



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě - Praha, Podolí

Renata Smažinková

Prevence rakoviny prsu
Prevention of breast cancer

Diplomová práce

Praha, duben 2007

Autor práce: Renata Smažinková
Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením
Vedoucí práce: MUDr. Petr Šafář, CSc.
Pracoviště vedoucího práce: Ústav pro péči o matku a dítě - Praha, Podolí
Datum a rok obhajoby: 15.května 2007

Prohlášení

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

V Praze dne 25.dubna 2007

Renata Smažinková

Obsah

Úvod.....	5
1. Historické a současné fakta.....	6
1.1 Historie.....	6
1.2 Statistika.....	6
2. Rizikové faktory.....	7
2.1 Faktory, které zvyšují riziko karcinomu prsu.....	8
2.1.1 Faktory dispoziční.....	8
2.1.2 Faktory ostatní.....	16
3. Opatření která jsou v současné době k dispozici pro snížení úmrtnosti na nádory prsu.....	19
3.1 Požadavky na diagnostické metody užívané k hromadnému vyšetřování.....	20
3.2 Mamografický skrínig (MG skrínig).....	21
4. Studie.....	24
5. Diagnostika karcinomu prsu.....	29
5.1 Symptomy nemoci.....	30
5.2 Zobrazovací metody.....	31
5.3 Invazivní výkony.....	34
Závěr.....	36
Souhrn.....	37
Summary.....	38
Seznam použité literatury.....	39

Úvod

Rakovina prsu postihuje ženy všech věkových skupin a ras bez rozdílu. Hlavní rizikový faktor je pohlaví. Na světě každoročně onemocní několik miliónů žen. Možností, jak předcházet stále vyššímu výskytu tohoto onemocnění je prevence. Primární prevence k zabránění vzniku nádoru, sekundární prevence k časně diagnóze a léčbě a efektivní terapie s úplným vyléčením nalezených nádorů. V diplomové práci jsem se soustředila na možnosti prevence rakoviny prsu a zároveň na situaci mamografického skrínigového programu v ČR. Dle mnoha studií právě mamografický skrínig podstatně snižuje mortalitu na karcinom prsu. Primární prevence, zdravotní výchova a poskytování průběžných informací o síti a výsledcích skrínigových mamodiagnostických pracovišť jsou nedílnou součástí skrínigu nádoru prsu, který se má na dlouhá léta stát součástí civilizačních vymožeností žen v České republice.

1. Historické a současné fakta

1.1 Historie

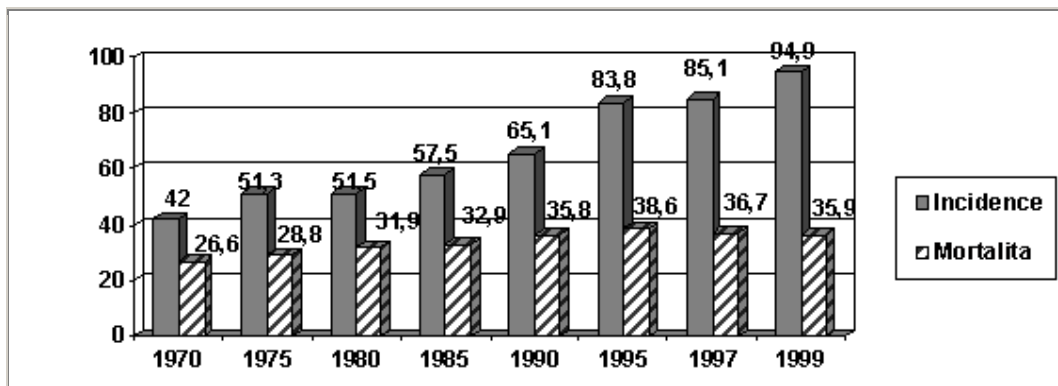
První popis karcinomu prsu se dochoval z roku 1600 před Kristem ve starém Egyptě. Galén ve starověkém Římě přirovnal rozšířené lymfatické a krevní cévy u pokročilého karcinomu prsu ke krabím nohám a od té doby pochází název "cancer". Až v roce 1858 Virchow vyslovil teorii o vzniku nádoru z epitelových 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. Onemocnění začíná být chápáno jako systémové a postižení lymfatických uzlin není obligatorní.

1.2 Statistika

Rakovina prsu je v ČR nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním u žen. Každým rokem onemocní touto chorobou takřka 5000 žen a téměř 2000 na nádor prsu zemře. Česká republika je na jedenáctém místě ve výskytu této nemoci v Evropě, více jsou postiženy například ženy ve Velké Británii, Dánsku či Nizozemsku. Incidence ve světě je nejvyšší v USA a nejnižší v jihozápadní Asii a Africe.

Ve dvacetiletém srovnání s rokem 1975, v němž bylo v ČR zaznamenáno 2662 případů onemocnění, znamená 4442 případů v roce 1996 dvoutřetinový nárůst. V roce 1996 zemřelo 1892 žen oproti 1492 před dvaceti lety, nárůst je tedy jen třetinový.

Incidence karcinomu prsu stále stoupá při prakticky nevýznamných změnách mortality. To znamená, že každý rok umírá na toto onemocnění stále více žen. Praktickou a ekonomicky přijatelnou možností, jak omezit mortalitu na karcinom prsu je včasná – především preklinická detekce nádoru.



Graf č.1: Incidence a mortalita karcinomu prsu v ČR do roku 1999

Bohužel, stále velká část nádorů prsu, okolo 30%, je diagnostikována ve stadiu III a IV – tedy z onkologického hlediska ve stadiu inoperabilním, s nepříznivou prognózou. Problém je v tom, že ženy prevenci pomíjejí, nevyžívají stávající možnosti zdravotního systému a mnohdy přicházejí k lékaři příliš pozdě. Do neléčitelného stádia se dostávají ženy, které nechodí na preventivní prohlídky a neprovádějí samovyšetření prsu. Většina žen si nádor diagnostikuje sama – přicházejí jako symptomatické ženy s rezistencí v prsu. Incidence nádorů prudce stoupá od 45 roku života ženy. Tyto ženy jsou cílovou skupinou gynekologa z mnoha jiných důvodů a ten má největší šanci nádor prsu včas zachytit.

Pokud se onemocnění zjistí včas, vyléčí se o čtvrtinu více žen. U starších žen po menopauze dokonce až o třetinu více.

2. Rizikové faktory

Jedná se o poměrně velmi heterogenní soubor vlivu z vnitřního i zevního prostředí, které různými mechanismy zvyšují riziko karcinomu prsu. Dá se říci, že působí jako promotory v několikastupňovém procesu kancerogeneze prsu. Avšak 70% žen s diagnostikovaným karcinomem prsu nemá v anamnéze žádný rizikový faktor. K pochopení příčiny vzniku onemocnění je nejvýznamnější cestou právě studium rizikových faktorů, jelikož pochopení úlohy jednotlivých faktorů je nezbytné k organizaci preventivních opatření a současně vymezí skupinu žen se zvýšeným

rizikem, u nichž lze vhodnou úpravou zdravotnické péče zabezpečit včasnou diagnostiku onemocnění, která je základním předpokladem úspěšné léčby.

Využívání znalostí o rizikových faktorech a metody studia a se dělí do dvou skupin – na přístup epidemiologický (populační) a na přístup individuální (osobní riziko). Cílem epidemiologických programů je navrhnout postupy ke snížení incidence onemocnění a úmrtnosti ve sledované populaci. Individuální přístup k analýze rizikových faktorů karcinomu prsu sleduje, na rozdíl od přístupu epidemiologického, možnosti prevence u každé jednotlivé ženy. Odhady osobního rizika jsou pouze pravděpodobnostní, zatížené významnou nejistotou.

2.1 Faktory, které zvyšují riziko karcinomu prsu:

2.1.1 Faktory dispoziční

1) Vliv pohlaví

Riziko žena: muž = 135 : 1. Endogenní hormony (estradiol, estron, progesteron, prolaktin) patří mezi tzv. promotory kancerogeneze. Karcinom prsu se nevyskytuje před pubertou, jeho frekvence je velmi nízká u gonádových dysgenezí a tam, kde ovaria z různých důvodů neprodukují sexuální hormony. Kastrace ve třetí dekádě života redukuje riziko až o 40%.

2) Věk

Žena ve věku 50 let má celoživotní riziko vývoje karcinomu prsu 7-10%, záleží v jakém regionu žije. Ve věku 60 let je možno očekávat vývoj karcinomu prsu v pětiletém období přibližně u 17 žen z 1000.

3) Etnikum

Bělošky jsou tímto onemocněním ohroženy více než afro-americké ženy. Afroameričanky však na tuto nemoc častěji umírají. U asiatek a hispánek je riziko zhoubného nádoru prsu nejmenší.

4) Regionální rozdíly

Za geografické rozdíly v incidenci karcinomu prsu a za trend incidence je ve velké míře odpovědný životní styl, stav výživy, životosprávy a nutriční zvyklosti dané oblasti. Orientální země mají výrazně nižší riziko, incidenci i mortalitu na karcinom prsu. Západní životní styl tzv. "westernizace" je spojen se stoupající incidencí karcinomu. Pro tento životní styl a životosprávu je typický vysoký příjem proteinů a živočišných tuků, který představuje více než 40% přijaté energie z živočišné potravy. Opakem je tzv. východní typ životosprávy, který má protektivní vliv jak na incidenci tak na mortalitu karcinomu prsu. Potomci migrantů z jihovýchodní Asie, kde je incidence nádorů prsu nejnižší, do Spojených států mají stejnou incidenci karcinomu prsu jako obecná populace v USA.

5) Tělesná výška

Studie analyzující vztah mezi tělesnou výškou a rizikem vzniku karcinomu prsu prokázaly zvýšené riziko rozvoje malignity u vyšších žen, zejména dřívější nástup onemocnění. Výška je částečně geneticky determinovaná, ale závisí také na zevních faktorech, jako je mateřská výživa v těhotenství a výživa v dětství a v adolescenci. Význam intrauterinního prostředí je podporován důkazy o funkci novorozenecké hmotnosti v karcinogenezi prsní žlázy. Je zřejmé, že tyto faktory operují s růstovými faktory, zejména insulin-like growth faktor (Michels K.B. et al., 1996).

6) Střední krevní tlak

V literatuře je dokumentován vztah mezi zvýšeným středním krevním tlakem v době těhotenství a vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu (Richardson B. et al., 2000).

7) Patologické změny prsní tkáně v minulosti

Jsou velmi významným a již potvrzeným prediktivním faktorem vzniku rakoviny prsu. Benigní nálezy se již po několik desítek let rozdělují z hlediska

rizikovosti pro vývoj rakoviny prsu na mastopatie neproliferativní (bez zvýšeného rizika), mastopatie proliferativní (1,5 až 2násobné zvýšení rizika) a mastopatie proliferativní s atypiami (4-5násobné zvýšení rizika). Preklinické období vývoje vlastního karcinomu je důležité, zároveň také velmi variabilní. Předpokládá se, že kratší je u mladších žen, prodlužuje se s přibývajícím věkem. Má se za to, že tento interval je u žen ve věku 40-49 let 1,7 roku, ve věku 50-59 let činí 3,3 roku, ve věku 60-69 let je 3,8 roků a u žen starých 70-79 let je 2,6 roku (Tabar L. et al, 1996). V současné době se do středu zájmu kliniků dostává DCIS (ductal carcinoma in situ) a LCIS (lobular carcinoma in situ). Pravděpodobně až 50 % DCIS přechází v invazivní karcinom (Ernster, et al., 1996). Méně je známo o LCIS, neboť je téměř nerozpoznatelný mamograficky. Dalším důležitým faktorem je možnost dediferenciace. Nádor po ve svém počátku klasifikovaný jako Grade 1 či 2 může po prodloužení diagnózy zprogredovat nejen co do rozsahu, ale může zvýšit i svůj grade na Grade 3.

8) Menstruační doby

U žen, které začaly časně menstruovat (před 12. rokem) a u nichž menopauza nastala po 50. roce, je riziko zhoubného nádoru prsu trochu vyšší. Totéž platí pro ženy, které neměly děti nebo které měly první dítě až po 30. roce svého života.

9) Počet porodů

U žen, které rodily vícekrát, se pozoruje snížení rizika vzniku karcinomu prsu v důsledku kratší životní expozice endogenním steroidním hormonům.

10) Kladný vliv kojení

Některé studie předpokládají, že kojení, pokud trvá 1,5 až dva roky, může mírně zmenšit riziko zhoubného nádoru prsu. Jiné studie nenašly žádné spojení mezi kojením a rizikem zhoubného nádoru prsu.

11) Hormonální substituční léčba

Z některých studií vyplývá, že dlouhodobá hormonální substituční léčba (více než 5 let) za účelem zmírnění klimakterických potíží může mírně zvýšit riziko vzniku zhoubného nádoru prsu. Vyšší riziko znamená kombinovaná hormonální substituční léčba (estrogeny a gestageny, které se podávají v případě, že má žena dělohu) proti samotné léčbě estrogeny (které lze podávat pouze ženám, které dělohu nemají). Na druhé straně ženy s postmenopauzálními symptomy ve všeobecnosti z hormonální substituční terapie profitují (Minelli C. et al., 2004).

12) Antikoncepční pilulky

Stále není jasné, jaký vliv mohou mít antikoncepční pilulky na rakovinu prsu. Poslední studie zjistily mírně zvýšené riziko u žen užívajících antikoncepční pilulky. U ženy, které je přestaly brát před deseti a více lety, je riziko stejné, jako by je nikdy neužívaly. Antikoncepce však na druhé straně snižuje riziko vzniku zhoubného nádoru vaječníku asi o 50 %. Každá žena by měla rizika i přínosy antikoncepce v tabletech probrat se svým lékařem.

13) Rodinná anamnéza výskytu karcinomu prsu a genetické faktory

Výskyt karcinomu prsu u přímého příbuzného (matka, sestra, dcera) zvyšuje riziko 2-3 násobně. Přítomnost nádorů prsu u nepřímých příbuzných (babička, teta) zvyšuje riziko nepatrně, epidemiologické studie uvádějí hodnotu relativního rizika okolo 1,5. Avšak až 80% žen s karcinomem prsu nemá pozitivní rodinou anamnézu. Těchto nádorů prsu je naprostá většina-mluvíme o tzv. sporadickém karcinomu prsu.

Familiární (polygenní) karcinom prsu - znamená, že se karcinom vyskytl u jednoho nebo více příbuzných první či druhé linie, avšak nesplňuje Mendelovský vzorec autozomálně dominantní dědičnosti. Vyskytuje se mezi 10-15% všech případů a žena z této rodiny má riziko kolísající od rizika sporadického karcinomu (7-10%) až po absolutní riziko 28% při kombinaci s dalšími rizikovými faktory (například přítomnost atypické hyperplazie duktálního epitelu v biopsii). Výše rizika závisí:

- na úrovni příbuzeneckého vztahu

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

Výskyt karcinomu prsu u matky před jejím 45. rokem života znamená trojnásobné zvýšení rizika pro dceru. Avšak při současném postižení matky a sestry stoupá relativní riziko až téměř na 14%. Postižení první linie příbuzných karcinomem ovaria zvyšuje riziko karcinomu prsu podobně jako výskyt karcinomu prsu ve druhé linii příbuzných. Při postižení obou prsů karcinomem dosahuje riziko pro dceru 5,5násobku a kombinace bilaterálního karcinomu u matky před jejím 45. rokem života již dosahuje relativního rizika 8,8. Tyto kalkulace však platí pouze pro premenopauzální karcinom v rodinné anamnéze a jejich přehled je uveden v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1: **Riziko familiárního karcinomu prsu**

Rodinná anamnéza karcinomu prsu	Celoživotní riziko v %
Premenopauzální, bilaterální karcinom u matky nebo sestry	49 %
Premenopauzální, jednostranný karcinom u matky nebo sestry	33%
Postmenopauzální, bilaterální karcinom u matky	28%
Postmenopauzální, jednostranný karcinom u matky	16%
Postmenopauzální karcinom u sestry postihující jeden / oba prsy	7%*
Postmenopauzální karcinom prsu ve druhé linii příbuzných	7%*

- Riziko karcinomu prsu v populaci závisí na určitém regionu, životním stylu a vlivu zevního prostředí a u nás se pohybuje okolo 7% - 8%.

Genetický karcinom prsu

V těchto případech se vyskytuje nádor prsu (nebo vaječníku) v každé linii příbuzných. Z praktického hlediska se na tuto možnost pomýšlí při postižení tří a více rodinných příslušníků s nádorem prsu a/nebo vaječníku.

U rodin s tzv. familiárním (genetickým) postižením svých příslušníků karcinomy prsu a/nebo ovaria byly na začátku 90. let objeveny specifické zárodečné mutace genů

BRCA (Breast Cancer) 1 a 2. Tyto geny patří mezi antiproliferační, nebo tzv. tumor-supresorické geny, které vyžadují ke své inaktivaci kompletní ztrátu obou alel. Klonování genů BRCA 1 a 2 potvrdilo Knudsonovu teorii dvou zásahů (různými mitogeny, kancerogeny, ionizujícím zářením), které vyřadí obě alely a tím tumor-supresorickou funkci genu (Knudson, A.G., 1971). Někteří členové z těchto postižených rodin mají vrozenou delecii jedné alely takového tumor-supresorického genu. Ke ztrátě heterozygoty a tedy funkce genu stačí v těchto případech jen jeden „zásah“.

Nejvíce studované jsou mutace genů BRCA 1 a 2. Gen BRCA 1 byl genetickou analýzou lokalizován v oblasti 17q21. Karcinom prsu se v rodinách s mutacemi BRCA 1 vyskytoval podle klasické Mendelovské genetiky autozomálně dominantním vzorcem dědičnosti. V těchto případech jsou probandky ve vysokém absolutním riziku vývoje karcinomu prsu a/nebo ovaria, který se manifestuje v mladém věku, již ve 3-4 dekádě života. Do 50 roku života má nositelka mutace 50% a do 70 roku života 85% riziko vývoje karcinomu prsu. U mužských nositelů mutací BRCA 1 bylo popsáno zvýšené riziko vývoje karcinomu prostaty a tlustého střeva (Anderson, D.E, 1992, Easton D.F. et al., 1995, Ford D. et al., 1994, Narod, S.A, 1991).

Mutace genu BRCA 2 je také spojena s vrozenou vnímavostí k vývoji karcinomu prsu. Je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 13 (13q12-13). Odhaduje se, že mutace tohoto genu jsou odpovědné přibližně za 35% všech případů genetických karcinomů prsu, riziko vývoje karcinomu prsu je oproti mutacím na BRCA 1 mnohem nižší. U mužů s karcinomem prsu bývá poměrně často detekována vrozená mutace genu BRCA2. Detailní analýzou rodin s mutací BRCA2 byla též nalezena vyšší incidence jiných neoplazií, jako např. ovaria, endometria, jater, laryngu, prostaty a pankreatu oproti jejich normální populační incidenci (Narod, S.A, 1997).

Avšak incidence genetického karcinomu prsu představuje maximálně 10% z celkové incidence a počet karcinomů prsu spojených s mutacemi BRCA 1 a 2 činí přibližně 5% z celkové incidence nádorů (Anderson, D.E, 1992). Mimo výše uvedené mutace to jsou mutace těchto genů:

- p53 (Li-Fraumeni syndrom) – sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, nádory mozku, nadledvin, leukemie především v dětství, po 20 roce života nádory prsu u žen. (Cornelis, R.S., et al., 1997, Lane D.P., 1992, Valey, J.M. et al., 1997).
- AT (Ataxie-telangiektázie) – okulokutánní telangiektázie, cerebelární ataxie, imunodeficiencie, predispozice k leukemiím, lymfomům a nádorům prsu (Athma, P. et al., 1992, Swift, M. et al., 1987).
- PTEN (Cowdenova nemoc) – mnohočetný výskyt hamartomů, benigních lézí v řadě orgánů. Nádory prsu se vyskytly u 15 (29%) z celkem referovaných 83 případů nemoci. (Rhei, E. et al., 1997)
- STKII/LKB1 (Peutz-Jeghers syndrom) – polypóza tenkého střeva, pigmentové skvrny bukalní sliznice, rtů a prstů. Zvýšená incidence nádorů prsu, gastrointestinálního systému, ovaria, testes a hrdla děložního (Boardman, L.A., et al., 1998)
- MLH1 (Muir-Torre syndrom) – varianta HNPCC - hereditary nonpolyposis colon cancer nebo také Lynch II syndrom. Charakterizován mnohočetnými kožními tumory a benigními i maligními tumory gastrointestinálního a urogenitálního systému. Zvýšená incidence karcinomu prsu (Hall, N.R. et al., 1994).

Ženy z rodin s výskytem genetického karcinomu prsu/ovaria by měly být doporučeny na specializovaná pracoviště k provedení genetického testování. Toto vyšetření indikuje genetik a v České Republice se provádí v Praze ve Všeobecné fakultní nemocnici a v Brně v Masarykově onkologickém ústavu. V současné době byl již zahájen program genetického testování genů BRCA 1 a 2 též ve FN Motol.

Preventivní péče o ženy nositelky mutace v BRCA-1 nebo v BRCA-2 genech

U nejrizikovější skupiny žen by měla začít cílená prevence již v časném věku 20 let.

Kromě sekundární prevence je důležité konzultovat i prevenci primární:

- Správná životospráva:
 - snížit obsah tuků ve stravě a zvýšit konzumaci ovoce a zeleniny na více než čtyři dávky denně

- pravidelná fyzická aktivita
 - maximálně omezit styk se škodlivinami jako jsou kouření, alkohol, chemikálie
 - prevence nadměrného slunění a stresu
- Preventivní operace:
 - profylaktická mastektomie - snižuje incidenci karcinomu prsu na 5 %, reziduální riziko je způsobeno nemožností kompletně odstranit prsní žlázu (Hartmann LC, et al., 1998).
 - profylaktická adnexektomie - snižuje riziko malignity na 1-3 % (Abrahámová J. et al., 2003), většinou se doporučuje mezi 35. až 40. rokem věku. Po adnexektomii se také snižuje riziko vzniku karcinomu prsu díky estrogenní depleci.

Schéma navrhovaného sledování pro ženy nositelky mutace v BRCA-1 nebo v BRCA-2 genech (Abrahámová J. et al., 2003):

Vyšetření	Od věku	Frekvence
samovyšetřování prsů	20 let	1krát měsíčně
klinické vyšetření prsů	20 let	1krát za 6 měsíců
ultrazvuk prsů	20 let	1krát za 6 měsíců
mamografie	30 let	1krát za rok
MRI prsů	20 let	1krát za rok
UZ břicha	20 let	1krát za 6-12 měsíců
nádorové markery CA 125, CEA, CA 15,3	20 let	1krát za rok
hemokult	45 let	1krát za rok
kolonoskopie	45 let	1krát za 3 roky
kožní vyšetření	20 let	1krát za rok

2.1.2 Ostatní rizikové faktory

1) Alkohol

Alkohol mírně zvyšuje riziko vývoje karcinomu prsu ne zcela jasným mechanismem účinku. V prsu však byly nalezeny alkohol-dehydrogenázové enzymy odbourávající alkohol podobně jako v játrech a tato reakce je provázána vývojem

reaktivních volných radikálů. Holandská studie 63 573 žen ve věku 55-69 let našla relativní riziko pro pití alkoholu 1,35 (95% CI: 1,0-1,7) proti ženám, které alkohol nepily. Je zajímavé, že v této studii nebyl nalezen vztah mezi pitím piva a zvýšením rizika. Zvýšení rizika bylo zaznamenáno jen pro víno a tvrdý alkohol. Riziko bylo vyšší u žen s anamnézou nezhoubné léze prsu, u žen s rodinnou anamnézou výskytu karcinomu prsu u sestry a u žen s časnou menopauzou. Relativní riziko v Nurses' Health Study pro střední pití alkoholu (více než 30 gramů alkoholu za den = dva drinky) bylo mírně zvýšené, RR = 1,55 (95% CI: 1,01-2,39). Mnoho studií předpokládá, že i mírné pití alkoholu zvyšuje riziko karcinomu prsu. Avšak riziko mírného pití alkoholu ve vztahu k nádorům prsu je vyváženo jeho příznivým účinkem vůči kardiovaskulárním (KV) onemocněním. Ženy ve výrazném riziku karcinomu prsu (rodinná anamnéza, atypická hyperplazie nebo LCIS v biopsii) a běžném riziku pro KV nemoci by pít alkohol neměly.

2) Kouření cigaret

Na rozdíl od výrazného rizika vývoje karcinomu plic není kouření většinou považováno za významný rizikový faktor vývoje karcinomu prsu. Cigaretový kouř je směsí mnoha aromatických aminů, z nichž především N-nitrosaminy jsou silně kancerogenní. Detoxikace aromatických aminů se účastní N-acetyltransferáza 2 (NAT2). Její polymorfismus snižuje kapacitu detoxikace aromatických aminů v cigaretovém kouři. Mluvíme o tzv. pomalých acetylátorech, u kterých současné kouření cigaret, stejně tak jako ve vzdálené minulosti, zvyšovalo riziko karcinomu prsu v závislosti na množství vykouřených cigaret. Přídavné riziko při ukončení kouření před 2 lety bylo v této skupině žen 4,4 (95% CI: 1,3-14,8) a před 20 lety 3,0 (95% CI: 1,4-10,8). To znamená, že nebylo podstatného rozdílu v délce intervalu od skončení kouření ve vztahu k riziku. Ve skupině tzv. rychlých acetylátorů (acetylátorek) nebyl zaznamenán vztah mezi kouřením a rizikem karcinomu prsu. Těmito nálezy je možné vysvětlit nekonzistentní výsledky předchozích studií.

3) Strava

Může být určitá souvislost mezi nadváhou a rizikem zhoubného nádoru prsu, zvláště pro ženy po menopauze (po přechodu). Onkologická společnost doporučuje

udržovat si zdravou váhu a omezit požívání vysoce mastných jídel, zejména živočišných tuků. Zvýšení rizika rakoviny prsu způsobuje konzumace velkého množství satureovaných mastných kyselin. K největším zdrojům nasycených tuků patří maso, drůbež, mléčné výrobky, vejce a některé rostlinné potraviny, jako kokosový ořech, kokosový a palmový olej. Mono-nenasycené mastné kyseliny (MUFA-monounsaturated fatty acids) se ve vysokých koncentracích nacházejí v rostlinných tucích, v malém množství v mase. Jsou považovány za neesenciální, protože mohou být syntetizovány v našem těle z již zmiňovaných potravin. Nejrozšířenější mono-nenasycená mastná kyselina je olejová kyselina jejíž největším zdrojem jsou živočišné a rostlinné oleje. Olejová kyselina je hlavní složkou olivového oleje. Mnoho studií prokázalo, že má nepřímý vztah ke vzniku rakoviny prsu. Mnohé předešlé studie poukázaly na preventivní vlastnosti olivového oleje právě kvůli jeho vysokému obsahu olejové kyseliny.

Polynenasycené mastné kyseliny (PUFA-polyunsaturated fatty acids) se nejčastěji nacházejí v rostlinách, rybách a mořských plodech. Dělí se do dvou skupin: ω -3 PUFA a ω -6 PUFA. Bohatým zdrojem ω -3 mastných kyselin je makrela, losos a tuňák. ω -6 mastné kyseliny se ve vysokých koncentracích nacházejí v kukuřičném, sójovém a slunečnicovém oleji. Byla pozorována mírně negativní asociace mezi rizikem vzniku rakoviny prsu a konzumací ω -3 polynenasycených mastných kyselin, ale mírně pozitivní asociace při konzumaci ω -6 polynenasycených mastných kyselin (Bhaskarapillai B. et al., 2005).

Na vliv **obezity** k riziku vývoje nádoru prsu jsou dodnes kontroverzní názory.

4) Cvičení

Cvičení a zhoubný nádor - to je zcela nová oblast výzkumu. Některé studie předpokládají, že cvičení v mládí může poskytnout celoživotní ochranu před zhoubným nádorem prsu. Dokonce mírná tělesná aktivita v dospělosti by mohla snížit riziko zhoubného nádoru prsu. . Zvýšená fyzická námaha inhibuje produkci steroidních hormonů v ovariích a snižuje hladinu krevního inzulínu. S fyzickou aktivitou je spojená i snížená produkce IGFBP-1, proteinu ovlivňujícího statut IGF (insulin-like growth factor). Pozitivní vliv fyzické aktivity na snížení rizika vzniku karcinomu prsu může být dále zprostředkován stimulací imunitního systému – především posílením jeho role

při rozpoznání a likvidaci neoplastických buněk (Shoff S.M., et al., 2000). U postmenopauzálních žen je nejpravděpodobnějším způsobem, jakým cvičení snižuje riziko onemocnění, redukce tělesného tuku, což vede ke snížení substrátu pro produkci estrogenů z androgenů v tukové tkáni.

5) Jiné neoplazie

Anamnéza Hodgkinovy nemoci je rizikový faktor karcinomu prsu. Doporučuje se roční mamografický screening 10 let po skončení léčby. Gynekologické neoplazie jsou spojeny se zvýšeným rizikem druhého primárního nádoru v pořadí: prs, žaludek, tlusté střevo, štítná žláza. V případech karcinomu prsu jako druhý nádor bývá ve 42% kontralaterální prs, ve 14% tlusté střevo, v 8% ovarium, v 7% endometrium. Studie, která se zabývala mechanismy stanovení diagnózy druhého tumoru našla poměrně často zpoždění jehož příčinou byl ve 32% lékař-specialista, v 54% to byl důsledek systému péče a normálními testy a jen v 8% samotnou pacientkou.

6) Léčba zářením v předchozím období

U žen, které byly v dětství nebo mládí léčeny zářením (např. pro jiné zhoubné onemocnění, jako je zhoubný nádor mízních uzlin tzv. Hodgkinova nemoc), je riziko zhoubného nádoru prsu významně vyšší.

3. Opatření která jsou v současné době k dispozici pro snížení úmrtnosti na nádory prsu

- **Primární prevence** – znamená vyhýbání se nebo odstranění primární příčiny, která působí dané onemocnění. V případě nádoru prsu, kdy příčina není známa je obtížné mluvit o prevenci.

- **Chemoprevence** – podávání určitých látek zdravým ženám, které jsou ve zvýšeném riziku nádorů prsu s cílem snížit toto riziko. V současné době jsou zkoušeny

například tyto látky: Tamoxifen, Retinoidy, Raloxifen a různé přírodní látky (flavonidy, isoflavonidy, lignany, selen, resveratrol).

- **Sekundární prevence** – znamená včasnou diagnózu nádorového onemocnění. V případě nádoru prsu je nejspolehlivější diagnostickou a skrínigovou metodou mamografie. Nádor prsu do velikosti 1 cm je možno zcela vyléčit a většinou není nutné snesení prsu. V důsledku této prevence stoupá procento tzv. konzervativních – prs šetřících operačních výkonů. Časná diagnóza je vázána na řádnou prevenci a pravidelné mamografické kontroly.

- **Efektivní terapie a kompletní vyléčení klinicky nalezených nádorů.**

Primární prevence zahrnuje opatření zabráňující vzniku choroby (časovým posunem vzniku nemoci a zeslabením vlivu rizikových faktorů). Mechanismus vzniku zhoubných nádorů prsu, kromě případů s genetickou dispozicí a případů žen vystavených v minulosti iradiaci, je prozatím neznám a výše popsané rizikové faktory jsou pouze relativní a nesamostatné. Efektivní všeobecná primární prevence rakoviny prsu je z tohoto důvodu obtížná. Pozornost se proto obrací na možnost nalézt zhoubné nádory prsu v počátečním (časném) stadiu, kdy nemoc probíhá bez objektivních i subjektivních příznaků a je stále ještě omezena jen v místě vlastního nádoru. Úkolem sekundární prevence tedy není zabránit vzniku choroby, nýbrž omezit rozsah škodlivých účinků nemoci u velké většiny pacientek časným odhalením nádoru v klinicky latentní (předklinické, subklinické) fázi, zastavením dalšího vývoje nemoci (angl. early arrest) a možností vyléčení časně započatou terapií. Časným odhalením nemoci je navíc možné zvolit méně radikální chirurgický výkon, operaci se zachováním prsu (angl. breast conserving surgery), případně kratší a pro pacientky méně zatěžující chemoterapii.

Časně nalezený, lokální a v organizmu ještě nerozšířený zhoubný nádor prsu je zpravidla vyléčitelný. Důsledkem je pak snížení úmrtnosti. Snížení úmrtnosti v populaci je možné uskutečnit pouze pravidelným, na tuto diagnózu zaměřeným, hromadným, preventivním vyšetřováním části nebo celé, pro vyšetření vybrané populace (angl. target population) subjektivně zdravých žen bez chorobných příznaků.

3.1 Požadavky na diagnostické metody užívané k hromadnému vyšetřování

Skríning je definován podle Světové zdravotnické organizace takto: vyhledávací vyšetření, výběrový test zjišťuje osoby nemocné a odlišuje je od osob zdravých. Osoby pravděpodobně nemocné se vyšetřují dále, aby se u nich stanovila konečná diagnóza a po jejím potvrzení se začala adekvátní léčba. Cílem skríningu je objevit onemocnění dříve, než se projeví příznaky a zároveň snížit mortalitu onemocnění.

Podle WHO a Evropské komise mají vyšetřovací metody užívané k hromadnému preventivnímu vyšetřování (skríningu) plnit následující kritéria:

- Metoda musí být bezpečná a bez rizika, či s pouze velmi malým, zanedbatelným rizikem pro vyšetřované osoby.
- Metoda musí být jednoduchá a vhodná pro vyšetřování velkých populací.
- Metoda musí přijatelná pro osoby pozvané k vyšetření (zde jde jednak o finanční náklady, časovou náročnost, ale také přijatelnost vyšetření z hlediska sociálně kulturního).
- Vyšetřovací metoda musí být přesná a vysoce spolehlivá.
- Metoda má být levná. Přerušení započatého vyšetřování z finančních důvodů je eticky nepřijatelné.
- Metoda musí mít vysokou senzitivitu, specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu (angl. positive predictive value, PPV)

Senzitivita (citlivost metody) je charakterizována incidencí správných pozitivních výsledků při vyšetřování nemocných osob (správně pozitivní – SP, true positives TP, nemocné ženy, které jsou správně klasifikovány vyšetřovací metodou). Případy, ve kterých jsou nemocné osoby při vyšetření nesprávně klasifikovány jako zdravé, jsou nazývány falešně negativní (angl. false negatives, zkráceně FN). Senzitivita je tedy definována podílem správně klasifikovaných žen s karcinomem prsu: $\text{senzitivita} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{FN})$

Specificita (výlučnost metody) je charakterizována incidencí správných negativních výsledků při vyšetřování zdravých žen: $\text{specificita} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{FP})$. Primárním úkolem skrínungu není určení diagnózy, ale rozdělení vyšetřených žen na dvě skupiny. Ženy jsou rozděleny na zdravé a pravděpodobně postižené karcinomem prsu. Tyto v druhé skupině jsou potom dále vyšetřovány. Pokud doplňující vyšetření, nebo chirurgická biopsie ukáže, že jde o zdravé ženy nebo ženy s benigním onemocněním, hovoříme o falešně pozitivních výsledcích (angl. false positives, zkráceně FP). Mamogramy zdravých žen, které byly ve skrínungu správně posouzeny jako negativní, jsou označovány jako správně negativní (zkráceně SN, angl. true negatives, TN).

V mamografickém skrínungu má schopnost nalezení maligních klinicky latentních nádorů (senzitivita) zásadní význam, stejně tak důležitá je však i schopnost diagnostického procesu správně identifikovat ženy, které karcinom prsu nemají (specificita). I poměrně velmi malé snížení specificity má za následek velký počet nesprávných, falešně pozitivních výsledků vyšetření a velký počet žen se musí podrobit zbytečnému dalšímu vyšetřování („recall rate“ je vysoký). V takové situaci klesá také prediktivní hodnota pozitivních nálezů skrínungových mamogramů.

Pozitivní prediktivní hodnota (zkráceně PPH, angl. positive predictive value, PPV) mamografického vyšetření je mírou udávající podíl skutečně nemocných žen ve skupině žen s patologickým mamografickým nálezem (výsledkem) v mamografickém skrínungu: $\text{PPH} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{FP})$.

Negativní prediktivní hodnota (zkráceně NPH, angl. negative predictive value, NPV) je poměr počtu osob se skutečně negativním testem (TN) ku počtu všech osob s negativním testem (TN + FN).

3.2 Mamografický skrínung (MG skrínung)

Skrínung je celostátní zdravotnický program, který umožňuje časný záchyt zhoubných nádorů prováděním preventivních vyšetření v populaci. Mamografický skrínung (MG skrínung) znamená preventivní vyšetřování mléčné žlázy žen, které nepocítují žádné přímé známky přítomnosti nádorového onemocnění prsu (tzv.

bezpříznakové ženy). Záměrem MG screeningu v České republice je nabídnout ženám kvalifikovaná preventivní vyšetření prsu na pracovištích naplňujících kriteria moderní specializované a integrované mamární diagnostiky – tzv. *skrínigových mamodiagnostických centrech*.

Doporučený standard při poskytování a vykazování výkonů skrínigu nádorů prsu v České republice lze nalézt ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR platného od října 2002. Cílem mamografického skrínigu je zvýšení časnosti záchytu zhoubných nádorů prsů a přednádorových stavů a zvýšení podílu časných stádií rakoviny prsu na úkor stádií pokročilých, což povede ke snížení úmrtnosti na toto onemocnění. Dalšími cíly jsou redukce ablačních operací, dosažení vyššího podílu operací prsů zachovávajících, širší uplatnění cílených operací na lymfatických uzlinách umožňujících lymfatickou drenáž horní končetiny, redukce aplikací a intenzity cytotoxické chemoterapie. Záměr i cíle skrínigového programu odpovídají požadavkům evropských žen deklarovaných v Bruselské deklaraci v září 2000.

Na počátku skrínigu se na vyšetření účastní jedinci, kteří nikdy dříve nebyli vystaveni systematické diagnostické intervenci. Počet karcinomů zjištěných v prvním kole skrínigu odpovídá *prevalenci* karcinomu – tj. momentálnímu výskytu veškerých karcinomů ve vyšetřené populaci. Iniciální kolo skrínigu se označuje jako prevalentní skrínig. Při opakovaných skrínigových vyšetřeních se již nevyskytují pokročilé karcinomy. Počet zjištěných karcinomů odpovídá výskytu nových karcinomů objevujících se během skrínigového intervalu, tj. odpovídá *incidenci*. Opakovaná kola skrínigu se proto označují jako incidentní skrínig (subsequent screening). Pro efektivitu skrínigového programu z hlediska úspěšnosti záchytu karcinomů v ženské populaci je důležitá délka časového intervalu mezi opakovanými vyšetřeními žen. Při krátkém intervalu (méně než 12 měsíců) se zvyšuje finanční náročnost, při dlouhém intervalu (více než 24 měsíců) se zvyšuje riziko intervalových karcinomů (tj. karcinomy, které se vyvinuly u ženy v době mezi jednotlivými vyšetřeními).

K nevýhodám skrínigu patří: anxiozita, kterou vzbuzuje již samotné pozvání ke skrínigu a opakování skrínigu pro podezřelý, nebo pozitivní nálezy, diskomfort a bolest při vyšetřování a radiační riziko. Není úplně jisté, zda nízké dávky záření moderních mamografů jsou nebezpečné, riziko je ale vysoké během menarché a

gravidity. Senzitivnější na radiaci mohou být ženy s genetickou predispozicí pro karcinom prsu.

1a) Skrínigová mamografie – hrazená ze zdravotního pojištění :

1. žena je asymptomatická (= bez klinického podezření na nádor prsu)
2. ve věku od 45 do 69 let (= do posledního dne před 70. rokem věku)
3. dvouletý interval (poslední provedená MG před 2 lety)
4. má rtg žádanku na skrínigovou mamografii

U asi 10% provedených skrínigových mamografií je nutno doplnit ultrazvukové vyšetření prsů. Vyšetření se doplňuje (na většině skrínigových pracovišť ihned) protože žádná metoda není stoprocentní a mamografie nemusí ve všech případech odhalit nádor (odhalí ho asi v 90-95% případů). Ultrazvukové vyšetření však skrínigovou mamografii nenahrazuje, pouze ji doplňuje.

Důležitou informací pro ženy a lékaře je také to, že kontrolní mamografické nebo ultrazvukové vyšetření může být po provedené skrínigové mamografii v rámci skrínigu doplněno i s určitým časovým odstupem, nejpozději však do roku. Tato doplňující vyšetření s časovým odstupem se provádějí jen tehdy, není - li lékař, který hodnotí skrínigovou mamografii, zcela stoprocentně přesvědčen, že u ženy nejsou absolutně žádné známky možného vznikajícího nádoru a kontrolou např. za 6 nebo 8 měsíců (UZ kontrolou prsů nebo mamografií, případně i jiným doplňujícím vyšetřením) se ubezpečí, že žena je zdravá. Ve všech ostatních případech kontrolních vyšetření, provedených do dvou let od skrínigové mamografie, si žena kontrolu prsů musí hradit.

Z popisu skrínigové mamografie radiologem by mělo být pro indikujícího lékaře jasno, zda si případnou doporučenou kontrolu bude muset žena hradit sama nebo se jedná o potřebné doplňující vyšetření s časovým odstupem, které bude v rámci skrínigu hrazeno ze zdravotního pojištění a je potřebné k výslednému nálezu. (Doplňující vyšetření musí být realizována nejpozději do 1 roku od původní skrínigové MG, resp. ještě před tímto datem.)

1b) Screeningová mamografie nebo preventivní UZ – samoplátkyně .

U žen, které nesplňují výše uvedená kritéria např. věkem nebo intervalem od posledního MG vyšetření, ale mají věk vyšší než 40 let (včetně), lze provést preventivní MG vyšetření za úhradu. Preventivní UZ vyšetření prsů není věkově nijak omezeno. Žena nemusí mít žádnou žádanku k vyšetření.

2) Diagnostická mamografie (vyžádaná mamografie).

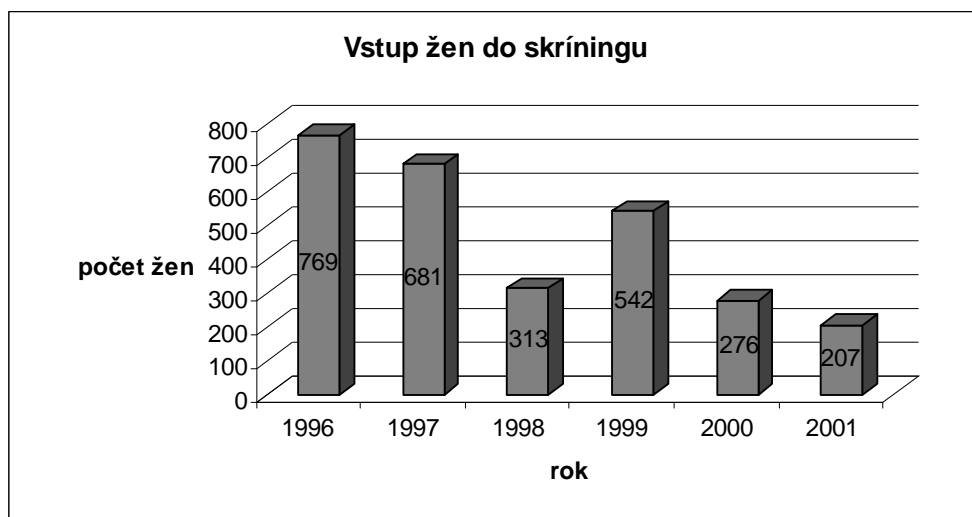
Je indikována **u žen symptomatických** – tj. u žen z hmatným tumorem nebo rezistencí, která je podezřelá z tumoru nebo i při jiných klinických známkách onemocnění prsu. Provádí se kdykoli, na jakémkoliv MG pracovišti v ČR, není omezení věkem či jině. Radiolog je však zodpovědný za výtěžnost vyšetření (tj. zobrazovací metodu první volby - MG, UZ, MR prsů - volí podle odhadu výtěžnosti vyšetření).

4. Studie

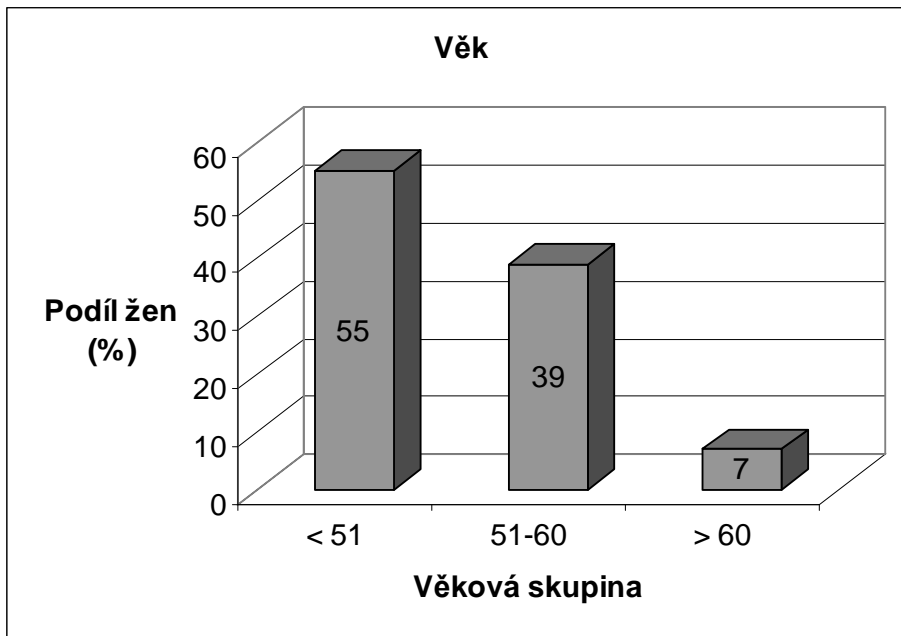
V letech 1996 – 2001 proběhla v České republice mamografická studie pražské Thomayerovy nemocnice. Projekt nesl název „Včasná diagnostika karcinomu prsu – podklad pro širokoplošný skrínig žen.“ Společnost byla informována pomocí sdělovacích prostředků a edukačních přednášek o významu akce, o přínosu skrínigové mamografie, její neškodnosti při dodržení všech podmínek a o nutnosti opakování v určitém intervalu. Všem obvodním lékařům a gynekologům z celého regionu byly poskytnuty veškeré informace. Aktivně pozvané, věkově vhodné a dobrovolně souhlasící ženy byly písemně vyzvány k vyšetření. Důležité informace včetně určení termínu vyšetření byly sdělovány telefonicky (speciální telefonní linka zřízená jen pro tyto účely) kvalifikovanou a speciálně vyškolenou sestrou pro tuto studii. Každá žena, která se účastnila skrínigového vyšetření vyplnila dotazník zaměřený na rizikové faktory rozvoje karcinomu prsu, jako familiární výskyt onemocnění v přímé horizontální a vertikální linii a familiární výskyt jiných nádorových onemocnění. Dále byly kladeny otázky z gynekologické anamnézy (menstruace, porody, potraty, kojení, hormonální léčba) a pozornost byla také věnována

rizikovým faktorům dáváním do souvislosti se vznikem karcinomu prsu. Zjišťovaly se vědomosti a praktické znalosti samovyšetřování.

Byl proveden rozhovor s pacientkou nad dotazníkem, jenž prováděl zkušený klinik a současně nácvik samovyšetřování a klinické vyšetření se záznamem palpačního nálezu. Každá žena se pak podrobila mamografickému vyšetření ve dvou projekcích po kterém byly výsledky hodnoceny dvěma rentgenology nezávisle na sobě. Potom byl korelován nález klinický a mamografický a část žen byla pozvána k opakovanému vyšetření s doplňující sonografií, popř. bioptickým ověřením chirurgem. Ženy byly dále vyšetřeny týmově (klinik-onkolog, radiodiagnostik, chirurg, gynekolog, radioterapeut) a byl rozhodnut další postup. V rozmezí 18 měsíců byly všechny ženy pozvány do dalšího skrínigového kola. Během prvního skrínigového kola v r. 1996 vstoupilo do skrínigu 1775 žen. Do roku 2001 se účast žen rozrostla a do skrínigu vstoupilo celkem 2788 žen (Graf č. 2). V rozmezí 18 měsíců bylo podruhé vyšetřeno 1509 žen (tj. 86 %). Vyšetřované ženy byly různého stavu, vzdělání a věku. Všechny ženy byly z regionu Prahy 4 a byly rozděleny do tří věkových skupin podle věku v době vstupu do studie: věk < 51 let, 51-60 let a > 60 let (Graf č. 3).



Graf č.2: Počet žen, zúčastněných během let 1996-2001 v skrínigu



Graf č.3: Věkové rozložení žen vyšetřovaných v skríníngu

Z žen, které přicházely jako asymptomatické, malá část přiznala, že ví o bulce v prsu (7 %), občasnou sekreci z bradavky uvedly 2 % žen. Pomocí dotazníků byla potvrzena významná úloha genetické predispozice při vývoji nádorového onemocnění prsu. U pacientek s karcinomem prsu byl zaznamenán přibližně dvojnásobně vyšší výskyt nádorových onemocnění v rodinné anamnéze, a to jak u matky, otce i sourozenců. Na cílenou otázku o karcinomu prsu v rodině odpovědělo pozitivně 7 % žen bez karcinomu prsu a 17 % žen s karcinomem. Ve skupině žen s karcinomem prsu byl dále pozorován vyšší podíl matek, které v době mateřství nekojily, a bezdětných žen. Analýza faktorů životního stylu neprokázala výraznější rozdíly v kouření, pití kávy a příjmu alkoholu u žen s karcinomem prsu. U dotazu na samovyšetřování prsu 84 % žen uvedlo, že vědí, oč se jedná, ale pouze 8 % žen je provádí pravidelně.

Celkově bylo diagnostikováno během skríníngového programu 43 karcinomů, z toho 6 karcinomů in situ (Tab.č.2), které by bez aktivního pozvání žen nebyly odhaleny.

Tab.č.2: **Přehled skupin diagnóz zachycených u 2788 žen vyšetřených v letech 1996-2001**

Diagnóza	Počet žen
Benigní léze	670
Dg. N60,3 (Fibroskleróza prsu)	40
Dg. C50 (Zhoubný novotvar prsu)	37
Dg. D05 (Lobulární carcinoma in situ)	6

Mamograficky bylo rozpoznáno 13 karcinomů T1 z celkového počtu 19, dalších 6 bylo diagnostikováno vzhledem k nejistotě v korelaci s klinickým nálezem. Karcinomy velikosti T2 byly ve dvou případech hodnoceny jako pravděpodobně benigní a vzhledem k nejistotě se ženy podrobily dalšímu vyšetření. Karcinomy velikosti T3 nečinily žádné diagnostické obtíže. Těchto 5 žen navštívilo skríníng po aktivním pozvání, z nichž dvě z nich o své afekci věděly, ale do té doby nebyly vyšetřovány žádným lékařem, tři další o nádoru ve svém prsu netušily. Všechny těchto 5 žen by bez skríníngu pravděpodobně žádné zdravotnické zařízení nenavštívilo. 38 karcinomů bylo odhaleno v prevalenčním kole. Jen 2 ženy ze všech, které přiznaly, že vědí o rezistenci v prsu, byly nositelkami karcinomu. Zbytek afekcí byl benigní.

Během skríníngu bylo diagnostikováno 5 intervalových karcinomů a z toho 4 po prvním kole skríníngu a 1 po kole druhém. Rovněž byl zachycen poměrně velký počet benigních lézí (710 z 2551 žen). V počátečním kole skríníngu byl vyšší počet chirurgických výkonů (53) pro benignitu a z nich 40 představovalo léze již rizikové, hodné dalšího sledování (Tab.č.3). V dalších kolech se podíl chirurgických výkonů pro benigní nálezy prudce snížil na polovinu. Přehled provedených chirurgických výkonů svědčí pro větší podíl zachovných operací u žen s diagnostikovaným karcinomem během skríníngu, než je obvyklé u symptomatických žen.

Tab.č.3: Počet provedených chirurgických výkonů u žen s diagnostikovaným karcinomem nebo benigní lézí prsu

Typ operace	Karcinom prsu	Benigní léze
Lumpektomie	5	53
Sektorální resekce	12	2
Ablace	25	0
Operace neprovedena	1	655
celkem	43	710

Snížení úrovně populačního rizika se pod vlivem skrínungu nemusí ihned a jednoznačně projevit - skrínungový program může přechodně a významně zvýšit incidenci v cílové populaci. Zásah skrínungu do zanedbané populace může vést v první fázi k výraznějšímu záchytu pokročilejších stadií onemocnění a tím negativně ovlivnit mortalitu. Skrínungové ovlivnění mortality vyžaduje dlouhodobé sledování, redukci úmrtnosti je možné pozorovat až po sedmi až deseti letech. Proto je obtížné hodnotit vývoj mortality ve vztahu k mamografickému skrínungu v ČR. V této studii byl vyšetřen jen malý počet žen a převažovaly ženy pod 50 roků, což jsou důležité faktory pro hodnocení statistické významnosti výsledků studie. Byl nalezen velký počet benigních lézí, což znamenalo vyšší falešnou pozitivitu.

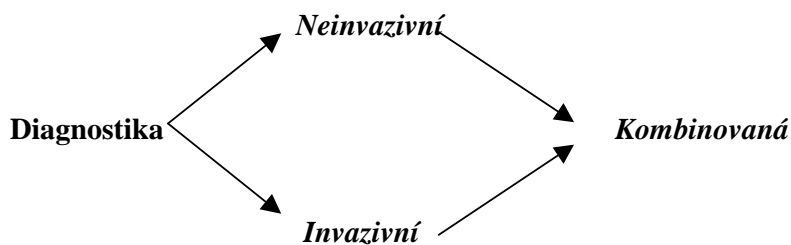
Při komplexních nebo komparativních ekonomických analýzách efektivity mamografického skrínungu je důležitá definice „jednotky účinku“ skrínungu, nebo-li měřítko efektu programu v cílové populaci. V případě mamografického skrínungu bývá takovým ukazatelem nejčastěji některá z následujících položek:

- počet diagnostikovaných invazivních karcinomů na 1000 vyšetření
- počet zabráněných úmrtí na karcinom prsu
- počet získaných let života ženy

Při využití *počtu diagnostikovaných karcinomů prsu* jako parametru hodnocení efektivity skrínungu je nutné si uvědomit, že zavedení skrínungu vede k navýšení počtu diagnostikovaných karcinomů v důsledku diagnostiky onemocnění u žen, u kterých by se onemocnění v průběhu života neprojevovalo (úmrtí na jiné onemocnění). *Počet*

zabráněných úmrtí na karcinom prsu je hodnocen jako počet žen, které by zemřely na toto onemocnění v případě absence skríningu, v důsledku skríningu však přežívají déle a zemřou na onemocnění jiné. Stanovení *počtu roků života žen* získaných diagnostikou onemocnění v časně fázi vývoje (v důsledku zavedení skríningu) je založeno na předpokladu úspěšnější léčby ranných fází onemocnění.

5. Diagnostika karcinomu prsu



A. *Neinvazivní:*

- anamnéza
- klinické vyšetření
- mamografie
- sonografie
- radioizotopové vyšetření
- MR
- PET

B. *Invazivní*

- aspirace tenkou jehlou (FNA)
- core cut biopsie (sono či stereo navigovaná)
- otevřená biopsie

5.1 *Symptomy nemoci*

Základní symptomy onemocnění prsu se většinou zjistí při pravidelném samovyšetřování prsu, které by se mělo stát nedílnou součástí hygienických návyků. Výskyt jednoho nebo více z následujících symptomů by měl vést k podrobnému vyšetření odborníkem – diagnostikem specializovaným na problematiku karcinomu prsu, gynekologem či onkologem:

- změna velikosti a tvaru prsu
- retrakce bradavky nebo kůže
- edém kůže (peau d'orange), erytém kůže
- asymetrie bradavek, ulcerace a ekzém bradavky (Pagetova choroba)
- výtok z bradavky, zejména s příměsí krve
- bolest prsu
- hmatná rezistence v prsu, eventuálně axile

Navzdory pravidelnému samovyšetření se velká většina maligních lézí prsu tímto způsobem nezjistí. Zde pomáhají preventivní vyšetření zobrazovacími metodami (mamografie – MG nebo ultrazvukové vyšetření prsu – UZ).

Samovyšetřování. Pravidelně by si žena toto vyšetření měla provádět každý měsíc. Aby se žena, která se samovyšetřováním teprve začíná, naučila geografii svého prsu, měla by vyšetřování provádět po dobu prvního měsíce každý den. Nejlepší období pro samovyšetřování je druhý nebo třetí den po skončení menstruace, kdy jsou prsy bez veškerého napětí. Pro ženy, které nemenstruují, je vhodný kterýkoliv den. Pouze malé procento žen, které samovyšetřování provádí, má správnou techniku. Dalším problémem je to, že ženám může být nepříjemné, u jiných žen není kvůli nodularitě prsů přínosné.

Ženy, které dobře a pravidelně provádějí samovyšetřování, přicházejí s menšími tumory. Samovyšetřování však neovlivňuje délku přežití ani úmrtnost.

5.2 Zobrazovací metody

Mamografie

Mamografické vyšetření prsní žlázy je rentgenologické vyšetření měkkým zářením. Hodnotí se obraz vzniklý sumací celého orgánu, proto se užívá dvou projekcí. MG splňuje dvě základní úlohy:

- preventivní vyšetření žlázy bezpříznakových žen s cílem vyhledávat minimální či nehmatné patologické změny v prsu a časnou léčbou snížit mortalitu na karcinom prsu
- zobrazování a hodnocení hmatných změn v prsu s cílem zjistit velikost léze, vztah k okolním strukturám a vyloučit vícečetné postižení jednoho či obou prsů.

V mamografickém obraze se hodnotí stín žlázy, přímé či nepřímé známky patologického ložiska a uzliny v oblasti přední axilární řasy. Největší výtěžnost a nezastupitelnost má MG u žen středního a vyššího věku, kdy je parenchym žláza většiny žen (60 – 80%) již v involuci a obraz žlázy je dobře přehledný a hodnotitelný. Rentgenologické riziko překrytí léze ostatními strukturami žlázy či přehlédnutí léze je minimální. Přínos mamografie se naopak velmi snižuje u mladých žen nebo u žen s geneticky daným typem žlázy, který nepodléhá involuci ani ve vyšším věku. Hodnotitelnost sytého stínu žlázy je pak problematická, významně se zvyšuje pravděpodobnost neodhalení malé i větší léze.

Cestou ke zvýšení výtěžnosti rentgenového vyšetření prsu je *digitální mamografie*, od které se očekává vyšší kvalita zobrazení žlázy a současně zmenšení radiační zátěže. Dynamicky se rozvíjí od roku 1986 a očekává se, že v průběhu několika let by měla nahradit analogovou mamografii.

Absolutní indikace mamografie:

- hmatná léze
- sekrece z bradavky
- ekzém bradavky/dvorce
- opakující se lokalizované palčivé bolesti prsu

Relativní indikace mamografie:

- ženy nad 50 let věku
- výskyt karcinomu mléčné žlázy v osobní anamnéze

- výskyt karcinomu prsu v rodinné anamnéze (matka, babička, sestra, teta) zejména v premenopauze
- ženy s menarché před 11. rokem věku
- ženy s prvním těhotenstvím po 30. roku věku
- nulipary
- ženy s pozdní menopauzou
- obézní ženy, zejména s postmenopauzálním typem obezity
- ženy s podávanou hormonální substituční terapií

Další indikace mamografie:

- sledování průběhu terapie
- skrínig

Ultrazvukové vyšetření prsu, axily a nadklíčku

Význam ultrazvukového vyšetření prsu jako doplňku MG se zvyšuje spolu s rozvojem této nezářivé a neškodné metody. Vyšetřovaný orgán se zobrazuje po jednotlivých vrstvách. V diagnostice prsu se využívá zejména:

- při vyšetření hmatných změn u mladých žen, kdy je žláza ještě mamograficky nepřehledná a UZ je zde nezastupitelnou metodou s vysokou specificitou i senzitivitou,
- jako doplňující vyšetření u žen s neredukující žlázou (bez involuce), kdy UZ doplní důležité informace k MG vyšetření,
- při hodnocení pooperačních změn, zejména u konzervativních výkonů či v terénu po ozáření, a k vyhledávání recidiv v takto změněném terénu. Zde je úloha UZ nezastupitelná.

UZ vyšetření je nevhodné k samostatnému preventivnímu vyšetření žen s involující žlázou.

MR mamografie (magnetická rezonance prsu)

Výzkum v detekci a diagnostice onemocnění prsu pomocí magnetické rezonance začal v pozdních 80. letech 20. století a byl zpočátku zaměřen na detekci ruptur silikonových implantátů. V té době se často spekulovalo o spojitosti mezi volným silikonem a onemocněním pojivové tkáně – což se později nepotvrdilo. Od začátku 90. let, kdy se začalo intravenózně používat gadolinium, vědci zjistili, že by mohlo být vidět přes denzní tkáň a proběhlo zkoumání neovaskularizace sdružené s malignitami v prsu. Na konci 90. let mnoho velkých onkologických center začalo rutinně používat MR zobrazení u vybraných žen s karcinomem prsu a v poslední době pro skrínig známých nosiček genů BRCA 1/2. Přes všechny tyto výhody stále ještě nevíme, jaká je míra falešné negativity u MR zobrazení prsu. Ačkoli v detekci invazivního karcinomu je to metoda velmi citlivá, u klinicky či zobrazením zjištěných suspektních nálezů nezabrání potřebě biopsie. Naproti tomu jako slibná doplňující metoda se ukazuje MR mamografie (MR zobrazení prsu, zobrazení prsu magnetickou rezonancí) za použití přístroje s magnetickým polem 0,5 T nebo 1,5 T. Magnetická rezonance je schopna vizualizovat prsní tkáň s dostatečným prostorovým a časovým rozlišením.

Duktografie

Jedná se o kontrastní vyšetření, kdy je secernující duktus nastříknut kontrastní látkou a sleduje se jeho větvení a přítomnost event. intraduktálních patologií. Duktografie je indikována u tzv. secernujícího prsu, především u jednostranné serózní a krvavé sekrece z bradavky. V těchto případech je možné očekávat intraduktální karcinom v 6-8%. Jiná barevná sekrece (od mléčné přes hnědou, zelenou po hnědou až černou) není indikací vyšetření. Duktografie má poměrně vysoké procento falešně pozitivních nálezů, proto má být velmi uvážlivě indikována.

Izotopová vyšetření

PET (pozitronová emisní tomografie) - indikovaná při nejasném či diskrepantním vyšetření klinickém, mamografickém, sonografickém, cytologickém a pomocí MR, a to zejména při podezření na recidivu karcinomu mléčné žlázy. Kromě průkazu maligních buněk detekovaných pomocí značené 18-F deoxyglukózy v makroskopicky nezvětšených suspektních ložiscích je možný i průkaz steroidních receptorů pomocí aplikace 16-F a 18-F-17-beta estradiolu in vivo.

Mamoscintigrafie - aplikace této vysoce selektivní metody je vyhrazena pro sporné případy, zejména detekci metastáz ve vnitřních mamárních uzlinách, ale i v uzlinách axilárních. Detekce patologické tkáně je prováděna pomocí radiofarmaka značeného ⁹⁹Tc.

Imunodetekce - experimentální metoda určená k detekci primárního i sekundárního karcinomu prsu (včetně metastatického procesu), založená na vysoce specifické reakci antigen - specifická protilátka. Užívá se lidské monoklonální protilátky značené izotopem jodu ¹¹¹I.

Podobným způsobem byla v experimentu a klinické studii vyzkoušena s dobrým výsledkem detekce ložisek karcinomu ovaria. Užita byla monoklonální protilátka značená indiem.

Počítačová tomografie

Vyšetření je přínosné pro event. zjištění infiltrace vnitřních mamárních a mediastinálních lymfatických uzlin a pro posouzení vztahu nádoru k hrudní stěně. Ojedinele se dá použít jako lokalizační technika. Nedetekuje mikrokalcifikace a je spojena s poměrně značnou radiační zátěží. Není vhodnou metodou pro diagnostiku časných stádií tumoru a pro skrínig.

5.3 Invazivní výkony

Jsou nedílnou součástí úplné a kvalitní diagnostiky prsní žlázy. Odběrové jehly jsou naváděny buď stereotakticky pod MG kontrolou, nebo metodou volné ruky (*free hand*) za UZ kontroly. Druhá metoda je využívána více, přesnost se pohybuje v milimetrech.

Aspirace tenkou jehlou (Fine needle aspiration – FNA)

Terapeutický přínos FNA je zejména u odsávání cyst a abscesů, kde nahrazují chirurgický výkon. Diagnostický přínos FNA v poslední době v některých zemích klesá. Z nátěru na sklo, který se provede po aspiraci tkáňového moku z podezřelé léze, může erudovaný patolog vyhodnotit pouze to, zda se potvrzuje či nepotvrzuje podezření na patologickou lézi.

Core cut biopsie

Touto metodou se získá váleček tkáně, který je podroben běžnému, ale i histopatologickému vyhodnocení. Získané údaje se využívají k individuálnímu plánování léčby (*tailoring*). Metoda v některých případech nahradí peroperační hodnocení tkáně na zmrzlo. Core cut biopsie znamená pro pacientku přijatelný diagnostický výkon s významným ziskem informací. Je snadno proveditelný a snižuje počty diagnostických chirurgických výkonů.

Otevřená chirurgická biopsie (incise, excise)

Počty těchto výkonů se při dobře vedeném diagnostickém procesu snižují. Otevřená biopsie se provádí při podezření na morbus Paget, který často nemá v mamografickém ani sonografickém obraze korelát, či tehdy, selhaly-li všechny zobrazovací diagnostické metody.

Závěr

Prs je od nepaměti atributem ženství a ženské krásy. Zhoubný nádor prsu ve svém prvopočátku většinou není bolestivý, ani nezpůsobuje žádné jiné obtíže, ale při svém dalším růstu však dokáže destruovat a ničit tkáně, orgány. Jedná se o nejčastější a bohužel i poměrně často smrtící zhoubný nádor u žen, proto prevence dokáže oslovit velké procento žen, vždyť rakovinou prsu onemocní ve svém životě přibližně každá desátá žena. Nádory prsu patří rovněž svou lokalizací přístupné vyšetřovacím metodám široce dostupným. Základní metodou prevence je ovšem odstranění, nebo alespoň snížení možných rizikových faktorů primární prevencí. Je důležité, aby se ženy zajímaly o možnosti předcházení vzniku nádorů prsu a jejich včasného záchytu a snažily se brát v potaz rady odborníků a zároveň fakt, že čím dříve je onemocnění odhaleno, tím je větší šance na úplné vyléčení. Skrínigový systém je veden snahou ochránit vyšetřovanou ženu před jakýmkoliv riziky a přispět k maximální výtěžnosti tohoto systému.

Výzkum na poli prevence stále pokračuje s vírou v to, že s prohlubujícími znalostmi budeme moci v budoucnu snížit úmrtnost, prodloužit přežití a zároveň zlepšit kvalitu života žen, postižených rakovinou prsu.

• dodržujte dostatečnou pohybovou aktivitu

Souhrn

Rakovina prsu patří k nejčastějším nádorovým onemocněním žen. V České republice onemocní touto chorobou každým rokem téměř 5000 žen. Vzhledem k tomu, že v celé Evropě onemocní zhruba 350 000 žen ročně rakovinou prsu, z čehož 130 000 na onemocnění zemře, je důležité využít všech možností a zkušeností k tomu, abychom varovali populaci před rakovinou. Pouze polovina všech nově diagnostikovaných případů rakoviny prsu je zachycena v časném stádiu, které je terapeuticky a prognosticky příznivé.

K pochopení příčiny vzniku onemocnění je nejvýznamnější cestou právě studium rizikových faktorů, jelikož pochopení úlohy jednotlivých faktorů je nezbytné k organizaci preventivních opatření a současně vymezí skupinu žen se zvýšeným rizikem, u nichž lze vhodnou úpravou zdravotnické péče zabezpečit včasnou diagnostiku onemocnění, která je základním předpokladem úspěšné léčby.

Na západ od našich hranic je obvyklým preventivním vyšetřením skríníng prováděný prostřednictvím mamografie. Od podzimu roku 2002 platí i u nás možnost bezplatného skríníngového vyšetření pro všechny ženy od 45 let a to ve dvouletých intervalech. Organizovaný skríníng se řídí Metodickým opatřením Ministerstva zdravotnictví s názvem Doporučený standard při poskytování a vykazování výkonů skríníngu nádorů prsu v České republice. Vlastním cílem skríníngu je zjistit a diagnostikovat karcinom prsu, když je velmi malý a pohmatově sotva zjistitelný a před tím, než má šanci se dále šířit a tím snížit úmrtnost na rakovinu prsu v České republice.

Summary

Breast cancer is the most frequent malignant disease of women. Around 5000 women are being affected in the Czech Republic every year. Because of approximately 350 000 new cases of breast cancer, which is diagnosed in Europe, including 130 000 deaths each year, it is necessary to use all possibilities and experiences to warn the population against cancer. Only about half of all new breast cancer cases are diagnosed in early stage, which is therapeutic and prognostic favourable.

To understand causes of this disease is the most important to study the risk factors, because it is necessary to understand the role of each risk factor for the organisation of the preventive precautions. This study also determine the group of women with higher risk of breast cancer, to who is possible to provide early diagnostic of the disease with the proper arrangement of medical care. This is the basic precondition for the succesful therapy.

To the west from our country is mamography screening the usual preventive examination. Since autumn 2002 applies the possibility of free screening examination in two years period for all women over 45 years old. Organized screening follow instruction of Metodical precautions of Ministry of Health with the name Recommended standard of the breast cancer screening in Czech Reuplic. The purpose of the screening is to find and diagnose the breast cancer which is small and hardly to find by palpation before it spreads, therefor decrease the breast cancer mortality.

Seznam použité literatury

1. Abrahámová J, Dušek L, Dvořák K, Foretová L, Geryk E, Holub J, Horák J, Koptíková J, Matýšek R, Mužík J, Pecen L, Svobodník A: *Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu*. 1.vyd., Praha: Grada Publishing, 2003.
2. Anderson, D.E.: *Familial versus sporadic breast cancer*. *Cancer*. 70, 1992, s. 1740-46.
3. Athma, P., Rappaport, R., Swift M.: *Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer*. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 92, 1992, s.130-134.
4. Bhaskarapillai Binukumar, Aleyamma Mathew: *Dietetary fat and risc of breast cancer*. *World Journal of Surgical Oncology* 2005, 3:45.
5. Boardman, L.A., Thibodeau, S.N., Schaid, D.L.: *Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome*, *Ann. Intern. Med.*, 128, 1998, s. 896-899.
6. Cornelis, R.S., Van-Vliet, M., Van deVijver, M.J., Vasen, H.F.A., Voute, P.A., Top, B., Khan, P.M., Devillee, P., Cornelisse, C.J.: *Three germline mutations in the TP 53 gene*. *Hum. Mutat.*, 9, 1997, 2, s. 157-63.
7. Daneš J, Brousilová K, Bárta M, Červenková J, Kutilová R, Mikušová M, Pohlodek K, Slobodníková J, Vitak B, Zachariášová I: *Základy mamografie.*, 1.vyd., Praha : X-Egem, 2002.
8. Easton D.F., Ford D., Bishop D.T.: *Breast cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers*. *Am. J. Hum.Genet.*, 56, 1995, s. 265 - 71.
9. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D: *Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast*. *JAMA* 1996, 275:913-918.
10. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T.: *Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers*. *Lancet*, 343, 1994, s. 692 - 695.
11. Hall, N.R., Williams, M.A., Murday, V.A., Newton, J.A., Bishop, D.T: *Muir-Torre syndrome: a variant of the cancer family syndrome*. *J. Med. Genet.*, 31, 1994, s. 627-631.

12. Hartmann LC, et al.: *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA-1 and BRCA-2 carriers. J Natl Cancer Inst* 1998, 90:606-611.
13. Knudson, A.G., *Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 68, 1971, s. 820 - 23.
14. Lane D.P.: *P53, guardian of the genome. Nature.* 358, 1992 s. 15-16.
15. Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, Rosner BA, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Speizer FE, Willett WC: *Birthweight, Childhood Growth And Risk For Breast Cancer. Lancet* 1996, 348:1542-1546.
16. Minelli C, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ: *Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. BMJ* 2004, 328:1-6.
17. Narod, S.A.: *Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q-12q23. Lancet*, 338, 1991, s.82-83
18. Rhei, E., Kang L., Bogomolny, F., Federici, M.G., Borgen, P.I., Boyd, J.: *Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMAC 1 in primary breast carcinomas. Cancer Res.*, 57, 1997, 17, s. 3657-59
19. Richardson B, Peck J, Wormuth J: *Mean arterial pressure, pregnancy induced hypertension, and preeclampsia. Evaluation as independent risk factors and as surrogates for high maternal serum alpha-protein in estimating breast cancer risk. Ann. epidemiol.* 2000, 10:464.
20. Shoff SM, Newcomb PA, Trentham-Cietz A, Remington PL, Mittendorf R, Greenberg ER, Willet WC: *Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size. cancer Epidemiol. Biomarkers* 2000, 9:591-595.
21. Swift, M., Reitnauer, P.J., Morrell, D., Chase, C.L.: *Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. NEJM*, 316, 1987, s. 1289 - 94.
22. Tabar L, Fagerberg C, Chen HH, Duffy SW, Gad A: *Tumour development histology and grade of breast cancers prognosis and progression. Int J Canc* 1996, 66:413-419.
23. Varey, J.M., Evans D.G.R.: *Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. Br. J. Cancer*, 76, 1997, 1, s. 1-14.

Internetové zdroje:

Čelko A.M.: Breast cancer epidemiology in Czech Republic. [on-line]. A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health, 1996 [5/1996]. Dostupnost z www: <http://www.pubmed.com/>

MOÚ Brno.: Prevence nádorových onemocnění pro ženy po čtyřicítce. [on-line]. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2002. [cit. 21.8.2002]. Dostupnost z www: <http://www.prevencenadoru.cz/>

Petráková, K., Vyzula, R.: Zhoubný nádor prsu u žen v České republice. [on-line]. Brno: Operativa, operace od a do z, 2006. [cit. 27.5.2006]. Dostupnost z www: <http://www.operativa.cz/>

Strnad, P.: Senologická sekce ČGPS ČLS JEP. [on-line]. Praha: Senologická sekce, 2002 – 2007. Dostupnost z www: <http://www.senologie.cz/odborne/aktuality.html>

Strnad, P.: Epidemiologie karcinomu prsu. [on-line]. Praha: Mamo.cz, 2007. [cit. 12.4.2007]. Dostupnost z www: <http://www.mamo.cz/index.php?s=mamograficky-screening>

• dodržujte dostatečnou pohybovou aktivitu

