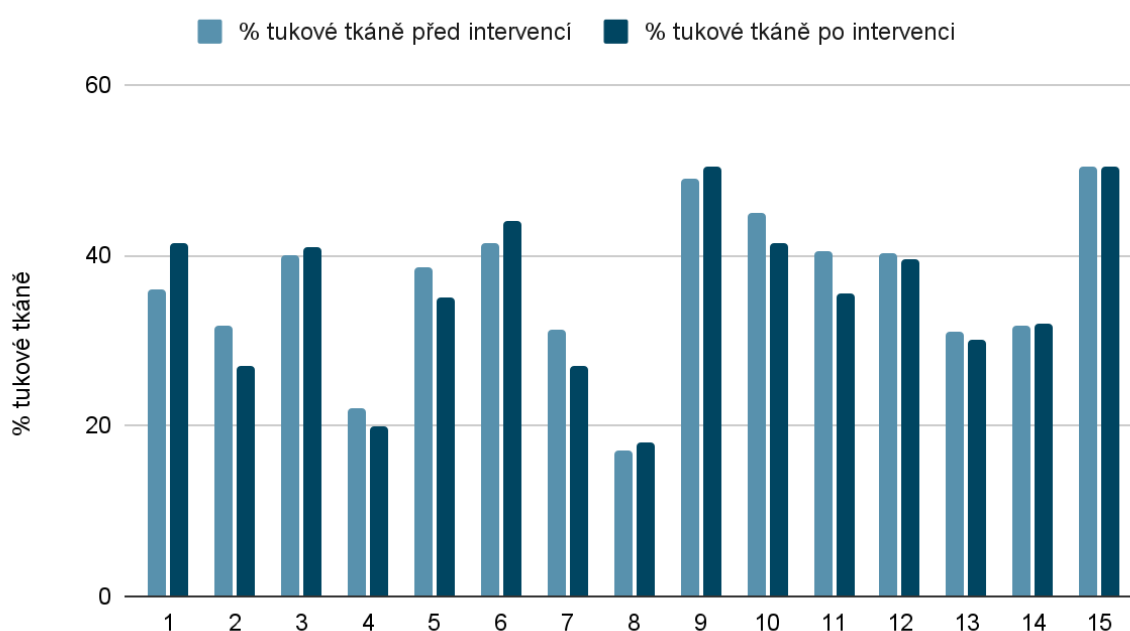
Pro určení statistické významnosti pozorovaných změn BMI byl proveden párový t-test. Nulová hypotéza t-testu zněla, že neexistuje žádný rozdíl v BMI před a po intervenci. Hodnota p z t-testu byla 0.23, což je více než běžná hranice významnosti 0,05. Z toho vyplývá, že na základě našeho vzorku nemáme dostatečné důkazy pro závěr, že intervence měla statisticky významný vliv na BMI.

Výše uvedený závěr však neznamená, že intervence neměla žádný vliv, nebo že pozorované změny nejsou důležité. Nedostatek statistické významnosti naznačuje, že pozorované změny mohou být vzhledem k velikosti našeho vzorku způsobeny náhodou, ale nevylučuje možnost významných změn u jednotlivých pacientů. Praktický nebo klinický význam i malých zlepšení BMI by totiž neměl být přehlížen, mimo jiné s ohledem na kladné vnímání i malého posunu v BMI u jednotlivce.

3.4.3. Vývoj objemu tukové a svalové tkáně u sledované skupiny

Co se týká poměru tukové a svalové tkáně u sledované skupiny, měřením na zařízení In Body bylo zjištěno následující. Na počátku tříměsíčního intervenčního programu se váhové procento tukové tkáně pacientek pohybovalo v rozmezí 17,1% - 50,5% s průměrnou hodnotou na úrovni 36,4%. Po ukončení tříměsíčního intervenčního programu se následně váhové procento tukové tkáně pacientek pohybovalo v rozmezí 18,1% - 50,4% s průměrnou hodnotou na úrovni 35,5% (Graf 3).

Graf 3. Vývoj hmotnostního procenta tukové tkáně



Rozdíl v hodnotách procenta tukové tělesné tkáně naměřený na počátku a konci tříměsíčního intervenčního programu lze označit za pozitivní, byť představuje snížení průměrných hodnot pouze o 2,5%.

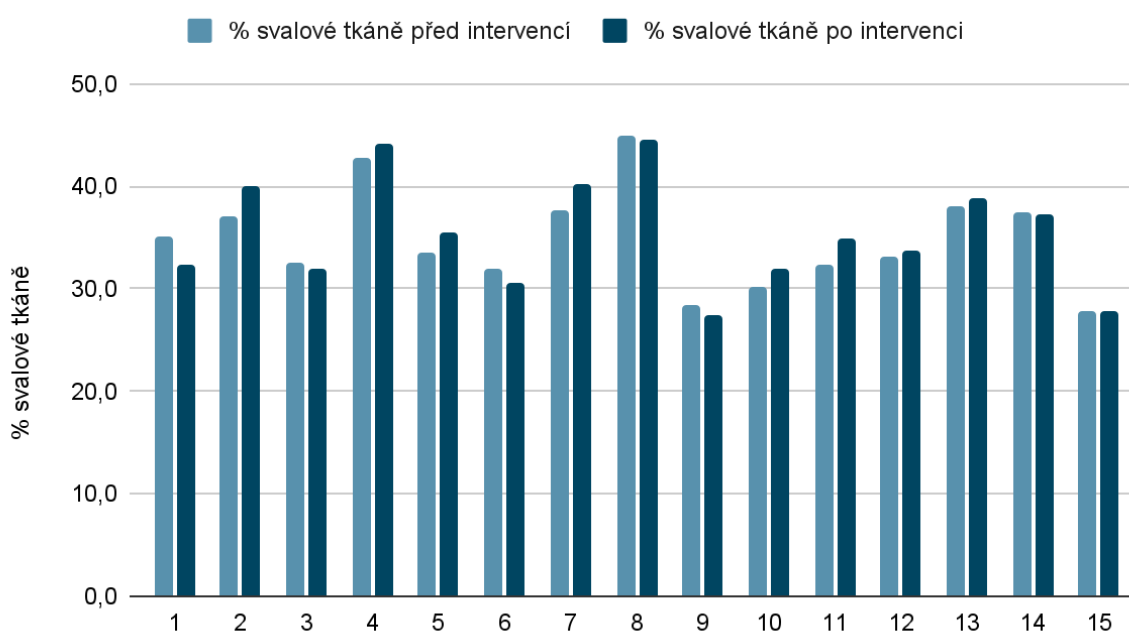
Pro určení statistické významnosti pozorovaných změn v objemu tukové tkáně byl proveden párový t-test. Nulová hypotéza našeho t-testu zněla, že neexistuje žádný rozdíl v objemu tukové tkáně před a po intervenci. Hodnota p z t-testu byla 0,24, což je více než běžná hranice významnosti 0,05. To znamená, že na základě měření provedeného u sledované skupiny pacientek nemáme dostatečné důkazy pro závěr, že intervence měla statisticky významný vliv na snížení objemu tukové tkáně (resp. jejího hmotnostního procenta vztaheného k váze celého těla).

Váňové procento svalové tkáně pacientek se na počátku tříměsíčního intervenčního programu pohybovalo v rozmezí 27,9% - 45,0% s průměrnou hodnotou na úrovni 34,9%. Po ukončení tříměsíčního intervenčního programu se následně váňové procento svalové tkáně pacientek pohybovalo v rozmezí 27,5% - 44,5% s průměrnou hodnotou na úrovni 35,4% (Graf 4).

Rozdíl v hodnotách procenta svalové tělesné tkáně naměřený na počátku a konci tříměsíčního intervenčního programu lze označit analogicky jako u tukové tkáně za pozitivní, byť představuje zvýšení průměrných hodnot pouze o 1,4%.

Pro určení statistické významnosti pozorovaných změn v objemu svalové tkáně byl analogicky jako výše proveden párový t-test. Nulová hypotéza zněla, že neexistuje žádný rozdíl v objemu svalové tkáně před a po intervenci. Hodnota p z t-testu byla 0.28, což je více než běžná hranice významnosti 0.05. Na základě měření provedeného u sledované skupiny pacientek tak nemáme dostatečné důkazy pro závěr, že intervence měla statisticky významný vliv na zvýšení objemu svalové tkáně (resp. jejího hmotnostního procenta vztáženého k váze celého těla).

Graf 4. Vývoj hmotnostního procenta svalové tkáně



Avšak obdobně jako u BMI, závěry párových t-testů týkající se změn objemu tukové a svalové tkáně u sledované skupiny pacientek neznamenaají, že intervence neměla žádný účinek nebo že pozorované změny nejsou důležité. Nedostatek statistické významnosti nevyklučuje možnost individuálně významných změn u jednotlivých pacientek.

3.4.4. Fyzická výkonnost u sledované skupiny

Dalším sledovaným údajem byla fyzická výkonnost měřená pomocí šesti minutového chodeckého testu (6MWT). Sledovaným pacientkám byl poskytnut bezdrátový senzor

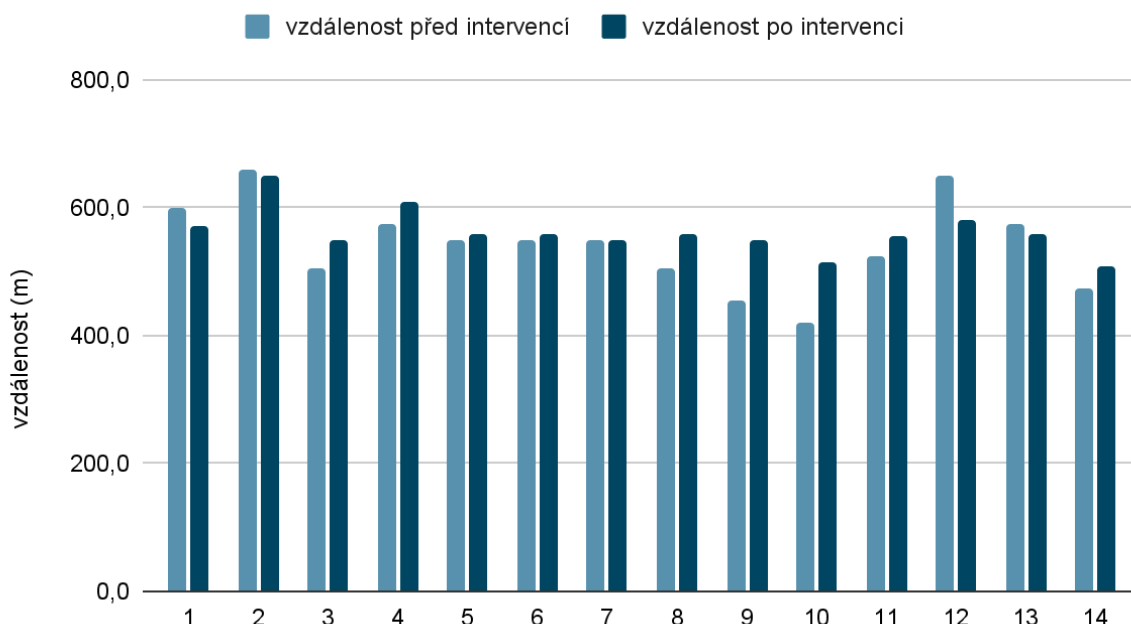
Garmin Vivofit, který snímal v průběhu 6MWT hodnoty srdečního tepu, a evidoval počet kroků. Vzdálenost v metrech byla zaznamenána členem teamu ONKO-FIT, který(á) rovněž měřil(a) tlak pacientky před a po 6MWT.

Všechny údaje zaznamenávaly členové teamu ONKO-FIT na pracovišti 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN.

Graf 5 ukazuje změnu ve vzdálenosti, kterou pacientky byly schopny za shodných podmínek ujit na začátku intervenčního programu a po jeho skončení o tři měsíce později.

Před intervencí a tedy při prvním měření se vzdálenost, kterou byly pacientky ujit v rámci 6MWT pohybovala v rozmezí 420m - 660m s průměrnou hodnotou na úrovni 536m. Po ukončení tříměsíčního intervenčního programu se ušlá vzdálenost pohybovala v rozmezí 515m - 610m s průměrnou hodnotou na úrovni 563m. Rozdíl v průměrných hodnotách (vzdálenostech) naměřený na počátku a konci tříměsíčního intervenčního programu tak představuje zvýšení počtu metrů v rámci 6MWT o 5%.

Graf 5. Výsledky 6MWT na počátku intervence a po jejím skončení



Lze tak konstatovat, že zvýšení vzdálenosti, kterou byly pacientky schopny po tříměsíčním intervenčním programu ujit v rámci 6MWT, indikuje pozitivní signál co do fyzické výkonnosti. (Není však možné označit konkrétní důvody, resp. konkrétní doporučení v rámci intervenčního programu, která výše uvedené zlepšení umožnila.)

Pro určení statistické významnosti pozorovaných změn v dosažené vzdálenosti byl opět proveden párový t-test. Nulová hypotéza našeho t-testu zněla, že neexistuje žádný rozdíl ve výsledku 6MWT před a po intervenci. Hodnota p z t-testu je 0.12, což je více než běžná hranice významnosti 0,05.

Na základě měření provedeného u sledované skupiny pacientek tak nemáme dostatečné důkazy pro závěr, že intervence měla statisticky významný vliv na prodloužení vzdálenosti

měřené v rámci 6MWT. Jen doplňuji, že hodnota p vyšší než 0,05 pouze konstatuje, že data neposkytují dostatečně silný důkaz pro závěr, že existuje účinek přesahující náhodnou variabilitu.

3.5. Výsledky

3.5.1. Závěr týkající se Hypotézy 1

Hypotéza 1 zněla: “Intervence ve smyslu nutriční terapie může mít pozitivní vliv na základní tělesné parametry pacientek ve sledované skupině.”

Pokud vyjdeme ze zaznamenaných a následně vyhodnocených dat, lze konstatovat, že ve smyslu průměrných hodnot sledovaných tělesných parametrů (BMI, hmotnostní poměr tukové a svalové tkáně) došlo ve všech ukazatelích ke statisticky nevýznamnému zlepšení. I když z pohledu statistiky a s ohledem na pouze jednu sadu měření nelze považovat Hypotézu 1 za ověřenou, je nutné uvést, že drobná zlepšení parametrů u jednotlivých pacientek jsou pozitivním signálem, který by neměl být ignorován.

3.5.2. Závěr týkající se Hypotézy 2

Hypotéza 2 zněla: “Intervence ve smyslu nutriční terapie může mít pozitivní vliv na fyzickou výkonnost pacientek ve sledované skupině.”

Pokud vyjdeme ze 6MWT opakovaného po tříměsíčním intervenčním programu, lze uvést, že došlo ke statisticky nevýznamnému zlepšení. I když tedy stejně jako u Hypotézy 1 nelze ani Hypotézu 2 označit za ověřenou, je opět nutné zdůraznit, že drobná zlepšení výkonnosti u jednotlivých pacientek jsou velmi dobrým signálem.

4. Diskuze

Vztah mezi stravou, fyzickou aktivitou a rizikem vzniku rakoviny prsu je mnohostranný a je stále předmětem rozsáhlého výzkumu. Ačkoli je všeobecně přijímaným faktem, že strava i fyzická aktivita hrají významnou roli v riziku vzniku rakoviny prsu, detailní pochopení zejména mechanismů vlivu stravy a fyzické aktivity zůstává neobjasněné a je předmětem pokračujícího výzkumu.

Různé složky stravy jsou spojovány buď se zvýšením, nebo snížením rizika rakoviny prsu, což často vede k protichůdným interpretacím. Zajímavý paradox představuje například konzumace mléčných výrobků. Složky mléčných výrobků, jako jsou některé hormony, IGF-1 a nasycené tuky, jsou spojovány se zvýšeným rizikem rakoviny prsu. Naopak jiné složky, zejména ty, které se nacházejí ve fermentovaných mléčných výrobcích, zřejmě poskytují ochranné účinky proti tomuto onemocnění. Konkrétní biologické mechanismy, kterými se tyto rozdílné vlivy projevují, zůstávají nejasné a vyžadují další výzkum. Například role probiotik a hormonů obsažených v mléčných výrobcích jsou oblasti, které si bezesporu zaslouží podrobnější studium.

Obdobně jako u výživy, i když je obecně přijímaným faktem, že pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko rakoviny prsu, přesné mechanismy tohoto vztahu jsou stále předmětem výzkumu. Bylo navrženo několik teorií, například hormonální regulace, modulace imunitních funkcí a změny adipozity. Komplexní pochopení toho, jak se tyto faktory vzájemně ovlivňují a přispívají k ochranným účinkům fyzické aktivity na rakovinu prsu, však stále chybí.

Ačkoli je tedy zřejmé, že strava a fyzická aktivita mohou ovlivňovat riziko vzniku rakoviny prsu, naše chápání těchto vlivů je stále neúplné. Je zapotřebí dalšího výzkumu, aby bylo možné odhalit složitosti těchto vztahů a stanovit komplexní doporučení týkající se stravy a fyzické aktivity pro prevenci rakoviny prsu. To by mohlo významně zlepšit kvalitu života a zdravotní výsledky mnoha lidí.

Praktická část této práce zdůrazňuje potřebu pokračovat ve výzkumu složitých interakcí mezi stravou, fyzickou aktivitou a rizikem vzniku rakoviny prsu. Kromě toho upozorňuje na významnou úlohu edukace pacientů. Z údajů vyplývá, že informovanost pacientů, pokud jde o specifické účinky stravy a vliv různých druhů fyzické aktivity, je nedostatečná.

Navzdory dostupnosti informací, zejména prostřednictvím internetu, diskuse s pacientkami ukázaly, že velké množství dostupných údajů, zejména v anglickém jazyce, nedává průměrné pacientce možnost se v problematice efektivně orientovat. Proto by jasné, přístupné a pokud možno graficky znázorněné edukační materiály mohly významně zlepšit porozumění pacientů těmto klíčovým otázkám, což by v konečném důsledku prospělo jejich léčbě a zotavení.

5. Závěr

Tato práce se zabývá vztahem mezi rakovinou prsu a modifikovatelnými rizikovými faktory, zejména stravou a fyzickou aktivitou. Navzdory složitým interakcím a někdy protichůdným zjištěním v této oblasti je zřejmé, že změny životního stylu zahrnující zdravé stravovací návyky a pravidelnou fyzickou aktivitu mají potenciál hrát klíčovou roli v prevenci rakoviny prsu.

Praktická složka této studie, i když statisticky nevýznamná vzhledem k malé velikosti vzorku, naznačuje nenulový pozitivní vliv strukturovaného programu výživy a pohybové terapie na fyzické parametry a výkonnost pacientek s rakovinou prsu. To podtrhuje význam komplexních intervencí v oblasti životního stylu pro zlepšení výsledků pacientek, i když tato zlepšení nemusí být na statistické úrovni patrná.

Jedním z aspektů, který se v průběhu práce objevil, byla mezera v edukaci pacientek ohledně vlivu stravy a fyzické aktivity na rakovinu prsu. Zdá se, že obrovské množství dostupných informací, zejména na internetu, je pro pacientky zahlcující, což podtrhuje potřebu jasných, dostupných a nejlépe ilustrovaných pokynů.

V budoucnu bude přínosné provést rozsáhlejší studie, které poskytnou jasnější vhled do složitého vztahu mezi rakovinou prsu, stravou a fyzickou aktivitou a lepší aktuální preventivní strategie. Evidentně je také vhodné zabývat se mechanismy, které by překlenuly informační mezeru ve vzdělávání pacientek a pomohly jim ve spolupráci s nutriční a pohybovou terapií činit informované volby ve smyslu životního stylu.

6. Seznam zkratek

6MWT:	Šestiminutový test chůze (Six Minute Walk Test)
ALT:	alternativní prodlužování telomer (Alternative Lengthening of Telomeres)
ATP:	Adenosintrifosfát (Adenosine Triphosphate)
BI-RADS:	system pro zobrazování prsu a hlášení dat (Breast Imaging-Reporting and Data System)
BMI:	Index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
BRCA1:	gen pro rakovinu prsu 1 (Breast Cancer Gene 1)
BRCA2:	gen pro rakovinu prsu 2 (Breast Cancer Gene 2)
BRIP1:	protein interagující s C-koncovou helikázou BRCA1 (BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1)
CC:	Kraniokaudální mamografický pohled (Craniocaudal mammography view)
CDH1:	gen kadherinu 1 (Cadherin 1 Gene)
CHK2:	Checkpoint Kinase 2
CR:	počítačová radiografie (Computed Radiography)
DBT:	digitální tomosyntéza prsu (Digital Breast Tomosynthesis)
DNA:	kyselina deoxyribonukleová (Deoxyribonucleic Acid)
DR:	přímá radiografie (Direct Radiography)
E2F:	transkripční faktor EF2 (E2F Transcription Factor)
EMT:	přechod z epitelu do mezenchymu (Epithelial to Mesenchymal Transition)
ER+:	pozitivní estrogenový receptor (Estrogen Receptor Positive)
FAS:	Fas receptor buněčné smrti na povrchu buňky (Fas Cell Surface Death Receptor)
HDI:	Index lidského rozvoje (Human Development Index)
HER2:	receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HER2+:	receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 pozitivní (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive)
IGF-1:	inzulínu podobný růstový faktor 1 (Insulin-Like Growth Factor 1)
IGFBP-3:	protein vázající inzulínu podobný růstový faktor 3 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3)
IM:	intramukózní (karcinom prsu) (Intramucosal (breast cancer))
Ki-67:	Ki-67 Protein
MHC:	hlavní histokompatibilní komplex (Major Histocompatibility Complex)
MET:	Metabolický ekvivalent úkolu (Metabolic Equivalent of Task)
ML:	Mediolaterální (mamografický pohled) (Mediolateral (mammography view))
MLO:	Mediolaterální šikmý (mamografický pohled) (Mediolateral Oblique (mammography view))
MR:	magnetická rezonance (Magnetic Resonance)
MSL:	multifokální nebo multicentrické, synchronní nebo metachronní, bilaterální nebo unilaterální léze (Multifocal or Multicentric, Synchronous or Metachronous, Bilateral or Unilateral Lesions)
miR:	MicroRNA
NK:	Natural Killer cells
NMSC:	nemelanomová rakovina kůže (Non-Melanoma Skin Cancer)
PALB2:	partner a lokalizátor BRCA2 (Partner And Localizer Of BRCA2)
PD-L1:	programovaný ligand smrti 1 (Programmed Death-Ligand 1)

PTEN:	fosfatáza a tenzinový homolog (Phosphatase And Tensin Homolog)
pRb:	Retinoblastomový protein (Retinoblastoma Protein)
RAD51C:	RAD51 Homolog C
RNA:	Ribonukleová kyselina (Ribonucleic Acid)
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SHBG:	globulin vázající pohlavní hormony (Sex Hormone-Binding Globulin)
STK11:	serin/treoninová kináza 11 (Serine/Threonine Kinase 11)
TNBC:	trojitě negativní karcinom prsu (Triple-Negative Breast Cancer)
TNF α :	Tumor nekrotizující faktor alfa (Tumor Necrosis Factor Alpha)
TNF-R1:	receptor 1 pro tumor nekrotizující faktor (Tumor Necrosis Factor Receptor 1)
TNFRSF:	Superrodina receptorů pro tumor nekrotizující faktor (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily)
WHO:	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
WCRF:	Světový fond pro výzkum rakoviny (World Cancer Research Fund)

7. Seznam použité literatury

1. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)
2. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
3. Hanahan, D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions, *Cancer Discovery*, 12(1): 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
4. Franovic, A., Holterman, C. E., Payette, J., & Lee, S. (2009). Human cancers converge at the HIF-2alpha oncogenic axis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(50), 21306–21311. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906432106>
5. Stengel, K. R. et al. (2009). Retinoblastoma/p107/p130 pocket proteins: protein dynamics and interactions with target gene promoters.” *The Journal of biological chemistry* vol. 284,29 (2009): 19265-71. doi:10.1074/jbc.M808740200
6. Müller, H., Helin, K. (2000). The E2F transcription factors: key regulators of cell proliferation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. ISSN 0304-419X, doi.org/10.1016/S0304-419X(99)00030-X.
7. O'Brien, M. A., Kirby, R. (2018). Apoptosis: A review of pro-apoptotic and anti-apoptotic pathways and dysregulation in disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 18(6):572–585. doi:10.1111/j.1476-4431.2008.00363.x Strasser, A. et al. (2000) Apoptosis Signaling, *Annu. Rev. Biochem.* 69:217–45, DOI: 10.1146/annurev.biochem.69.1.217
8. Sharma, A. et al. (2019). Cancer Metabolism and the Evasion of Apoptotic Cell Death. *Cancers*, 11(8), 1144. <https://doi.org/10.3390/cancers11081144>
9. Kucka, K., & Wajant, H. (2021). Receptor Oligomerization and Its Relevance for Signaling by Receptors of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 615141. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.615141>
10. Wajant, H., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (2003). Tumor necrosis factor signaling. *Cell death and differentiation*, 10(1), 45–65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>
11. Rakash S. Role of proteases in cancer: A review, *Biotechnology and Molecular Biology Review*, 7(4), 90-101, DOI: [10.5897/BMBR11.027](https://doi.org/10.5897/BMBR11.027)
12. Boutelle, A. M., Attardi, L. D. (2021). p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends in cell biology*, 31(4), 298–310. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.12.011>

13. Ozaki, T., Nakagawara, A. (2011). Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers*, 3(1), 994–1013. <https://doi.org/10.3390/cancers3010994>
14. Hayashi, M. T., Cesare, A. J., Rivera, T., & Karlseder, J. (2015). Cell death during crisis is mediated by mitotic telomere deprotection. *Nature*, 522(7557), 492–496. <https://doi.org/10.1038/nature14513>
15. Shay, J. W., Wright, W. E. (2011). Role of telomeres and telomerase in cancer. *Seminars in cancer biology*, 21(6), 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.10.001>
16. Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., & Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in cancer. *Vascular health and risk management*, 2(3), 213–219. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.3.213>
17. Zheng, Q. et al. (2017). miR-200b inhibits proliferation and metastasis of breast cancer by targeting fucosyltransferase IV and α 1,3-fucosylated glycans. *Oncogenesis*, 6(7), e358. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.58>
18. Dillekås, H. et al. (2019). Are 90% of deaths from cancer caused by metastases?. *Cancer medicine*, 8(12), 5574–5576. <https://doi.org/10.1002/cam4.2474>
19. Vleminckx, K. (2014). Cell Adhesion Molecules. In: Schwab, M. (Encyclopedia of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46875-3_989
20. Jiang, W. G., et al. (2015). Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Seminars in cancer biology*, 35 Suppl, S244–S275. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.008>
21. Špaček, P. (2017) *Stanovení markerů epitelálně mezenchymální tranzice (EMT) u buněk in vitro*. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biochemických věd. <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/85295/120267983.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Vander H., et al. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5930), 1029–1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
23. Vesely, M. D., & Schreiber, R. D. (2013). Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1284(1), 1–5. <https://doi.org/10.1111/nyas.12105>
24. Vinay, D. S., Ryan, E. P., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elkord, E., Lichtor, T., Decker, W. K., Whelan, R. L., Kumara, H. M. C. S., Signori, E., Honoki, K., Georgakilas, A. G., Amin, A., Helferich, W. G., Boosani, C. S., Guha, G., Ciriolo, M. R., Chen, S., Mohammed, S. I., ... Kwon, B. S. (2015). Immune evasion in

cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in cancer biology*, 35 Suppl, S185–S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>

25. Salemme, V., Centonze, G., Cavallo, F., Defilippi, P., & Conti, L. (2021). The Crosstalk Between Tumor Cells and the Immune Microenvironment in Breast Cancer: Implications for Immunotherapy. *Frontiers in oncology*, 11, 610303. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.610303>
26. Li, J., & Stanger, B. Z. (2020). How Tumor Cell Dedifferentiation Drives Immune Evasion and Resistance to Immunotherapy. *Cancer research*, 80(19), 4037–4041. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1420>
27. Lukong K. E. (2017). Understanding breast cancer - The long and winding road. *BBA clinical*, 7, 64–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2017.01.001>
28. Petrucelli, N., Daly, M. B., & Pal, T. (1998). *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
29. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
30. Miah, S., Bagu, E., Goel, R., Ogunbolude, Y., Dai, C., Ward, A., Vizeacoumar, F. S., Davies, G., Vizeacoumar, F. J., Anderson, D., & Lukong, K. E. (2019). Estrogen receptor signaling regulates the expression of the breast tumor kinase in breast cancer cells. *BMC cancer*, 19(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5186-8>
31. Nicolini, A., Ferrari, P., Duffy, M. J. (2018) Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future, *Seminars in Cancer Biology*, 52, 56-73, ISSN 1044-579X, doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010
32. Iqbal, N., & Iqbal, N. (2014). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular biology international*, 2014, 852748. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>
33. Vuong, D., Simpson, P. T., Green, B., Cummings, M. C., & Lakhani, S. R. (2014). Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 465(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1593-7>
34. Reisenbichler, E. S., Balmer, N. N., Adams, A. L., Pfeifer, J. D., & Hameed, O. (2011). Luminal cytokeratin expression profiles of breast papillomas and papillary carcinomas and the utility of a cytokeratin 5/p63/cytokeratin 8/18 antibody cocktail in their distinction. *Modern pathology : an official journal of the United States and*

Canadian Academy of Pathology, Inc, 24(2), 185–193.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.197>

35. Bustreo, S., Osella-Abate, S., Cassoni, P., Donadio, M., Airoidi, M., Pedani, F., Papotti, M., Sapino, A., & Castellano, I. (2016). Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast cancer research and treatment*, 157(2), 363–371.
<https://doi.org/10.1007/s10549-016-3817-9>
36. Novotný, J. (2017) Novinky v hormonální léčbě karcinomu prsu. *Onkologie*, 11(5): 257–262, <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/05/09.pdf>
37. Tang, P., & Tse, G. M. (2016). Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(8), 806–814. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0133-RA>
38. Inic, Z., Zegarac, M., Inic, M., Markovic, I., Kozomara, Z., Djuriscic, I., Inic, I., Pupic, G., & Jancic, S. (2014). Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 8, 107–111. <https://doi.org/10.4137/CMO.S18006>
39. Feeley, L. P., Mulligan, A. M., Pinnaduwege, D., Bull, S. B., & Andrulis, I. L. (2014). Distinguishing luminal breast cancer subtypes by Ki67, progesterone receptor or TP53 status provides prognostic information. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 27(4), 554–561. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.153>
40. Ahn, H. J., Jung, S. J., Kim, T. H., Oh, M. K., & Yoon, H. K. (2015). Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *Journal of breast cancer*, 18(2), 149–159. <https://doi.org/10.4048/jbc.2015.18.2.149>
41. Loibl, S., & Gianni, L. (2017). HER2-positive breast cancer. *Lancet (London, England)*, 389 (10087), 2415–2429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5)
42. Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). Subtypes of Breast Cancer. In H. N. Mayrovitz (Ed.), *Breast Cancer*. Exon Publications.
43. Xiao, W., Zheng, S., Yang, A., Zhang, X., Zou, Y., Tang, H., & Xie, X. (2018). Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer management and research*, 10, 5329–5338. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S176763>
44. Ensenyat-Mendez, M., Llinàs-Arias, P., Orozco, J. I. J., Íñiguez-Muñoz, S., Salomon, M. P., Sesé, B., DiNome, M. L., & Marzese, D. M. (2021). Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. *Frontiers in oncology*, 11, 681476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.681476>

45. Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77(2), 181–185. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
46. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
47. Lortet-Tieulent, J., Georges, D., Bray, F., & Vaccarella, S. (2020). Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development. *International journal of cancer*, 147(11), 3029–3036. <https://doi.org/10.1002/ijc.33114>
48. Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
49. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
50. UICC. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
51. Torre, L. A., Islami, F., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2017). Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 26(4), 444–457. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0858>
52. Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2020). Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3873. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>
53. Glass, A. G., Lacey, J. V., Jr, Carreon, J. D., & Hoover, R. N. (2007). Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(15), 1152–1161. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm059>
54. Munsell, M. F., Sprague, B. L., Berry, D. A., Chisholm, G., & Trentham-Dietz, A. (2014). Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiologic reviews*, 36(1), 114–136. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxt010>

55. Henderson, J. A., Duffee, D., & Ferguson, T. (2023). Breast Examination Techniques. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
56. Christiansen, S. R., Autier, P., & Støvring, H. (2022). Change in effectiveness of mammography screening with decreasing breast cancer mortality: a population-based study. *European journal of public health*, 32(4), 630–635. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac047>
57. Chiarelli, A. M., Blackmore, K. M., Muradali, D., Done, S. J., Majpruz, V., Weerasinghe, A., Mirea, L., Eisen, A., Rabeneck, L., & Warner, E. (2020). Performance Measures of Magnetic Resonance Imaging Plus Mammography in the High Risk Ontario Breast Screening Program. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(2), 136–144. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz079>
58. Gao, Y., Reig, B., Heacock, L., Bennett, D. L., Heller, S. L., & Moy, L. (2021). Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. *Radiologic clinics of North America*, 59(1), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.09.004>
59. Saadatmand, S., Geuzinge, H. A., Rutgers, E. J. T., Mann, R. M., de Roy van Zuidewijn, D. B. W., Zonderland, H. M., Tollenaar, R. A. E. M., Lobbes, M. B. I., Ausems, M. G. E. M., van 't Riet, M., Hooning, M. J., Mares-Engelberts, I., Luiten, E. J. T., Heijnsdijk, E. A. M., Verhoef, C., Karssemeijer, N., Oosterwijk, J. C., Obdeijn, I. M., de Koning, H. J., Tilanus-Linthorst, M. M. A., ... FaMRisc study group (2019). MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRisc): a multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 20(8), 1136–1147. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30275-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30275-X)
60. Brandt, K. R., Scott, C. G., Ma, L., Mahmoudzadeh, A. P., Jensen, M. R., Whaley, D. H., Wu, F. F., Malkov, S., Hruska, C. B., Norman, A. D., Heine, J., Shepherd, J., Pankratz, V. S., Kerlikowske, K., & Vachon, C. M. (2016). Comparison of Clinical and Automated Breast Density Measurements: Implications for Risk Prediction and Supplemental Screening. *Radiology*, 279(3), 710–719. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151261>
61. Boyd, N. F., Martin, L. J., Yaffe, M. J., & Minkin, S. (2011). Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast cancer research : BCR*, 13(6), 223. <https://doi.org/10.1186/bcr2942>
62. Kelly, K. M., & Richwald, G. A. (2011). Automated whole-breast ultrasound: advancing the performance of breast cancer screening. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 32(4), 273–280. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.02.004>
63. Versaggi, S. L., & De Leucio, A. (2022). Breast Biopsy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559147/>
64. Erickson, B. J., Korfiatis, P., Akkus, Z., & Kline, T. L. (2017). Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 37(2), 505–515. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160130>

65. Tran, W. T., Sadeghi-Naini, A., Lu, F. I., Gandhi, S., Meti, N., Brackstone, M., Rakovitch, E., & Curpen, B. (2021). Computational Radiology in Breast Cancer Screening and Diagnosis Using Artificial Intelligence. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*, 72(1), 98–108. <https://doi.org/10.1177/0846537120949974>
66. Giordano, L., von Karsa, L., Tomatis, M., Majek, O., de Wolf, C., Lancucki, L., Hofvind, S., Nyström, L., Segnan, N., Ponti, A., Eunice Working Group, Van Hal, G., Martens, P., Májek, O., Danes, J., von Euler-Chelpin, M., Aasmaa, A., Anttila, A., Becker, N., Péntek, Z., ... Suonio, E. (2012). Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *Journal of medical screening*, 19 Suppl 1, 72–82. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012085>
67. Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
68. Giordano S. H. (2018). Breast Cancer in Men. *The New England journal of medicine*, 378(24), 2311–2320. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1707939>
69. National Cancer Institute. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2019
70. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer
71. Chalasani, P. (2023) Breast Cancer. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview?reg=1#a6>
72. Ahern, T. P., Sprague, B. L., Bissell, M. C. S., Miglioretti, D. L., Buist, D. S. M., Braithwaite, D., & Kerlikowske, K. (2017). Family History of Breast Cancer, Breast Density, and Breast Cancer Risk in a U.S. Breast Cancer Screening Population. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 26(6), 938–944. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0801>
73. Kazerouni, N., Greene, M. H., Lacey, J. V., Jr, Mink, P. J., & Schairer, C. (2006). Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study. *Cancer*, 107(5), 1075–1083. <https://doi.org/10.1002/cncr.22082>
74. Pal, T., Permut-Wey, J., Betts, J. A., Krischer, J. P., Fiorica, J., Arango, H., LaPolla, J., Hoffman, M., Martino, M. A., Wakeley, K., Wilbanks, G., Nicosia, S., Cantor, A., & Sutphen, R. (2005). BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*, 104(12), 2807–2816. <https://doi.org/10.1002/cncr.21536>
75. Lizarraga, I. M., Sugg, S. L., Weigel, R. J., & Scott-Conner, C. E. (2013). Review of risk factors for the development of contralateral breast cancer. *American journal of surgery*, 206(5), 704–708. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.002>

76. Ramin, C., Withrow, D. R., Davis Lynn, B. C., Gierach, G. L., & Berrington de González, A. (2021). Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992-2016. *Breast cancer research : BCR*, 23(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01400-3>
77. Lovett, J. L., Chima, M. A., Wexler, J. K., Arslanian, K. J., Friedman, A. B., Yousif, C. B., & Strassmann, B. I. (2017). Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure: A risk factor for breast cancer. *Evolution, medicine, and public health*, 2017(1), 97–108. <https://doi.org/10.1093/emph/eox009>
78. Narod S. A. (2011). Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 8(11), 669–676. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.110>
79. Lynch, B. M., Neilson, H. K., & Friedenreich, C. M. (2011). Physical activity and breast cancer prevention. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 186, 13–42. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7_2
80. Neilson, H. K., Conroy, S. M., & Friedenreich, C. M. (2013). The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Current nutrition reports*, 3(1), 22–34. <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0069-8>
81. Vrieling, A., Buck, K., Kaaks, R., & Chang-Claude, J. (2010). Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 123(3), 641–649. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1116-4>
82. Eliassen, A. H., Colditz, G. A., Rosner, B., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2006). Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*, 296(2), 193–201. <https://doi.org/10.1001/jama.296.2.193>
83. De Cicco, P., Catani, M. V., Gasperi, V., Sibilano, M., Quaglietta, M., & Savini, I. (2019). Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*, 11(7), 1514. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>
84. Niki Kontou RD, PhD, The Mediterranean Diet in Cancer Prevention, Chapter 36, The Mediterranean Diet, An Evidence-Based Approach, 2015, Pages 393-406, doi.org/10.1016/B978-0-12-407849-9.00036-1
85. Fung, T. T., Chiuve, S. E., Willett, W. C., Hankinson, S. E., Hu, F. B., & Holmes, M. D. (2013). Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment*, 138(3), 925–930. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2484-3>
86. Cipolletti, M., Solar Fernandez, V., Montalesi, E., Marino, M., & Fiocchetti, M. (2018). Beyond the Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols in Cancer: the

Modulation of Estrogen Receptors (ERs) Signaling. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2624. <https://doi.org/10.3390/ijms19092624>

87. Zengul, A. G., Demark-Wahnefried, W., Barnes, S., Morrow, C. D., Bertrand, B., Berryhill, T. F., & Frugé, A. D. (2021). Associations between Dietary Fiber, the Fecal Microbiota and Estrogen Metabolism in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Nutrition and cancer*, 73(7), 1108–1117. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1784444>
88. Aune, D., Chan, D. S., Vieira, A. R., Rosenblatt, D. A., Vieira, R., Greenwood, D. C., & Norat, T. (2012). Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment*, 134(2), 479–493. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2118-1>
89. Masala, G., Assedi, M., Bendinelli, B., Ermini, I., Sieri, S., Grioni, S., Sacerdote, C., Ricceri, F., Panico, S., Mattiello, A., Tumino, R., Giurdanella, M. C., Berrino, F., Saieva, C., & Palli, D. (2012). Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast cancer research and treatment*, 132(3), 1127–1136. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1939-7>
90. Chang, V. C., Cotterchio, M., & Khoo, E. (2019). Iron intake, body iron status, and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 19(1), 543. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5642-0>
91. Kabat, G. C., & Rohan, T. E. (2007). Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer causes & control : CCC*, 18(10), 1047–1053. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9058-9>
92. World Cancer Research Fund International. Breast Cancer. <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/breast-cancer/>
93. Farvid, M. S., Stern, M. C., Norat, T., Sasazuki, S., Vineis, P., Weijenberg, M. P., Wolk, A., Wu, K., Stewart, B. W., & Cho, E. (2018). Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International journal of cancer*, 143(11), 2787–2799. <https://doi.org/10.1002/ijc.31848>
94. Hong, C. C., Ambrosone, C. B., Ahn, J., Choi, J. Y., McCullough, M. L., Stevens, V. L., Rodriguez, C., Thun, M. J., & Calle, E. E. (2007). Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2, NQO1, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(9), 1784–1794. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0247>
95. Torti, S. V., & Torti, F. M. (2013). Cellular iron metabolism in prognosis and therapy of breast cancer. *Critical reviews in oncogenesis*, 18(5), 435–448. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2013007784>
96. Huang X. (2008). Does iron have a role in breast cancer?. *The Lancet. Oncology*, 9(8), 803–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70200-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70200-6)

97. Kabat, G. C., Miller, A. B., Jain, M., & Rohan, T. E. (2007). Dietary iron and heme iron intake and risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(6), 1306–1308. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0086>
98. Inoue-Choi, M., Sinha, R., Gierach, G. L., & Ward, M. H. (2016). Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *International journal of cancer*, 138(7), 1609–1618. <https://doi.org/10.1002/ijc.29901>
99. Lu, F., Kuhnle, G.K., Cheng, Q. (2018) The effect of common spices and meat type on the formation of heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons in deep-fried meatballs. *Food Control*. 92, 399-411 <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.05.018>
100. Lo, J. J., Park, Y. M., Sinha, R., & Sandler, D. P. (2020). Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. *International journal of cancer*, 146(8), 2156–2165. <https://doi.org/10.1002/ijc.32547>
101. Rajendran, P., Alzahrani, A. M., Rengarajan, T., Veeraraghavan, V. P., & Krishna Mohan, S. (2022). Consumption of reused vegetable oil intensifies BRCA1 mutations. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(5), 1222–1229. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1837725>
102. Thapa, M. J., Fabros, R. M., Alasmar, S., & Chan, K. (2022). Analyses of mutational patterns induced by formaldehyde and acetaldehyde reveal similarity to a common mutational signature. *G3 (Bethesda, Md.)*, 12(11), jkac238. <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkac238>
103. Samani, A. A., Yakar, S., LeRoith, D., & Brodt, P. (2007). The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocrine reviews*, 28(1), 20–47. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0001>
104. Murphy, N., Knuppel, A., Papadimitriou, N., Martin, R. M., Tsilidis, K. K., Smith-Byrne, K., Fensom, G., Perez-Cornago, A., Travis, R. C., Key, T. J., & Gunter, M. J. (2020). Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(5), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.066>
105. Fraser, G. E., Jaceldo-Siegl, K., Orlich, M., Mashchak, A., Sirirat, R., & Knutsen, S. (2020). Dairy, soy, and risk of breast cancer: those confounded milks. *International journal of epidemiology*, 49(5), 1526–1537. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa007>

106. Peaker M. (2020). Oestrogens in milk and breast cancer: a cause for concern...or not?. *The Journal of dairy research*, 87(2), 266–269. <https://doi.org/10.1017/S0022029920000370>
107. Blücher, C., & Stadler, S. C. (2017). Obesity and Breast Cancer: Current Insights on the Role of Fatty Acids and Lipid Metabolism in Promoting Breast Cancer Growth and Progression. *Frontiers in endocrinology*, 8, 293. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00293>
108. de Moreno de Leblanc, A., Matar, C., Farnworth, E., & Perdigón, G. (2007). Study of immune cells involved in the antitumor effect of kefir in a murine breast cancer model. *Journal of dairy science*, 90(4), 1920–1928. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-079>
109. Merenstein, D. J., Smith, K. H., Scriven, M., Roberts, R. F., Sanders, M. E., & Petterson, S. (2010). The study to investigate the potential benefits of probiotics in yogurt, a patient-oriented, double-blind, cluster-randomised, placebo-controlled, clinical trial. *European journal of clinical nutrition*, 64(7), 685–691. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.30>
110. Boyne, D. J., O'Sullivan, D. E., Olij, B. F., King, W. D., Friedenreich, C. M., & Brenner, D. R. (2018). Physical Activity, Global DNA Methylation, and Breast Cancer Risk: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 27(11), 1320–1331. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0175>
111. Castelló, A., Martín, M., Ruiz, A., Casas, A. M., Baena-Cañada, J. M., Lope, V., Antolín, S., Sánchez, P., Ramos, M., Antón, A., Muñoz, M., Bermejo, B., De Juan-Ferré, A., Jara, C., Chacón, J. I., Jimeno, M. A., Rosado, P., Díaz, E., Guillem, V., Lluch, A., ... EpiGEICAM Researchers (2015). Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PloS one*, 10(5), e0126096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126096>
112. Le Guennec, D., & Rossary, A. (2020). The interrelationship between physical activity and metabolic regulation of breast cancer progression in obesity via cytokine control. *Cytokine & growth factor reviews*, 52, 76–87. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.02.001>
113. Romieu, I. I., Amadou, A., & Chajes, V. (2017). The Role of Diet, Physical Activity, Body Fatness, and Breastfeeding in Breast Cancer in Young Women: Epidemiological Evidence. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 69(4), 193–203. <https://doi.org/10.24875/ric.17002263>
114. Ibrahim, E. M., & Al-Homaidh, A. (2011). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical oncology*

(Northwood, London, England), 28(3), 753–765.
<https://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x>

115. Kyu, H. H., Bachman, V. F., Alexander, L. T., Mumford, J. E., Afshin, A., Estep, K., Veerman, J. L., Delwiche, K., Iannarone, M. L., Moyer, M. L., Cercy, K., Vos, T., Murray, C. J., & Forouzanfar, M. H. (2016). Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>
116. Eliassen, A. H., Missmer, S. A., Tworoger, S. S., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Dowsett, M., & Hankinson, S. E. (2006). Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(19), 1406–1415. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj376>
117. Fortunati, N., Catalano, M. G., Boccuzzi, G., & Frairia, R. (2010). Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 316(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.012>
118. Duggan, C., Xiao, L., Wang, C. Y., & McTiernan, A. (2014). Effect of a 12-month exercise intervention on serum biomarkers of angiogenesis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(4), 648–657. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1155>
119. Koelwyn, G. J., Wennerberg, E., Demaria, S., & Jones, L. W. (2015). Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 29(12), 908–922.
120. Raulet, D. H., & Guerra, N. (2009). Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. *Nature reviews. Immunology*, 9(8), 568–580. <https://doi.org/10.1038/nri2604>
121. Mittal, D., Gubin, M. M., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2014). New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology*, 27, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>
122. Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., Straif, K., & International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group (2016). Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*, 375(8), 794–798. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1606602>
123. Torres-de la Roche, L. A., Steljes, I., Janni, W., Friedl, T. W. P., & De Wilde, R. L. (2020). The Association between Obesity and Premenopausal Breast Cancer

According to Intrinsic Subtypes - a Systematic Review. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 80(6), 601–610. <https://doi.org/10.1055/a-1170-5004>

124. Larson, E. A., Dalamaga, M., & Magkos, F. (2023). The role of exercise in obesity-related cancers: Current evidence and biological mechanisms. *Seminars in cancer biology*, 91, 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.02.008>