



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Daniel Bárta

Prevence karcinomu prsu
Prevention of Breast Cancer

Diplomová práce

Praha, květen 2009

Autor práce: **Daniel Bárta**

Studijní program:

Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

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

Pracoviště vedoucího práce:

Ústav pro péči o matku a dítě v Praze - Podolí

Datum a rok obhajoby: **25.června 2009**

Prohlášení

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

V Praze dne 21. května

Daniel Bárta

Obsah

ÚVOD	4
1. KARCINOM PRSU JAKO ONEMOCNĚNÍ	5
1.1 Výskyt karcinomu prsu.....	5
1.1.1 Česká republika v porovnání se světem.....	6
1.1.2 Incidence v závislosti na věku.....	7
1.1.3 Incidence karcinomu prsu u mužů.....	9
1.1.4 Mortalita.....	9
1.2 Morfologie prsu.....	10
1.2.1 Anatomická stavba.....	10
1.2.2 Histologická stavba.....	11
1.2.3 Fyziologické změny v prsní žláze.....	11
1.3 Rakovina prsu.....	13
1.3.1 Etiologie a patogeneze.....	13
1.3.2 Klasifikace zhoubných nádorů.....	21
1.3.2.1 Karcinomy in situ.....	21
1.3.2.2 Invazivní karcinomy.....	24
1.3.2.3 Stromální nádory.....	29
1.3.2.4 Ostatní maligní nádory prsu.....	30
1.3.2.5 Rakovina prsu u mužů.....	31
2. PREVENCE RAKOVINY PRSU	32
2.1 Riziko vzniku karcinomu prsu.....	33
2.1.1 Hlavní rizikové faktory.....	34
2.1.2 Vedlejší rizikové faktory.....	36
2.1.3 Rizikové faktory karcinomu prsu u mužů.....	39
2.2 Organizace preventivní péče.....	40
2.2.1 Primární prevence.....	40
2.2.2 Sekundární prevence.....	41
2.2.2.1 Metody detekce rakoviny prsu.....	42
2.2.2.2 Screeningový program.....	44
2.2.2.3 Screeningový program v České republice....	46
2.2.3 Terciární prevence.....	49
ZÁVĚR	50
SOUHRN	51
SUMMARY	52
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	54
PŘÍLOHY	56

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější maligní onemocnění u žen a jeho incidence v rozvinutých zemích stále stoupá. Tím také nabírá toto onemocnění na vážnosti a významu. Každá 10.-11. žena v průběhu svého života onemocní karcinomem prsu (bráno v od narození do 75. roku života). Jako u většiny maligních onemocnění je i u karcinomu prsu včasný záchyt jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících mortalitu tohoto onemocnění. Záchyt karcinomu prsu brzkých stádiích zvyšuje naději na vyléčení, zlepšuje kvalitu života a snižuje náklady na léčbu. Z tohoto důvodu je celosvětově snaha o včasný záchyt tohoto onemocnění. Vedle screeningového programu existuje řada preventivních vyšetření a postupů pro včasný záchyt, které se v rámci jednotlivých regionů mohou lišit. Tato práce je zaměřena především na nejnovější informace o patogenezi karcinomu prsu a z preventivního hlediska na sekundární prevenci a vyhodnocení screeningového programu České republiky mezi roky 2002 – 2007. V textu jsou vsazeny informační boxy obsahující dodatečné informace, které celou problematiku ucelují. Pro lepší přehlednost je seznam literatury, která byla výchozí pro tuto práci, uveden v seznamu na konci diplomové práce. Citace a odkazy na odborné články, které přinášejí nejnovější poznatky jsou naopak pod čarou na stránce, kde je dané téma vykládáno.

1. Karcinom prsu jako onemocnění

První prameny poukazující na existenci karcinomu prsu v dávných dobách pocházejí kolem roku 1600 před Kristem ze starého Egypta. Ve starověkém Římě Galén přirovnal obraz rozšířených lymfatických a krevní cév u pokročilého karcinomu prsu ke krabím nohám a z této doby pochází název "cancer", jako název pro celou škálu maligních onemocnění, jejichž podstatou je nekontrolovatelná proliferace a invazivita buněk určité populace.

Teprve v roce 1940 Virchow vyslovil teorii o vzniku nádoru z epitelových buněk prsu a Halsted roku 1894 referoval v nemocnici Johna Hopkinse o svých výsledcích s radikální mastektomií jako metodou léčby karcinomu prsu. Od třicátých let se datují práce, které popírají teorii karcinomu prsu jako lokální nemoci, která se šíří lymfatickou cestou. Na onemocnění se začíná nahlížet jako na systémové s nebo bez postižení lymfatických uzlin.

1.1 Výskyt karcinomu prsu

Nádorová onemocnění představují závažný zdravotní problém současné české a světové populace, zvláště s ohledem na stále rostoucí počty nově diagnostikovaných pacientů ročně. Jedním z velmi významných pomocníků při porozumění nádorové problematice je epidemiologie nádorových onemocnění, která umožňuje hodnotit populační zátěž, poukazovat na rizikové skupiny v populaci, hodnotit úspěšnost diagnostiky a léčby a také predikovat počty léčených pacientů při plánování péče. Zásadním předpokladem pro úspěšné využití nádorové epidemiologie je však dostupnost dostatečně rozsáhlých a úplných populačních dat. Díky populačnímu Národnímu onkologickému registru standardizovaně vedenému od roku 1976

má Česká republika tyto údaje k dispozici a to aktuálně s údaji validovanými až do roku 2005. Národní onkologický registr obsahuje údaje o všech zachycených novotvarech v české populaci, toto sdělení se pak bude zabývat nejvýznamnější onkologickou diagnózou ženské populace – zhoubným novotvarem prsu.

1.1.1 Česká republika ve srovnání se světem

V roce 2005 karcinom prsu představoval 17 % všech nově diagnostikovaných malignit v ženské populaci. Trend incidence byl v celém sledovaném období trvale rostoucí (viz. graf 3), pouze v posledních letech byla zaznamenána jeho stagnace a mírný pokles, kdy v roce 2005 dosáhl počet nově diagnostikovaných nádorů prsu u žen počtu 5 533, což představuje 105,4 nádorů na 100 tisíc žen (viz. tabulka 1). Počet žijících žen s nádorem prsu nebo jeho historií (tedy tzv. prevalence) pak byl v roce 2005 celkem 49 539, což je 944 na 100 tis. žen. Vysoká incidence nádorů prsu je pozorována ve všech vyspělých zemích světa, především v zemích severní a západní Evropy a severní Ameriky. Česká republika zaujímá ve srovnání s ostatními zeměmi světa 23. místo v počtu nově diagnostikovaných nádorů na 100 tis. žen, ve srovnání s evropskými zeměmi pak 17. místo.

Tabulka 1: Incidence zhoubných nádorů prsu u žen v ČR ve srovnání se světem

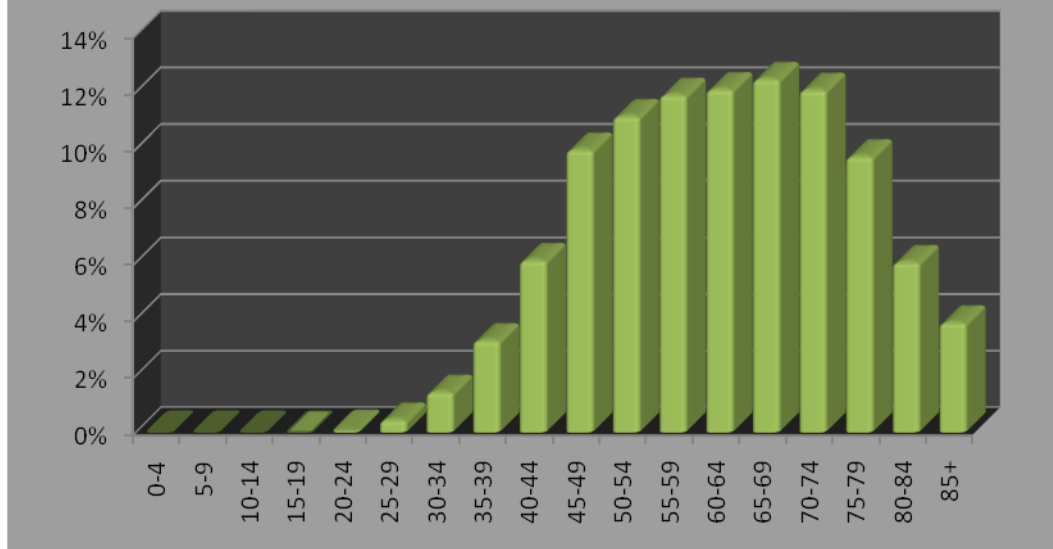
Nejvyšší výskyt celosvětově	Nejnižší výskyt v Evropě	Pozice ČR (r.2002)
> 120 na 100 000 žen: 1. Švýcarsko 2. Dánsko 3. USA 4. Belgie 5. Francie 6. Švédsko 7. Finsko 8. Velká Británie 9. Německo 10. Nizozemsko 11. Lucembursko 12. Itálie 13. Kanada	< 70 na 100 000 žen: 30. Slovensko 31. Makedonie 32. Rumunsko 33. Moldavsko 34. Ukrajina 35. Ruská federace 36. Litva 37. Bělorusko 38. Albánie	97,8 na 100 000 žen: 17. místo v Evropě 23. místo ve světě

Zdroj: J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004

1.1.2 Incidence v závislosti na věku

Incidence nádorů prsu u žen prudce narůstá po 40. roku věku, v období 2001–2005 bylo 50 % nemocných ve věku 53–73 let, střední hodnota byla 62 let (viz. graf 1). Z pohledu trendu incidence je mezi obdobími 1991–1995 a 2001–2005 pozorován největší nárůst nově diagnostikovaných nádorů prsu na 100 tis. žen ve věkových kategoriích 50–59 let (o 34 %) a 60–69 let (o 24 %). Rostoucí trend je patrný i ve věkových kategoriích 40–49 let a 70 a více let, zde je však méně výrazný (o 13–17 %). Vývoj u mladších žen do 39 let lze označit za stagnující (viz. graf 1). Výrazný nárůst incidence u žen ve věku 60–69 let po roce 2002 lze částečně přisoudit zvýšenému zachytu nádorů vlivem screeningu karcinomu prsu. Celoplošný organizovaný screening byl iniciován v roce 2002 a je zaměřen na ženy ve věku 45–69 let.

Graf 1: Incidence maligních nádorů prsu dle věku u žen v letech 1977-2005

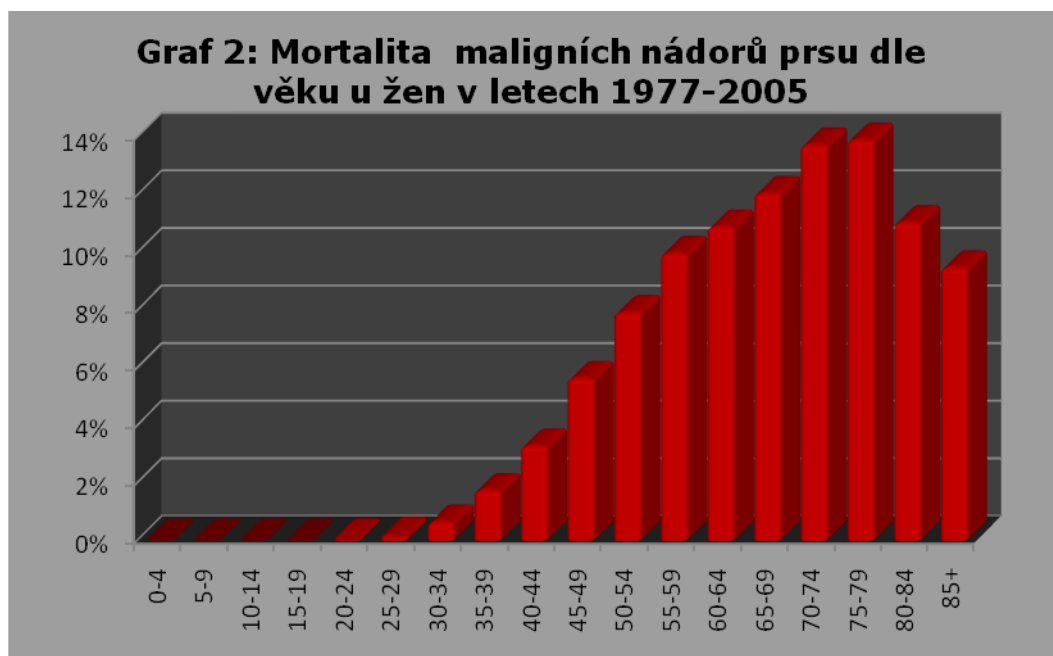


Zdroj: <http://www.svod.cz/>

Na grafu č. 1 můžeme vidět, že se karcinom prsu vyskytuje u žen nejčastěji od 35 do 79 let. U žen do 20 let je incidence velmi nízká – pouze 9 případů od roku 1977 v ČR. Výskyt začíná stoupat od 20 let a incidence dále roste s věkem. V letech 2004–2005 byla incidence karcinomu prsu u žen ve věku 20–34 let 86 nádorů ročně, což je 7,2 na 100 tis. žen v této věkové kategorii a představuje třetí nejčastější zhoubné onemocnění po nádorech hrdla děložního a jiných kožních nádorech. Nejčastějším typem diagnostikovaného nádoru je duktální karcinom (88%) nejčastěji ve stadiu 1 a 2. Z 86 diagnostikovaných případů ročně v letech 2004-2005 bylo 10 smrtelných, což představuje 11,6% mortalitu.

Naproti tomu u žen 70 let a více nabývá toto onemocnění díky stárnutí populace stále na významu a trend incidence v této věkové kategorii je rostoucí od roku 1977, nicméně se stagnací v posledních letech. V letech 2004–2005 bylo u žen v této věkové kategorii zaznamenáno ročně 1 776 nádorů prsu. V tomto věku je tak maligní nádor prsu třetím nejčastějším zhoubným onemocněním po jiných nádorech kůže a nádorech tlustého

střeva a konečníku. Z těchto případů zaznamenáno 1 051 úmrtí na nádor prsu ročně, tj. 59,2% mortalita. Mortalita je nejvyšší ve věku 60-84 let, rozdělení mortality na zhoubné nádory prsu podle věkových skupin znázorňuje podrobně graf 2.



Zdroj: <http://www.svod.cz/>

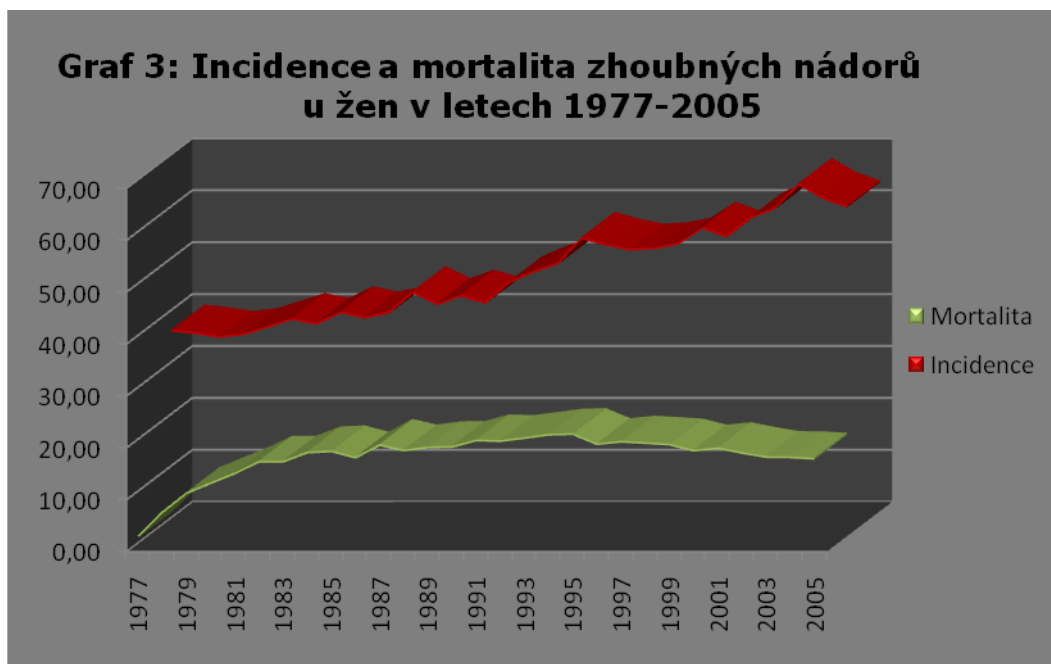
1.1.3 Incidence karcinomu prsu u mužů

Nádory prsu jsou dominantou především ženského pohlaví, ale mohou se vyskytnout i u mužů a o to obtížněji bývají diagnostikovány, protože se na ně nemyslí. Zde však představují spíše raritní skupinu nádorů s 44 onemocněními v České republice mezi roky 2000 – 2005, tj. 0,88/100000 mužů. Celkově tvoří pouze 0,13 % zhoubných nádorů u mužů. 50 % pacientů je ve věku 60–74 let, (25. – 75. percentil), jedná se tedy o populaci starší než v případě nemocných žen.

1.1.4 Mortalita

Nádory prsu představují nejen hlavní incidenční nádorovou zátěž ženské populace, ale jsou také stále nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Ročně na ně umírá přibližně

1950 žen, tedy 37 ze 100 tis. žen. Celkově jsou pak nádory prsu příčinou úmrtí 3,6 % žen v populaci. I přes stále rostoucí incidenci nádorů prsu, úmrtnost na tento typ nádoru dlouhodobě stagnuje (viz. graf 2), což jednoznačně ukazuje na zlepšování úspěšnosti léčby, především díky vyššímu zachytu nádorů v časných klinických stádiích.



Zdroj: <http://www.svod.cz/>

1.2 Morfologie prsu

1.2.1 Anatomická stavba

Prsní žláza je složena ze specializovaného epitelu a stromatu, přičemž obojí může dát vzniku jak maligních tak benigních lézí.

Na bradavce ústí v průměru šest až deset duktálních systémů. Keratinizující dlaždicový epitel bradavky pokračuje do ductu, kde přechází ve dvouvrstevný kubický epitel. Proto je možné často najít malou keratinovou zátku na ústí ductu. Kůže bradavky je pigmentována a její oporou jsou hladké svalové buňky v podkoží.

Velké dukty se větví a končí v terminálním duktu jeho lobulární jednotkou TDLU (terminal duct lobular unit). U dospělé ženy velké dukty na koncích svého větvení formují hroznovitou strukturu acinů, které formují lobulus (viz. příloha: obrázek 1). Každý duktální systém typicky zaujímá přes čtvrtinu prsu, přičemž se duktální systémy navzájem překrývají. V některých případech dosahují dukty až do podkoží, eventuálně do hrudní stěny nebo axily.

1.2.2 Histologická stavba

Ve fyziologické prsní žláze jsou dukty a lobuly vystlány dvěma typy buněk:

a) myoepitheliální buňky = nízké, ploché buňky tvořící nesouvislou vrstvu kontraktilních elementů obsahujících myofilament. Tyto buňky napomáhají eejekci mléka během laktace a mají důležitou roli v udržování normální struktury a funkce lobulů a bazální membrány,

b) luminální buňky = vrstva buněk vystýlající lumen. Tyto buňky v terminálním duktu a v lobulu produkují mléko. Naproti tomu buňky vystýlající lumen velkých duktů tuto funkci nemají.

V terminálních duktech se nachází kmenové buňky, které dávají vznik jak myoepithelovým, tak i luminálním buňkám.

Stroma je tvořeno převážně vazivovou tkání s okrsky tukové tkáně = interlobulární stroma. Lobuly jsou obklopeny specifický hormonsenzitivním myxomatózním stromatem, které obsahuje lymfocyty.

1.2.3 Fyziologické změny v prsní žláze

Prsní žláza je orgán, který není plně formován hned po narození, prochází cyklickými změnami během reprodukčního

života a začíná involuci již dlouho před menopauzou. Prepubertální prsní žláza sestává jak u mužů, tak u žen z velkého duktálního systému, který končí minimální formací lobulů (viz. příloha: obrázek 2B). Během menarche se z terminálních duktů tvoří lobuly a interlobulární stroma, které zároveň zvětšuje objem prsů v tomto období. V prsu se nachází minimum tukové tkáně, a proto se při mamografii jeví radio-denzní (viz. příloha: obrázek 2A). Zrovna tak jako endometrium, podléhá i prsní žláza menstruačním změnám – ve folikulární fázi jsou lobuly v klidové fázi, která se po ovulaci vlivem estrogenu a vzrůstající hladiny progesteronu mění na proliferační fázi, při které se zvyšuje počet acinů v lobulu a objevují se vakuoly v epithelových buňkách. Intralobulární stroma se stává značně edematózní. Během menstruace nastává díky úbytku hladin obou hormonů apoptóza epitheliálních, mizí edém stromatu a zmenšují se lobuly.

Prsní žláza dokončí svůj morfologický a funkční vývoj pouze se začátkem těhotenství. Zvětšuje se počet lobulů i jejich velikost a poměr stroma/epithel se mění ve prospěch epithelu do té míry, že na konci těhotenství tvoří prsní žlázu téměř jen lobuly oddělené tenkou vrstvou interlobulárního stromatu (viz příloha: obrázek 2C). Po ukončení laktace lobuly regredují a atrofují, což má za následek zmenšení objemu prsu. Regrese nenastává do stadia nulipary, ale přetrvává zvětšený počet a velikost lobulů. Po třetí dekádě, ještě poměrně dlouho před menopauzou, začínají lobuly a jejich specializované stroma podléhat involuci. Lobuly ve vysokém věku téměř zmizí a v prsu perzistují hlavně dukty, které vytvářejí morfologicky velmi podobný obraz mužské žláze. S věkem navíc přibývá tuková tkáň (viz. příloha: obrázek 2D). Ale i u starších žen je estrogenní stimulace větší než u

mužů, a proto lze prsní žlázu i u velmi starých žen morfologicky rozeznat od mužské. Původně radio-denzní obraz prepubertální prsní žlázy se s přibývajícím věkem progresivně mění, tak jak se postupně zvyšuje obsah tukové tkáně, v radio-lucentní tukovou tkáň (viz. příloha: obrázek 2E).

1.3 Rakovina prsu

1.3.1 Etiologie a patogeneze

Největší rizikový faktor pro rozvoj rakoviny prsu představují hormonální stimulace a genetická zátěž. Podle toho můžeme nádory prsu dělit na sporadické (asociace s účinkem hormonů) a hereditární (asociace s rodinou zátěží a mutací zárodečných buněk).

1) hereditární karcinom prsu

U 13% žen s rakovinou prsu je postižení u 1 příbuzného první generace. Ale jen 1% žen má v rodině více postižených příbuzných. Okolo 25% nádorů v rámci rodiny (tj. 3% všech nádorů prsu) je způsobeno mutací autozomálně dominantních genech BRCA1 a BRCA2. Obě mutace mají vysokou penetranci. Pravděpodobnost asociace onemocnění s těmito mutacemi se zvyšuje, pokud je postiženo více příbuzných 1. generace, jestliže jsou jedinci postiženi před menopauzou nebo mají současně více druhů rakoviny, v případě rakoviny prsu u muže, při ovariálním karcinomu u členů rodiny. Celoživotní riziko pro ženy takto geneticky zatížené je 60-85% a medián věku při stanovení diagnózy je posunut o 20 let dříve oproti skupině žen bez této genetické zátěže. Protože máme více druhů mutací (viz. tabulka), penetrance je u různých mutací rozdílná a zároveň je zde riziko vzniku rakoviny v jiném orgánu než prsu (viz tabulka). Mutace v BRCA1 zvyšuje současně riziko vzniku ovariálního

karcinomu. BRCA2 naproti tomu znamená menší riziko tohoto karcinomu, ale na druhé straně je větší riziko na vzniku karcinomu prsu u mužů. Mutace v obou genech také zvyšují riziko vzniku karcinomu colon, prostaty a pankreatu. Tento vliv je ale méně významný.

BRCA1 a BRCA2 mají podobnou funkci. Jsou to tumor-supresorové proteiny a zároveň proteiny ochraňující genom před poškozením DNA pomocí regulace buněčného cyklu a opravou DNA. Ačkoliv mechanismus posledně jmenovaného není plně objasněn, přiřazuje se této funkci klíčová role při onkogenezi (podrobněji viz. box 1). Do dneška byly popsány stovky různých mutací pro oba geny, ale jen některé zvyšují riziko vzniku rakoviny prsu. Frekvence mutací v populaci se pohybuje mezi 0,1-0,2%.

Box 1. Mechanismus působení genů BRCA1 a BRCA2 a jejich vztah k onkogenezi karcinomu prsu¹

„Při poškození DNA se začíná fosforylovat BRCA1 (tj. aktivovat) a může následně předávat signály o poškození DNA od kináz na efektorové proteiny. BRCA1 je pravděpodobně zároveň funkčně spojen s BRCA2 a RAD51 v komplexu proteinů pro opravu DNA. BRCA2 se může přímo vázat na DNA a zajišťuje opravu zlomů při rekombinaci ds-DNA (ds=double stranded, dvojšroubovice). Otázkou zatím je, jak ztráta funkce těchto genů ovlivňuje především prsní žlázu. Je to možná způsobeno intermitentní proliferací epitelu prsní žlázy (v protikladu ke stálé proliferaci epitelu v jiných orgánech jako je kůže nebo tlusté střevo) a to může činit tkáň citlivější na poškození genomu. Dalším možným mechanismem by mohla být přítomnost dalších reparačních systémů, které se nevyskytují v prsní žláze. BRCA1, ale ne BRCA2, interaguje s estrogenovým receptorem a je součástí inaktivace X chromozomu – dva faktory, které se mohou podílet na specifickém riziku podle pohlaví. Je zajímavé, že karcinom prsu u mužů je asociován jen mutací BRCA2.“

¹ ROBBINS AND CONTRAN, *Pathological Basis of Disease*. Susan C. LESTER, *The Female Breast*. Philadelphia:Elsevier 2007. p. 1133

Pokud je u hereditární formy jedna alela BRCA mutovaná, stačí již jen jedna somatická mutace k vyřazení funkce BRCA genu. Je zajímavé, že přestože se mutace BRCA1 ani BRCA2 téměř (až na výjimky) nevyskytují u sporadických nádorů, přibližně 50% těchto nádorů se vyznačuje sníženou nebo chybějící expresí BRCA1. K tomu se ještě ve většině případů přidává ztráta heterozygoty (LOH= loss of heterozygosity) a metylace promotorové oblasti. Obojí vede k inaktivaci genu. Pro BRCA2 zatím nebyl popsán podobný mechanismus.

Tumory vzniklé na základě mutace BRCA1 jsou oproti sporadickým tumorům většinou málo diferencované a neexprimují receptory pro pohlavní hormony ani nadměrně neexprimují HER2/neu (receptor epidermálního růstového faktoru, který je u nádorů prsu nadměrně exprimován). Tumory vzniklé na základě mutace BRCA2 nemají specifickou morfologii.

Určování nádoru podle RNA typizace odhalilo, že BRCA1, BRCA2 a podtypy sporadických tumorů mohou být rozpoznány podle syntézy RNA v daném nádoru. Například existují sporadické karcinomy, které mají stejný RNA profil jako BRCA1- pozitivní nádory. Pro tyto nádory se používá název „basal-like carcinomas“ vzhledem k expresi genů charakteristických pro myoepitelové nebo progenitorové buňky prsní žlázy. Tento nález poukazuje na fakt, že část sporadických nádorů je biologicky podobných hereditárním.

Vedle těchto genů byly indentifikovány i další, které mohou dát vznik nádoru prsu, ať už samostatně nebo spoluúčinkem s jiným faktorem. Mezi ně patří mutace genu pro kontrolní kinázu poškození DNA CHEK2, mutace p53 (Li-Fraumeni syndrom), mutace PTEN genu (Cowdenův syndrom), mutace LKBI genu (Petz-Jeghersův syndrom). Ani znalost mutací těchto genů nedokázala vysvětlit všechny případy hereditárního

karcinomu, a tak skoro 2/3 zůstávají neobjasněny. V tomto se do budoucna jeví jako užitečná mRNA typizace prsních nádorů (viz. box 2) s tím předpokladem, že stejná mutace v zárodečných buňkách dá vznik nádorům se stejným biologickým chováním. Zatím je to stále předmětem výzkumu.

Velké množství studií potvrdilo, že některé geny účastníci se vzniku hereditárních nádorů se podílí i na vzniku mnoha sporadických nádorů. Na příklad mutace p53 se objevuje 19-57% sporadických karcinomů prsu. Neustálý výzkum těchto mnohých genů dává naději, že se podaří odhalit patogenezi karcinomu prsu.

2) sporadický karcinom prsu

Nejdůležitější rizikové faktory pro tento druh (pohlaví, věk menarche a menopauzy, parita, kojení a exogenní estrogény) spojuje expozice hormonům. Většina sporadických nádorů se objevuje u žen po menopauze a exprimuje estrogenové receptory (ER). Dnes je doložená role estrogenu v karcinogenezi. Estrogeny působí dvojitým způsobem – mohou způsobovat mutace DNA nebo generovat volné radikály, které sekundárně DNA poškozují.² Nadto díky hormonální stimulaci urychlují proliferaci jak premaligních, tak maligních lézí. Tento mechanismus ale není vše vysvětlující, vyskytují se i nádory, které ER neexprimují a objevují se u žen bez zvýšené expozice estrogenům.

3) karcinogeneze

Neoplastické změny jsou výsledkem mnoha biologických změn. V každém nádoru může být nalezena genetická nebo

² Miller K: Estrogen and DNA damage: the silent source of breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 95:100, 2003.

funkční změna, bohužel ne jedna pro všechny nádory společná. Většina dnes objevených změn na celulórní úrovni se objevuje jen v určitých nádorech a obvykle ve vysoce variabilní kombinaci s ostatními změnami.

Obecný model karcinogeneze předpokládá, že buňka musí nabít 7 nových schopností/vlastností, včetně genetické instability, aby se z ní vyvinula maligní buňka.³ Tento mechanismus je u hereditárních nádorů posílen již preexistující mutací určitého genu/určitých genů v zárodečné buňce. Pro každou novou schopnost/vlastnost je zapotřebí změny v jednom z mnoha genů, jako např. změny na genech pro estrogenový receptor, receptor EGF, RAS, HER2/neu mohou vyústit v nezávislost na okolní mitotické signály a buňka pak nekontrolovaně roste a množí se. Jinými slovy se buňka stává samostatnou ve stimulaci svojí vlastní proliferace. Musíme vzít ale v úvahu, že změna jednoho genu může způsobit více než jednu z těchto schopností/vlastností.

Morfologické změny v prsní žláze, které znamenají nejmenší riziko maligního zvratu, jsou epitelové proliferativní změny. To podporuje myšlenku, že tyto časné změny jsou způsobeny vznikem nezávislosti buňky na inhibičních signálech, samostatnosti buňky ve stimulaci svojí vlastní proliferace a nezávislosti na signálech apoptózy. I v tomto časném a benigním stádiu je pozorována abnormální exprese hormonálních receptorů a abnormální regulace proliferace.

Dalším mechanismem je genetická instabilita. Jedním projevem je ztráta heterozygoty (LOH, loss of heterozygosity), která nastává jako pozdní změna a je vzácně detekována

³ Hahn WC, Weinberg RA: Rules for making human tumor cells. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 347:1593, 2002.

v proliferativních změnách, ale mnohem častěji je přítomna u atypické hyperplazie a téměř pravidlem bývá u karcinomu in situ. Dalším projevem je aneuploidie, kterou vidíme ve formě zvětšeného nepravidelného jádra, hyperchromazie. Objevuje se pouze u high-grade duktálních karcinomů in situ (DCIS) a u některých invazivních karcinomů. U DCIS vidáme kompletně vyplněný duktální systém v prsní žláze. To je následek ztráty kontaktní inhibice a lifespan limitu (omezený proliferační potenciál určité buňky, tj. buňka má určitý počet dělení a pak podléhá apoptóze). V nádoru a jeho okolí je zvýšená angiogeneze. To je způsobeno jednak přímým účinkem nádoru a jednak nepřímo stimulujícím účinkem nádoru na stroma, nebo dezinhibicí angiogeneze myoepitelovými buňkami.

Karcinomy většinou vznikají v in situ stadiu, jak je tomu ve většině případů, a tyto léze později vyústí v invazivní karcinom. To je patrné na asociaci lobulárního karcinomu s lobulárním karcinomem in situ (LCIS), dobře diferencovaných karcinomů s low-grade DCIS a dediferencovaných karcinomů s high-grade DCIS.

Formování struktury a funkce prsní žlázy vyžaduje komplex vzájemných interakcí mezi luminálními, myoepitelovými a stromálními buňkami. Stejná funkce, která umožňuje formaci nového větvení duktů a lobulů během puberty a těhotenství (rozrušení bazální membrány, zvýšenou proliferaci, ztrátu kontaktní inhibice, angiogenezi a invazi do stromatu) může mít zároveň úlohu v karcinogenezi abnormálních epitelových buněk nebo buněk stromatu. Zatímco se tyto změny odehrávají v luminálních buňkách, paralelně nastávají změny v ostatních buňkách prsní žlázy díky mutaci, nebo epigenetickým změnám (metylace DNA) anebo přes změněnou signalizační dráhu. To naruší fyziologickou interakci buněk a funkci tkáně. Ztráta

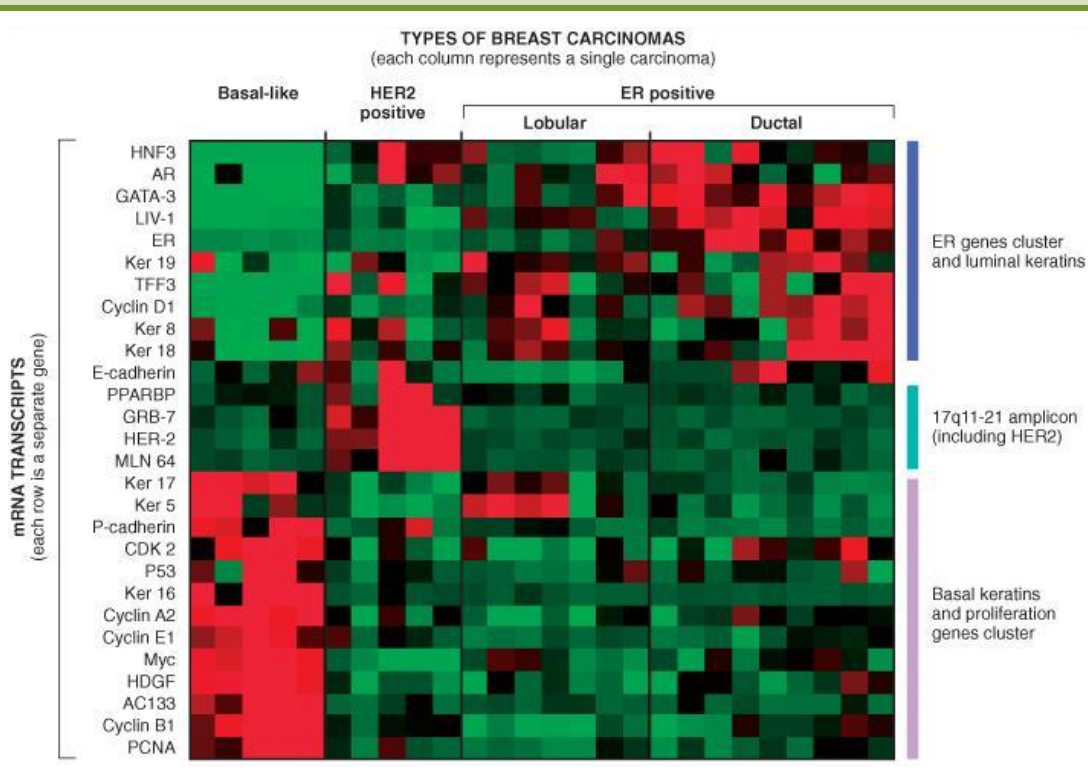
normální funkce se objevuje se stoupajícím věkem a to může být jednou z příčin zvyšujícího se rizika karcinomu prsu se zvyšujícím se věkem.

Konečný stupeň karcinogeneze je přechod limitované formy karcinomu (in situ) v invazivní karcinom. Podstata tohoto procesu je nejméně objasněna. Je možné, že tento přechod je primárně způsoben ztrátou integrity bazální membrány a tkáňe způsobenou abnormální funkcí myoepitelií a stromálních buněk. Nabytí nové schopnosti maligní buňky invadovat skrze bazální membránu do stromatu je prozatím méně pravděpodobné.

Nové techniky mapující změny v DNA, RNA a proteinech karcinomů dávají první náznaky biologické diverzity invazivních karcinomů prsu. Proto nepřekvapí dělení nádorů na estrogenový receptor (ER) pozitivní a negativní. Pod vlivem tohoto receptoru mohou být stovky genů a to se odráží skupinou genů, jejichž transkripce je právě v těchto nádorech zvýšena. Nakonec by tato exprese skupin genů mohla být lepší prediktivní faktor než přítomnost samotného estrogenového receptoru, protože ER pozitivní nádory bez takovéto exprese mají spíše vlastnosti ER negativních nádorů. ER pozitivní tumory vykazují zároveň zvýšenou transkripci genů, které jsou typické pro luminální buňky a spojovány s lepší diferenciací u těchto nádorů. ER negativní tumory se dělí na dvě skupiny, tzv. basal-like karcinomy mají znaky myoepiteliálních buněk (exprese bazálního keratinu, p-cadherinu, lamininu). Mezi tyto nádory řadíme BRCA1 karcinomy. Druhou skupinu tvoří nádory s přítomnou amplifikací HER2/neu. Některé důležité složky takovéto genové exprese pravděpodobně pochází z buněk stromatu, které se promísily s nádorovými buňkami. To opět podporuje teorii o důležitosti stromálních buněk v chování nádoru.

Box 2. Obraz genové exprese karcinomu prsu, molekulární obraz

„Zavedením nových technologií v genové diagnostice dnes umožňuje studovat velké množství genů u velkého množství nádorů. Mezi tyto technologie patří především microarray technologie neboli genové čipy. To skýtá možnost detekovat velké množství změn v nádorových buňkách, tzv. **molekulární obraz**, který vypadá následovně – analyzujeme určité množství karcinomů, přičemž každému odpovídá jeden sloupec na grafu. Relativně zvýšené tvorbě RNA odpovídá červená a relativně snížené zelená. Průměrná hodnota je černá. Tato mRNA typizace je velmi pomocná v identifikaci prsních karcinomů. Analogická typizace DNA a exprese proteinů je zatím předmětem výzkumu. Typizace mRNA se užívá pro stanovení prognózy onemocnění, citlivosti k léčbě a ke klasifikaci hereditárních karcinomů. Zatím ale na většině klinik tato metoda není rutinně prováděna, přestože v budoucnu mRNA typizace povede ke zlepšení diagnostických, prognostických a terapeutických testů u prsních nádorů.“⁴



ER pozitivní karcinomy – Podíl těchto typů činí 70-80% a má se za to, že vznikají ER pozitivních luminálních buněk. Jedná se o většinu duktálních, lobulárních tubulárních, mucinózních a papilárních karcinomů.

ER negativní karcinomy – Tyto karcinomy ztrácejí expresi ER během svého vzniku, nebo vznikají z primárně ER negativních buněk.

HER2 pozitivní karcinomy – Identifikovatelné pomocí nadměrné exprese HER2 proteinu. U prsních nádorů jsou rutinně testovány HER2/neu geny a proteiny, abychom mohli odhadnout

⁴ ROBBINS AND CONTRAN, *Pathological Basis of Disease*. Susan C. LESTER, *The Female Breast*. Philadelphia:Elsevier 2007. p. 1133

citlivost na protilátky namířené proti tomuto proteinu.

Basal-like karcinomy – Skupina těchto nádorů je odlišena expresí keratinů, které jsou typické pro myoepitelové buňky nebo progenitorové buňky prsní žlázy. Protože jsou tyto buňky u bazální membrány lobulů a ductů, pochází odtud i název této skupiny nádorů. Neexprimují ER ani s ER asociované geny nebo HER2/neu. BRCA1 nádory jsou podobné této skupině, ale přesto většina žen s basal-like karcinomem nemá BRCA1 mutaci.

1.3.2 Klasifikace zhoubných nádorů

Většinu maligních nádorů prsu představují adenokarcinomy, všechny ostatní nádory (skvamocelulární karcinom, phyllodes tumor, sarkomy, lymfomy) představují méně než 5%.

Základní dělení karcinomů představují in situ karcinomy a invazivní karcinomy.

1.3.2.1 Karcinomy in situ

In situ karcinomy představují populaci nádorových buněk, která je omezena na dukty a lobuly a ohraničena bazální membránou od zbytku žlázy. V některých případech se může tato populace nádorových buněk dokonce rozšířit na kůži, aniž by se opět šířila za bazální membránu. Tento stav se nazývá Pagetova choroba. Hlavní klinické odlišení od invazivních karcinomů spočívá v tom, že in situ karcinomy **neinvadují do lymfatických uzlin ani krevního řečiště a nemetastazují**. Název „invazivní karcinom“ pochází od toho, že tento druh nádoru se šíří přes bazální membránu do stromatu. Z uvedeného vyplývá, že zároveň může invadovat do lymfatického systému i cév a tvořit metastázy. Dokonce i nejmenší invazivní karcinomy mají potenciál metastazovat. In situ karcinomy byly děleny na duktální a lobulární podle toho, zda byl postižen lobulus nebo ductus, a podle jejich podobnosti s duktální nebo lobulární částí. Invazivní duktální a lobulární karcinomy byly pojmenovány podle spojitosti s in situ komponentou (duktální/lobulární). Tyto

popisné termíny se používají dodnes, ale dnes převažuje názor, že všechny karcinomy vychází z lobulární jednotky terminálního ductu a termín „duktální“ a „lobulární“ neznamená místo vzniku nebo původ buněk.

a) in situ karcinom – duktální = DCIS

Počet případů tohoto karcinomu rapidně vzrostl z 5% ze všech karcinomů před zavedením mamografického screeningu na současných 15-30% z karcinomů v populaci s dostupným screeningem. Tento nádor tvoří téměř 50% mamograficky zachycených maligních nádorů a typicky se prezentuje kalcifikacemi. Méně často se mohou objevit zvýšenou denzitou v mamogramu, špatně hmatatelnou masou, nebo výtokem z bradavky. Někdy je DCIS náhodným nálezem při biopsii z jiných indikací.

Většinou je DCIS ohraničen na jeden duktální systém, ale někdy se může šířit a zaujímat určitý sektor prsní žlázy.

Histologicky se DCIS dělí na typy:

- **Komedo DCIS**
- **Nonkomedo DCIS** (solidní, kribriformní, papilární, mikropapilární)
- **Pagetova choroba**

Většinou nalézáme v mikroskopickém obraze smíšené typy, ale v některých případech i čistě jeden z těchto typů.

Komedo DCIS se vyznačuje solidními masami pleomorfních high-grade buněk s centrální nekrózou, která často kalcifikuje a je na mamogramu viditelná jako mikrokalcifiakce. Časté jsou periduktální koncentrická fibróza a známky chronického zánětu. Větší nádory mohou být palpovatelné jako oblast nepřesně ohraničených nodulů.

Nonkomedo DCIS se skládá z monomorfních buněk od low-grade po high-grade diferenciaci. V kribriformním DCIS jsou buňky rovnoměrně rozprostřeny a zaujímají pravidelný tvar. Solidní DCIS vyplňuje kompletně postižené prostory. Papilární DCIS prorůstá celým duktem, má hojné fibrovaskulární stroma a typicky chybí myoepitheliální buňky. Mikropapilární DCIS je tvořen jen buněčnou populací bez fibrovaskulárního stromatu. Tato skupina nádorů se nevyznačuje typicky mikrokalcifikacemi a může být klinicky okultní.

Pagetova choroby je vzácnou variantou DCIS (1-2% případů) s postižením bradavky, které se jeví jako erytém se šupinatěním, který se dá snadno splést s ekzémem. Podkladem je intraduktální šíření nádorových buněk bez překročení bazální membrány.

Zdá se, že mnoho případů malých, low-grade DCIS a snad většina high-grade a rozšířených DCIS progredují do invazivního karcinomu. To jen podporuje nutnost řádné diagnózy a odpovídající terapie tohoto typu. Mastektomie je kurativní v 95% případů. Vzácné recidivy jdou na vrub reziduí v duktech v subkutánní tukové tkáni, která nebyla při zákroku odstraněna anebo okultním ložiskům invaze, která nebyla detekována.

Z tohoto důvodu prs zachovávající zákrok, který je u DCIS plně indikován, mírně zvyšuje riziko recidivy a tím i smrti na rakovinu prsu. Nejdůležitější rizikové faktory pro recidivu jsou grading, velikost tumoru a jeho okraje.

b) in situ karcinom – lobulární = LCIS

LCIS je většinou náhodný nález při biopsii z jiného důvodu, protože není spojen s výskytem mikrokalcifikací nebo stromální reakce, která by podmínila ztuhnutí. Z toho důvodu má nízkou frekvenci (1-6% ze všech karcinomů prsu) jak s, tak i bez

mamografického screeningu. Ve 20-40% je bilaterální (u žen, kde byla provedena biopsie obou prsou). V porovnání k DCIS je to 2x více. Je častější u mladých žen, 80-90% se vyskytuje před menopauzou. Protože LCIS je často multicentrický a bilaterální, byla vytvořena hypotéza, že se nejedná o pravou malignitu, ale spíše o známku rizika rakoviny. Na druhé straně buňky LCIS vypadají stejně jako u invazivního lobulárního karcinomu a stejně tak vykazují ztrátu exprese e-cadherinu (adhezivní transmembránový protein). Navíc může mít LCIS stejné genetické změny jako tkáň bezprostředně naléhající k invazivnímu lobulárnímu karcinomu. To podporuje teorii, že LCIS je prekursor invazivního lobulárního karcinomu.

Atypická lobulární hyperplazie, LCIS a invazivní karcinom jsou v mikroskopickém obraze stejné (malé buňky s oválným/kulatým jádrem, které k sobě neadherují, často i buňky tvaru pečetního prstenu obsahující mucin). LCIS ale nedeformuje podpůrné struktury a postižené aciny si zachovávají původní strukturu. LCIS exprimuje skoro vždy estrogenové a progesteronové receptory (viz. dále). Incidence invazivního karcinomu u žen s LCIS je přibližně stejná jako u žen s neléčeným DCIS. U pozorování trvajících 20 let se ukázalo, že se invazivní karcinom vyvine v 25-35% případů.

1.3.2.2 Invazivní karcinomy

U žen, které se nepodrobují mamografickému screeningu, se projeví téměř vždy hmatatelným nálezem. Zároveň v tomto stadiu jsou už u poloviny žen postiženy axilární lymfatické uzliny. Někdy v takové míře, že blok odtoku způsobí regionální lymfedém a tím vznikne obraz pomerančové kůže (fixace kůže k prsní žláze pomocí Cooperových ligament). Větší karcinomy dokonce způsobují vtažení kůže. Při vtažení bradavky můžeme

usuzovat na postižení centrální části prsu. Na mamogramu se jeví jako oblast zvýšené denzity, většinou poloviční velikosti než je hmatatelná masa. U velmi malých nádorů může být obraz kalcifikací bez zvýšení denzity a ve většině případů nejsou vytvořeny metastázy.

Difúzně zvětšený erytematózní prs je typický obraz inflamatorního karcinomu, při kterém je význačně postižena lymfatická tkáň prsu. Tento nádor rovněž netvoří typickou masu nádorových buněk, ale má difúzně infiltrativní charakter. Jak název vypovídá, lze ho chybně diagnostikovat jako afekci zánětlivé etiologie, což by mohlo vést k oddálení správné diagnózy a následné terapie. Tento nádor je ojedinělý i tím, že diagnóza se stanovuje hlavně na klinickém podkladě a nekoreluje se specifickým histologickým typem karcinomu.

Další úskalí v diagnostice prsního nádoru spočívá v tom, že se jako první příznak může objevit metastáza axilární, popř. i vzdálené uzliny. Ve většině případu je pak primární nádor buď malý, nebo skrytý denzní prsní tkání. Díky kombinaci MRI (magnetic resonance imaging), mamografie a ultrazvuku ve vyšetření prsu je procento takovýchto primárních nádorů malé.

1) invazivní karcinom (NST=No Special Type, duktální invazivní karcinom)

Tento název označuje skupinu karcinomů, které nemohou být přiřazeny k žádné specifické skupině a zároveň jsou nejčastějším typem invazivního karcinomu (70-80%). Většina těchto nádorů se jeví při palpaci jako pevné a tvrdé tumory s nepravidelnými okraji. Je to hlavně díky desmoplastické reakci = stimulaci tvorby tvrdého stromatu v okolí nádoru. Tato tkáň zároveň nahrazuje tukovou tkáň, což se na mamogramu projevuje zvýšenou denzitou. Proto se tomuto nádoru někdy říká tzv.

„skirhotický karcinom“. V centru bývají malá ložiska křídově bílého elastického stromatu a někdy se objevují i kalcifikace. Vzácně se také mohou jevit jako dobře ohraničené měkké tumory.

Tyto karcinomy se vyskytují v několika histologických podobách. Dobře diferencované typicky exprimují receptory pro pohlavní hormony a není u nich zvýšená exprese HER2/neu. Méně diferencované zase spíše neexprimují hormonální receptory a zvýšeně exprimují HER2/neu. Většina se ale pohybuje mezi těmito dvěma typy. NST karcinomy se často vyskytují současně s DCIS a grade DCIS koreluje s grade NST karcinomem (Komedo DCIS je asociován hlavně se špatně diferencovaným NST karcinomem a low-grade DCIS s dobře diferencovaným NST karcinomem).

2) invazivní lobulární karcinom

Při palpaci se většinou projeví stejně jako NST karcinomy, ale přibližně ¼ se vyznačuje difúzním růstem a invazí s minimální/žádnou desmoplastickou reakcí, a tím pádem minimálním zvýšením denzity na mamogramu. Díky tomu může i detekce metastází fyzikálním vyšetřením a radiologicky činit potíže.

U tohoto typu karcinomu se uváděla větší incidence bilaterálních tumorů. Ve skutečnosti se toto vyskytuje v 5-10% případů a to je přibližně stejné jako u NST karcinomů.

Incidence invazivního lobulárního karcinomu se zvyšuje u postmenopauzálních žen. Mohlo by to být dáno do souvislosti s užíváním hormonální substituční terapie.

Buňky vypadají podobně jako u LCIS, ale vykazují ztrátu koheze a neformují tubulární nebo papilární struktury.

Dobře diferencované nádory jsou obvykle diploidní, exprimují receptory pohlavních hormonů a ve většině případů se současně vyskytují s LCIS. Nadměrná exprese HER2/neu je velmi vzácná. Prognóza je podobná jako u NST karcinomů.

U lobulárních karcinomů je přítomen odlišný druh metastazování oproti ostatním nádorům prsu. Často metastazuje do peritonea, retroperitonea, leptomeningů (meningitis carcinomatosa), gastrointestinálního traktu, ovarií a uteru.

3) medulární karcinom

Často se jeví jako dobře ohraničené ložisko a může být zaměněn s fibroadenomem. V některých případech vykazuje tak rychlý růst, že se mu říká „explozivní růst“.

Tyto nádory se nevyznačují stromální desmoplázií, a proto se při palpaci jeví jako více poddajné než ostatní nádory. Mají měkkou konzistenci (odtud název medulární – dřevový) a jsou dobře ohraničené. Všechny jsou špatně diferencované a DCIS je ve většině případů nepřítomen. Vaskulární nebo lymfatická invaze nebyla nikdy pozorována.

Tento typ nádoru má o něco lepší prognózu než NST karcinomy, přestože nese řadu prognosticky nepříznivých znaků, jako jsou aneuploidie, high-grade jádra, absence receptorů pohlavních hormonů a vysoká proliferace. Nadměrná exprese HER2/neu nebyla pozorována. Metastázy do lymfatických uzlin jsou méně časté a vzácně mnohočetné.

Je zajímavé, že 13% žen s mutací BRCA1 genu má tento typ nádoru, ale většina není s touto mutací asociována. Naproti tomu hypermetylace promotoru BRCA1 genu je pozorována v 67% případů.

4) mucinózní karcinom

Jedná se o méně častý typ vyskytující se spíše u starších žen. Většinou tvoří dobře ohraničený tumor a může růst pomalu po mnoho let. Je velmi měkký a má konzistenci želatiny, odtud také pochází název mucinózní.

Buňky nádoru jsou většinou diploidní a exprimují receptory pro pohlavní hormony. Prognosticky jsou tyto nádory příznivější než NST karcinomy. Incidence mucinózního karcinomu je také o něco vyšší u žen s mutací BRCA1, jako tomu bylo u medulárního karcinomu.

5) tubulární karcinom

Před zavedením mamografického screeningu se objevoval tento nádor ve 2%, nyní se jeho výskyt díky tomuto screeningu pohybuje okolo 10%. Na mamogramu typicky vytváří nepravidelné oblasti o vyšší denzitě. Nejvíce se objevuje ve čtvrté dekádě. Poměrně často se vyskytuje multifokálně v jednom prsu (10-56%) a bilaterálně (9-38%).

Někdy může být díky formaci tubulů zaměněn za benigní sklerotické léze (zde však chybí myoepitelová vrstva). Častý je také výskyt s LCIS.

U více než 95% tubulárních karcinomů je přítomna exprese receptorů pro pohlavní hormony, které jsou diploidní a dobře diferencované.

Vzhledem k jeho vynikající prognóze je jeho včasné zachycení velmi důležité (metastázy v axilárních uzlinách jsou u méně než 10% tumorů, pokud se nejedná multifokální invazi).

6) invazivní papilární karcinom

Karcinom s papilární strukturou je vzácný a představuje okolo 1% všech karcinomů prsu. Klinické projevy jsou stejné jako u NST karcinomů, ale celková prognóza je lepší.

7) metaplastický karcinom

Pod tento název se zahrnuje široká škála vzácných typů karcinomu prsu (méně než 1% ze všech karcinomů) jako např. chondroidní adenokarcinom, skvamocelulární karcinom, nebo karcinom se zřetelnou vřetenitou složkou, který je někdy obtížné odlišit od sarkomu.

1.3.2.3 Stromální nádory

Stroma prsní žlázy je děleno na interlobulární a intralobulární a dává vznik rozdílným typům neoplázií. Pro prs typický benigní nádor fibroadenom a phyllodes tumor (cystosarcoma phyllodes) vznikají v interlobulárním stromatu. Pod vlivem specializovaného stromatu nastává větší proliferace epithelových buněk a vzniká tak non-neoplastická komponenta tumorů.

Naproti tomu intralobulární stroma dává vznik jak nádorům, které jsou obvyklé i v jiných lokalizacích než v prsní žláze (lipom a angiosarkom), tak nádorům typickým spíše pro prsní žlázu (pseudoangiomatózní stromální hyperplazie, fibrózní tumory).

1) phyllodes tumor

Tento nádor má složku stromální a epithelovou. Většinou se vyskytuje v 6. dekádě života. Ačkoliv se projevuje jako hmatatelná masa, málo z těchto tumorů je detekováno mamograficky. Většina nádorů je relativně benigních a neobsahuje cysty. Jedná se low-grade tumory, které vzácně

metastazují. Naproti tomu high-grade tumory jsou agresivní, často recidivují a zakládají vzdálené hematogenní metastázy v přibližně 33%. Metastazuje stromální složka.

2) sarkom

Sarkomy v prsu jsou totožné jako jinde na těle (angiosarkom, rhabdomyosarkom, liposarkom, leiomyosarkom, chondrosarkom a osteosarkom). Důležité je, že sarkomatózní složka se vyskytuje i u jiných nádorů jako jsou phyllodes tumor a metaplastický karcinom. Sarkomy se většinou projevují jako palpovatelná masa. Lymfogenní metastázy jsou vzácné, hematogenní jsou detekovány nejčastěji v plicích.

U angiosarkomů musíme vzít v úvahu, že vedle spontánního vzniku jde o následek radioterapie prsu. Tyto nádory vyrůstají nejčastěji po 5-10 letech po terapii. Tzv. „Stewart-Treves syndrom“ znamená výskyt angiosarkomu v chronicky edematózní kůži paže po radikální mastektomii. Tato komplikace je dnes ale díky lepším operačním technikám spíše vzácná.

1.3.2.4 Ostatní maligní nádory prsu

I u prsu mohou vzniknout nádory kůže, potních a mazových žláz a vlasových folikulů, které se nijak neliší od nádorů na jiných částech těla. Zrovna tak lymfomy mohou primárně vzniknout v prsu, ale častěji se jedná o sekundární infiltraci. Ve většině případů je to velkobuněčný B-lymfom. Vedle nejčastějších metastáz z kontralaterálního prsu jsou časté metastázy z melanomu a plic.

Tabulka2: zastoupení jednotlivých histologických typů nádorů

In situ karcinomy		15-30%
	DCIS	80%
	LCIS	20%
Invazivní karcinomy		70-85%
	NST karcinomy (duktální)	79%
	lobulární karcinom	10%
	tubulární karcinom	6%
	mucinózní karcinom	2%
	medulární karcinom	2%
	papilární karcinom	1%
	metaplastické karcinomy	<1%

Zdroj: Robbins and Contran, Pathologic Basis of Disease, Elsevier 2005

1.3.2.5 Rakovina prsu u mužů

Karcinom prsu u mužů je velmi vzácný s celoživotním rizikem 0,11% (13% u žen). Ročně je hlášeno přibližně 1500 případů a 400 úmrtí.

Patologie a výskyt rakoviny prsu u mužů jsou značně podobné jako u žen. Rozdíly jsou ve vyšším výskytu papilárních karcinomů a v nižším výskytu lobulárních karcinomů. Expres molekularních markerů je stejná jako u žen s tím rozdílem, že u mužů je více než u žen (v 81% nádorů) ER pozitivita a oproti ženám se tato pozitivita u mužů zvyšuje s věkem. Prognostické faktory jsou u obou ohlaví stejné.

Nádory se u mužů většinou projevují jako palpovatelná subareolární mase, protože epitel mužské prsní žlázy je ohraničen jen na velké dukty poblíž bradavky. Karcinom se nachází většinou blízko kůže a hrudní stěny, proto i malé karcinomy mohou tyto struktury invadovat. Zrovna tak ulcerace na kůži jsou více časté než u žen. V polovině případů jsou již zasaženy axilární lymfatické uzliny. Vzdálené metastázy se nejvíce nacházejí v mozku, plicích, skeletu a játrech. U mužů zachytíme karcinom většinou ve vyšších stádiích než je tomu u

žen. Prognóza je stejná jako u žen v daném stádiu. Pro muže platí stejné léčebné postupy jako u žen a výsledky jsou také srovnatelné.

2. Prevence rakoviny prsu

Karcinom prsu je nejrozšířenější malignitou prsu a zároveň je to nejčastější malignita, nepostihující kůži, u žen. Žena, která se dožije věku 90 let má pravděpodobnost 1:8, že onemocní karcinomem prsu. S tím souvisí i vysoké náklady jak na léčbu primárního onemocnění, tak i na poléčebnou rehabilitaci fyzickou a duševní. Je proto snahou onemocnění předcházet v takové míře, aby v ideálním případě k rozvoji invazivního onemocnění vůbec nedošlo a pokud ano, abychom ho zachytili v co možná nejnižším klinickém stádiu. Jinými slovy je snaha o snížení incidence na jedné straně a mortality na straně druhé. Počátkem 80. let byl v USA zaveden mamografický screening prsní žlázy, kterému se podrobilo za tuto dobu 60-80% ženské populace USA.⁵ Retrospektivně můžeme pozorovat několik výsledků. Incidence u starších žen vykazuje stoupající trend a to vzbuzuje podezření na působení zatím neidentifikovaného vnějšího faktoru, který se na vzniku onemocnění podílí. Naopak stoupající incidence DCIS (duktálního carcinomu in situ) je způsobena zavedením pravidelného mamografického vyšetření, protože DCIS můžeme zachytit pouze mamograficky (viz. tabulka 3) a před zavedením pravidelných kontrol nebyl nádor v tomto „časném“ stadiu zachycen. Během doby, kdy jsou prováděny mamografické kontroly, klesá počet pacientek

⁵ Coughlin SS, Thompson TD, Hall HI, Logan P, Uhler RJ: Breast and cervical carcinoma screening practices among women in rural and nonrural areas of the United States, 1998-1999. *Cancer* 94:2801, 2002.

s velkým nebo pokročilým karcinomem, zatímco stoupá počet pacientek s malým nádorem bez postižení lymfatických uzlin a in situ karcinomem. Současně bylo prokázáno, že u skupiny mladých žen, u nichž není screening doporučován pro nízké riziko vzniku tohoto onemocnění, se incidence karcinomu prsu za tuto dobu nezvětšila.

Tabulka 3: Charakteristika karcinomu prsu pomocí klinické prezentace⁶

klinická prezentace	invazivní karcinom (% ze všech karcinomů)	průměrná velikost invazivních karcinomů	karcinomy s metastázami v lymfatických uzlinách	DCIS (% ze všech karcinomů)	LCIS (% ze všech karcinomů)
hmatatelná masa	94%	2,4cm	58%	2%	4%
mamografická denzita	94%	1,1cm	14%	4%	2%
kalcifikace na mamografu	26%	0,6cm	6%	71%	3%

Do nedávna jedna třetina žen s diagnostikovaným karcinomem prsu zemřela. Během 80 let zůstala úmrtnost navzdory zvyšující se incidenci konstantní. Jako vysvětlení se nabízí detekce klinicky nesignifikantního karcinomu screenigem. Po období deseti let začala klesat mortalita. Jestliže screening zachycuje klinicky signifikantní tumory v léčitelném stádiu, bude tento trend pokračovat. Nepochybně se na tomto trendu projeví stále se zlepšující metody léčby onemocnění. Dnes v průměru 20 % žen s karcinomem prsu zemře na toto onemocnění.

2.1 Riziko vzniku karcinomu prsu

Vysoká frekvence nemoci u žen podnítila intenzivní studium rizikových faktorů při rozvoji karcinomu prsu za účelem

⁶ ROBBINS AND CONTRAN, *Pathological Basis of Disease*. Susan C. LESTER, *The Female Breast*. Philadelphia:Elsevier 2007. Based on the results of 235 carcinomas diagnosed in 914 women undergoing diagnostic biopsies at Brigham and Women's Hospital over a 6-month period in 2001. Mammographic lesions were nonpalpable. DCIS, ductal carcinoma in situ; LCIS, lobular carcinoma in situ.

pochopení etiologie a identifikování rizikových faktorů, které můžeme ovlivnit v rámci preventivních programů.

2.1.1 Hlavní rizikové faktory

„Nejčastější rizikové faktory pro rozvoj karcinomu prsu, které byly určeny pomocí epidemiologických studií, byly použity ve statistickém modelu pro výpočet absolutního rizika ženy pro rozvoj karcinomu během příštích 5ti let života anebo do věku 90 let.⁷

Modifikovaná interaktivní verze tohoto modelu je dostupná na <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>. Tato aplikace je určena pro ženy ve věku 35 let a více bez primární diagnózy LCIS nebo DCIS a bez rodinné zátěže na genovou mutaci (BRCA-1, BRCA-2) – viz. příloha: obrázek 3. Rizikové faktory jsou rozděleny na hlavní, které jsou v tomto modelu zahrnuty a na vedlejší, které se na vzniku onemocnění podílí, ale do modelu zahrnuty nebyly.

Hlavní rizikové faktory:

a) věk

Rakovina prsu se vzácně vyskytuje u žen ve věku 25 let a méně, kromě familiárního výskytu. S věkem ženy stoupá zároveň i incidence onemocnění a v 50 letech se objeví 77% ze všech onemocnění, přičemž průměrný věk v době diagnózy je 64 let.

b) menarche

Ženy, které měly menarche před 11 rokem mají o 20 % zvýšené riziko v porovnání s ženami, u kterých nastala menarche ve věku 14 let a více. Zrovna tak jako brzká menarche, i opožděná menopauza zvyšuje riziko vzniku

⁷ Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81:1879, 1989.

karcinomu prsu. V tomto případě ale riziko nebylo zatím stanoveno.

c) první porod

Ženy, které porodily donošené dítě před 20 rokem života mají poloviční riziko oproti nulliparám nebo ženám, které porodily po 35 roce života. Hypoteticky je předpokládán vliv těhotenství na diferenciaci epitelových buněk z poolu buněk, které by mohly dát vzniknout karcinomu. Biologické podklady pro toto tvrzení zatím nejsou. U těhotenství ve věku 35 let a více se naopak předpokládá proliferace buněk, které již vyvinuly určitý maligní potenciál.

d) výskyt karcinomu u příbuzných prvního stupně

Riziko vzniku karcinomu narůstá s počtem postižených příbuzných prvního stupně (matka, sestra, dcera). Přestože většina nádorů se vyvine u žen bez rodinné zátěže, pouze 13 % žen má 1 příbuznou prvního stupně a 1% žen dva a více příbuzných prvního stupně s rakovinou prsu.⁸ Obráceně přes 87% žen s rodinou zátěží onemocní karcinomem (netýká se genetické mutace BRCA-1 a BRCA-2).

e) prsní biopsie

Zvýšené riziko se ukazuje u žen, u kterých je v bioptickém vzorku prsní žlázy nalezena atypická hyperplazie.

f) rasa

Incidence karcinomu je nižší u afroamerických žen, na druhou stranu je u nich výskyt pokročilých stádií častější v porovnání s ženami bílé rasy.^{9,10}

⁸ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358:1389, 2001.

⁹ Shavers VL, Brown ML: Racial and ethnic disparities in the receipt of cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 94:334, 2002.

g) další faktory

Vedle výše uvedených faktorů je nutné vzít v úvahu i sociální faktory jako je nedostatečná dostupnost zdravotní péče, nespolupráce ve screeningových programech apod. Neopomenutelný je také vliv genetických faktorů.

2.1.2 Vedlejší rizikové faktory

Vedlejší rizikové faktory (do modelu pro výpočet rizika nebyly zahrnuty vzhledem k jejich nízké frekvenci, komplikovanosti kvantifikace rizika, nebo nedostatku potvrzujících studií):

a) expozice estrogenům

Postmenopauzální hormonální substituční terapie mírně zvyšuje riziko rakoviny prsu, ale neměla by zvyšovat riziko smrti.^{11,12} Estrogeny v kombinaci s progesterony zvyšují riziko více než je tomu u estrogenů samotných. ER pozitivní nádory se ale naproti tomu vyskytují častěji při podávání samotných estrogenů. U orálních kontraceptiv je nepravděpodobné, že by zvyšovala toto riziko a navíc snižují riziko např. ovariálního karcinomu. Snížená produkce endogenních estrogenů po ovariectomii snižuje riziko vzniku karcinomu na přibližně 75%.

b) vliv radiace

Jak ženy po radioterapii, tak ženy vystavené účinku atomové bomby, mají větší riziko vzniku karcinomu prsu. Čím je žena v době expozice mladší a radiační zátěž větší,

¹⁰ Morris CR, Wright WE, Schlag RD: The risk of developing breast cancer within the next 5, 10, or 20 years of a woman's life. *Am J Prev Med* 20:214, 2001.

¹¹ Mahavani V, Sood AK: Hormone replacement therapy and cancer risk. *Curr Opin Oncol* 13:384, 2001.

¹² Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 288:872, 2002.

tím je toto riziko větší. Bylo prokázáno, že mladé ženy do dvaceti let, které podstoupily radioterapii Hodgkinova lymfomu, mají 20-30% riziko vzniku rakoviny prsu v horizontu 10-30 let po terapii. Je zajímavé, že tomu tak není u žen, které podstoupily tu samou terapii ve vyšším věku.¹³

c) sdružení s jinou malignitou

U karcinomu endometria a kontralaterálního karcinomu prsu je zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu, pravděpodobně protože tyto nádory mají společný hormonální rizikový faktor.

d) geografické odlišnosti

Incidence tohoto onemocnění je 4-7x vyšší v USA a v Evropě než v jiných zemích. U imigrantů se riziko na tuto úroveň postupně v průběhu generací vyrovná. Tento jev nebyl dosud uspokojivě vysvětlen, proto se předpokládá vliv stravy, fyzické aktivity, kojení a faktorů životního prostředí.

e) strava

V současné době se považují různé složky stravy, především se jedná o tuky, za faktory zvyšující incidenci tohoto onemocnění. Je třeba podotknout, že toto nebylo dosud podpořeno validními studiemi. Přesto některé studie poukazují na snížení rizika zvýšeným příjmem β -karotenu. Co se týče tolik diskutovaného užívání kofeinu ve větších dávkách, tak efekt zvyšující riziko nebyl zatím prokázán. Naopak u silného či středně silného abusu alkoholu byl tento

¹³ Clemons M, Loijens L, Goss P: Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 26:291, 2000.

efekt prokázán. Čím více člověk pije, tím větší má riziko....¹⁴
Patofyziologickým podkladem podporujícím toto tvrzení by mohla být zvýšená hladina estrogenu při snížené hladině kyseliny listové.

f) obezita

Obézní ženy mladší 40 let mají snížené riziko díky asociaci obezity s anovulačními cykly a nižšími hladinami progesteronu v průběhu cyklu. Naproti tomu u starších obézních žen se riziko zvyšuje a to dokonce 2x¹⁵, protože v tukové tkáni probíhá přeměna androgenů na estrogeny a tím je u obézních žen hladina estrogenu zvýšena.

g) pohybová aktivita

Některé studie poukazují na vliv pohybové aktivity na snížení rizika rakoviny prsu.

h) kojení

Kojení příznivě ovlivňuje výskyt karcinomu prsu. To je pravděpodobně příčinou jeho nižší incidence v rozvojových zemích, kde je kojení hlavní výživou novorozenců a probíhá častěji a déle než v USA a Evropě. „Čím déle žena kojí, tím více si sníží riziko vzniku rakoviny prsu.“¹⁶

i) toxiny prostředí

Tento faktor je zatím ve stádiu zkoumání. Existuje názor, že toxiny působící na člověka z prostředí, především se jedná o pesticidy halogenované uhlovodíky, mají estrogenní efekt. Zatím nebyla určena žádná konkrétní látka.

¹⁴ Chen WY, Colditz GA, Rosner B, et al. Use of post menopausal hormones, alcohol and risk for invasive breast cancer. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137: 798-804.

¹⁵ Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of post menopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002; 12: 741-751.

¹⁶ Furberg H, Newman B, Moorman P, et al. Lactation and breast cancer risk. *International Journal of Epidemiology*. 1999; 28: 396-402.

j) tabák

Do nedávna se mělo za to, že kouření cigaret nezvyšuje riziko karcinomu prsu. Novodobé studie ale poukazují na to, že by mohla být vazba mezi dlouhodobým kouřením se začátkem v období adolescence a zvýšením rizika rakoviny prsu.¹⁷

i) hormonální antikoncepce

Někteří vědci zjistili, že pokud žena užívá hormonální antikoncepci, mírně si tím zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu. Pokud ale s užíváním přestane, toto riziko se opět sníží. Jiní naopak prokázali, že užívání hormonální antikoncepce nemá vliv na vznik rakoviny prsu.¹⁸

2.1.3 Rizikové faktory karcinomu prsu u mužů

Rizikové faktory jsou stejné jako u žen a zrovna tak zahrnují i příbuzné prvního stupně s rakovinou prsu - snížená funkce testes (např. Klinefelterův syndrom), expozice exogenním estrogenům, vyšší věk, neplodnost, obezita, primárně benigní léze v prsu, expozice ionizujícímu záření a bydliště v rozvinutých zemích.

Ve 4-14% případů se jedná o mutace BRCA2 – pokud je v rodině jeden nemocný muž, nese tato rodina v 60-76% případů BRCA2 mutaci. U BRCA1 je naproti tomu výskyt karcinomu prsu u mužů méně častý. S Klinefelterovým syndromem souvisí 3-8% případů.

¹⁷ Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96:29-37.

¹⁸ Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 2025-2032.

Z preventivního hlediska je na místě zmínit péči o ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Všechny rizikové faktory (kromě přítomnosti DCIS) pro vznik rakoviny prsu postihují obě prsní žlázy rovnoměrně, proto musíme i do preventivních opatření zahrnout prsní žlázy obě. U žen s rodinou anamnézou výskytu prsního karcinomu můžeme profylaktickou bilaterální mastektomií předcházet vzniku 89% nádorů prsu. Dalším možným postupem je chemoprevence pomocí Tamoxifenu. Tento lék kompetitivně inhibuje ER a má jak estrogení, tak antiestrogení účinek. Ve vybraných skupinách snížil Tamoxifen incidence rakoviny prsu.¹⁹ Protože mezi nejzávažnější vedlejší účinky patří tromboembolická nemoc, zvýšený výskyt karcinomu endometria a katarakty, hledá se nyní jiný selektivní modulátor estrogenového receptoru (SERM = selective estrogen receptor modulator), který by měl stejný žádaný efekt, ale méně vedlejších účinků.

2.2 Organizace preventivní péče

2.2.1 Primární prevence

Snahou primární preventivní péče jsou taková opatření, která by měla za cíl snížit incidenci daného onemocnění. V případě karcinomu prsu (a jiných nádorů zrovna tak) máme v této oblasti pouze omezené možnosti, které se v podstatě omezují na co možná největší eliminaci ovlivnitelných rizikových faktorů (viz. výše). Omezením těchto faktorů se pouze sníží riziko vzniku onemocnění a navíc jsme v dnešní společnosti vystaveni spoustě rizikových faktorů, kterým se lze vyhnout jen obtížně, nebo vůbec. Vzhledem k tomuto faktu je organizace

¹⁹ Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle, P: Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 361:296, 2003.

preventivní péče u karcinomu prsu zaměřena hlavně na sekundární prevenci.

U žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (především mutace v BRCA1/BRCA2 genu) je, vedle dispenzarizace a pravidelných kontrol, možné profylaktické podávání Tamoxifenu, popř. Raloxifenu.²⁰ Tato chemoprevence je však zatím stále ve fázi klinických studií a jednoznačné stanovisko nebylo ještě podáno. Další možností, která se běžně provádí, je preventivní mastektomie. Pro úspěch je podmínkou oboustranný zákrok, který jediný skutečně snižuje riziko vzniku karcinomu prsu. Současná data ukazují, že tímto postupem můžeme snížit riziko až o 90% u žen s mutací BRCA1/BRCA2.²¹ Vedle mastektomie je metodou volby dále profylaktická oophorektomie, která riziko vzniku karcinomu prsu snižuje až o 50%.²²

2.2.2 Sekundární prevence

Úkolem sekundární prevence je snížení mortality na určité onemocnění. Pro karcinom prsu je toto stěžejní oblast preventivní péče, protože máme dostupné metody screeningu, který je schopen detekovat nemoc v časnějším stádiu a tím je šance na úplné vyléčení daleko větší. Sekundární prevence je organizována jak screeningovými programy (viz. Box 3) pro celou exponovanou populaci, tak formou individuálních prohlídek. Obojí má za cíl zachytit a léčit benigní léze, které mohou být předstupněm maligního onemocnění a zároveň zachytit ještě lokalizovanou maligní lézi, a tím zabránit přechodu do

²⁰ Rowan T. Chlebowski. Chemoprevention. *The New England Journal of Medicine* 2000, Vol. 343(3):191-198

²¹ Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(6):1055-1062.

²² Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(21):1616-1622.

diseminované formy. Jak bylo ukázáno v mnoha rozsáhlých studiích, při pravidelné účasti žen v preventivním programu je možné snížit úmrtnost na karcinom prsu o více než 30 procent.

2.2.2.1 Metody detekce rakoviny prsu

V současné době jsou k dispozici 3 hlavní metody diagnostiky morfologických změn v prsní žláze a to ultrazvuk, mamografie, nukleární magnetická rezonance (MRI = magnetic resonance imaging). Dalšími metodami jsou ještě galaktografie a pneumocystografie.

a) ultrazvuk

Výhodou ultrazvukového vyšetření je snadná dostupnost přístrojového vybavení. Pro vyšetření prsu by frekvence ultrazvukových vln neměla být nižší než 7,5 MHz, neboť čím je vyšší frekvence vln, tím je větší rozlišovací schopnost. Sonografie je metodou volby, chceme-li rozlišit solidní útvary od cystických (viz. příloha: obrázek 4). Můžeme tak blíže určit palpovatelné rezistence, obzvláště, nemají-li mamografický korelát. Výtěžnost ultrazvuku klesá s množstvím podkožního tuku, a tak pouze u velmi mladých nebo těhotných (zde i z důvodu ochrany plodu před rentgenovým zářením) můžeme použít ultrazvuk místo mamografie. Jako screeningové vyšetření není ultrazvuková metoda oproti mamografii vhodná.

b) mamografie

Mamografie je vyšetření pomocí rentgenového záření. Rozdíly různých tumorů v absorpci rentgenového záření jsou malé, proto se k zobrazení používá měkké záření (napětí 25-30 kV). Dále je zobrazení zlepšeno válcovým kolimátorem a odstupem filmu a kolimátoru větším než 60 cm. S postupným zaváděním digitalizace se rozlišovací schopnosti mamografie dále

zlepšují (viz. příloha: obrázek 5). Speciální filmy navíc umožnili zmenšit radiační zátěž vyšetřovaných osob, která je pod 3 mGy pro 2 snímky. Podstatné je, že při vyšetření 1x za rok po dobu 20 let by se riziko karcinomu prsu v nejhorším případě zvýšilo z 10 na 10,06. Zlepšuje se i samotné provedení vyšetření, na některých pracovištích (hlavně v západní Evropě) se používá měkká podložka pod prs při RTG vyšetření, tzv. „MammoPad®“. Podle některých výzkumů se až 40% žen ve věku nad 40 let zdráhá chodit na pravidelné mamografické kontroly právě kvůli obavám z bolestivého výkonu. Tato pomůcka snižuje bolestivost vyšetření bez ovlivnění výsledného mamogramu.

Hlavním úkolem mamografie je objasnění nejasného klinického nálezu (hmatatelné ložisko, retrakce bradavky atd.) a zachycení okultního karcinomu v rámci screeningu. Nejvyšší kontrast je mezi tukovou a vazivovou tkání, nejnižší naproti tomu mezi žlázovým parenchymem a vazivovou tkání. Proto platí, že čím více tukové tkáně se v prsu vyskytuje, tím je transparentnější. Z tohoto důvodu také díky přirozené involuci stoupá s věkem výpovědní hodnota mamografie. Stabilně se mamografie provádí ve dvou rovinách – v kraniokaudální a šikmé mediolaterální.

Vysoká výtěžnost a dostatečná citlivost v poměru k ceně za vyšetření, relativně snadná proveditelnost výkonu pro personál i pro pacientku jsou důvody, proč byly mamografie zahrnuty do screeningových programů na včasný záchyt maligních nádorů prsu.

c) magnetická rezonance

Pro účely MRI prsu byly vyvinuty speciální vyšetřovací přístroje. U této metody je nutné provádět tzv. „dynamické vyšetření MRI“, které sleduje dosažení koncentrace kontrastní

látky v tkáni prsu za určitou dobu. V praxi to znamená, že se udělá základní scan před podáním kontrastní látky a poté v určitých časových odstupech po podání kontrastní látky (viz. příloha: obrázek 6). Výhodou dynamického MRI vyšetření je vysoká citlivost. Tím může být tato metoda velmi nápomocnou, když mamografie nebo sonografie nejsou jednoznačné. Naproti tomu pro screening se nehodí, jednak díky vysoké ceně za vyšetření a zároveň pro nízkou průkaznost mikrokalcifikací u karcinomů in situ. MRI je ale metodou volby u posuzování nálezů v prsní žláze při silikonových implantátech nebo jako následné kontroly po operaci karcinomu s rekonstrukcí prsu pomocí silikonových implantátů. Silikonové implantáty totiž snižují výpovědní hodnotu mamografie.

d) galaktografie

Při tomto postupu je vývod mléčných žláz nasondován kanylou a do větvení žlázy je vstříknuta ve vodě rozpustná kontrastní látka a při následně provedené mamografii se zobrazí i systém větvení prsní žlázy (viz. příloha: obrázek 7). Provádí se při sekreci z bradavky.

e) pneumocystografie

Během tohoto procesu se obsah cysta punktuje a místo tekutiny je do cysty insuflován vzduch. To napomůže lepšímu rozlišení stěn cysty při mamografii (viz. příloha: obrázek 8). Tato metoda je vhodná k přesnější diagnostice cyst.

2.2.2.2 Screeningový program

K doporučení preventivního screeningového programu jsou získávány informace z popisných studií, studií minulých případů ze zdravotnické dokumentace a nejvíce z prospektivních randomizovaných studií. Pro vyslovení doporučení musí být

jednoznačné důkazy přínosu tohoto postupu. V pravidelných intervalech jsou hodnoceny výsledky klinických studií, které testují preventivní onkologické kontroly – screeningové programy zaměřené na jednotlivé typy onkologických onemocnění. Společnosti jako The American Cancer Society (ACS), The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) atd. hodnotí výsledky z těchto studií a stav vědy. Na základě zjištěných údajů vyvozují doporučení pro standardní zdravotní péči. Nejnovější doporučení ACS je možné nalézt na internetové adrese <http://www.nccn.org>. Populační screening karcinomu prsu je součástí doporučení Rady Evropské unie (EU) ze dne 2. prosince 2003 (2003/878/EC). Rada doporučuje členským státům implementaci tohoto screeningového programu, přičemž jeho nezbytnou součástí je také sběr dat o preventivních vyšetřeních i následných diagnostických procedurách. Jejich prostřednictvím pak má být pravidelně monitorován screeningový proces a jeho dopad na úmrtnost na karcinom prsu. Podrobné doporučení pro implementaci screeningových programů v jednotlivých státech pak obsahuje dokument **European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis**. Sběr dat, který je nastaven doporučeným standardem Ministerstva zdravotnictví ČR, je v souladu s doporučením Rady a umožňuje monitoring programu způsobem kompatibilním s European Guidelines.

Abychom mohli efektivně použít screeningový program pro určité maligní onemocnění, mělo by toto onemocnění splňovat určitá kritéria. Mělo by se jednat o onemocnění, které je závažným zdravotním problémem ve smyslu morbidit a mortality, je u něj zjistitelná preklinická fáze a léčba této fáze je zároveň úspěšnější z hlediska dlouhodobého přežití a levnější než léčba plně rozvinutého onemocnění. A nakonec screening tohoto

onemocnění je přijatelný z hlediska výtěžnosti a nákladů a screening zároveň musí být přijatelný pro dané jedince.

Box 3: Onkologický screening

*Onkologický screening je zorganizování plošného vyšetření zdravé populace s cílem snížit podíl pokročilých stádií u určité nemoci, která je relativně **častá** a lze u ní tím pádem **dosáhnout signifikantního snížení úmrtnosti** na toto onemocnění. Screening má za cíl zároveň snížit náklady spojené s terapií daného onemocnění, a proto musí být:*

- ekonomický a materiálně realizovatelný,*
- zaměřený na relativně časté onemocnění,*
- musí mít pozitivní dopad na snížení mortality.*

Je velmi obtížné etablovat ve společnosti dobře fungující onkologický screening i ve vyspělých zemích. Jediný screeningový program, který se tomu nejvíce přibližuje, je screening kolorektálního karcinomu.

2.2.2.3 Screeningový program v České republice

V České republice probíhá od září roku 2002 organizovaný screeningový program, jehož průběh, dodržování stanovených pravidel a jeho vědecký rozvoj je v České republice garantován Komisí pro screening nádorů prsu Ministerstva zdravotnictví ČR a Komisí odborníků pro mamární diagnostiku. Na organizaci se také podílí Asociace mamodiagnostiků ČR. Pravidelná analýza výsledků garantuje vysokou kvalitu poskytovaných vyšetření na všech akreditovaných centrech národního programu. Program disponuje vlastním informačním systémem a datovým auditem, který zajišťuje Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. Od jeho zahájení v roce 2002 bylo v programu vyšetřeno celkem 1 067 836 žen. Mamografický screening tak již alespoň jednou zasáhl více než polovinu cílové populace žen (viz. tabulka 4). Nezbytným předpokladem využití plného potenciálu programu je opakovaná a pravidelná účast žen. Již 467 689 žen bylo ve screeningu vyšetřeno nejméně dvakrát, celkem pak bylo

provedeno 1 611 582 vyšetření. U 7835 klientek byl v rámci mamografického screeningu diagnostikován nádor prsu. Téměř tři čtvrtiny těchto nádorů (73%) připadají na nejčasnější stadia (T0is, T1), kde časná diagnóza umožňuje nejúspěšnější léčbu.

Tabulka 4: Počet vyšetřených žen v rámci screeningu v ČR

Rok	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Vyšetřené ženy – první vyšetření	10054	209987	257363	213548	159463	217421
Vyšetřené ženy – druhé vyšetření	0	45	7 793	103512	180894	251502
Vyšetřené ženy – celkem	10054	210032	265156	317060	340357	468923
Počet maligních nádorů zachycených screeninem	47	1048	1244	1443	1563	2490

Zdroj: <http://www.svod.cz/>

V rámci tohoto programu v ČR mají nárok na bezplatné mamografické vyšetření ženy ve věku 45-69 a to jedenkrát za dva roky (tento interval je téměř ve všech zemích se screeningovým programem stanoven s ohledem na délku trvání detekovatelné preklinické fáze). Vedle toho je zdůrazňován význam samovyšetření prsu jako doplněk k pravidelným mamografickým kontrolám. Ukazuje se však, že samovyšetření prsu nesnižuje mortalitu na rakovinu prsu, pouze zvyšuje záchyt benigních lézí.²³ Samovyšetření prsu má spíše motivační účinek na exponovanou populaci, aktivně zapojuje ženy do péče o vlastní zdraví a zdůrazňuje vážnost onemocnění. Poměrně silný vliv v prevenci rakoviny prsu má i aktivní přístup známých osobností (především z USA a Austrálie), a to hlavně žen, které mají za sebou úspěšnou léčbu tohoto onemocnění. Jakkoliv je to zdá komerční, má to určitý pozitivní dopad na ženskou populaci především v USA a Austrálii, ale díky globalizaci i na populaci evropskou. Na naší národní úrovni se o rozšíření screeningu

²³ David B. Thomas, Dao Li Gao, Roberta M. Ray, et al.: Randomized Trial of Breast Self-Examination in Shanghai: Final Results. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 94, No. 19, 1445-1457, October 2, 2002

rakoviny prsu zasadil pilotní projekt zvaní žen k mamografickému screeningu, na kterém se podílejí Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR, Asociace mamodiagnostiků ČR a společnost AVON Cosmetics, spol. s r.o. ve spolupráci se známými osobnostmi ČR. Mezi pozvanými ženami diagnostikovali lékaři asi 850 karcinomů. Téměř pětadevadesát procent z nich se vyskytlo u pacientek, které byly na mamografickém vyšetření vůbec poprvé. Díky zachycení karcinomů v časných stádiích Tis a T1, které tvořily nejméně 60 % všech novotvarů diagnostikovaných v pilotním projektu, se tak s největší pravděpodobností podařilo zachránit minimálně pět set žen, představuje výsledky projektu prof. Daneš, a dodává: „Na druhé straně se téměř 500 000 obeslaných žen screeningu nezúčastnilo. Podle našich odhadů se tedy mezi nimi vyskytují 2000 až 3000 případů nediaagnostikovaného karcinomu prsu. A to by pro ně měla být velká výzva“.²⁴

Dle údajů Všeobecné zdravotní pojišťovny činily celkové náklady na projekt přibližně 72 milionů, za záchyt jednoho onemocnění bylo zapláceno 85 000 Kč a jeden potenciálně zachráněný lidský život stál přibližně na 144 000 Kč. V porovnání se státy EU to jsou podprůměrné výsledky. Je to způsobeno především tím, že tamní ženy jsou zvány do screeningových center na základě dat uvedených v centrálním registru a tím je účast v preventivních programech vyšší. Od roku 2003 se účast na screeningovém programu v ČR postupně zvyšovala ze 12,6% v roce 2003 na 51,5% exponované populace v roce 2007. Cílem je zvýšit účast ve screeningovém programu na 70%, kdy je efektivita a vliv na snížení mortality mnohem výraznější.

²⁴ prof. MUDr. Jan Daneš, CSc. Projekt VZP zlepšil záchyt karcinomu prsu [online] 2008. Dostupné z <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost&aid=148>

2.2.3 Terciární prevence

Postupy terciární prevence jsou určeny pro osoby, které již prodělaly terapii onemocnění a nyní je snahou snížit u nich incidenci a mortalitu relapsu. Toho dosahujeme dispenzarizací pacientů do odborných pracovišť a důslednými a pravidelnými kontrolami. Základní klinické vyšetření se provádí ve 3 – 6 měsíčních intervalech (podle zhodnocení rizikových faktorů) po dobu 5 let. Mamografické vyšetření se provádí 12 měsíců po léčbě a u prs zachovávajících výkonů 6 měsíců po skončené léčbě. Každých 6 – 12 měsíců (podle zhodnocení rizikových faktorů) by se mělo provádět RTG plic, ultrazvuk břišní krajiny, scintigrafie kostí a vyšetření tumor-markerů k odhalení vzdálených metastáz. Při užívání Tamoxifenu (snižuje incidenci relapsu) se dnes doporučuje sledování jen v případě gynekologické symptomatologie.

Závěr

Rakovina prsu je velmi vážná systémová nemoc s vysokou incidencí především ve vyspělých zemích Evropy. S rozvojem medicíny se procento vyléčených stále zvyšuje. Na druhé straně nelze opomíjet psychické důsledky, které může radikální léčba přinášet. Prs je symbolem ženství, a proto i částečné odstranění prsu může mít někdy velké psychické následky, které jistě velmi zasahují do běžného života ženy a snižují kvalitu jejího života. S pokrokem medicíny zároveň ubývá i procento radikálních operací. Je to jednak zlepšením operační technologie a přístrojového vybavení, ale také zaváděním preventivních opatření v boji proti rakovině prsu. Stále platí, že nejlepší vyhlídky na uzdravení jak fyzické, tak psychické mají včas diagnostikované nádory. Z těchto důvodů je nutno stále vyzdvihovat a v populaci šířit pozitivní přínos preventivních opatření. Ta tkví především v sekundární prevenci, kdy je snahou zachytit nádor v takovém stádiu, aby bylo možné úplné vyléčení a chirurgický výkon mohl být proveden v co nejmenším rozsahu. Drtivá většina nádorů prsu v počátcích nebolí, a proto jedině aktivním přístupem, tj. screeningem, můžeme zachytit nádor v počátečním stádiu. Jedině tak lze v současnosti docílit vysokého podílu uzdravených žen jak fyzicky tak psychicky.

Souhrn

Rakovina prsu je nejčastějším maligním nádorovým onemocněním u žen. Důsledné epidemiologické mapování výskytu této choroby může napomoci objasnit spolupůsobících faktorů vzniku rakoviny prsu a je také jedním z výchozích bodů při sestavování screeningového programu.

Stále probíhající výzkumy v mnoha zemích se snaží objasnit patogenezí vzniku rakoviny prsu. Výzkum nejvíce směřuje k detekci změn na úrovni genomu pomocí metod molekulární biologie. Podrobné zmapování genetických změn v nádorových buňkách pravděpodobně přinese přehodnocení klasifikace malignit prsu, která bude vycházet z molekulární podstaty vzniku nádoru a stane se tak základem pro cílenou terapii, která bude namířena proti definovaným neoplastickým změnám v určitém druhu nádoru.

Vzhledem k omezené možnosti aplikovat primární preventivní péči, je stěžejním bodem sekundární prevence. Protože je v současné době stále základem úspěšné terapie včasný záchyt onemocnění, je přínos screeningových programů velký. Mammografie se ukázala být pro screening vhodnou detekční metodou. Nyní se odborné společnosti snaží, aby bylo pokrytí cílové populace screeningem co největší, protože screening má význam tehdy, je-li toto pokrytí větší než 70%. Od zavedení organizovaného screeningu v České republice nebylo zatím 70% pokrytí dosaženo. Podle zkušenosti z jiných států je jedním z prostředků, jak pokrytí zvýšit, zavedení centrálních registrů, adresného zvaní žen k vyšetření a neustálá osvěta v médiích. Tento systém se nyní snaží zavést i Česká republika.

Summary

Breast cancer is the most frequent women's oncogenous disease. The efficient epidemiological observation of the occurrence of this disease can give the explanation of cooperating factors of the breast cancer inception and it serves as one of the initial points when working out the screening programme.

The continuously on-going research in many countries tries to explain the pathogenesis of breast cancer inception. The research is mainly focused on the detection of the changes on the genom level with the help of molecular biology methods. The detailed observation of genetic changes in tumorous cells will probably lead to the revaluation of the breast malignities classification, which will be based on the molecular substance of the tumour inception and will become the basis for the targeted therapy, being directed against the defined neoplastic changes in the particular kind of tumour.

Owing to the limited possibilities to apply primary preventive care the secondary prevention is the cardinal point. As the early discovery of the disease nowadays still represents the basis for the successful therapy, the contribution of screening programmes is great. Mammography has appeared to be a suitable detective method for the screening. Nowadays the professionals try to make the screening coverage of the particular population as large as possible, for the screening has the important results provided the coverage is larger than 70%. Since the organized screening introduction in the Czech Republic the 70%-coverage has not been achieved yet. According to the experience in other countries one of the means how to increase the coverage is the central registers introduction, the invitations

of the particular women for medical check-ups and continuous mass media education. There are attempts to introduce this system in the Czech Republic too.

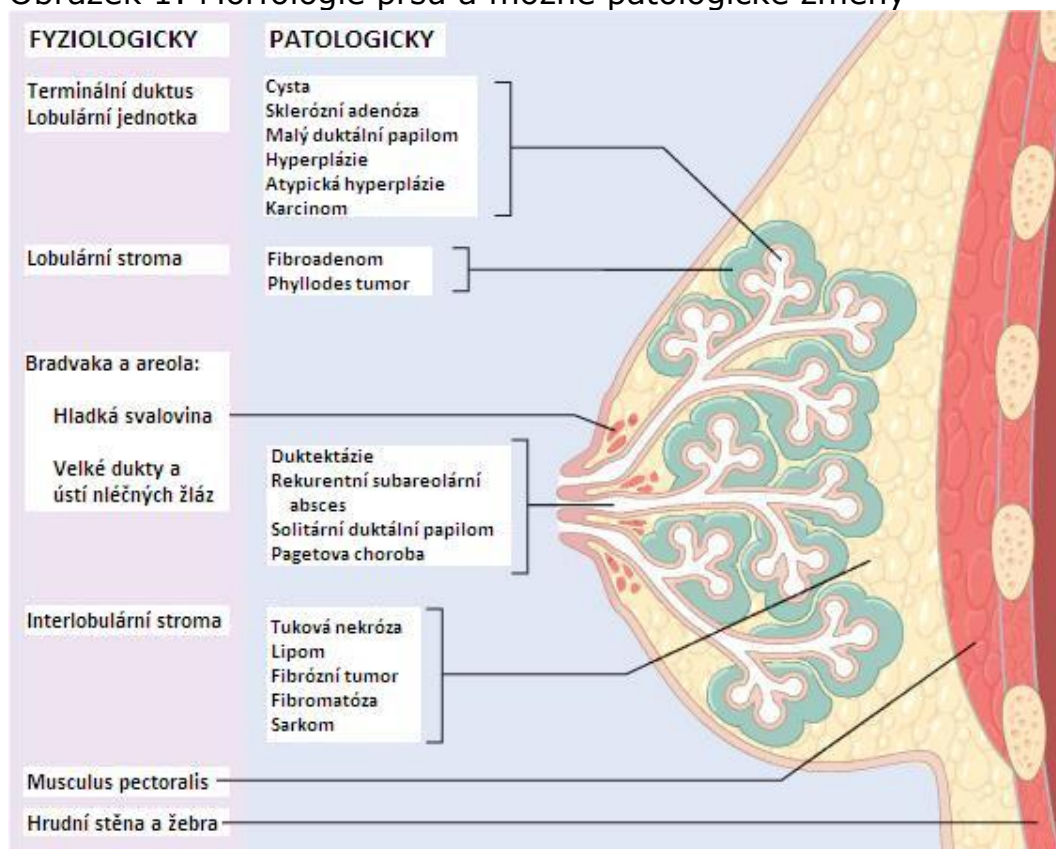
Seznam použité literatury

1. Lester Susan C. The Breast. In *Pathological Basis of Disease*. 7th Edition. Philadelphia:Elsevier, 2005. p. 1119-1154. ISBN 0-8089-2302-1
2. Weyerstahl Th., Genz Th. Erkrankungen der Mamma. In *Duale Reihe – Gynäkologie*. 2. aktualisierte Auflage. Stuttgart:Thieme. 2005. p. 348-397. ISBN3-13-125342-8
3. Nussbaum Robert L.,McInnes Roderick R., Willard Huntigton F. *Thomson & Thomson, Klinická genetika*. 6. vydání. Praha:Triton. 2004. p. 106, 244, 304, 310, 314, 317, 341, 377. ISBN80-7254-475-6
4. Klütsch D., Kotsianos D. Mamma. In *Duale Reihe – Radiologie*. 2. korrigierte Auflage. Stuttgart:Thieme. 2006. p. 544-554. ISBN978-3-13-125322-4
5. Adam Zdeněk et al. Sekundární a primární prevence zhoubných nádorů. In *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. 1. vydání. Praha:Grada. 2003. p. 205-208. ISBN 80-247-0677-6
6. Abrahámová J., Horák J. Možnost včasného zachytu prsu, samovyšetřování, skríníng. In *Atlas nádorů*. 1. vydání. Praha:Grada. 2000. p. 29-42. ISBN 80-7169-771-0
7. Vyzula R., Neumannová R., Skovajsová R. Karcinom prsu. In *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. aktualizované vydání. Praha:Grada. 2004. p. 229. ISBN 80-247-0896-5
8. Mužík J., Dušek L., Abrahámová J., Koptíková J.: Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice [online]. 2008. Dostupné z <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--pidemiologie-karcinomu-prsu>
9. Mamo.cz: Mamografický screening v České republice [online]. 2008. dostupné z <http://www.mamo.cz/index.php?pg=mamograficky-screening-ceska-republika>
10. Májek Ondřej et al. Národní program mamografického screeningu, Pravidelná zpráva – oficiální výsledky za rok 2007 [online]. 2008. Dostupné z <http://www.mamo.cz/res/file/vysledky/vysledky-2008-12.pdf>

11. Šnajdrová L. Oficiální výsledky mamografického screeningu za rok 2007 [online]. 2008. Dostupné z <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare&aid=187>
12. National Cancer Institute. Breast Cancer Prevention [online]. 2008. Dostupné z <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Prevention/breast-cancer>
13. Deutsches Krebsforschungszentrum. Brustkrebs beim Mann: Auf welche Symptome sollten Männer achten? [online]. 2006. Dostupné z <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs-mann/symptome.php>
14. Mamo.cz. Projekt VZP zlepšil záchyt karcinomu prsu [online]. 2008. Dostupné z <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost&aid=148>

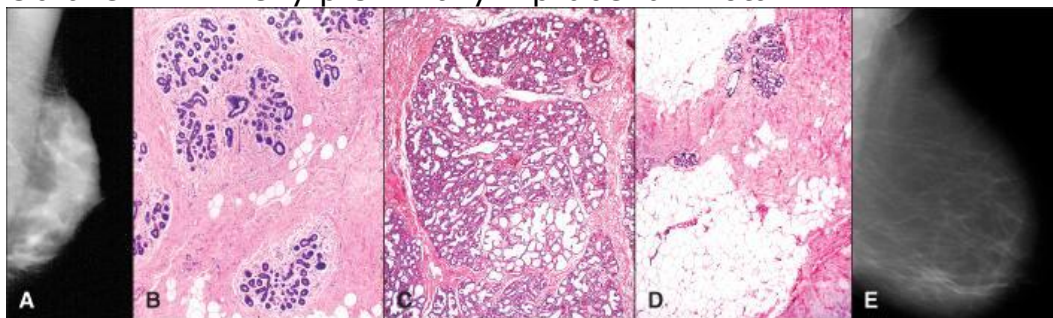
Přílohy

Obrázek 1: Morfologie prsu a možné patologické změny



Robbins and Contran, Pathologic Basis of Disease, Elsevier 2005

Obrázek 2: Změny prsní žlázy v průběhu života



Robbins and Contran, Pathologic Basis of Disease, Elsevier 2005

- A = Mamogram prepubertální žlázy – radio-denzní
- B = prepubertální žláza bohatá na stroma a chudá na tukovou tkáň
- C = prsní žláza během těhotenství
- D = prsní žláza v pokročilém věku
- E = radio-lucentní prsní žláza v pokročilém věku

Obrázek 3: Kalkulátor rizika karcinomu prsu

Risk Calculator

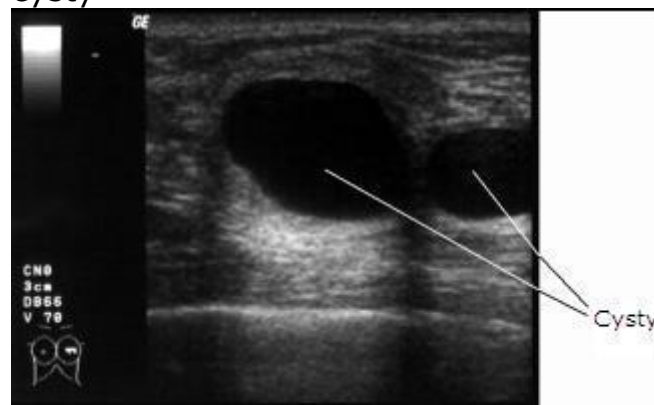
(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?
2. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.
3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
6. Has the woman ever had a breast biopsy?
- 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
- 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
7. What is the woman's race/ethnicity?

Calculate Risk >

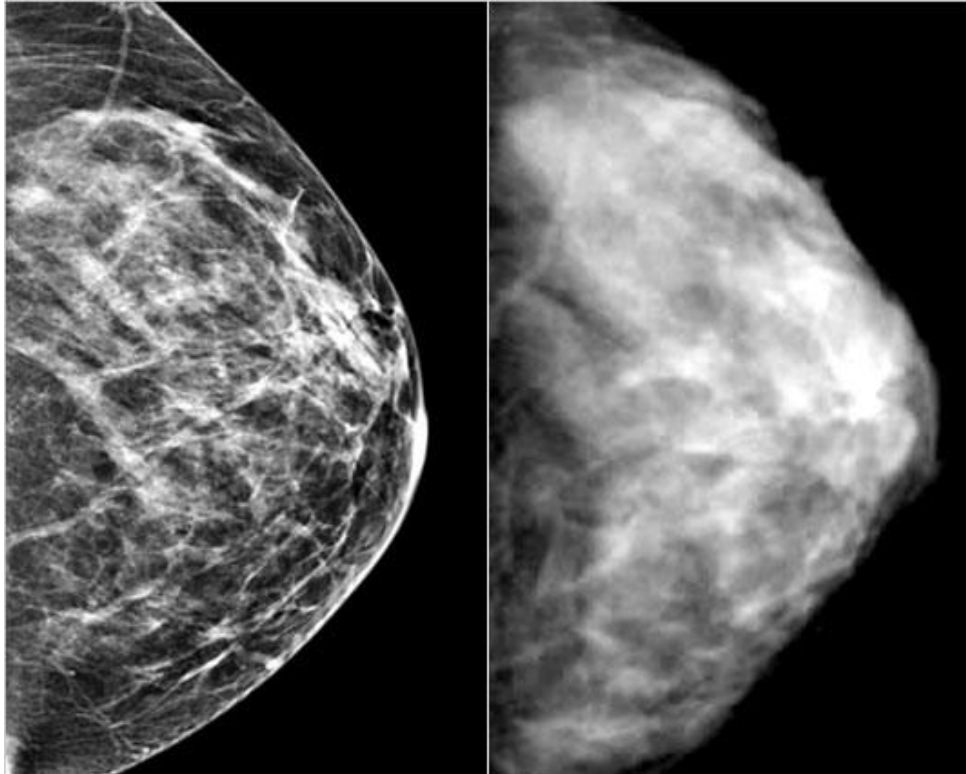
Zdroj: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>

Obrázek 4: sonografie prsu a zobrazení cysty



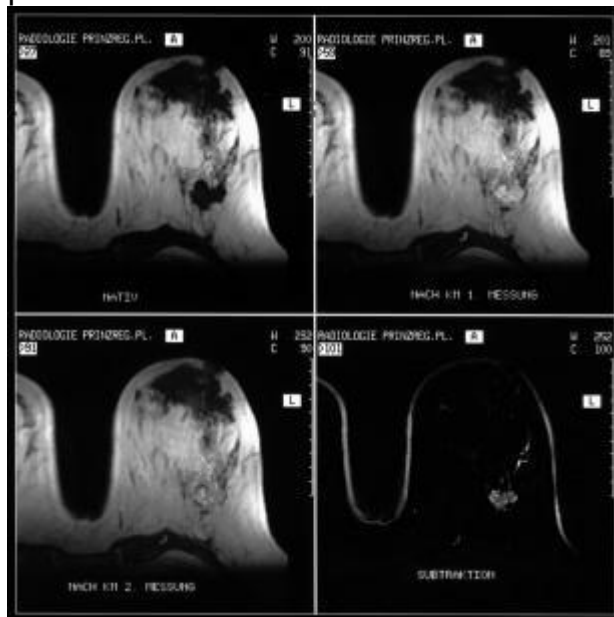
Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe Stuttgart: Thieme 2005

Obrázek 5: Mamogram, vpravo digitální, vlevo klasický



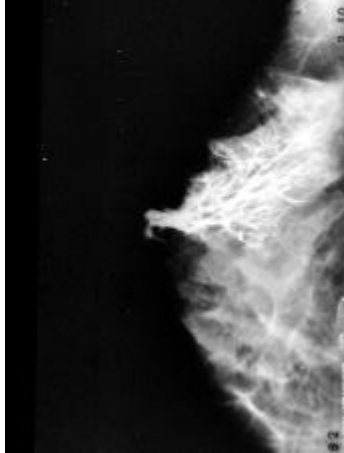
http://themedicalmom.files.wordpress.com/2009/05/mammography_533a1.jpg

Obrázek 6: Dynamické MRI vyšetření prsu



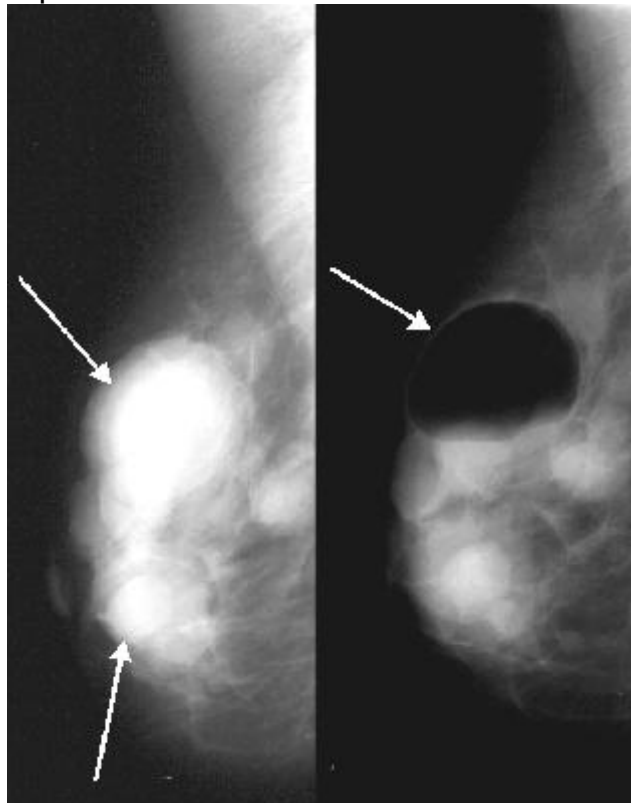
Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe
Stuttgart: Thieme 2005

Obrázek 7:
Galaktografie prsu



Duale Reihe Gynäkologie und
Geburtshilfe Stuttgart: Thieme
2005

Obrázek 8: Pneumocystografie cysty
v prsu



Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe
Stuttgart: Thieme 2005