

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav pro péči a o matku a dítě – Praha, Podolí



Anna Mrázová

Prevence rakoviny prsu

Prevention of breast cancer

Diplomová práce

Praha, červenec 2010

Autor práce: Anna Mrázová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Petr Šafář, Csc.

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

Datum a rok obhajoby: 17. září 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3. LF UK jsou totožné.

V Praze dne 22. července 2010

Anna Mrázová

Obsah

OBSAH	3
ÚVOD	6
1. KARCINOM PRSU	7
1.1. EPIDEMIOLOGIE	7
1.1.1. Incidence karcinomu prsu v České republice	7
1.1.2. Mortalita na nádory prsu u žen.....	8
1.1.3. Věková struktura žen s nádorem prsu.....	9
1.1.4. Regionální rozdíly v rámci České republiky.....	10
1.1.5. Zastoupení jednotlivých klinických stádií.....	11
1.1.6. Incidence nádoru prsu v ČR ve srovnání se světem	12
1.2. RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KARCINOMU PRSU	13
1.2.1. Prokázané rizikové faktory	13
1.2.1.1. Pohlaví.....	13
1.2.1.2. Věk.....	14
1.2.1.3. Karcinom prsu v rodinné anamnéze	14
1.2.1.4. Karcinom prsu v osobní anamnéze	15
1.2.1.5. Celková doba menstruační aktivity	15
1.2.1.6. Nuliparita.....	15
1.2.1.7. Pozdní věk prvního těhotenství	15
1.2.1.8. Předčasné ukončení těhotenství před prvním donošeným těhotenstvím (interrupce, spontánní potrat)	15
1.2.1.9. Užívání estrogenů	16
1.2.1.10. Jiná zhoubná onemocnění	16
1.2.1.11. Radiace na oblast hrudníku.....	16
1.2.1.12. Obezita	17
1.2.1.13. Fibrocystická nemoc prsu (atypická hyperplazie).....	17
1.2.2. Pravděpodobné rizikové faktory	17
1.2.2.1. Stravovací návyky	17
1.2.2.2. Alkohol.....	17
1.2.2.3. Kouření.....	17
1.2.2.4. Vzdělání	17
1.2.2.5. Faktory životní prostředí	18
1.2.2.6. Karcinom prsu jako psychosomatické onemocnění	18
1.3. PROTEKTIVNÍ FAKTORY	18
1.3.1. Těhotenství před 20. rokem věku.....	18

1.3.2.	<i>Fyzická aktivita</i>	18
1.3.3.	<i>Laktace</i>	18
1.4.	GENETICKÁ FORMA VERSUS SPORADICKÁ FORMA.....	18
1.4.1.	<i>Genetická (familiární) forma</i>	19
1.4.1.1.	<i>Patogeneze</i>	19
1.4.1.2.	<i>Geny odpovědné za dědičnou formu karcinomu prsu</i>	20
1.4.2.	<i>Sporadická forma</i>	21
1.4.2.1.	<i>Patogeneze</i>	21
1.5.	PATOLOGIE.....	21
1.5.1.	<i>Karcinomy prsu in situ (CIS)</i>	21
1.5.1.1.	<i>Duktální karcinom in situ (DCIS)</i>	22
1.5.1.2.	<i>Lobulární karcinom in situ (LCIS)</i>	22
1.5.2.	<i>Invazivní karcinomy</i>	22
1.5.2.1.	<i>Duktální karcinom</i>	22
1.5.2.2.	<i>Lobulární karcinom</i>	22
1.5.2.3.	<i>Mucinózní karcinom</i>	22
1.5.2.4.	<i>Papilární karcinom</i>	22
1.5.2.5.	<i>Medulární karcinom</i>	23
1.5.2.6.	<i>Tubulární karcinom</i>	23
1.5.2.7.	<i>Pagetův karcinom</i>	23
1.5.2.8.	<i>Inflamatorní karcinom</i>	23
1.5.3.	<i>Staging</i>	23
1.5.4.	<i>Prognostické faktory</i>	25
1.6.	KLINICKÝ OBRAZ.....	27
1.7.	DIAGNOSTIKA	27
1.7.1.	<i>Anamnéza</i>	27
1.7.2.	<i>Fyzikální vyšetření</i>	28
1.7.3.	<i>Zobrazovací metody pro prs</i>	28
1.7.3.1.	<i>Mamografie</i>	28
1.7.3.2.	<i>Stereotaktická mamografie</i>	28
1.7.3.3.	<i>Ultrasonografie</i>	28
1.7.3.4.	<i>Duktografie</i>	29
1.7.3.5.	<i>Magnetická rezonance (MRI)</i>	29
1.7.3.6.	<i>Výpočetní tomografie (CT)</i>	30
1.7.3.7.	<i>Cytologie</i>	30
1.7.3.8.	<i>Biopsie</i>	31

1.7.4.	Zobrazovací metody pro detekci metastáz	32
1.7.5.	Další vyšetření.....	32
1.8.	TERAPIE	32
1.8.1.	Lokální terapie.....	33
1.8.1.1.	Chirurgická terapie	33
1.8.1.1.1.	Konzervativní chirurgie prsu (parciální výkony)	33
1.8.1.1.2.	Radikální modifikovaná mastektomie.....	34
1.8.1.1.3.	Doplňkové operace	34
1.8.1.2.	Radioterapie	34
1.8.2.	Systémová terapie.....	34
1.8.2.1.	Chemoterapie	35
1.8.2.2.	Hormonální terapie.....	35
1.8.2.2.1.	Hormonální terapie premenopauzálních žen	35
1.8.2.2.2.	Hormonální terapie postmenopauzálních žen	36
2.	PREVENCE KARCINOMU PRSU.....	37
2.1.	PRIMÁRNÍ PREVENCE KARCINOMU PRSU	38
2.2.	SEKUNDÁRNÍ PREVENCE KARCINOMU PRSU.....	38
2.2.1.	Mamografický screening.....	39
2.2.1.1.	Mamografický screening v ČR.....	40
2.2.1.1.1.	Screeningová centra v ČR	40
2.2.1.1.2.	Účast žen v Národním screeningovém programu.....	42
2.2.1.1.3.	Vyšetřovací metody.....	42
2.2.1.1.4.	Výsledky mamografického screeningu v ČR.....	43
2.2.1.2.	Rizika mamografického screeningu.....	44
2.2.2.	Fyzikální vyšetření prsu lékařem	44
2.2.3.	Samovyšetření prsů	45
2.3.	TERCIÁRNÍ PREVENCE	46
ZÁVĚR	49	
SOUHRN	50	
SUMMARY.....	52	
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	54	

Úvod

Karcinom prsu patří mezi nejčastější nádorová onemocnění žen. Výskyt v hospodářsky rozvinutých zemích je zřetelně vyšší než v zemích rozvojových, proto patrně významnou úlohu v etiopatogenezi tohoto onemocnění hrají faktory vnějšího prostředí. Přestože incidence této malignity v České republice ve srovnání s ostatními rozvinutými zeměmi nepatří mezi nejvyšší (Česká republika zaujímá 30. místo ve světě), mortalita je poměrně vysoká. Důvodem tohoto neuspokojivého stavu je pozdní záchyt nemoci. U velké části žen je onemocnění diagnostikováno až ve III. a IV. klinickém stádiu, kdy možnosti terapie jsou již značně omezené.

Ve své práci se věnuji zejména prevenci a diagnostickým metodám, které zvyšují možnosti včasného záchytu této malignity a tím zlepšují prognózu onemocnění.

1. Karcinom prsu

1.1. Epidemiologie

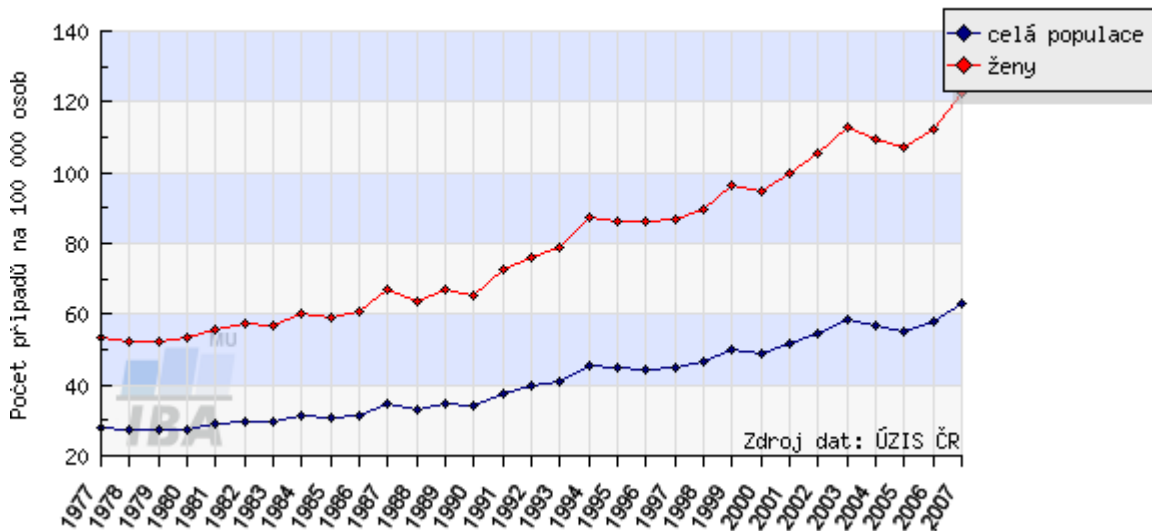
Karcinom prsu představuje závažný celosvětový zdravotní problém.

1.1.1. Incidence karcinomu prsu v České republice

Karcinom prsu je nejčtenějším zhoubným onemocněním ženské části populace (s výjimkou dg. C44 dle MKN-10, tj. „ Jiný zhoubný novotvar kůže“). V roce 2007 bylo hlášeno 6500 nových případů, což představuje 123,2 nádorů na 100 tisíc žen. Incidence má po celou dobu sledování vzrůstající tendenci, avšak v posledních letech byly zaznamenány stagnace i mírný pokles (viz. obrázek 1). Z obrázku je patrný výrazný nárůst incidence v letech 1990 až 1994. Nepravidelnost křivky incidence do značné míry odráží diagnostický a léčebný vývoj. Počet žijících žen s nádorem prsu nebo jeho historií byl v roce 2005 49 539.

Nádory prsu se vyskytují i v mužské populaci. Zde však představují na rozdíl od žen velmi vzácnou skupinu nádorů. Je zaznamenáno přibližně 44 nových případů za rok, to odpovídá 0,88 nádorů na 100 tisíc mužů. Můžeme tedy říci, že epidemiologický význam této malignity u mužů je zanedbatelný.

Obrázek 1: Časový vývoj incidence karcinomu prsu pro celou populaci a pro populaci žen

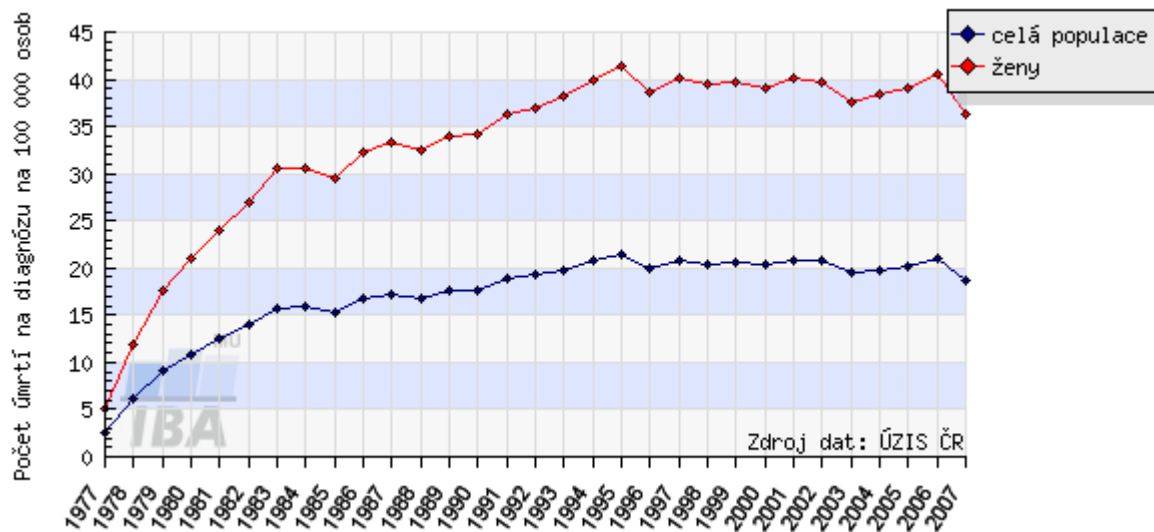


Zdroj: www.svod.cz

1.1.2. Mortalita na nádory prsu u žen

Karcinomy prsu jsou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění žen. Ročně na ně umírá přibližně 1950 českých žen. I přes rostoucí incidenci, mortalita na tento typ nádoru dlouhodobě stagnuje, což svědčí o zlepšování úspěšnosti léčby v důsledku včasného zachytu nemoci díky rozvinuté diagnostice a preventivním opatřením (viz. obrázek 2).

Obrázek 2: Časový vývoj mortality karcinomu prsu pro celou populaci a pro populaci žen

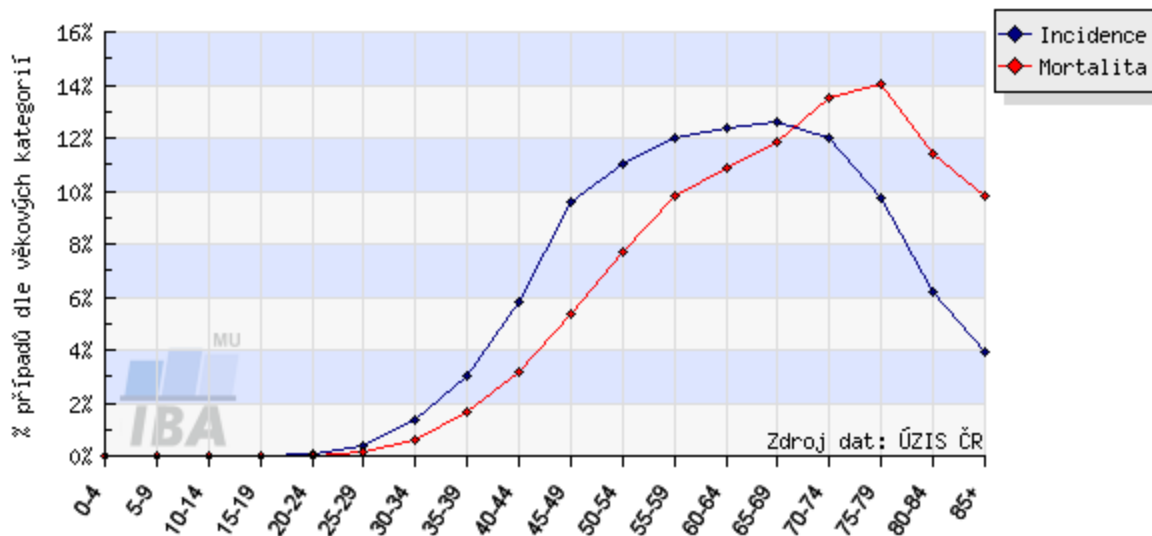


Zdroj: www.svod.cz

1.1.3. Věková struktura žen s nádorem prsu

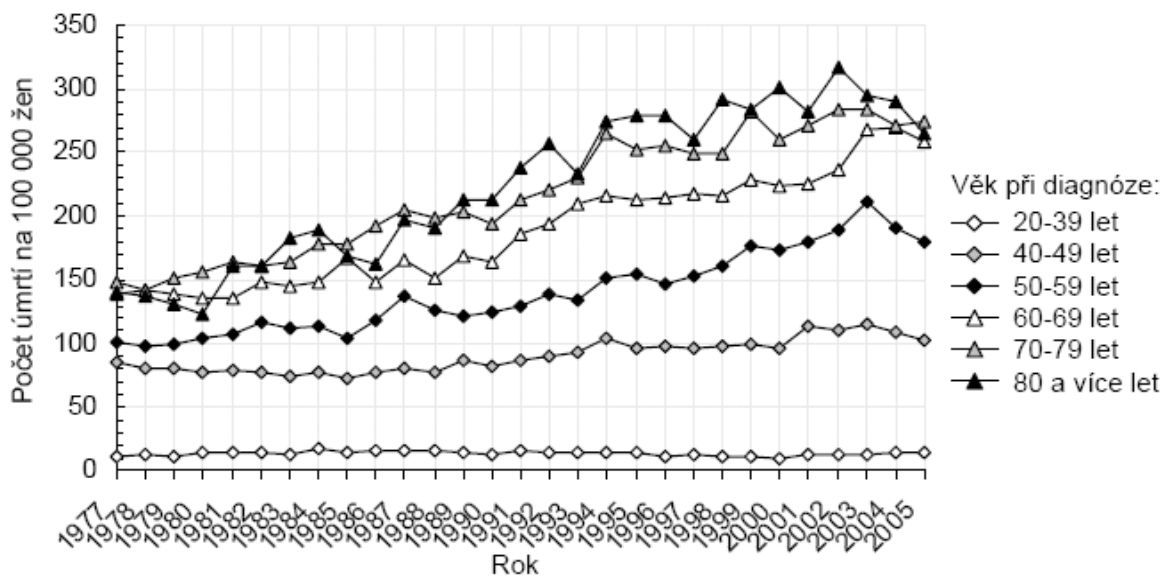
Riziko karcinomu prudce stoupá po 40. roku věku. Po menopauze se dále zvyšuje, ale již ne tak strmě. Nejvyšší incidence je ve věku kolem 65 let, naopak před 20. rokem života se setkáváme s nádorem prsu jen vzácně (viz. obrázek 3). Rostoucí trend incidence je patrný ve věkových kategoriích 50-59 let, 60-69 let, méně pak 40-49 let a 70 a více let. Dlouhodobý trend incidence v mladších věkových kategoriích je stagnující (viz. obrázek 4).

Obrázek 3: Věková struktura žen s nádorem prsu za období 1977-2007



Zdroj: www.svod.cz

Obrázek 4: Trendy věkově specifické incidence



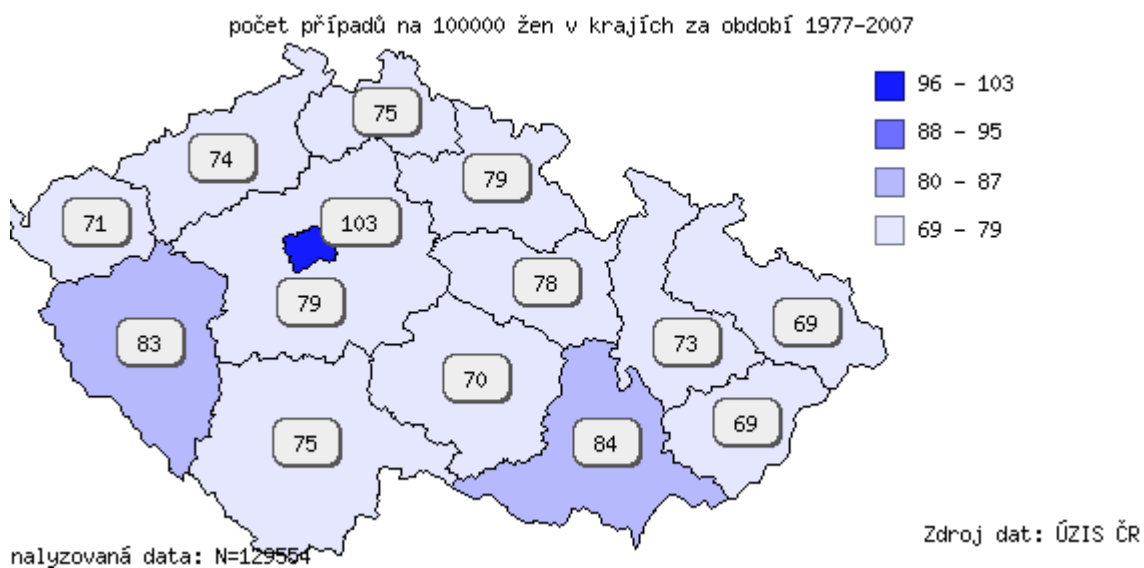
Zdroj: Národní onkologický registr ÚZIS ČR

1.1.4. Regionální rozdíly v rámci České republiky

Obrázek 5 dokládá značnou regionální heterogenitu výskytu karcinomu prsu za období 1997-2007. Vyšší výskyt onemocnění lze

pozorovat v Praze, Plzeňském a Jihomoravském kraji. Naopak nižší incidence v republikovém měřítku je v Moravskoslezském a Zlínském kraji a v kraji Vysočina. Incidence a mortalita karcinomu prsu v jednotlivých krajích odráží regionální rizikovitost výskytu této malignity, je však ovlivněna i dalšími faktory, jako například rozdíly v demografické struktuře populace v jednotlivých krajích. Při interpretaci je pak nutno brát na tyto skutečnosti ohled.

Obrázek 5: Incidence karcinomu prsu v krajích ČR



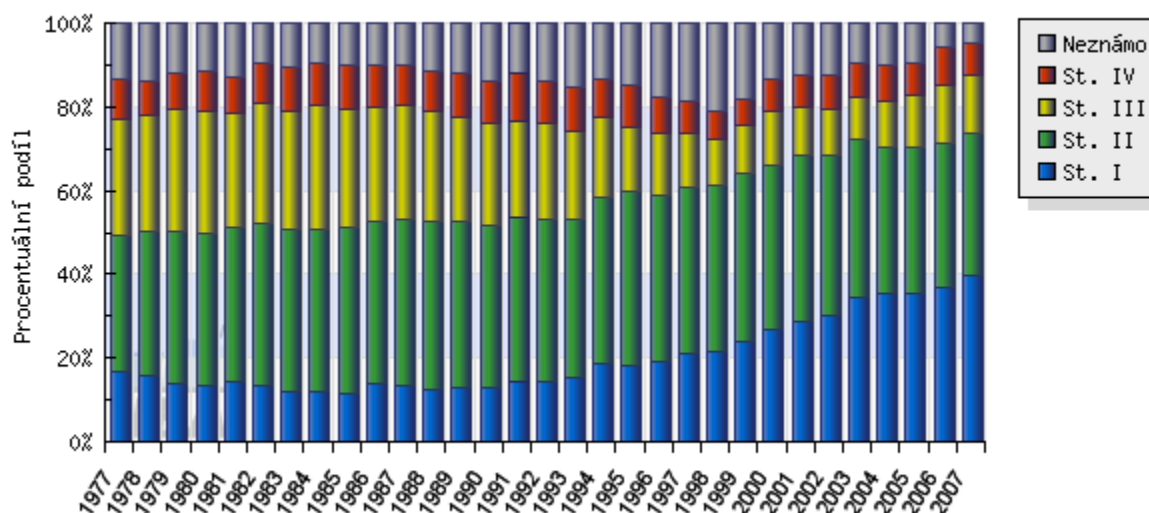
Zdroj: www.svod.cz

1.1.5. Zastoupení jednotlivých klinických stádií

Jedním z rozhodujících faktorů pro určení prognózy a strategie léčby nádorového onemocnění je jeho klinické stádium. To je určováno podle přesných pravidel tzv. TNM klasifikace (Tumor-Nodus lymphaticus-Metastasis). Stádia I a II jsou označována za časná a mají dobrou prognózu, naopak pokročilá stádia III a IV jsou charakterizována výrazně horší prognózu. Obrázek 6 ukazuje nárůst podílu časných klinických stádií u českých žen v celém sledovaném období. Tento trend významně koreluje se záznamy zdravotních

pojištěven vykazujícími navýšení počtu mamografických vyšetření v ČR po roce 1990. I přes pozitivní trendy ve vývoji klinických stádií I a II je však v ČR stále relativně vysoký podíl pokročilých stádií III a IV.

Obrázek 6: Vývoj zastoupení jednotlivých klinických stádií

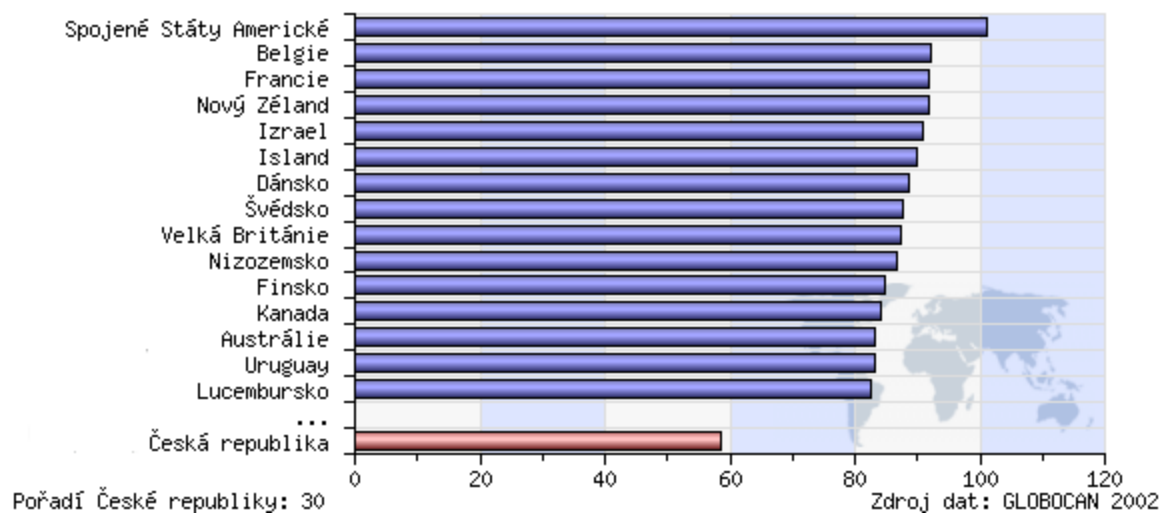


Zdroj: www.svod.cz

1.1.6. Incidence nádoru prsu v ČR ve srovnání se světem

Na rozdíl od jiných onkologických diagnóz se u karcinomu prsu Česká republika nenachází na čelních místech světových databází. Obsazuje zde 30. místo při zhodnocení věkově standardizované incidence v roce 2002. Výskyt tohoto zhoubného novotvaru je v ČR také nižší než v západní nebo severní Evropě (viz. obrázek 7).

Obrázek 7: Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa



Zdroj: www.svod.cz

1.2. Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu

Etiologie karcinomu prsu nebyla doposud stále uspokojivě vysvětlena. Jsou známy pouze některé rizikové faktory, které se mohou různou měrou spolupodílet na vzniku tohoto onemocnění. Pod pojmem rizikové faktory rozumíme poměrně heterogenní skupinu vlivů z vnitřního i vnějšího prostředí, které nejrozličnějšími mechanismy zvyšují pravděpodobnost rozvoje nemoci v průběhu života. Společný mechanismus, který nacházíme u většiny rizikových faktorů, je ovlivnění hladiny endogenních estrogenů a prodloužení doby estrogení stimulace. Pochopení úlohy jednotlivých rizikových faktorů je nezbytné pro objasnění příčiny této nemoci a umožňuje stanovení obecných zásad prevence, jejichž dodržování snižuje riziko vzniku nemoci.

1.2.1. Prokázané rizikové faktory

1.2.1.1. Pohlaví

Ženy mají několikanásobně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu než muži (riziko žena:muž=135:1). Příčinou tohoto nepoměru je přítomnost

ženských pohlavních hormonů (zejména estrogenů), které patří mezi tzv. promotory kancerogeneze. Vliv sexuálních hormonů při rozvoji karcinomu prsu potvrzuje fakt, že se tato malignita nevyskytuje před pubertou a u žen, jejichž ovaria z různých důvodů neprodukují pohlavní hormony.

1.2.1.2. Věk

Věk představuje jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku onemocnění. Se zvyšujícím věkem roste i riziko vzniku karcinomu prsu. Toto riziko prudce stoupá po 40. roku věku. Po menopauze se dále zvyšuje, ale již ne tak prudce. Jak již bylo uvedeno výše, nejvyšší incidence je ve věku kolem 65 let, naopak před 20. rokem života se setkáváme s nádorem prsu vzácně.

1.2.1.3. Karcinom prsu v rodinné anamnéze

Výše rizika při pozitivní rodinné anamnéze závisí na několika faktorech:

- Úroveň příbuzenského vztahu
- Výskyt karcinomu prsu u přímého příbuzného (matka, sestra, dcera) zvyšuje riziko 2-3 násobně, kdežto přítomnost nádoru prsu u nepřímých příbuzných (babička, teta) zvyšuje riziko podstatně méně
- Rozsah nemoci
- Unilateralita či bilateralita patologického procesu
- Hormonální stav
- Premenopauzální či postmenopauzální období

Např. největší riziko rozvoje nádoru prsu má žena, v jejímž přímém příbuzenstvu se nachází osoba s bilaterálním nádorem prsu

v premenopauzálním období (relativní riziko 8,8). Riziko se rovněž zvyšuje, je-li postiženo více příbuzných. V těchto případech je nutno pomýšlet na geneticky podmíněnou formu nádoru.

1.2.1.4. Karcinom prsu v osobní anamnéze

Karcinom prsu v osobní anamnéze je významným rizikovým faktorem pro vznik nádoru v kontralaterálním prsu. Proto by druhostranný prs měl být pravidelně vyšetřován, a to jak klinicky při běžných kontrolách, tak mamograficky v ročních intervalech.

1.2.1.5. Celková doba menstruační aktivity

Časný věk menarche (tj. před 12. rokem) a pozdní nástup menopauzy (tj. po 55. roku) vedou k delší době estrogenní stimulace, která zvyšuje pravděpodobnost vzniku karcinomu prsu.

1.2.1.6. Nuliparita

Ženy, které nikdy nerodily, mají obecně vyšší riziko vzniku nádoru prsu. Naopak u žen s vyšším počtem dětí se riziko snižuje v důsledku kratší životní expozice endogenním steroidním hormonům. Riziko nuliparity však není tak velké jako první porod po 35. roku věku.

1.2.1.7. Pozdní věk prvního těhotenství

Pozdní věk prvního těhotenství (tj. po 35. roku) představuje rovněž pro ženy zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu.

1.2.1.8. Předčasné ukončení těhotenství před prvním donošeným těhotenstvím (interrupce, spontánní potrat)

Tento faktor zvyšuje riziko karcinomu prsu výraznou estrogenní stimulací u primigravid. Ta vede k proliferaci prsní tkáně, která v době přerušování těhotenství není ještě plně diferencovaná.

1.2.1.9. Užívání estrogenů

Vztah mezi zvýšeným rizikem vzniku nádoru prsu a užíváním hormonální terapie (hormonální substituční terapie v klimakteriu-HRT, hormonální antikoncepce) není jednoznačně vyřešen. Na jedné straně jsou studie, které potvrzují zvýšené riziko při dlouhodobém užívání hormonálních preparátů, na druhé straně existují studie, které nebezpečí vylučují. Poslední údaje ale ukazují, že dlouhodobé užívání hormonálních preparátů pravděpodobně může pro ženy představovat mírné zvýšení rizika, zvláště pak u žen s pozitivní rodinou anamnézou či histologicky ověřenou atypickou hyperplazií.

1.2.1.10. Jiná zhoubná onemocnění

Výskyt jakéhokoliv nádorového onemocnění zvyšuje riziko vzniku maligního nádoru prsu, zejména pak přítomnost karcinomu ovaria a endometria.

1.2.1.11. Radiace na oblast hrudníku

Parenchym mléčné žlázy patří k senzitivním tkáním pro rozvoj radiací indukovaného karcinomu. Riziko tohoto karcinomu je nejvyšší v době zvýšené aktivity parenchymu mléčné žlázy, tedy v období puberty a v graviditě. Mimo tato kritická období se citlivost žlázy k radiaci snižuje až na minimální hodnoty u postklimakterických žen. Pokud je žena zejména v kritických periodách vystavena vysokým dávkám záření (např. radioterapie při Hodgkinově chorobě), může dojít ke vzniku indukovaného karcinomu prsu.

Je nutno ještě uvést riziko kancerogeneze v souvislosti s frekvencí provádění mamografie. Jednoznačný přínos vyšetření však převyšuje malé zvýšení rizika. Přesto je nezbytné mamografické vyšetření indikovat racionálně, ne zbytečně častěji než doporučuje mamografický screening.

1.2.1.12. Obezita

V tukové tkáni dochází ke konverzi androstendionu na estron. Velké množství tukové tkáně tímto způsobem významně zasahuje do metabolismu estrogenů a zvyšuje riziko nádoru prsu. Nezáleží jen na množství tělesného tuku, ale i na jeho distribuci v organismu a věku v době výskytu nadváhy. Zvýšené riziko karcinomu prsu pak mají výrazně obézní postmenopauzální ženy.

1.2.1.13. Fibrocystická nemoc prsu (atypická hyperplazie)

Fibrocystická nemoc prsu je jedním z nejčastěji uváděných rizikových faktorů. Relativní riziko vývoje karcinomu je 4-6.

1.2.2. Pravděpodobné rizikové faktory

1.2.2.1. Stravovací návyky

Předpokládá se, že zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu může souviset s dietou bohatou na tuky. Naopak dieta s vysokým obsahem vlákniny, ovoce a zeleniny má protektivní vliv.

1.2.2.2. Alkohol

Abusus alkoholu je považován také za nepříznivý faktor při rozvoji nádoru prsu.

1.2.2.3. Kouření

Předpokládá se, že kouření, a to zejména u mladých žen, by mohlo také zvyšovat pravděpodobnost vzniku této malignity.

1.2.2.4. Vzdělání

Vzdělání představuje komplexní rizikový faktor, který mimo jiné zahrnuje např. gynekologické aspekty, režim dne, atd.

1.2.2.5. Faktory životní prostředí

Negativní účinek mají rovněž kancerogeny z prostředí, ionizující záření, xenoestrogeny (estrogen-like látky) a další xenobiotika. Tyto látky se kumulují v organismu a působí až po překročení určitého kritického prahu.

1.2.2.6. Karcinom prsu jako psychosomatické onemocnění

1.3. Protektivní faktory

1.3.1. Těhotenství před 20. rokem věku

Těhotenství před 20. rokem věku zakončené porodem (nikoliv potratem) je významným protektivním faktorem při rozvoji nádoru prsu. Příčinou je zkrácení endogenní stimulace nezralé mléčné žlázy.

1.3.2. Fyzická aktivita

Ženy se zvýšenou fyzickou aktivitou (vrcholové a rekreační sportovkyně, ženy s aktivním denním režimem apod.) mají během svého života nižší riziko rozvoje karcinomu prsu. Mechanismus pozitivního působení fyzické aktivity pravděpodobně spočívá v ovlivnění začátku ovulační aktivity.

1.3.3. Laktace

Udává se až 20% snížení rizika rozvoje premenopauzálního karcinomu prsu při kojení po dobu alespoň jednoho roku. Vztah laktace k postmenopauzálnímu nádoru prsu nebyl zatím objasněn.

1.4. Genetická forma versus sporadická forma

Nádorové bujení je několikastupňový proces, během kterého dochází ke kumulaci mutací v příslušné buňce. Rozlišujeme zárodečné

mutace, kdy všechny buňky organismu nesou genetické změny. Tyto mutace se nacházejí již v oplodněném vajíčku. Vznikají v zárodečných buňkách jednoho z rodičů a jsou pak předávány potomkům. Naproti tomu somatické mutace vznikají teprve až v období po oplodnění a nejsou přítomny ve všech buňkách.

Nádorová transformace buňky, vzniká změnou aktivity onkogenů a tumor-supresorových genů. Jedná se o geny, které jsou zodpovědné za regulaci proliferace, apoptózy, řízení funkční diferenciaci buňky a reparaci poškozené DNA.

1.4.1. Genetická (familiární) forma

Incidence genetického karcinomu prsu představuje maximálně 10 % z celkové incidence tohoto onemocnění. Na familiární formu onemocnění je nutno pomýšlet při pozitivní rodinné anamnéze s postižením tří a více rodinných příslušníků.

1.4.1.1. Patogeneze

U familiární formy karcinomu prsu má žena zvýšenou pravděpodobnost (tzv. genetickou predispozici) vzniku tohoto nádoru. Podstatou genetické predispozice je zděděná zárodečná mutace v genu od některého z rodičů. Avšak tato samotná porucha není vlastní příčinou rozvoje nádorového klonu buněk. K jeho vzniku je nutný další náhodný děj, a to vznik somatické mutace v druhé alele stejného genu. Karcinom prsu vzniká tedy až ve chvíli, kdy dojde k vyřazení i druhé kopie stejného genu z funkce. Na základě úplné ztráty genové funkce dochází v prsní buňce ke kumulaci dalších mutací a následně k rozvoji maligního ložiska.

1.4.1.2. Geny odpovědné za dědičnou formu karcinomu prsu

Na počátku 90. let 20. století byly objeveny geny BRCA-1 a BRCA-2 (Breast Cancer-1,2), které jsou odpovědné za většinu geneticky podmíněných karcinomů prsu. Oba geny patří mezi tzv. tumor-supresorové (antiproliferační) geny, které se účastní regulace buněčného cyklu a reparace poškozené DNA. K inaktivaci funkce těchto genů je nutná ztráta obou alel. Zárodečné mutace v těchto genech mají za následek extrémní riziko vzniku karcinomu prsu. Toto riziko se dědí dle Mendelovské genetiky autozomálně dominantním vzorcem, tzn., že 50% potomků je v nebezpečí, že zdědí poškozený gen. Ženy s mutací v genech BRCA-1,2 mají až 85% riziko vývoje karcinomu prsu, proto preventivní péče u těchto žen se řídí jinými pravidly, než u běžné populace (viz. kapitola Prevence). U mužů, nositelů mutace, je riziko mnohem nižší, ale mohou patologický gen samozřejmě přenést do další generace.

Takto geneticky podmíněné nádory prsu se obvykle manifestují v mladém věku, nejčastěji již mezi 3. a 4. dekádou života. Kromě zvýšeného rizika karcinomu prsu byla zaznamenána u těchto pacientů zvýšená incidence i jiných neoplázií, jako např. ovaria, endometria, jater, prostaty a pankreatu, oproti jejich normální populační incidenci. Mimo mutace v genech BRCA-1,2, které představují přibližně 50% z celkové incidence genetické formy nádoru prsu, existují mutace i v jiných genech, které jsou rovněž asociovány s výskytem této formy karcinomu prsu.

Jedná se o následující geny:

- p53 (Liův-Fraumeniho syndrom)
- AT (Ataxia-Telangiectatica)
- PTEN (Cowdenové syndrom)

- STK11 (Peutz-Jeghersův syndrom)
- MLH-1 (Lynchův syndrom, HNPCC)

1.4.2. Sporadická forma

Převážná většina nádorů prsu se objevuje jako sporadická forma. V těchto případech bývá rodinná anamnéza obvykle negativní, avšak může být i pozitivní, ale výskyt bývá zaznamenán pouze u jednoho rodinného příslušníka, a to nejčastěji z okruhu nepřímých příbuzných.

1.4.2.1. Patogeneze

Klíčovou roli při rozvoji sporadické formy karcinomu prsu hrají hormonální vlivy, životní styl (kouření, alkohol, strava, fyzická aktivita,...) a faktory vnějšího prostředí. Naopak mutace genů typické pro genetickou formu onemocnění se zde neuplatňují. Výše uvedené vlivy vedou k nejrůznějším somatickým mutacím, jejichž přítomností se zvyšuje genetická nestabilita buňky a vznikají další mutace. Konečným výsledkem tohoto procesu je maligní transformace buňky.

1.5. Patologie

Histologická verifikace nádoru je podmínkou pro stanovení definitivní diagnózy onemocnění a zahájení onkologické léčby. Informace získané při tomto výkonu zároveň (histopatologický typ, stupeň diferenciacie, rozsah nádorového procesu) určují léčebnou strategii a prognózu onemocnění.

Dle histopatologické klasifikace rozeznáváme dvě skupiny karcinomů prsu, a to karcinomy in situ a invazivní karcinomy.

1.5.1. Karcinomy prsu in situ (CIS)

Karcinomy in situ jsou charakterizovány přítomností histologických znaků malignity (vysoký počet mitóz, atypické mitózy, vysoký

nukleocytoplazmatický poměr, apod.), přičemž ale neporušují bazální membránu a nepronikají do stromatu - nechovají se tedy invazivně a nemohou metastazovat. Pro tuto formu platí, že může kdykoliv přejít v invazivní karcinom.

1.5.1.1. Duktální karcinom in situ (DCIS)

1.5.1.2. Lobulární karcinom in situ (LCIS)

1.5.2. Invazivní karcinomy

Invazivní karcinomy pronikají skrze bazální membránu do stromatu, kde invadují lymfatické a krevní řečiště a mohou tak vytvářet vzdálené metastázy.

1.5.2.1. Duktální karcinom

Invazivní duktální karcinom je nejčastěji diagnostikovaný karcinom mléčné žlázy vytvářející různě velká, převážně neohraničená, ložiska tuhé konzistence.

1.5.2.2. Lobulární karcinom

Od předchozího typu se liší ztrátou soudržnosti nádorových buněk, netvoří tak tuhá ložiska, ale spíš nebolestivá zatuhnutí. Kvůli těmto vlastnostem bývá pozdě diagnostikován.

1.5.2.3. Mucinózní karcinom

Pro mukózní karcinom je typický velmi pomalý růst.

1.5.2.4. Papilární karcinom

Tento typ karcinomu se často manifestuje krvavou sekrecí z bradavky.

1.5.2.5. Medulární karcinom

Medulární karcinom charakterizují expanzivní růst a relativně dobrá prognóza.

1.5.2.6. Tubulární karcinom

Tubulární karcinom se vyskytuje poměrně vzácně a má dobrou prognózu.

1.5.2.7. Pagetův karcinom

Pagetův karcinom je charakterizovaný přítomností nádorových buněk v epitelu bradavky. Nejedná se o samostatný typ nádoru, ale o nádor vznikající v důsledku šíření duktálního karcinomu mléčné žlázy, a to jak DCIS, tak invazivního karcinomu, častěji však DCIS. Manifestuje se erozivní či ekzematózní lézí na bradavce a prsním dvorci.

1.5.2.8. Inflamatorní karcinom

Inflamatorní karcinom je zvláštní formou duktálního karcinomu, která nevytváří solidní ložisko, nýbrž infiltruje celý prs. Typicky se projevuje zarudnutím kůže, lokálním zvýšením teploty, zvětšením a indurací prsu.

1.5.3. Staging

K posouzení rozsahu nádorového procesu (staging) se používá tzv. TNM-klasifikace (viz. tabulka 1). Staging vychází z velikosti nádoru, postižení uzlin a přítomnosti metastáz. Na podkladě této klasifikace jsou pacienti zařazeni do jednotlivých klinických stádií (viz. tabulka 2), která jsou rozhodující pro volbu léčebné strategie a prognózu onemocnění.

Tabulka 1: TNM - klasifikace

T	T : primární tumor
	T X: primární tumor nelze určit
	T 0: primární tumor není prokázán
	Tis: karcinom in situ
	T1: tumor do 2 cm v největším průměru
	T1a: do 0,5 cm v největším průměru
	T1b: od 0,5 cm do 1 cm v největším průměru
	T1c: od 1 cm do 2 cm v největším průměru
	T2: tumor větší než 2 cm, ale menší než 5 cm v největším průměru
	T3: tumor větší než 5 cm v největším průměru
	T4: tumor jakékoliv velikosti s přímým šířením do
	T4a: hrudní stěny
	T4b: kůže
	T4c: hrudní stěny i kůže
	T4d: inflamatorní karcinom
N	N: regionální lymfatické uzliny (RLU)
	NX: RLU nelze hodnotit
	N0: nejsou přítomné metastázy v RLU
	N1: metastázy v pohyblivých stejnostranných axilárních uzlinách
	N2: metastázy ve stejnostranných axilárních uzlinách, které jsou fixovány
	N3: metastázy ve stejnostranných mizních uzlinách podém a. mammaria interna
M	M: vzdálené metastázy
	MX: přítomnost vzdálených metastáz nelze hodnotit
	M0: vzdálené metastázy nejsou přítomné
	M1: přítomnost vzdálených metastáz (včetně metastáz do supraklavikulárních uzlin)

Zdroj: Konopásek, B., Petruželka, L. *Karcinom prsu*

Tabulka 2: Klinická stádia

Klinické stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	jakékoliv N	M0
	jakékoliv T	N3	M0
IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Zdroj: Konopásek, B., Petruželka, L. *Karcinom prsu*

1.5.4. Prognostické faktory

- Existuje celá řada faktorů, ze kterých se vychází při stanovení prognózy onemocnění.
- *Staging* (viz. Výše)
- *Grading* (stupeň diferenciacie tumoru) – pro grading platí: čím vyšší stupeň zralosti, tím lepší prognóza onemocnění (viz. tabulka 3). Cytologický grading vychází ze vzhledu jádra a strukturální grading hodnotí přítomnost tubulárních struktur, velikost jader a počet mitóz.

Tabulka 3: Grading

G	G: stupeň diferenciacie
	GX: grading nelze určit
	G1: dobře diferencovaný
	G2: mírně diferencovaný
	G3: špatně diferencovaný
	G4: nediferencovaný

Zdroj: Konopásek, B., Petruželka, L. *Karcinom prsu*

- *Přítomnost* hormonálních receptorů – je pozitivním prognostickým faktorem pro jejich možné ovlivnění terapií
- *Histopatologický* typ nádoru – je ve srovnání s výše uvedenými prognostickými faktory méně významný. S lepší prognózou jsou spojeny mucinózní, medulární, tubulární a typický medulární karcinom.

1.6. Klinický obraz

V iniciální fázi se onemocnění nemusí projevit žádnými příznaky. Později se nejčastěji manifestuje jako hmatná rezistence v prsu s retrakcí kůže, méně často pak jako vpáčení bradavky, změny kůže, bolesti prsu či patologická sekrece z bradavky.

Generalizovaná forma onemocnění se projevuje v závislosti na lokalizaci metastáz. Při plicních metastázách vznikají dušnost, chronický kašel, recidivující plicní infekce. Jaterní metastázy se mohou projevit např. hepatomegalií, citlivostí pod pravým žeberním obloukem, ikterem. Bolesti páteře a patologické zlomeniny mohou vznikat při metastázách do skeletu. Metastázy v měkkých tkáních se projevují hmatnou rezistencí, popřípadě otokem. Mozkové metastázy se nejčastěji manifestují náhle vzniklou neurologickou symptomatologií.

1.7. Diagnostika

1.7.1. Anamnéza

V rodinné anamnéze se ptáme na výskyt nádoru prsu u přímých i nepřímých příbuzných.

V osobní anamnéze pátráme zejména po onkologických onemocněních a chorobách prsů.

Důležitou součástí anamnézy je podrobná gynekologická anamnéza – věk menarche, údaje o menstruačním cyklu (pravidelnost, délka, trvání a intenzita krvácení, bolest, apod.), počet porodů a potratů, v kolika letech a za jakých okolností nastala menopauza, délka laktace, informace o užívání HRT (hormonální substituce) či hormonální antikoncepce.

V nynějším onemocnění bychom měli vědět, kdy žena poprvé zaznamenala změnu, jak na ni reagovala, kdy poprvé navštívila lékaře a jaký byl jeho postup, jak se nález dále vyvíjel.

1.7.2. Fyzikální vyšetření

Viz. 2.2.2.

1.7.3. Zobrazovací metody pro prs

1.7.3.1. Mamografie

Mamografie je v současnosti na prvním místě v diagnostice karcinomu prsu. Provádí se na speciálním rentgenovém přístroji - mamografu. Poskytuje přehledný obraz prsu a detekuje mikrokalcifikace, které mohou být jediným projevem nádoru. Je vhodná pro screening karcinomu prsu v populaci a pro dispenzarizaci, protože je schopná zachytit i malé nehmatné nádory o velikosti 1-3 mm. Její nevýhodou však je, že nerozezná solidní útvar od cystického a její určitá radiační zátěž, která je však vyvážena značným přínosem vyšetření.

Diagnostická mamografie je indikovaná u symptomatických pacientek při podezření na karcinom prsu. Provádí se kdykoliv a není omezena věkem.

Naproti tomu screeningová mamografie se provádí u asymptomatických žen ve věku 45-69 let ve dvouletých intervalech (viz. 2.2.1.).

1.7.3.2. Stereotaktická mamografie

Připojení stereotaktického zařízení k mamografu umožňuje přesné zaměření nehmatné léze pro následnou biopsii.

1.7.3.3. Ultrasonografie

Ultrasonografie je metodou volby u mladých (pod 45 let), těhotných a kojících žen. Dále se jedná o vhodné doplňující vyšetření u nejasných mamografických nálezů. Není vhodná pro screening, neboť

neposkytuje přehledný obraz celého prsu, nezobrazuje mikrokalifikace a hůře detekuje karcinomy o malé velikosti.

1.7.3.4. Duktografie

Při duktografii se nejdříve do ductu aplikuje malého množství kontrastní látky a následně se provede mamografie. Tím se ozřejmí celý ductální systém a lze detekovat inraduktální léze (nejčastěji papilomy a papilární karcinomy).

1.7.3.5. Magnetická rezonance (MRI)

Na rozdíl od mamografie a ultrasonografie přináší magnetická rezonance nejen morfologický obraz (nekontrastní MRI), ale i funkční obraz (kontrastní MRI) prsu. Detekce karcinomu prsu v MRI se opírá o průkaz postkontrastního enhancement tkáně, jehož podkladem je neovaskularizace. I minimální karcinom má proti okolí vyšší vaskularizaci, a tak lze pomocí MRI odhalit i nádory, které nevyvolávají změnu v morfologickém obrazu mléčné žlázy a tedy nejsou detekovatelné klasickými mamodiagnostickými metodami (mamografie a ultrasonografie). MRI má téměř stoprocentní senzitivitu pro záchyt invazivního karcinomu prsu, specificita se pohybuje však jen kolem 40-80 %. Příčinou nízké specificity je variabilita postkontrastního enhancement, který se objevuje i u benigních neproliferativních lézích. Existuje i specifické fyziologické enhancement, jehož intenzita kolísá v závislosti na menstruačním cyklu a individuální hormonální aktivitě ženy. Nejčastěji se tyto fyziologické enhancující léze objevují během 1. a 4. týdne menstruačního cyklu a u mladých žen. Proto kontrastní MRI vyšetření by mělo být provedeno během 2. týdne cyklu.

MRI prsu je indikovaná jen ve speciálních případech a je vždy doplňující metodou.

Nekontrastní MRI vyšetření je indikováno pouze při podezření na

závažnou patologickou změnu silikonových implantátů (např. porušená celistvost).

Mezi indikace MRI s kontrastní látkou patří:

- Dispenzarizace žen s vysokým rizikem karcinomu prsu – ženy s mutacemi v genech BRCA-1,2, p53, PTEN, ženy po ozařování mediastina.
- Staging karcinomu prsu.
- Hodnocení efektu neadjuvantní terapie.
- Detekce primárního tumoru při nálezů metastáz v axilárních uzlinách při negativním mamografickém a ultrasonografickém vyšetření.
- Odlišení jizvy od nádorové recidivy.
- Jen výjimečně u nejasných mamografických a ultrasonografických nálezů (zde je metodou volby biopsie).

1.7.3.6. Výpočetní tomografie (CT)

CT vyšetření prsu je indikováno jen ve výjimečných případech. Hlavní indikací je podezření na prorůstání karcinomu do hrudní stěny.

1.7.3.7. Cytologie

Pro cytologické vyšetření se používá sekret z bradavky (otisková cytologie) a punktát získaný při tzv. biopsii tenkou jehlou (aspirační cytologie). Negativní cytologický náleží však nevyklučuje karcinom prsu a při přetrvávajícím podezření je nutno k ověření diagnózy provést biopsii prsu.

1.7.3.8. Biopsie

Definitivní diagnózu karcinomu prsu lze stanovit pouze na základě histopatologického vyšetření vzorku tkáně získaného při biopsii. Biopsie je invazivní výkon, při kterém dochází k odběru vzorku tkáně pod stereotaktickou (mamografickou) či ultrasonografickou kontrolou. Existují různé techniky biopsie.

Při biopsii tlustou jehlou (core-cut biopsie) se používají speciální jehly (tzv. bioptická děla) nejčastěji o průměru 14G (2,1mm), kterými se získá 1-2 cm dlouhý váleček tkáně.

Při vakuem kontrolované biopsii – mammotomie dochází pomocí podtlaku k nasátí tkáně do odběrového místa jehly. Při této metodě se používají speciální silnější jehly (11-8G), které umožňují odběr většího objemu vzorku než při core-cut biopsii.

Hlavní indikací stereotaktické mammotomie je přítomnost mikrokalcifikací, které mohou být známkou karcinomu prsu.

Ultrazvuková mammotomie se provádí v následujících případech:

- Nejasné léze, k jejichž diagnóze je zapotřebí velkého objemu vzorku tkáně – např. okrsky hormonálních a zánětlivých změn
- Minimální ložiska – nejsou ještě fixovaná k okolí, nelze je proto odebrat pomocí core-cut biopsie, protože mají tendenci uhýbat před rychle se pohybující jehlou
- Nevhodně uložená ložiska (blízko bradavky, kůže) s rizikem posunu jehly při core-cut biopsii
- Rebiopsie – při nejistém histologickém nálezu v core-cut biopsii

Otevřená biopsie prsu je v současnosti nahrazována výše uvedenými metodami. Dochází při ní k odstranění části (incizní biopsie) nebo celého patologického útvaru (excizní biopsie).

1.7.4. Zobrazovací metody pro detekci metastáz

Karcinom prsu metastazuje nejčastěji do lymfatických uzlin, skeletu, jater, plic, mozku a kůže. K detekci případných metastáz jsou indikována následující vyšetření:

- RTG snímek hrudníku
- Ultrasonografie břicha
- Scintigrafie skeletu
- CT, MRI k upřesnění rozsahu zjištěných metastáz
- CT, MRI mozku
- Vyšetření sentinelové uzliny, tj. první splavná (regionální) uzlina, která bývá jako první postižena metastatickým procesem při lymfogenní propagaci tumoru.

1.7.5. Další vyšetření

Stanovení tumor markerů CA 15-3 a CEA se využívá především k monitorování průběhu choroby a efektu terapie.

Dále je nutno provést hematologické a biochemické vyšetření, vyšetření moči a močového sedimentu.

1.8. Terapie

Terapie karcinomu prsu se skládá z lokální a systémové léčby. Rozhodujícím faktorem pro volbu léčebné strategie je klinické stádium onemocnění.

1.8.1. Lokální terapie

1.8.1.1. Chirurgická terapie

Chirurgická terapie zaujímá primární postavení v léčbě karcinomu prsu. V současnosti se opouští od radikálních operací a více se uplatňují konzervativní – prs zachraňující výkony.

1.8.1.1.1. Konzervativní chirurgie prsu (parciální výkony)

Při parciálních výkonech dochází k odstranění nádoru s dostatečným lemlem zdravé tkáně a exenteraci axilárních lymfatických uzlin, přičemž samotný prs zůstává zachován. Po tomto výkonu vždy následuje lokální radioterapie.

Mezi kontraindikace konzervativního chirurgického postupu patří:

- Velikost nádoru > 5 cm
- Multifokální postižení prsu
- Difúzní mikrokalcifikace
- Předchozí ozáření prsu
- Nepoměr mezi velikostí prsu a nádoru
- Extenzivní intraduktální komponenta (> 25 %)

1.8.1.1.2. Radikální modifikovaná mastektomie

Při tomto výkonu se odstraňuje celá prsní žláza se zachováním pektorálních svalů.

1.8.1.1.3. Doplnkové operace

Doplnkové operace jsou indikovány u lokálně pokročilých tumorů, kde chirurgická terapie není kurativní. Jedná se o různé výkony, které mají vést ke zlepšení kvality života.

1.8.1.2. Radioterapie

Cílem radioterapie je především zabránit vzniku lokoregionálních recidiv a podílet se u inoperabilních nádorů na lokální kontrole nádorového procesu.

Indikace radioterapie:

- Po mastektomii
- Po parciálních výkonech
- Předoperační s cílem zmenšit velikost primárně inoperabilního nádoru
- Ozařování lokoregionálních recidiv a metastáz k dosažení kontroly nádorového procesu

1.8.2. Systémová terapie

Maligní onemocnění prsu není ve většině případů pouze lokálním onemocněním, nýbrž systémovým. Proto systémová léčba je důležitou součástí komplexní terapie karcinomu prsu.

1.8.2.1. Chemoterapie

Nejčastěji užívaná cytostatika v monoterapii jsou doxorubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil a metotrexát. Tyto látky zároveň tvoří základ schémat kombinované chemoterapie.

Adjuvantní chemoterapie následuje po chirurgickém výkonu v případech, kdy lze předpokládat přítomnost mikrometastáz.

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována před plánovanou operací s cílem odstranit mikrometastázy či zmenšit velikost nádoru.

Další indikací chemoterapie jsou pokročilé a metastatické formy karcinomu prsu. Terapie v těchto případech má vést k prodloužení délky a zlepšení kvality života.

1.8.2.2. Hormonální terapie

Podstatou hormonální terapie karcinomu prsu je zástava produkce endogenních estrogenů nebo inhibice jejich účinku na úrovni cílového orgánu. Odpověď na tuto léčbu závisí na přítomnosti hormonálních receptorů, jejichž stanovení je součástí diagnózy.

1.8.2.2.1. Hormonální terapie premenopauzálních žen

Základní hormonální léčbou premenopauzálních žen je ovariectomie. Tu lze provést chirurgicky, ozařováním či farmakologicky. Nejčastěji se používá reverzibilní kastrace, které lze dosáhnout podáváním analog gonadoliberinů, např. goserelin, buserelin.

Druhou volbou hormonální léčby u premenopauzálních žen je podávání inhibitorů aromatáz (aminoglutetimid), antiestrogenů (tamoxifen) a progestinů (medroxyprogesteronacetát).

1.8.2.2.2. Hormonální terapie postmenopauzálních žen

Antiestrogeny blokující estrogenové receptory jsou léky první volby u postmenopauzálních žen. Druhé volbou jsou inhibitory aromatáz inhibující syntézu estrogenů a progestiny způsobující down regulaci receptorů.

2. Prevence karcinomu prsu

Jak již bylo jednou uvedeno, karcinom prsu patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění postihující ženskou část populace. Přestože se incidence onemocnění stále zvyšuje, mortalita dlouhodobě stagnuje, a to především v důsledku včasného zachytu nemoci díky rozvinuté diagnostice, preventivním opatřením a moderní terapii. Proti nemocem se lze bránit v zásadě dvěma způsoby, a to na jedné straně jejich léčbou a na druhé straně jejich předcházením – prevencí. Prevence nemocí zahrnuje soubor opatření, jejichž cílem je předcházet chorobám. Je organizovaná ve třech stupních – primární, sekundární a terciární prevence.

Primární prevence se snaží zabránit vzniku onemocnění a je zaměřena na veškeré obyvatelstvo. V rámci primární prevence se snažíme ovlivnit příčiny choroby, tedy snížit vliv rizikových faktorů a naopak zvýšit vliv ochranných faktorů, mezi které mimo jiné patří i zvyšování odolnosti organismu. Prakticky celá primární prevence je založená na aktivním přístupu jedince – na jeho životním stylu. On sám musí provést změny, které mu lékař pouze doporučuje.

Podstata sekundární prevence je jiná – soustřeďuje se na vyhledávání a časnou diagnostiku již vzniklé choroby. Cílem je odhalit nemoc v asymptomatické fázi, zahájit včasnou léčbu, a tak zabránit jejímu plnému rozvoji. Není zaměřena na veškeré obyvatelstvo, ale jen na rizikové skupiny obyvatelstva. Sekundární prevence oproti primární je z větší části v rukou lékařů. Spočívá především v organizování preventivních prohlídek a zvaní na ně.

Terciární prevence je zaměřena na jednotlivce s chronickou či recidivující zdravotní poruchou. Cílem je zabránit recidivě choroby a zpomalit zhoršování zdravotního stavu.

2.1. Primární prevence karcinomu prsu

Etiologie karcinomu prsu je neznámá, proto možnosti primární prevence jsou zde značně omezené. Je zaměřena především na zvýšení informovanosti široké veřejnosti o problematice rakoviny prsu a na eliminaci ovlivnitelných rizikových faktorů. Všechna, v současnosti navrhovaná opatření v rámci primární prevence, patří do tzv. zdravotního stylu, který mimo jiné zahrnuje následující body:

- Nekouřit
- Omezení konzumace alkoholu
- Zdravá výživa (přiměřená, pestrá, vyvážená)
- Pravidelná pohybová aktivita
- Dostatek spánku
- Vyvarovat se stresu
- Vyhýbat se působení škodlivých látek a rizikových faktorů

2.2. Sekundární prevence karcinomu prsu

Vhledem k omezeným možnostem primární prevence, je organizace preventivní péče karcinomu prsu zaměřena především na sekundární prevenci, jejímž cílem je včasná detekce nemoci a zabránění jejímu dalšímu rozvoji. Z dostupných metod vedoucích k časně detekci nádoru prsu je nejspolehlivější mamografie. Dalšími metodami je fyzikální vyšetření prsu lékařem a samovyšetření prováděné ženami samotnými.

2.2.1. Mamografický screening

Screening je cílené plošné vyšetřování asymptomatických osob, které má odhalit onemocnění dříve, než se projeví příznaky. Jedinci s pozitivním screeningovým testem postupují do dalšího vyšetřovacího kola s cílem potvrdit, popřípadě vyloučit, hledanou chorobu. O efektivním screeningovém programu mluvíme tehdy, odhalí-li časný nádor, který se ještě klinicky nemanifestoval, a je-li terapie nádoru zjištěného během screeningu úspěšnější než léčba tohoto nádoru odhaleného běžným způsobem mimo screening.

Skreeningový test musí mít následující vlastnosti:

- jednoduchý a jednoduše aplikovatelný
- bezpečný, tzn. se žádným nebo minimálním rizikem pro vyšetřované osoby
- přesný a spolehlivý
- finančně dostupný
- vysokou senzitivitu (Se) – poměr počtu nemocných s pozitivním testem (TP true positive) a celkového počtu nemocných (TP+FN false negative) $(Se=TP/TP+FN)$
- vysokou specificitu (Sp) – poměr počtu zdravých osob s negativním testem (TN true negative) a celkového počtu zdravých (TN+FP false positive) $(Sp=TN/TN+FP)$
- vysokou pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) – poměr počtu osob se skutečně pozitivním testem k počtu všech osob s pozitivním testem $(PPV=TP/TP+FP)$
- musí být pro cílové skupiny přijatelný, např. z časového hlediska

V řadě zemí probíhají screeningové programy zaměřené na časný záchyt karcinomu prsu. U všech je podkladem **mamografické vyšetření**.

2.2.1.1. Mamografický screening v ČR

V roce 2002 byl v České republice zahájen Národní program screeningu karcinomu prsu. Tento program je od počátku plně organizovaný a s jasně definovanými pravidly. Každá žena od věku 45 let má nárok na mamografii hrazenou ze zdravotního pojištění ve dvouletých intervalech. Výsledkem úspěšně zavedeného screeningu v ČR je dlouhodobá stagnace mortality (viz. obrázek 2) a zvýšení podílů karcinomů nižšího stádia (viz. obrázek 6).

2.2.1.1.1. Screeningová centra v ČR

Mamografický screening je v České republice provozován na několika desítkách akreditovaných pracovišť , jejichž činnost je pravidelně kontrolována (viz. obrázek 8). Jedná se o specializovaná pracoviště, která splňují přísné podmínky o osvědčení o způsobilosti k provádění mamárního screeningu.

Obrázek 8: Mapa screeningových center v ČR



Zdroj: www.mamo.cz

2.2.1.1.2. Účast žen v Národním screeningovém programu

- Na preventivní vyšetření prsů na specializovaném pracovišti má nárok každá dospělá žena.
- Podmínkou úhrady ze všeobecného zdravotního pojištění je odeslání ženy k vyšetření gynekologem či praktickým lékařem.
- Vyšetření hrazené ze všeobecného zdravotního pojištění se provádí ženám od 45 do 69 let věku ve dvouletých intervalech.
- Screeningové vyšetření může být lékařem také doporučeno z důvodu vysokého rizika karcinomu prsu – ženy s pozitivní rodinnou anamnézou, mutací v genech BRCA-1,2, apod.
- Dále může být toto vyšetření doporučeno psychiatrem v případě těžké kancerofobie.
- Screeningové vyšetření lze provést také ženám, které nesplňují výše uvedené podmínky. V těchto případech si však ženy hradí vyšetření samy. U žen do 40 let se v rámci screeningu dává přednost ultrazvukovému vyšetření prsu (cena 300-400 Kč), u žen nad 40 let se provádí mamografie (cena 500-600 Kč).

2.2.1.1.3. Vyšetřovací metody

Základem screeningového vyšetření je mamografie ve dvou projekcích. V případě nejednoznačného či pozitivního nálezu se provádí další vyšetření, a to zejména ultrasonografie, dále pak např. cílené klinické vyšetření, cílená mamografie s bodovou kompresí, mamografie se zvětšením, cílená punkční či operační biopsie. O vhodnosti provedení jednotlivých vyšetření s ohledem na nález a věk ženy rozhoduje radiodiagnostik, který je zároveň zodpovědný za kvalitu provedených vyšetření a za diagnostický závěr vyplývající z vyšetření.

2.2.1.1.4. Výsledky mamografického screeningu v ČR

Od září roku 2002 probíhá v České republice Národní program screeningu karcinomu prsu. Přes absenci cíleného zvaní žen, dosáhl tento program významného populačního zásahu. Za období 2002-2008 bylo provedeno celkem 2 083 274 screeningových mamografií a bylo diagnostikováno 10 036 zhoubných nádorů prsu. Dlouhodobě dochází k navyšování počtu vyšetřených žen v mamografickém screeningu, přičemž v současnosti se u většiny žen jedná o další vyšetření v daném centru (viz. tabulka 3).

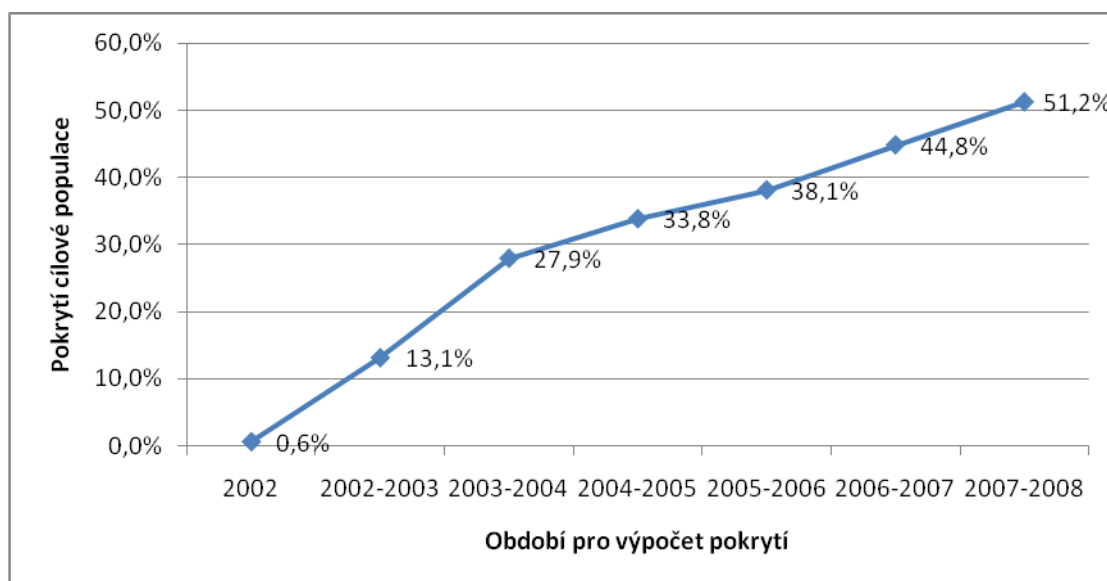
Tabulka 3: Objem screeningových vyšetření za období 2002-2008

rok	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
první vyšetření	10055	212506	258632	220897	170717	232509	159273
další vyšetření	0	23	6582	96297	169847	236790	309146
celkem	10055	212529	265214	317194	340564	469299	468419

Zdroj: www.mamo.cz

Pokrytí mamografickým screeninem v ČR se stále zvyšuje (viz. obrázek 8). V roce 2008 dosáhlo 51,2 % cílové populace. Nárůst pokrytí je zaznamenán ve všech věkových skupinách, zejména u mladších žen (věková skupina 45-49 let).

Obrázek 8: Vývoj pokrytí mamografickým screeningem v ČR



Zdroj: www.mamo.cz

2.2.1.2. Rizika mamografického screeningu

- Diskomfort a bolest během vyšetření
- Radiační riziko

Během mamografie jsou ženy vystaveny jen nízkým dávkám záření (cca 1mGy), proto riziko rozvoje indukovaného karcinomu prsu je velmi malé a plně je vyváží benefit, který vyšetření přináší. Přesto je nezbytné mamografii indikovat racionálně, ne zbytečně častěji než doporučuje mamografický screening.

2.2.2. Fyzikální vyšetření prsu lékařem

Klinické vyšetření prsů by mělo být samozřejmou součástí gynekologického vyšetření v rámci roční preventivní prohlídky. Stejně tak by měly být vyšetřeny všechny ženy, které jsou hospitalizované z jiných příčin.

Prsy klinicky vyšetřujeme pohledem a pohmatem.

Pohledem sledujeme oba prsy v klidu se spuštěnými pažemi a při pohybech paží (vzpažení, paže založené za hlavu). Všímací si velikosti

a symetrie prsů, vzhledu kůže (barva, otok, svraštění, ulcerace, retrakce, apod.) a bradavek (postavení, barva, retrakce, patologická sekrece – krvavá, hnisavá, apod., vyhlazení).

Vyšetření pohmatem provádíme u pacientky nejprve v poloze vleže na zádech, poté vstoje. Vyšetření vleže se provádí tak, že ženina paže na vyšetřované straně je umístěna za hlavou. Prohmatáváme prs jemným tlakem proti hrudníku krouživými pohyby postupně ve všech kvadrantech a pátráme po případné rezistenci. Je výhodné vyšetřovat oba prsy najednou, kdy můžeme porovnávat souměrná místa obou prsů. Pokud nahmatáme rezistenci, hodnotíme u ní velikost, tvar, tuhost, ohraničení, pohyblivost proti okolí, kůži a spodině prsu. Pohmatem zjišťujeme zároveň bolestivost prsů.

Součástí vyšetření prsů je i vyšetření regionálních mízních uzlin v axilách a v nadklíčkové a podklíčkové oblasti.

2.2.3. Samovyšetření prsů

Samovyšetření přispívá k odhalení nejrůznějších změn probíhajících v prsu, včetně zhoubného nádoru. Platí, že ženy, které si pravidelně provádějí samovyšetření prsů, přicházejí s menšími nádory a mají tak lepší prognózu. Proto by si každá žena měla provádět v rámci prevence samovyšetření prsů pravidelně každý měsíc.

Nejvhodnějším obdobím pro toto vyšetření je druhý nebo třetí den po skončení menstruace, kdy v prsech probíhá nejméně hormonálních změn, žena v nich nepocítuje žádné napětí a prsní žláza je nejlépe prohmatná.

Efektivita vyšetření závisí především na tom, jak dobře si žena osvojí techniku samovyšetření. Stejně jako klinické vyšetření prsů, tak samovyšetření se skládá z vyšetření pohledem a pohledem.

Při sebezpozorování se žena postaví před zrcadlo a pečlivě pozoruje oba prsy ze všech úhlů nejdříve se spuštěnými pažemi, pak při různých pohybových manévrech – vzpažuje nad hlavu, pak paže založí za hlavu a tlačí je dozadu, nakonec založí ruce v bok, svěsí ramena, nepatrně

skloní hlavu a lokty mírně dopředu. Všímá si symetrie a tvaru prsů, vzhledu kůže a bradavky, sekrece z bradavky, vtahování kůže či bradavky.

Po vyšetření pohledem následuje vyšetření pohmatem.

První fáze probíhá vstoje. Žena zvedne pravou paži a levou rukou krouživými pohyby prohmatává pravý prs ve všech kvadrantech. Zvláštní pozornost by měla být věnována oblasti mezi prsem a podpažím až do podpažní jamky, která by měla být taky pečlivě vyšetřena. Pak žena prohmatává prs oběma rukama proti sobě. Poté je stejným způsobem vyšetřen i levý prs. Vyšetření je doplněno ještě vyšetřením bradavky, kterou žena uchopí mezi dva prsty a všímá si, zdali je přítomný výtok a jakého je charakteru (krvavý, hnisavý, apod.)

Následuje vyšetření pohmatem vleže. Žena v poloze vleže na zádech založí pravou paži za hlavu a pravý prs prohmatává krouživými pohyby levou rukou. Poté to samé zopakuje na druhé straně.

2.3. Terciární prevence

Terciární prevence spočívá v dispenzarizaci pacientů, která má za cíl včasné odhalení lokálních recidiv a vzdálených metastáz onemocnění. Dispenzarizace v případě karcinomu prsu je trvalá a zásady dispenzarizační péče se řídí individuálním stavem pacientky (např. zhodnocení rizikových faktorů, atd.). V tabulce 4 jsou uvedeny minimální požadavky dispenzarizace pro karcinom prsu.

Tabulka 4: Dispenzarizace

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok a více
Klinická kontrola	6 až 12	4	3	2 až 3	1 až 2
RTG plic	1	1	1	1	1
KO+FW	4	2	2	2	1
Biochemie	4	2	2	2	1
Tumor markery (Ca 15-3, CEA)	4	2	2	2	1
Mammografie	1	1	1	1	1x za 2 roky
Scintigrafie kostí	1	1	0	1	1x za 2 roky
Sono jater	1	1	0	1	1x za 2 roky
Gynekologické vyšetření	1	1	1	1	1

Zdroj: Konopásek, B., Petruželka, L. *Karcinom prsu*

2.4. Preventivní péče o ženy s mutací v genech BRCA-1,2

Jak už bylo uvedeno výše, ženy s mutací v genech BRCA-1,2 patří mezi nejrizikovější skupiny ohrožené rozvojem karcinomu prsu, který se u nich manifestuje obvykle již mezi 3. - 4. dekádou.

Proto se preventivní péče u těchto žen řídí jinými pravidly, než je tomu u běžné populace. Cílená prevence by měla začít již v časném věku 20 let.

Primární prevence stejně jako u běžné populace zahrnuje především úpravu životního stylu, tzn. změna stravovacích návyků (zvýšit příjem ovoce a zeleniny a naopak snížit spotřebu tuků masa), pravidelná pohybová aktivita, vyhýbání se stresu, expozici škodlivinám (kouření, různé chemikálie) a nadměrnému slunění. V rámci primární prevence se u žen se zvýšeným rizikem uplatňuje chemoprevence, tj. podávání určitých látek s cílem snížit toto riziko. V současnosti se k tomuto účelu užívají antiestrogeny (tamoxifen), selektivní modulátory estrogenových receptorů (raloxifen) a retinoidy. Dalšími látkami, jejichž účinnost se prozatím testuje, jsou inhibitory aromatáz, které se užívají k hormonální léčbě karcinomu prsu. Další možností primární prevence je preventivní mastektomie, která je však pro řadu žen nepřijatelná.

V rámci sekundární prevence bylo vypracované schéma preventivních kontrol pro nositelky mutace v genech BRCA-1,2 (viz. tabulka 5).

Tabulka 5: Doporučené schéma sledování žen s mutací v genech BRCA-1,2

Wyšetření	Od věku (let)	Četnost
samovyšetření prsu	20	1x za měsíc
klinické vyšetření prsu	20	1x za 6 měsíc
sono prsů	20	1x za 6 měsíc
mamografie	30	1x za rok
MRI prsů	20	1x za rok
sono břicha	20	1x za 6 až 12 měsíců
tumor markery CEA,CA 125, Ca 15-3	20	1x za rok
hemokult	45	1x za rok
kolonoskopie	45	1x za 3 roky
kožní vyšetření	20	1x za rok

Zdroj: Abrahámová, J., Dušel, L. Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu.

Závěr

Karcinom prsu představuje v současnosti závažný zdravotní problém. V České republice, stejně tak v ostatních hospodářsky rozvinutých zemích, dochází každoročně k nárůstu incidence této malignity. V posledních letech byl navíc zaznamenán častější výskyt onemocnění v mladších věkových skupinách.

Tomuto nepříznivému vývoji by měla být věnována pozornost zejména v oblasti prevence. Prevence karcinomu prsu zahrnuje především dva důležité aspekty, a to včasnou detekci nádoru a eliminaci ovlivnitelných rizikových faktorů karcinomu prsu.

Velká část nádorů je bohužel diagnostikována až ve III. a IV. klinickém stádiu, která jsou inoperabilní a mají špatnou prognózu. V současné době probíhají v řadě zemí národní screeningové programy, jejichž cílem je zlepšit tento nepříznivý stav diagnostiky. K tomu je však nutná co nejvyšší účast žen v tomto programu. V roce 2008 se Národního screeningového programu v České republice zúčastnilo více než 50 % cílové populace.

Snižování rizika vzniku karcinomu prsu spočívá především v úpravě životního stylu. U žen s vysokým rizikem rozvoje nemoci, nositelky mutace v genech BRCA-1,2 se navíc uplatňuje chemoprevence a preventivní mastektomie.

Souhrn

Karcinom prsu je po maligních nádorech kůže nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění žen. Vyskytuje se u obou pohlaví, u mužů ale jen vzácně.

Incidence karcinomu prsu celosvětově roste, zejména pak v hospodářsky rozvinutých zemích. Mezi příčiny tohoto trendu patří např. dietní změny, snížení pohybové aktivity a změny v reprodukčním chování. Přestože incidence onemocnění roste, mortalita stagnuje.

Etiologie nádoru prsu nebyla doposud objasněna. Bylo identifikováno několik rizikových faktorů, které zvyšují riziko rozvoje karcinomu prsu, nejdůležitějšími jsou pohlaví, věk, pozitivní osobní a rodinná anamnéza, časný věk menarche, pozdní věk menopauzy, nuliparita, atypická hyperplazie, obezita a radiace hrudníku. Společným jmenovatelem většiny těchto rizikových faktorů je jejich efekt na hladinu endogenních estrogenů a prodloužení doby estrogení stimulace.

Karcinom prsu, jako každé nádorové onemocnění, vzniká na podkladě defektů DNA. Tyto defekty mohou být vrozené nebo získané během života. Vrozené defekty DNA zodpovídají pouze za 5-10 % maligních nádorů prsu a jsou spojeny především s mutacemi v genech BRCA-1,2. Většina karcinomů prsu vzniká na podkladě změn DNA vyvíjejících se během života.

Časný karcinom prsu je obvykle asymptomatický. Prvním příznakem často bývá objevení hmatné rezistence v prsu. Dalšími symptomy jsou např. změna kůže, inverze bradavky, výtok z bradavky, bolest. Příznaky metastatické formy karcinomu prsu závisí na lokalizaci metastáz.

Diagnóza onemocnění je založena především na klinickém vyšetření prsu, mamografii a ultrasonografii. Ke stanovení definitivní diagnózy je však nutná biopsie s následnou morfológickou verifikací.

Volba léčebné strategie a prognóza onemocnění závisí na

několika faktorech, mezi které patří věk, staging, grading, přítomnost hormonálních receptorů a histopatologický typ nádoru.

Primární prevence usiluje o snížení rizika rozvoje karcinomu prsu a je založena hlavně na změnách životního stylu (redukce hmotnosti, pohybová aktivita, stravovací návyky). V současnosti má největší význam ve snižování mortality sekundární prevence, jejímž cílem je časná detekce nádoru. Zahrnuje pravidelný mamografický screening, klinické vyšetření prsů a samovyšetření prsů.

Summary

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, after skin cancer, and the leading cause of cancer death among women. It occurs in both men and women, although male breast cancer is rare.

Breast cancer incidence is on the rise globally, with the highest rates occurring in developed countries. Some reasons for this trend include dietary changes, decreased activity and changes in reproductive patterns. Although breast cancer incidence is on the rise, breast cancer mortality has been stagnating.

The exact cause of breast cancer is not clearly known. Studies have identified many risk factors, which increase the chance of developing breast cancer. The most important risk factors are sex, age, personal history of breast cancer, family history of breast cancer, early menarche, nulliparity, late menopause, atypical hyperplasia, obesity and radiation to the chest. The common denominator for many of these risk factors is their effect on the level and duration of exposure to endogenous estrogen.

Breast cancer, like all cancers, develops because of defects in DNA. The cancer-causing DNA defects can be inherited, or may develop during adult life. Inherited DNA defects account for only 5-10 % of breast cancers and they are mainly associated with mutations in BRCA-1,2 genes. The majority of breast cancers are due to DNA damage that develops during adult life.

Early breast cancer has no symptoms. Often the first symptom of breast cancer is the discovery of a breast lump. Other possible symptoms include changes in the skin overlying the breast, nipple inversion, discharge from the nipple, and pain. Metastatic breast cancer symptoms depend on the location of metastasis.

Diagnosis is based on a clinical breast examination, mammography and ultrasound. A definitive diagnosis of breast cancer can only be made by a biopsy with microscopic examination of a tissue sample.

Several factors are used to determine management strategy and prognosis, they include age, staging, grading, whether the tumor is hormone receptor positive or negative and histopathology.

The primary prevention of breast cancer focuses on reducing the risks of developing breast cancer. It is based on lifestyle changes, such as - weight reduction, increased exercise, and improved diet. Nowadays, the most important strategy in decreasing mortality is secondary prevention. The target of secondary prevention is the early detection of breast cancer. It includes regular mammographic screening, clinical breast examination and breast-self examination.

Seznam použité literatury

1. ABRAHÁMOVÁ, J., DUŠEK, L. Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu. Vyd.1. Praha: Grada Publishing a.s., 2003. 227 s. ISBN 80-247-0499-4
2. KONOPÁSEK, B., PETRUŽELKA, L. Karcinom prsu. Vyd.1. Praha: Galén, 1997. 125 s. ISBN: 80-85824-66-3
3. CITTERBART, K. et al. Gynekologie. Vyd.1. Praha: Galén, 2001. 275 s. ISBN: 80-7262-094-0
4. CHROBÁK, L., a kolektiv. Propedeutika vnitřního lékařství. Vyd.1. Praha: Grada Publishing a.s., 2003. 200 s. ISBN: 80-247-0609-1
5. DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M., KOPTÍKOVÁ, J., ŽALOUDÍK, J., VYZULA, R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita. Brno: 2005. [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://www.svod.cz>. ISSN: 1802-8861
6. MÁJEK, O., DANEŠ, J., SKOVAJSOVÁ, M., BARTOŇKOVÁ, H., GREGOR, J., MUŽÍK, J., ANDRES, P., DUŠEK, L. Program mamografického screeningu v České republice [online]. Masarykova univerzita. Brno: 2010. [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://www.mamo.cz>. ISSN: 1804-0861
7. DANEŠ, J., BARTOŇKOVÁ, H., SKOVAJSOVÁ, M. Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2008 [online]. Masarykova univerzita. Brno: 2010. [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://www.mamo.cz/res/file/vysledky/vysledky-2009-11.pdf>. ISSN: 1804-0861
8. STRNAD, P. Doporučené postupy v péči o ženský prs – prevence karcinomu prsu [online]. Senologická sekce ČGPS. Praha: 2003. [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://www.senologie.cz>

9. Ústav preventivního lékařství – lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Druhy a možnosti prevence [online]. Masarykova univerzita. Brno: 2004. [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://www.cba.muni.cz/prevencenemoci/>
10. PETRUŽELKA, L., NOVOTNÝ, J. Doporučené postupy pro praktické lékaře – Karcinom prsu [online]. 2002. [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://cls.cz/seznam-doporucenych-postupu>
11. SWART, R., Breast cancer [online]. Arizona Cancer Center. Arizona: 2010 [cit. 2010-8-05]. Dostupný z <http://emedicine.medscape.com/article283561-overview>
12. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. <http://www.uzis.cz>
13. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>