

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD**



**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**METODY DIAGNOSTIKY LOKÁLNÍHO STAGINGU U  
KARCINOMU PRSU**

**Bc. BARBORA MALČÍKOVÁ**

**Vedoucí diplomové práce: PhDr. ZDĚNKA KUDLÁČKOVÁ, Ph.D.**

**Konzultant: MUDr. PETR MOTYČKA**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2017**

## **Poděkování**

Chtěla bych touto cestou velmi poděkovat RNDr. Zděnce Kudláčkové a MUDr. Petru Motyčkovi, za pomoc, ochotu a cenné rady při zpracování této diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině za bezmeznou podporu, kterou mi poskytovali po celou dobu mých studií.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 31. 7. 2017

# OBSAH

ABSTRAKT .....	6
ABSTRACT .....	7
1. ÚVOD A CÍL PRÁCE.....	8
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	9
2.1 Typy rakoviny prsu .....	9
2.1.1 Neinfiltrující karcinomy .....	10
2.1.2 Infiltrující karcinomy .....	11
2.1.3 Vzácné karcinomy .....	13
2.2 Klinické projevy karcinomu prsu .....	14
2.3 Diagnostika karcinomu prsu.....	17
2.3.1 Samovyšetření prsu.....	17
2.3.2 Vyšetření lékařem .....	17
2.3.3 Ultrasonografie .....	18
2.3.4 Mamografie.....	19
2.3.5 Magnetická rezonance .....	20
2.3.6 Biopsie a histologie .....	21
2.3.7 Biochemické nádorové markery .....	22
2.3.8 Karcinoembryonální antigen .....	23
2.3.9 Nádorový antigen 15-3.....	24
2.3.10 Estrogenový a progesteronový receptor .....	24
2.3.11 Receptor pro epidermální růstový faktor (HER2/neu).....	25
2.3.12 Platin3.....	26
2.3.13 Antigen Ki-67.....	26
2.3.14 Genetické vyšetření.....	28
2.4 Terapie karcinomu prsu .....	30
2.4.1 Chirurgický zákrok .....	31
2.4.2 Neoadjuvantní systémová léčba .....	34
2.4.3 Adjuvantní léčba.....	35
2.4.4 Chemoterapie.....	35
2.4.5 Radioterapie.....	36

2.4.6	Hormonální terapie .....	39
2.4.7	Biologická léčba .....	41
2.5	Morbidita, mortalita, rizikové faktory .....	42
2.5.1	Morbidita .....	42
2.5.2	Mortalita .....	43
2.5.3	Rizikové faktory .....	44
3.	PRAKTICKÁ ČÁST .....	50
3.1	Použitý materiál .....	50
3.2	Postup práce .....	50
3.3	Výsledková část .....	50
3.3.1	Vyjádření výsledků .....	51
3.3.2	Statistické zpracování dat .....	51
3.3.3	Obecné údaje o souboru pacientek .....	52
3.3.4	Nejčastější lokalizace nádoru .....	53
3.3.5	Nejčastější typ nádoru podle TNM klasifikace .....	56
3.3.6	Velikost karcinomu .....	61
3.3.7	Zasažení uzlin .....	69
3.3.8	Chirurgický výkon .....	70
4.	DISKUSE .....	71
5.	ZÁVĚR .....	76
6.	POUŽITÉ ZKRATKY .....	77
7.	SEZNAM TABULEK .....	78
8.	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	79
9.	SEZNAM GRAFŮ .....	79
10.	PŘÍLOHY .....	80
11.	POUŽITÁ LITERATURA .....	84

# ABSTRAKT

**Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra:** Katedra biologických a lékařských věd

**Vedoucí práce:** PhDr. Zděnka Kudláčková, Ph.D.

**Školitel:** MUDr. Petr Motyčka

**Posluchač:** Bc. Barbora Malčíková

**Název práce:** Metody diagnostiky lokálního stagingu u karcinomu prsu

**Cíl práce:** Cílem této diplomové práce bylo seznámit se blíže s problematikou diagnostiky karcinomu prsu se zaměřením na rozdíly v klinických a patologických nálezech.

**Hlavní poznatky:** Rozdíly ve velikosti nádoru se různí. Jsou nádory, u kterých je velikost určená správně (případně s povolenou odchylkou 20 %), a nádory, které mají velký rozdíl v určené velikosti klinikem a patologem. Důvody nejsou známy. Nicméně rozdíly v klinických a patologických nálezech nejsou statisticky významné.

**Závěry:** Dostatečná prevence ze strany ženy a včasná diagnostika karcinomu prsu je základním kritériem pro úspěšnou léčbu a diagnostiku tohoto onemocnění. Pro zjištění příčiny rozdílů v klinických a patologických nálezech velikosti nádorů je třeba provést další šetření na větším souboru pacientů.

**Klíčová slova:** rakovina prsu, typy rakoviny prsu, diagnostika rakoviny prsu, terapie rakoviny prsu, sonografie, mamografie, biochemické nádorové markery

# ABSTRACT

**Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové**

**Department:** Department of Biological and Medical Sciences

**Head of thesis:** PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

**Consultant:** MUDr. Petr Motyčka

**Student:** Bc. Barbora Malčíková

**Title of the thesis:** Methods for diagnosing the local staging of breast cancer

**Objective of the thesis:** The aim of this diploma thesis was to get acquainted with the diagnostics of breast cancer, focusing on differences in clinical and pathological findings.

**Background:** Differences in tumor size vary. There are tumors in which size is determined correctly (possibly with a tolerance of 20%) and tumors that have a large difference in the size determined by clinician and pathologist. Reasons are not known. However, differences in clinical and pathological findings are not statistically significant.

**Conclusions:** Sufficient prevention by women and early diagnosis of breast cancer is a basic criterion for successful treatment and diagnosis of this disease. To investigate the causes of differences in clinical and pathological findings of tumors, further testing should be performed in a larger group of patients.

**Key words:** breast cancer, breast cancer types, breast cancer diagnostics, breast cancer therapy, sonography, mammography, biochemical tumor markers

# 1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Rakovina prsu u žen je v současné době velmi aktuální téma. Není to ale onemocnění týkající se pouze moderní doby. Jedny z prvních záznamů o onemocnění prsu byly nalezeny již ve starých papýrech z doby 3 000 let před Kristem. Onemocněním prsu se zabývali také významní starověcí lékaři jako Hippokrates, Galén a další.

Toto onemocnění patří mezi nejčastější onkologické onemocnění postihující ženy. Bohužel, ačkoli metody výzkumu, záchytu a léčby onkologických onemocnění jdou neustále kupředu, onkologicky nemocných pacientů přibývá, včetně pacientek s karcinomem prsu. Na druhou stranu, díky pokrokům v léčbě, mnoho žen už dnes toto onemocnění přežívá a žije plnohodnotným životem až do vysokého věku a umírá na následky stáří.

Na konci roku 2002 byl v České republice odstartován screeningový program týkající se rakoviny prsu, kdy každá žena starší 45 let má nárok na mamografické vyšetření jednou za 2 roky (doporučení lékařů je takové, že žena by v lichém roce měla absolvovat i sonografické vyšetření prsu, to však není hrazeno pojišťovnou). Samotný screeningový program však nezaručí jistý výsledek odhalení všech žen s rakovinou prsu, pokud se nedostane v dostatečné míře do povědomí žen a široké veřejnosti. V dnešní době je na prevenci kladen velký důraz a existuje mnoho možností a míst, kde se ženy mohou nechat mj. i bezplatně vyšetřit lékařem. Je však na každé ženě, do jaké míry bude pečovat o své tělo a zdraví. Jako u všech onemocnění, i zde platí, že čím dříve je onemocnění zachyceno, tím větší je šance na úplné uzdravení bez větších následků.

Naším hlavním cílem v této práci bylo porovnat nálezy klinických lékařů, kteří diagnostikovali onemocnění běžnými dostupnými metodami, s nálezy patologů a histologů. Zajímala nás především otázka velikosti nádoru, postižení okolních uzlin, a také v jaké míře se kliničtí lékaři mýlí a co může být důvodem rozdílné velikosti v nálezů klinického lékaře a histologa.

***Existují tisíce nemocí, ale jen jedno zdraví.***

*(Karl Ludwig Börne)*



## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Typy rakoviny prsu

Karcinomy prsu nejčastěji pocházejí z mléčné žlázy. U žen prodělává mléčná žláza největší vývoj po narození, na rozdíl od mužů, kde k žádnému vývoji mléčné žlázy nedochází. Před pubertou u žen dochází k pomalému vývoji mléčné žlázy. Naopak v pubertě se tento proces výrazně zrychlí a dochází k rozvětvení mléčných kanálků - tvorbě intraduktálního stromatu a k tvorbě mléčných lalůček tzv. acinů. Náhlá proliferace intraduktálního stromatu je ovlivněna změnou hladiny progesteronu a estrogeneru. Teprve v době těhotenství jsou mléčné žlázy plně rozvinuté a funkční. Během těhotenství se poměr mezi mléčnou žlázou a okolní tkání obrátí a mléčná žláza je v převaze. Po kojení mléčná žláza výrazně atrofuje a celý prs tak zmenšuje svou velikost. V menopauze u žen dochází k další regresi mléčné žlázy. Dochází jak ke ztrátě intralobulární, tak interlobulární tkáně. Postupem času mohou mléčné lalůčky úplně zaniknout. Z toho vyplývá, že morfoloická struktura prsu u žen po menopauze je velmi odlišná od struktury prsu před menopauzou.

Duktální systém se skládá z četných lobulů s lalůčky, kdy každý lalůček ústí do segmentálního sběrného kanálku (15-20). Ty se sbíhají pod dvorcem a na povrchu bradavky vyúsťují prostřednictvím samostatných vývodů. Tři nejčastější onemocnění prsu u žen jsou cysty, fibroadenomy a karcinomy. Cysty a fibroadenomy se rozvíjejí v rámci acinů, zatímco karcinomy v segmentálních kanálcích. Také adenomy bradavky se rozvíjejí v segmentálních kanálcích, poblíž jejich vyústění na bradavce.<sup>[1]</sup>

Karcinom prsu se může vyskytovat také u mužů, avšak velice vzácně. Četnost výskytu toho karcinomu u mužů je pouhých 0,17% z celkového počtu karcinomů v mužské populaci. Léčebné postupy jsou prakticky stejné jako u žen, kdy primárně dochází k mastektomii. Vzhledem k tomu, že 80% nádorů vykazuje hormonální závislost, nejčastější navazující léčbou je právě léčba hormonální, stejně jako u žen.<sup>[2]</sup>

Onemocnění prsu může být jak benigní, tak maligní. Mezi benigní patří např.: cysty, fibroadenomy, papilomy a různé epiteliální hyperplazie. Benigními

onemocněními jsme se však v této práci nezabývali. Základní dělení typů maligního onemocnění prsu je na invazivní a neinvazivní, a také na duktální a lobulární.

### **2.1.1 Neinfltrující karcinomy**

Také označovány jako *carcinoma in situ*. Karcinomy *in situ* jsou také vnímány jako prekancerózy. Tyto karcinomy se vyskytují např. na sliznici určitého orgánu, a jak už název napovídá, neprorůstají do dalších vrstev, a tedy nemají schopnost metastazovat.

#### **2.1.1.1 Lobulární karcinom *in situ***

Lobulární karcinom *in situ* bývá také často označován zkráceně jako LCIS, případně lobulární neoplázie. Incidence tohoto karcinomu v populaci je udávána v rozmezí 0,5-5 %. Vyskytuje se v 50-70 % případů multicentricky a ve 30 % bilaterálně. Jeho přítomnost je spojena se zvýšeným rizikem vzniku invazivního karcinomu, avšak není považován za přímý prekursor invazivního karcinomu. Zvýšené riziko se netýká pouze oblasti, kde je LCIS zjištěn, ale všech oblastí obou prsů. Některé nálezy ukazují, že podskupina s vysoce atypickými jádry, tzv. pleomorfní LCIS, by mohla být i přímým nádorovým prekurzorem. Lobulární karcinom *in situ* nemá žádné klinické příznaky a je vždy nalezen při biopsických vyšetřeních prováděných pro jiné účely. <sup>[3]</sup>

#### **2.1.1.2 Duktální karcinom *in situ***

Označován také zkratkou DCIS, nebo také intraduktální karcinom. Vzniká ve 30 % případů multicentricky a v 10 % případů bilaterálně ve středně velkých duktech, ze kterých se může propagovat do vývodů menších průměrů, především terminálních duktů i do lobů. <sup>[2]</sup>

U tohoto karcinomu dochází k proliferaci nádorových buněk duktálně-lobulárního systému. Růst nádoru může být solidní a zaplňuje celý duktus, tzv. nekomedonový typ proliferace, nebo může růst centrálně, kde se v epitelových masách objevuje nekróza, tzv. kordonový typ proliferace. Dalšími typy jsou např.: kribiformní, papilární nebo mikropapilární proliferace. Nádorový epitel je atypický s nápadnými

jadérky a polymorfními jádry. Buňky mají tendenci se stavět kolmo na přemostující trabekuly. Na periférii epitelových mas se vytvářejí tzv. románské oblouky.<sup>[4]</sup>

DCIS je považován za přímý prekursor invazivního duktálního karcinomu. DCIS se šíří vývody žlázy a má sklon lokálně recidivovat. Přibližně polovina recidiv se prezentuje již jako invazivní karcinom. DCIS bývá zpravidla diagnostikován mamograficky a klinické projevy se vyskytují zřídka. DCIS v dnešní době představuje až jednu čtvrtinu diagnostikovaných mammárních karcinomů. V České republice je však tento podíl menší.<sup>[3]</sup>

Porovnání rozdílů mezi LCIS a DCIS v Tabulce 1.

**Tabulka 1 Rozdíly mezi DCIS a LCIS<sup>2</sup>**

Charakteristika	DCIS	LCIS
Průměrný věk	> 50 let	< 40 let
Vztah k menopauze	70 % v menopauze	70 % v premenopauze
Klinický nález	Rezistence, Pagetova choroba, nepravidelnosti bradavky, sekrece	Prakticky žádný či necharakteristický
Mamografický nález	mikrokalcifikace	Necharakteristický, neurčitý, žádný
Riziko rozvoje invazivního karcinomu	30-50 % během 10-18 let	25-30 % během 15-25 let
Lokalizace následného invazivního karcinomu:		
- Ipsilaterální prs	99 %	50-60 %
- Kontralaterální prs	1 %	40-50 %

## 2.1.2 Infiltrující karcinomy

Tyto karcinomy, na rozdíl od karcinomu *in situ*, již prorůstají bazální membránou. V důsledku schopnosti prorůstání a pronikání rakovinných buněk do cév a okolních tkání tyto nádory tvoří metastázy.

### 2.1.2.1 Lobulární karcinomy

Lobulární karcinomy představují 5-10 % karcinomů prsů a představují druhý nejčastější typ invazivního karcinomu.<sup>[5]</sup> Na rozdíl od jiných nádorů bývají asi ve 20 %

případů oboustranné. Ve vlastní žláze se vyskytují unicetricky, unilaterálně, multicetricky i bilaterálně. V některých sestavách se až v 70 % případů našel LCIS. Lobulární karcinom je více agresivní než invazivní duktální karcinom.<sup>[2]</sup> Tyto karcinomy rostou difúzně a je obtížné rozpoznat primární ložisko od metastázy. Často se šíří do vzdálených míst, např. ovaria, dělohy, kostní dřeně a do mozku.<sup>[4]</sup>

Rozlišujeme několik subvariant tohoto karcinomu, z nichž pouze některé mají prognostický význam. Podstatně nejhorší prognózu má pleomorfní varianta, ve které je možno pozorovat i apokrinní diferenciaci. Naproti tomu tubulobulární varianta má prognózu poněkud lepší proti klasickému lobulárnímu karcinomu. Dalšími subtypy jsou např. karcinom z prstenčitých buněk, histocytoidní typ, trabekulární typ a alveolární typ lobulárního karcinomu.<sup>[2]</sup>

### **2.1.2.2 Duktální karcinomy**

Invazivní duktální karcinom je nejčastější nádorový typ a vykazuje současně také nejhorší prognózu. Mimo lymfatické metastázy se vyskytují i hematogenní metastázy v játrech, plicích, mozku a kostech.<sup>[5]</sup> Není jasné, zda všechny invazivní duktální karcinomy vznikají na podkladě DCIS. A tak nález intraduktální komponenty může být výrazem i intraduktální propagace karcinomu, který se nerozvinul v souvislosti s DCIS.<sup>[2]</sup>

Duktální karcinom se klasifikuje buď převážně jako blíže neurčený, nebo je při výrazné dominanci některé z typických morfologií (tubulární, acinózní, papilární) klasifikován podle ní jako určený typ.<sup>[3]</sup>

Mikroskopicky je nádor charakterizován výraznou dezmozplastickou reakcí. Nezřídka se přitom vyvine v oblasti radiální jizvy. Nádory vytvářejí lobulárně nebo hvězdicovitě uspořádaná ložiska nezřídka špatně ohraničená proti okolní tukové vazivové tkáni, do které vrůstají jednotlivé buňky nebo jejich skupiny. Někdy je však nádorová tkáň dobře ohraničená vazivovou pseudokapsulou.<sup>[2]</sup>

### 2.1.3 Vzácné karcinomy

**Mucinózní karcinom** se vyskytuje častěji ve vyšších věkových skupinách, průměrný věk je udáván v kategoriích nad 50 let. Jedná se o vzácnou formu karcinomu představující pouze 2,5 % karcinomu prsu. Nádor je charakteristický pomalým růstem a lepší prognózou ve srovnání s duktálním invazivním karcinomem.<sup>[2]</sup>

**Medulární karcinom** většinou nepředstavuje více jak 5 % karcinomů prsu. U žen do 35 let se však vyskytuje častěji. Prognóza je obzvlášť příznivá, pokud nádor nepřesáhl svým rozměrem 3 cm v průměru a nejsou v době operace přítomny metastázy. Frekvence metastáz v axilárních uzlinách je přitom nižší v porovnání s infiltrujícím duktálním karcinomem. Na druhé straně je tento nádor málo citlivý na endokrinní terapii, což je možno vysvětlit tou skutečností, že téměř 90 % medulárních karcinomů je negativních při vyšetření estrogenových (ER) a progesteronových (PR) receptorů.<sup>[2]</sup>

**Papilární karcinom** je vzácná forma představující pouze 2 % zhoubných epitelových nádorů prsu. Vyskytuje se převážně v postmenopauzálním věku. Je to forma intraduktálního karcinomu, která se vyskytuje v cystických lézích, v menších vývodech nebo ve formě solidních ložisek. V nádoru jsou často přítomny mikrokalcifikace. V některých případech je možné vidět i známky endokrinní metaplazie. Mnoho papilárních karcinomů je vazivově opouzdřených.<sup>[2]</sup>

**Tubulární karcinom** tvoří pouze 2 % karcinomů prsu a vyskytuje se prakticky ve všech dekádách po dvacátém roce. Může být multicentrický a přichází i bilaterálně. Obvykle má hvězdicovitý charakter.<sup>[2]</sup>

**Adenoidně cystický karcinom** se vyskytuje velice vzácně, asi v 0,1 % všech nádorů prsu. Střední věk diagnostiky je 60 let. Tento nádor má nízký maligní potenciál. Pro tento nádor je typický mamografický náleznepřavidelné nebo lobulární hmoty s nezřetelnými okraji. Mohou se také vyskytovat mikrokalcifikace, ale není to podmínkou.<sup>[6]</sup> Adenoidně cystický karcinom má větší tendenci k perineurálnímu šíření.<sup>[2]</sup>

**Apokrinní karcinom** je vzácný karcinom, který se vyskytuje nejčastěji u žen ve věku 40-50 let. Mezi nejčastější klinické příznaky patří hmatné bulky na prsou a krvavý výtok z bradavky. Na mamografu se u apokrinního karcinomu vyskytuje mikrokalifikace.<sup>[6]</sup> Apokrinní karcinom je také nazýván jako onkocytární karcinom nebo karcinom potních žláz. Vzniká pravděpodobně z potních žlázek s neexistující apokrinní metaplazií, neboť v okolí se často najde nenádorová žlázočná komponenta s metaplazií tohoto typu vykazující značný stupeň atypie. O vzniku apokrinního karcinomu *de novo* se proto neuvažuje. Označení apokrinní karcinom by se mělo používat pouze pro nádory, ve kterých jsou všechny nebo většina buněk onkocytárního vzhledu. Při těchto kritériích je frekvence výskytu nižší než 1 %.<sup>[2]</sup>

**Karcinomy s metaplazií** zahrnují řadu nádorů, které jsou charakteristické dediferenciací buněk do dlaždicových nebo mezenchymálních metaplazií. Tyto nádory jsou méně obvyklé a představují méně než 1 % všech případů rakoviny prsu. Obvykle postihují ženy ve věku nad 60 let.<sup>[6]</sup> Karcinomy s metaplazií nemají odlišnou symptomatologii ve srovnání s invazivními karcinomy prsu. Vzácně se může dlaždicová komponenta metaplazie dediferencovat ve vřetenobuněčný pseudosarkomatoidní karcinom. Neobvyklou variantou je také pseudoangiomatoidní karcinom, kdy žlázočná výstelka je plochá a vzniká značná podoba s primitivními cévními formacemi.<sup>[2]</sup>

**Neuroendokrinní karcinomy** jsou vzácné a vyskytují se v méně jak 1 % všech karcinomů prsu. Nejčastěji se vyskytuje ve věkové skupině 60-70 let. Protože ne všechny nádory prsu jsou testovány na neuroendokrinní markery, bývá neuroendokrinní karcinom často podceňován.<sup>[6]</sup> Některé neuroendokrinní karcinomy prsu mají schopnost produkovat některé hormony jako je choriogonadotropin, kalcitonin či adrenalin. Nádory s touto tzv. endokrinní metaplazií mohou mít charakter DCIS nebo invazivního duktálního karcinomu. Tento nádor bývá často zaměňován s karcinomem v důsledku jejich histologické podobnosti.<sup>[2]</sup>

## **2.2 Klinické projevy karcinomu prsu**

Když se vysloví pojem klinické projevy rakoviny prsu, mnoho lidí napadne jako první myšlenka bolestivá hmatná bulka v prsu. A je to správně. Nebezpečí však je v tom, že zhoubný nádor v prsu ze začátku vůbec nemusí být bolestivý a nemusí

způsobovat postižené ženě žádné obtíže. Až při postupném růstu nádoru může docházet k dalším změnám, které mohou způsobovat ženě značný diskomfort.

Jak již bylo řečeno, nejčastějším klinickým projevem je **hmatná bulka** v prsu, která je také nejčastějším důvodem, proč ženy vyhledají lékaře. Pokud jde o nádor, bulka je většinou tuhá a nepohyblivá. Někdy můžeme mít naopak dojem hmatného nádoru, i když jde jen o uzlovitou strukturu normální žlázy.<sup>[3]</sup>

Dalším častým příznakem je **bolest** prsu či paže. Tento příznak je nespecifický a v absolutní většině případů není bolest prsu způsobena nádorem. Je ale doporučeno vždy vyšetření doplnit o základní zobrazovací vyšetření prsu, protože i bolest může jako první upozornit na přítomnost karcinomu. Bolest prsu, i když nesouvisící s nádorem, je také impulzem, který pacientku k vyšetření prsu přivede.<sup>[3]</sup>

**Vtahování kůže** je dalším příznakem. Ten způsobuje bulka, která je částečně fixovaná a při pohybech paží vtahuje kůži. Do této skupiny příznaků můžeme zařadit také **důlkovatění**. Bulka v prsu vtahuje tkáň tak, že zevně je patrná určitá změna tvaru, aniž by žena pohybovala pažemi.<sup>[7]</sup>

Velmi často lze také pozorovat **nepravidelnosti bradavky**. Můžeme vidět vtažení bradavky, její oploštění, ale také jen pouhou duktektázií. Část žen má vpadlou bradavku již od puberty a nejde o patologický jev. Tento příznak může být patrný na první pohled nebo dochází k přechodnému vtažení při souhybech paží.<sup>[7]</sup> Podezření z karcinomu budí zejména jednostranné širší vtažení vzniklé v poslední době.<sup>[3]</sup>

Kožní edém, nebo také **pomerančová kůže** je způsobena především lokální kožní lymfostázou. Bývá průvodním jevem inflamatorního karcinomu, ale také může být podmíněna i poruchou lymfatické drenáže způsobenou „běžným“ karcinomem, eventuálně i metastatickou infiltrací axilárních uzlin.<sup>[3]</sup> Pomerančová kůže se někdy objeví při palpačním vyšetření stisknutím části prsu, jindy je tento příznak trvale. V cizojazyčné literatuře je tento příznak označován jako „peau d'orange“ nebo „pig skin“.<sup>[7]</sup>

**Sekrece z bradavky** není pro karcinom příznakem příliš typickým, ale v jednom případě může být příznakem jediným, zejména u intraduktálních lézí DCIS. Občasný

výtok žlutavého či zelenavého sekretu při kompresi prsu může být neškodný. Návštěva lékaře by však byla velice vhodná k vyloučení karcinomu, případně k vyloučení sekreční choroby.<sup>[3]</sup> Sekrece z bradavky může být také krvavá a ta bývá většinou podkladem pro tumor. Stejně tak zaschlý sekret nebo změněná bradavka (připomínající ekzém) budí podezření na karcinom.<sup>[7]</sup>

**Asymetrie prsu**, vyklenutí a změna tvaru či velikosti. K těmto nálezům dochází u povrchově uložených nádorů, které mohou být i při malé velikosti viditelné jako vyklenutí, zejména v oblasti výstřihu, kde je prsní žláza poměrně plochá. S narůstající velikostí nádoru může docházet k podstatné asymetrii, a dokonce i změně celkové velikosti prsu. Určitá forma asymetrie je však zcela běžná a nelze ji posuzovat izolovaně. Zvětšení a ztuhnutí prsu může být projevem difuzního i inflamatorního karcinomu. Změna tvaru prsu může být rovněž podmíněna konstrikcí - přitahováním okolních struktur k nádoru.<sup>[3]</sup>

**Změna barvy kůže** - lokální zarudnutí, nebo dokonce zarudnutí celého prsu může být projevem primární nebo sekundární inflamace. Někdy je spojená se zvýšením kožní teploty.<sup>[3]</sup> Může se jednat pouze o obyčejný zánět, ale také o projev zánětlivého karcinomu.<sup>[7]</sup>

**Zvýraznění kožních žil** může svědčit o zvýšené aktivitě v prsu postiženém tumorem.<sup>[7]</sup>

Zpravidla pozdním příznakem jsou **zvětšené a tuhé axilární mízní uzliny** při jejich metastatické infiltraci. Ale i masivní nález v uzlinách může upozornit na přítomnost jinak klinicky němého karcinomu prsu.<sup>[3]</sup>

Pozdními příznaky u zanedbaných a lokálně pokročilých karcinomů jsou **exulcerace, krvácení a zápach**.<sup>[3]</sup>

Rakovina prsu je nejčastější rakovinou, která postihuje ženy. Proto by ženy neměly podceňovat jakékoliv abnormality, které se vyskytnou na jejich prsou a měly by se včas obrátit na lékaře a nechat se vyšetřit.



## **2.3 Diagnostika karcinomu prsu**

Jako u všech onkologických onemocnění, i v tomto případě je včasná diagnostika nádoru velmi důležitá pro pacientku hned z několika důvodů: lepší možnosti radikální léčby, schopnost nádoru metastazovat do jiných orgánů a v neposlední řadě i následná délka života po léčbě. I v tomto případě bohužel platí, že pacientka nemusí mít velmi dlouho žádné zdravotní potíže. Proto by pacientky měly dbát na včasnou prevenci a pravidelně provádět samovyšetření prsů a docházet např. na sonografické vyšetření k odborníkovi.

### **2.3.1 Samovyšetření prsu**

Nejjednodušší metodou včasného zachytu rakoviny prsu je samovyšetřování vlastních prsů. Jak je zřejmé z názvu, vyšetřování si provádí žena sama, a to pravidelně každý měsíc. Ženy, které se samovyšetřováním začínají, by si měly po dobu jednoho měsíce vyšetřovat prsy každý den, aby se naučily dokonale znát geografii svých prsou.

Ideálním obdobím pro samovyšetření je druhý nebo třetí den po skončení menstruace, kdy jsou prsy nejlépe prohmatné. Pro ženy, které nemenstruují, je vhodný kterýkoli den, který si snadno zapamatují.<sup>[2]</sup>

V dnešní době existuje mnoho reklamních materiálů různých společností, jež nás nabádají k samovyšetření prsu a je na nich znázorněn i správný postup vyšetření. Samozřejmě by mělo být poučení a vysvětlení, jak samovyšetření správně provádět ženským, případně praktickým lékařem.

Problémem u tohoto vyšetření je to, že správně tuto techniku provádí jen málo žen. Některým ženám může být samovyšetření nepříjemné, u jiných není příliš přínosné pro modularitu a specifickou strukturu prsů. Lze říci, že ženy, které dobře a pravidelně provádějí samovyšetřování, přicházejí s menšími tumory. Samovyšetření však neovlivňuje délku přežití ani úmrtnost.<sup>[2]</sup>

### **2.3.2 Vyšetření lékařem**

Vyšetření odborným lékařem by mělo následovat co nejdříve po tom, co žena zjistí neznámou bulku ve svých prsech, případně pokud se u ní objeví výtok z bradavky.

Lékař by měl ženu prohlédnout, sepsat s ní důkladnou anamnézu a poslat ji na další vyšetření, která by pomohla diagnostikovat rakovinu prsu, případně tuto diagnózu vyvrátit.

### 2.3.3 Ultrasonografie

Ultrasonografie (USG) je metoda dobře dostupná, ale subjektivní - výsledek závisí na zkušenosti vyšetřujícího lékaře s USG prsu a mamodiagnostikou obecně. USG je v mamární diagnostice druhou základní zobrazovací metodou. U žen pod 40 let věku však představuje metodu první volby. Důvodem je vyšší mamografická denzita žlázy u mladých žen a jisté, byť nevelké riziko vyplývající z radiační zátěže. Mamografii pak lékař indikuje jen v případě suspektního nebo pozitivního výsledku USG.<sup>[3]</sup>

USG je vhodná především k diferenciální diagnostice solidních a cystických lézí. Na rozdíl od mamografie má USG jednoznačný obraz pro cystoidní léze. Tekutina je v ultrasonografickém obraze anechogenní, tj. zcela „černá“. Ultrazvuk tekutinou volně prochází, nevznikají tedy žádná echa z odrazů na rozhraní struktur.<sup>[3]</sup>

U některých nádorů, jako např. u DCIS ultrasonografie, nemá velkou výtěžnost. Změny v USG obraze mohou být u DCIS velmi diskrétní a obvykle nelze detekovat celý rozsah léze. Je tedy vhodnější zvolit mamografické vyšetření. Naproti tomu u lobulárních karcinomů je výtěžnost USG obvykle větší než u mamografie. Diagnostický problém však mohou představovat méně typické obrazy prstovitých infiltrátů šířících se žlázou a napodobujících její strukturu se smíšenou echogenitou, nebo dokonce hyperechogenní (typicky je tumor v ultrazvukovém obraze hypoechogenní).<sup>[3]</sup>

V dnešní době má mnoho žen prsní implantáty. I ony mohou být bez problémů vyšetřeny pomocí USG. Neporušený implantát je v celém rozsahu homogenně anechogenní a má neporušenou ostrou konturu. Vyšetřitelnost samotné žlázy nebývá přítomností implantátu narušena.<sup>[3]</sup>

USG však neslouží pouze k nálezů nádoru. Může také sloužit jako kontrola po operacích, kontrola v průběhu léčby, kdy může dojít k novému určení stagingu. Slouží také při asistované aspiraci s následnou cytologií a biopsií s možností přesnější

lokalizace léze určené k punkci včetně různých forem označení ložiska. A v neposlední řadě USG slouží také k detekci uzlin v axile, event. v krajině supra- a infraklavikulární. [2]

Byla provedena studie, jež se zabývala, zda je USG vhodné provádět i u pacientek s triple negativní rakovinou prsu (je prokázána negativita ER, PR a HER2 onkogenu). U těchto pacientek je nejčastější léčbou neoadjuvantní chemoterapie. Například pacientky, u kterých byla diagnostikována rakovina s negativními uzlinami a které by nepodstoupily USG axilárních uzlin, by mohly mít tyto uzliny pozitivní. Tyto uzliny by odezněly po neoadjuvantní chemoterapii a nebyly by detekovány jako sentinelové uzliny určené k biopsii. Mohlo by se tedy stát, že pacientce nebude poskytnuta řádná chirurgická nebo radiační terapie s cílem zajistit vymýcení mikroskopických zbytků nádoru a postižených uzlin. Výsledkem studie je, že USG vyšetření postižených mízních uzlin je důležité provádět i u pacientek s triple negativní rakovinou prsu, které následně podstupují neoadjuvantní chemoterapii. Data studie ukázala, že u významného počtu pacientek, u nichž byla provedena USG axilárních uzlin, vedlo ke změně označení aktuálního klinického stádia onemocnění, ve smyslu, horší prognózy v postižení uzlin. Podstatné však byly rozdíly v následné terapii. [8]

### **2.3.4 Mamografie**

Mamografie (MG) je nejstarší a stále nejdůležitější metodou v mamární diagnostice. Vedoucí postavení si udržuje hlavně z několika důvodů: je finančně dostupná, široce rozšířená, lze ji využít v plošných screeningových programech, kde prokázala schopnost snížit mortalitu prsu ž o 30 % u žen nad 50 let věku. [3]

U mladších žen je sice metodou volby USG, ale i při jednoznačně pozitivním výsledku USG je nutné vždy doplnit oboustrannou MG. Poskytuje přehledný obraz celé žlázy s možností srovnání v budoucnu a především vyloučení další patologie v jiných místech prsu (zejména mikrokalifikace). [3]

Senzitivita MG pro záchyt karcinomu závisí na věku, resp. na denzitě mléčné žlázy. Čím je vyšší její denzita, tím je MG méně výtěžná, protože denzita může zastírat známky patologické léze. S vyšší denzitou se setkáváme častěji u mladších žen. Nad 60 let věku je senzitivita MG asi 95 %, zatímco pod 40 let věku může MG detekovat méně

než 50 % karcinomů.<sup>[3]</sup> Pokud je MG použita jako jediná metoda pro diagnostiku zhoubných nádorů, její výtěžnost je asi 35 - 40 %.<sup>[2]</sup>

### 2.3.5 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance prsu (MR mamografie - MRM) vykazuje z hlediska záchytu invazivních karcinomů prsu ze všech zobrazovacích metod nejvyšší senzitivitu. Nenahrazuje však ani MG ani USG. Jde o doplňující vyšetření, jehož indikaci je třeba pečlivě zvážit. Magnetická rezonance prsu nezachycuje axilární uzliny, proto není vhodná pro jejich posouzení. Nesprávné indikace snižují specifitu a celkový kredit metody.<sup>[3]</sup>

V našich podmínkách patří mezi nejčastější indikace k vyšetření MRM pacientky s mikroskopicky prokázaným lobulárním karcinomem prsu. Tyto nádory často vznikají na více místech jak postiženého prsu, tak kontralaterálně a pomocí MRM je nutné tuto skutečnost vyloučit. Má to dopad na další chirurgickou léčbu, protože při solitárním výskytu může následovat prs zachovávající výkon, zatímco při multicentrickém postižení je doporučováno odstranění celého prsu.

MRM bez aplikace paramagnetické kontrastní látky má jedinou indikaci - vyšetření silikonových implantátů ke stanovení či vyloučení jejich ruptury. Hlavní předností kontrastní MR prsu je vysoká senzitivita pro zobrazení invazivního karcinomu a karcinomu *in situ* high grade, která je udávána na téměř 100 %. Vyšetření je však zatíženo zřetelně nižší specifitou, podle zdrojů v širokém rozmezí 40 - 80 %. Jinými slovy, ne vždy lze jednoznačně rozhodnout, zda léze, která se sytí, je malignita. Kontrastní MRM je nutné časovat u premenopauzálních žen do 2. týdne menstruačního cyklu.<sup>[3]</sup>

Kromě již uvedených indikací je MR vhodnou metodou v diagnostice metastáz v oblasti páteřního kanálu a zadní jámy lební. Je přínosná také při nejednoznačném obrazu skeletu (především páteře) zjištěném při scintigrafickém vyšetření, na rentgenovém snímku či na CT. Umožňuje odhalit metastázy ještě před manifestací na běžném rentgenovém snímku.<sup>[9]</sup>

Užitečností MRM se zabývala i jedna zahraniční studie porovnávající pacientky, které podstoupily oboustrannou MR prsu a pacientky, jež podstoupily pouze jednostrannou MR prsu. Výsledkem studie bylo, že pacientky, které před operací podstoupily oboustrannou MRM, měly snížené riziko recidivy kontralaterálního prsu. Nicméně nebylo prokázáno snížení rizika místní nebo vzdálené recidivy.<sup>[10]</sup>

### 2.3.6 Biopsie a histologie

Jestliže vyšetřující lékař pojme podezření na zhoubný nádor, musí provést histologické ověření podezřelé tkáně. Tento zákrok se provádí pomocí tenké punkční jehly a je prováděn nejčastěji pod online kontrolou USG. Vzhledem k tomu, že v dnešní době je většina nádorů nehmavných, je tato kontrola velmi důležitá, aby nedošlo k minutí podezřelého útvaru. Ovšem ne každý podezřelý útvar musí být rakovinou. Může se také jednat o cystu, ale i u té je nutné vyšetření jejího obsahu, hlavně ve chvíli, kdy se cysta zvětšuje a působí potíže.<sup>[3][7]</sup>

Jednou z možných metod je aspirace tenkou jehlou, v anglické literatuře také pod označením *fine needle aspiration biopsy* - FNAB. Jde o odběr malého množství buněk a jejich shluků pod tlakem do běžné injekční jehly nasazené na injekční stříkačce. Získaný materiál se hodnotí cytologicky. Někteří autoři doporučují tuto metodu jako metodu první volby. Avšak cytologické vyšetření nám umožní pouze diagnózu malignity. Neumožní už nám stanovit grade, expresi steroidních receptorů a další genotypické znaky nádoru. I z těchto důvodů aspirace tenkou jehlou ustupuje do pozadí.<sup>[3]</sup>

Za zlatý standard je v dnešní době, u mamárních ložiskových lézí, vnímána tkáňová punkční biopsie. Jde o odběr válečku tkáně se zachovalou architektonikou pomocí speciální jehly, tzv. *tru-cut*, nasazené na mechanické pružinové nastřelovací jednotce. Někdy se používá název *core cut biopsy* – CCB. Počet odebraných vzorků závisí na velikosti léze, většinou ovšem stačí 3-4 vzorky. Pokud je předmětem zájmu nejasná a větší oblast je nutno odebrat vzorků 5 - 10 z celé oblasti.<sup>[3]</sup>

Novější metodou je vakuová biopsie (mamotomie). Metoda využívá podtlaku - vakua, které nasaje tkáň do odběrového výřezu jehly. U této metody jehla zůstává

zavedena v základní pozici po celou dobu výkonu, odběrový výřez lze otáčet v rozsahu 360° a lze odebrat libovolný počet vzorů. Vzorky jsou vnitřkem jehly automaticky posunovány k odebrání nebo se hromadí v zásobníku. Výhodou této metody je možnost nasátí i vzdálenější tkáň, možnost otočení až o 360° a velký počet vzorků bez nutnosti vytáhnout jehlu z místa výkonu. Nevýhodou této metody je ovšem vyšší bolestivost pro pacientku, značné riziko hematomu a poměrně vysoká cena odběrové jehly.<sup>[3]</sup>

Tkáňový materiál, odebraný jakýmkoli způsobem, je vždy zpracován odpovídajícím způsobem a předložen patologovi, jenž jej hodnotí pod mikroskopem a určí typ nádoru. Pokud je diagnóza patologem potvrzena, je nutno provést chirurgický zákrok. Veškerý materiál odebraný pacientce je nutno opět předložit patologovi, který určí definitivní typ nádoru, jeho velikost, agresivitu a také určí znaky nádorových buněk, jako jsou nádorové receptory, znak HER2 a další, jež jsou nutné pro další odpovídající postup léčby.<sup>[7]</sup>

### **2.3.7 Biochemické nádorové markery**

Jedná se o proteiny tvořené ve zvýšené míře nádorovými buňkami, anebo je jejich vznik indukován v jiných buňkách jako odezva na nádorové onemocnění. Tyto biomarkery lze potom detekovat dříve, než se nádorové onemocnění klinicky projeví. Dokonce je možné je detekovat ještě dříve, než nádor bude patrný zobrazovacími technikami. Cílem laboratorní diagnostiky je tedy najít biomarker, který v předstihu odhalí začínající nádorové onemocnění. Ideální biomarker by tedy měl splňovat tato kritéria: měl by být produkován pouze u maligních onemocnění, měl by být orgánově specifický, v biologických tekutinách by měl být přítomen ve vysokých koncentracích, mělo by být možné porovnání jeho hladiny s velikostí tumoru, stádiem choroby, s prognózou a s efektem léčby. Ideální biomarker bohužel však v dnešní době neexistuje. Proto se biomarkery používají hlavně ke sledování léčby případně postupu onemocnění.<sup>[11]</sup>

Mezi nádorové biomarkery stanovené při diagnostice karcinomu prsu patří karcinoembryonální antigen (CEA) a nádorový antigen 15-3 (CA 15-3). Existují maligní onemocnění (např. hepatocelulární karcinom, karcinom prostaty, kolorektální

karcinom), u nichž je stanovování hladin těchto markerů signifikantní a velmi důležité. Bohužel karcinom prsu mezi tato onemocnění nepatří a vyšetřování markerů je spíše doplňkové.

### 2.3.8 Karcinoembryonální antigen

Karcinoembryonální antigen CEA je glykoprotein s vysokým obsahem sacharidů (až 55%). CEA se nachází jak v embryonální tkáni, tak v dospělé epiteliální tkáni. Používá se k monitoringu karcinomu prsu, ale také k monitorování kolorektálního karcinomu, karcinomu plic a gastrointestinálního traktu. Hladiny CEA jsou běžně zvýšeny u kuřáků. Hladina však může být zvýšená i u starších osob s nemaligním onemocněním, např. sníženou funkcí ledvin, zánětlivým onemocněním střev a plic.<sup>[11]</sup>

Pro odhalení karcinomu mléčné žlázy je CEA markerem druhé volby (po CA 15-3). Většina méně agresivních nádorů tento protein produkuje. Invazivní duktální karcinomy, které spolu s invazivními lobulárními karcinomy představují hlavní podíl mamárních nádorů, však nevykazují jeho expresi u více než 40 % nemocných.<sup>[12]</sup>

Stanovení CEA může být ale užitečné u diagnostiky relapsu onemocnění, neboť zvýšení jeho koncentrace předchází o několik měsíců klinické známky relapsu. Stanovení CEA je také vhodné pro potvrzení stadia choroby a rozhodnutí o průběhu terapie. Hodnoty vyšší než 10 µg/l znamenají obvykle progresi maligního procesu. Předoperační hodnoty CEA nižší než 40 µg/l jsou charakteristické pro kratší interval bezpříznakového přežití nemocných s karcinomem prsu. Koncentrace vyšší než 50 µg/l svědčí s vysokou pravděpodobností o jaterních nebo kostních metastázách. Pokles hodnot CEA asi ve 4. týdnu po chirurgickém zákroku může poskytnout údaj o úspěšnosti terapie, podobně lze hodnotit efekt chemo- či radioterapie, pokud byly hodnoty před terapií zvýšené.<sup>[13]</sup> CEA patří mezi nejvíc používané klinické nádorové biomarkery. Hlavním důvodem, proč je CEA užitečný jako sérový nádorový biomarker u rakovin, je nejspíš ten, že CEA je stabilní molekulou. Antigen má poměrně omezený výskyt v normální dospělé tkáni a u pozitivních nádorů se vyskytuje ve vysoké míře.<sup>[14]</sup>

### 2.3.9 Nádorový antigen 15-3

Nádorový antigen CA 15-3 je nádorový biomarker, který svou povahou spadá mezi glykoproteiny do rodiny mucinů. Tento biomarker se využívá hlavně k monitorování pacientek s metastazujícím nádorem prsu.<sup>[11]</sup> Alternativou stanovení CA 15-3 je stanovení antigenu CA 27-29; jde o detekci odlišného epitopu téhož epiteliálního mucinu. Stanovení CA 15-3 se užívá stejně jako CEA k posouzení úspěchu léčby a včasné předpovědi recidivy u nemocných s karcinomem prsu. Koncentrace CA 15-3 korelují se stadiem onemocnění. Při 90 % specificitě dosahuje senzitivita u neléčených nemocných pouze 20 - 40 %, u metastazujících nádorů až 80 %. Relaps onemocnění bývá charakterizován senzitivitou CA 15-3 dosahující 60 - 90 %. Jeho „lead time“ umožňuje předpovědět návrat onemocnění s předstihem několika měsíců před některými zobrazovacími metodami. Dynamika změn po terapii obvykle koreluje s terapeutickým efektem.<sup>[13]</sup>

### 2.3.10 Estrogenový a progesteronový receptor

ER i PR jsou hormonální receptory steroidní povahy. Tyto receptory jsou doposud nejvýznamnějšími prognostickými biomarkery karcinomu prsu.<sup>[15]</sup> Přítomnost hormonální receptorů na buňkách nádoru znamená citlivost na hormonální léčbu a je velmi důležitým prognostickým faktorem. V léčbě se používají léky, které různými mechanismy blokují dané receptory a znemožní tak navázání skutečných hormonů.<sup>[7]</sup> Testy na určení přítomnosti ER a PR by měly být prováděny u všech nově diagnostikovaných karcinomů prsu a také u všech recidiv. Pacientky s nálezem ER-pozitivních a PR-pozitivních nádorů mají lepší prognózu, než mají pacientky s nálezem ER-negativních a PR-negativních tumorů, ať jde o celkové přežití nebo o přežití bez příznaků nemoci. Účinek hormonální léčby u jednotlivých pacientek závisí na mnoha faktorech, ale předpokládaný účinek léčby je tento:<sup>[16]</sup>

ER pozitivní, PR pozitivní: účinek léčby u 75-80% pacientek

ER pozitivní, PR negativní: u 40-50%

ER negativní, PR pozitivní: u 25-30%

ER negativní, PR negativní: u 10 % pacientek či méně.



ER a PR se prokazují v homogenátu nádorové tkáně odebrané během chirurgického výkonu, kvantitativní imunoanalýzou, ligandovou analýzou nebo dnes nejčastěji imunohistochemicky. Pomocí imunohistochemie se hodnotí procento pozitivity vyšetřované nádorové tkáně; pomocí ELISA je hodnota cut-off pro oba receptory do 15 fmol/mg proteinu.<sup>[15]</sup>

### **2.3.11 Receptor pro epidermální růstový faktor (HER2/neu)**

HER2/neu je glykoprotein, který je za běžných okolností produkován epitelii mnoha orgánů, např.: plíce, močový měchýř, pankreas, prsa a prostata. Produkce tohoto glykoproteinu nádorovými epitelii vede k masivnímu nárůstu hustoty HER2/neu v buněčných membránách. HER2/neu je člen rodiny receptorů epidermálních růstových faktorů (HER/EGFR/ERBB). Bylo prokázáno, že nadměrná exprese tohoto onkogenu hraje důležitou roli v rozvoji a progresi některých agresivních typech rakoviny prsu.<sup>[17]</sup> Prognózy u nádorů s vysokou hladinou HER2/neu bývají všeobecně horší.<sup>[18]</sup> Na druhou stranu léčba HER2neu pozitivních nemocných je obohacena o léčbu biologickou (užívá se např. Trastuzumab – Herceptin), což prognózu zase zlepšuje.

Zvýšená produkce nebo genová amplifikace HER2/neu je zjištěna přibližně 25-30 % primárních rakovin prsu. Nádory s pozitivitou HER2/neu mohou mít v některých případech negativní steroidní hormonální receptory. Tyto nádory jsou potom spojeny s výskytem pozitivních lymfatických uzlin. Protein HER2/neu hodnotíme v nádorové tkáni pomocí imunohistochemických metod případně pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace.<sup>[19]</sup>

Hladinu HER2/neu můžeme měřit také v séru. Měření sérových hodnot HER2/neu poskytuje klinikovi prognostické informace a může být také použito pro monitorování pacientů s metastatickou rakovinou prsu. Testování sérového HER2/neu poskytuje doplňující informace k určení tkáňové hladiny HER2/neu, která se může postupem času změnit, což následně vede k přehodnocení výběru odpovídající terapie pro daného pacienta. Klinický význam sledování sérových hodnot HER2/neu by se mohl zvýšit zavedením nových inovačních anti-HER2/neu cílených terapií, jako jsou např. nízkomolekulární inhibitory tyrosinkináz.<sup>[19]</sup>

### 2.3.12 Plastin3

Neustále vědci pátrají po nových biomarkerech, které by umožnily odhalit rakovinu prsu případně recidivu toho onemocnění. Nyní se vědci zaměřili na cirkulující nádorové buňky jako na potencionální biomarker. Plastin3 je novým biomarkerem rakoviny prsu a je exprimován na nádorových buňkách s epiteliálních a epiteliálně-mezenchymálních. Plastin3 kóduje aktin vázající protein, jenž může být důležitý pro procesy umožňující nádorovým buňkám tvořit metastázy či odolnost vůči chemoterapii.<sup>[20]</sup>

Cirkulující nádorové buňky byly identifikovány v periferní krvi, u pacientů s rakovinou žaludku, tlustého střeva a také u pacientek s rakovinou prsu, pomocí vícenásobných epiteliálních buněčných markerů jako např. CEA, cytokeratin CK-7 a CK-19. Nicméně některé cirkulující nádorové buňky mohou získat mezenchymální vlastnosti, když projdou epiteliálně-mezenchymální změnou, v níž se stupeň diference epitelu snižuje a je vyvolána exprese mezenchymálních genů. Nádorové buňky, které prošly epiteliálně-mezenchymální změnou, získaly invazivní vlastnosti. Kromě toho, rakovinné buňky s plně dokončenou epiteliálně-mezenchymální změnou nemusí být schopny tvořit metastázy, zatímco nádorové buňky s meziprodukty epiteliálně-mezenchymální změny se jeví jako iniciátoři metastáz. Proto objev nových biomarkerových proteinů typických pro cirkulující nádorové buňky jak s epiteliálními, tak s mezenchymálními vlastnostmi má zásadní význam pro identifikaci cirkulujících nádorových buněk s metastatickým potenciálem.<sup>[20]</sup>

Ze studií vyplývá, že Plastin3 je klinicky významný biomarker se špatnou prognózou u postižených lymfatických uzlin a také u triple negativního typu nádoru. Analýza ukázala, že frekvence Plastin3-positivních případů bylo výrazně více u HER2 negativních pacientů ve srovnání s HER2 pozitivními pacienty.<sup>[20]</sup>

### 2.3.13 Antigen Ki-67

Expese lidského Ki-67 proteinu/antigenu je úzce spojena s buněčnou proliferací. Během interfáze může být antigen detekován pouze v jádru, zatímco v mitóze je většina proteinu přemístěna na povrch chromozomů. Skutečnost, že je Ki-67

protein přítomen v průběhu všech aktivních fází buněčného cyklu (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, a mitóza), ale chybí v klidových buňkách (G<sub>0</sub>), z něj činí vynikající biomarker pro stanovení tzv. růstových zlomků dané buněčné populace. Antigen Ki-67 je také nazýván jako proliferační index. Pozitivní nález nádorových buněk Ki-67 často koreluje s klinickým průběhem onemocnění. Nejlépe prozkoumanými příklady v tomto kontextu jsou karcinomy prostaty a prsu. U těchto typů nádorů byl opakovaně prokázán prognostický význam pro přežití a recidivu.<sup>[21]</sup>

Pacienti s nádory prsu, kteří mají pozitivní ER a PR a s nízkou hladinou Ki-67 mají lepší prognózu než pacienti, jež mají hladinu Ki-67 vysokou. Vzhledem k tomu, že Ki-67 je ukazatelem proliferační rychlosti, čím vyšší hladina antigenu, tím víc tumor dostává negativní prognostické funkce, větší velikost nádoru, pokročilejší stádium onemocnění a je větší pravděpodobnost lymfatické a vaskulární invaze.<sup>[18]</sup>

Pacienti s nádory pozitivními na HER2/neu a nízkým Ki-67 mají podobné patologické rysy onemocnění jako pacienti s vysokým Ki-67, ovšem s výjimkou lymfovaskulární invaze a citlivostí hormonálních receptorů. Klinický průběh onemocnění je tedy určen statusem ER a PR spíše než hladinou Ki-67.<sup>[18]</sup>

### **2.3.13.1 Označení karcinomů prsu**

Na základě positivity či negativity jednotlivých receptorů a biochemických markerů mají karcinomy prsu specifické označení, viz. Tabulka. 2.

**Tabulka 2 Označení karcinomů prsu<sup>3</sup>**

	ER	PR	HER 2	Proliferační index Ki-67
<b>Luminal A</b>	+	+	-	<b>Nízký</b>
<b>Luminal B</b>	+/-	+/-	-	<b>Střední</b>
<b>HER2/neu</b>	-	-	+	<b>Vyšší</b>
<b>Triple negativ</b>	-	-	-	<b>Vyšší</b>

### 2.3.14 Genetické vyšetření

Většina karcinomů prsu vzniká sporadicky. Avšak 5-10 % nádorů má genetický podklad. Hovoří se o tzv. familiárním výskytu.<sup>[3]</sup>

#### 2.3.14.1 BRCA

V dnešní době je známo několik genů, které podmiňují zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu. Mezi nejčastější a nejznámější příčiny dědičné formy rakoviny prsu patří zárodečné mutace v genech BRCA1 a BRCA2 (z angl. BReast CAncer). Mutace v těchto genech může pro ženu představovat až 85 % celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu.<sup>[3]</sup>

Mutace v BRCA genu zvyšuje riziko vzniku i jiných karcinomů a to hlavně nádory vaječníku, zažívacího traktu, maligního melanomu a karcinomu prostaty.<sup>[3]</sup>

BRCA1 a BRCA2 patří do skupiny tumor supresorových genů, jejich úkolem je tedy napomáhat opravit poškozenou DNA, a proto hrají roli při zajištění stability buněčného genetického materiálu. Pokud je některý z těchto genů mutovaný nebo pozměněn, potom nemusí dojít ke správné opravě DNA. Výsledkem je, že v buňkách s větší pravděpodobností vzniknou další genetické změny, které mohou vést k rakovině.<sup>[22]</sup>

Vzhledem k tomu, že mutace genu BRCA se přenáší autozomálně dominantně, mohou být zděděny jak od matky, tak od otce. Účinky mutace v genu BRCA1 a BRCA2 jsou vidět, i pokud jde o heterozygotní formu mutace.<sup>[3][22]</sup>

Společně mutace BRCA1 a BRCA2 tvoří asi 20-25 % dědičných nádorů prsu a asi 5-10 % všech případů rakoviny prsu. Výskyt mutací BRCA1 a BRCA2 je různý, v různých etnických skupinách. Například u žen židovského původu ze skupiny Ashkenazi mají častější výskyt mutací BRCA1 a BRCA2 než obecně lidé v USA. Dalšími skupinami s častým výskytem mutací BRCA1 a BRCA2 jsou Norové, Holanďané a Islandané.<sup>[22]</sup>

V dnešní době je možné testování na tyto genetické mutace. Obecně se doporučuje ženám, u nichž se rakovina prsu v rodině vyskytla, hlavně v mladém věku, případně pokud se v rodinné anamnéze vyskytuje žena s rakovinou vaječníků a má tuto mutaci.

Pozn.: Vyšetření genetické stojí přibližně 50 – 60 tisíc Kč, proto si pojišťovny velmi dobře hlídají, zda bylo vyšetření adekvátně indikované. Kritéria jsou přísná a existují na ně tabulky (např. ženy s Ca prsu mladší 35 let, triple negativní karcinomy prsu, karcinom prsu u muže, onemocnění karcinomem prsu nebo vaječníku u babičky, matky, dcery ...).

#### **2.3.14.2 MikroRNA-210**

V molekulární biologii se výraz mikroRNA používá pro krátké nekódující úseky RNA sestavené přibližně z 19-24 nukleotidů. MikroRNA regulují více biologických procesů, jako je proliferace buněk, diferenciací buněk, buněčná apoptóza a regulace buněčného cyklu. Podílejí se ale také na nádorotvorných procesech, včetně zánětu, adheze, migrace, angiogeneze a invazi. Změny ve strukturách mikroRNA jsou spojeny s rakovinou a mají diagnostický a prognostický potenciál u různých nádorových onemocnění.<sup>[23]</sup>

Vědci provedli analýzu hladiny exprese mikroRNA. Hladina exprese byla systematicky analyzována za použití tkáně a vzorků séra. Bylo zjištěno, že specifický soubor mikroRNA je stimulován hypoxií. V klinických studiích byly hlášeny zvýšené hladiny mikroRNA-210 u několika typů rakoviny, např.: rakovina prsu, dětský osteosarkom, sarkom měkkých tkání, nemalobuněčný karcinom plic, gliom. V některých studiích bylo také zjištěno, že vyšší exprese mikroRNA-210 je spojena s výrazně horší prognózou.<sup>[23]</sup>

Je nepochybné, že mikroRNA je důležitým biomarkerem rakoviny. V důsledku toho probíhají v této oblasti neustále výzkumy.<sup>[23]</sup>

#### **2.3.14.3 Dlouhé nekódující RNA**

Dlouhé nekódující řetězce RNA - LncRNA (long noncoding RNA) jsou dlouhé molekuly RNA obsahující více než 200 nukleotidů, avšak nekódují žádný protein. Dysregulace LncRNA je typická pro mnoho onemocnění, hlavně pro rakovinu. Nedávné studie to prokázaly. LncRNA hrají klíčovou regulační roli v genové expresi a vzniku rakoviny prostřednictvím různých mechanismů, včetně remodelace chromozomů, transkripce a po transkripční modifikaci. Úroveň exprese specifických LncRNA může

poukazovat na prognózu, metastázy, případně recidivu rakoviny. Na základě nejnovějších údajů může tkáňově specifická exprese LcnRNA představovat potenciaální rozdíl mezi normální/zdravou tkání a tkání nádorovou, případně dokonce může být specifická pro různé fáze rakoviny prsu. Což by bylo velmi klinicky prospěšné jako biomarker při diagnóze a prognóze onemocnění, případně při volbě vhodné terapie.<sup>[24]</sup>

## **2.4 Terapie karcinomu prsu**

U jakékoli terapie, včetně terapie rakoviny prsu, je nutné myslet na to, že ke každému pacientovi musíme přistupovat individuálně. Můžeme mít dvě pacientky ve stejném věku s diagnózou rakoviny prsu, a přesto bude mít každá jinou terapii. Ideální terapie se odvíjí od typu rakoviny, velikosti nádoru, zda jsou přítomny metastázy, hormonální typizace nádoru, genetických predispozic pacientky, a v neposlední řadě také záleží na věku a celkovém zdravotním stavu pacientky.

Terapie se také určuje na základě stagingu, který byl proveden předchozími vyšetřeními. Rozhodnutí o typu léčby je vždy závěrem týmu lékařů. Do tohoto týmu patří klinický onkolog, chirurg, rentgenolog, radiační onkolog, patolog a v případě nutnosti další odborníci. Léčbu vždy vede klinický onkolog. U některých pacientek se může stát, že bude více možností léčby. Úkolem klinického onkologa je pacientce předložit všechny varianty léčby a objasnit jí všechny výhody a nevýhody dané léčby. Je zcela na pacientce, pro kterou variantu léčby se rozhodne. Pokud je možný jen jeden typ léčby, je pacientce vysvětlen jako v předchozím případě. Pacientka má vždy právo léčbu odmítnout. Pokud pacientka souhlasí, u vysvětlování léčebného postupu může být přítomen rodinný příslušník či partner pacientky.<sup>[7]</sup>

Dlouho byl karcinom prsu považován za lokální, případně lokálně-regionální onemocnění. Proto nejdříve převažoval co nejvíce radikální způsob chirurgické léčby, o které se lékaři domnívali, že byla jedinou terapií tohoto nádorového onemocnění. Avšak dosažené léčebné výsledky tuto hypotézu vyvrátily. Dnes je karcinom prsu již považován za systémové onemocnění. Volné cirkulující nádorové buňky, případně mikrometastázy v kostní dřeni můžeme detekovat již v časných fázích onemocnění. O

systemové podstatě choroby svědčí i orgánové relapsy po zdánlivě dostatečně radikální lokálně-regionální léčbě.<sup>[7][9]</sup>

### 2.4.1 Chirurgický zákrok

Nejčastějším prvotním lékařským zásahem u lokalizovaného onemocnění prsu bývá operační výkon. Operace vede k odstranění všech klinicky detekovatelných ložisek nemoci. Samotná operace bývá velmi často doplněna o adjuvantní (pooperační) nebo neoadjuvantní (předoperační) léčbu.<sup>[3][7]</sup>

V tomto případě existuje několik typů operací. Nejradikálnějším zásahem je celková amputace prsu. Může se však provádět také částečné (konzervativní) odstranění prsu, kdy je část prsu zachována. Rozsah a radikalita operačního výkonu závisí na velikosti a umístění nádoru. Samozřejmostí u těchto operací je i výkon v oblasti spádových podpažních uzlin, tzv. axilární staging. V oblasti axily se provádí dva základní typy výkonů. Prvním je sentinelová biopsie a druhým exenterace axily v závislosti na výsledku předoperačního ultrazvukového vyšetření uzlin. Při USG pozitivě uzlin se přistupuje k exenteraci axily (odstranění všech uzlin I. a II. etáže v podpaží). Dále se k tomuto výkonu přistupuje při multicentrickém postižení prsu (postižení více nádory v různých kvadrantech prsu) nebo při velmi objemném primárním nádoru. Automaticky se tento výkon také provádí např. při zánětlivém karcinomu prsu. Ve všech ostatních případech se primárně provádí tzv. sentinelová biopsie. Při tomto výkonu dochází k odstranění pouze několika (obvykle 1-3) nejbližších podpažních uzlin. Označení sentinelových uzlin je ve FN Hradec Králové prováděno pomocí radionuklidu <sup>99m</sup>Tc na Oddělení nukleární medicíny. Peroperačně jsou potom snímány pomocí přenosné asepticky zabalené gama sondy. Největší výhodou této metody je minimalizace závažné pooperační komplikace a to lymfedému přilehlé paže. Pokud mikroskopický histologický rozbor nezaznamená nález metastáz v těchto uzlinách, popřípadě pokud se jedná o tzv. mikrometastázy (do velikosti menší než 2 mm), tak není potřeba doplnit výkon sentinelové biopsie o další zákrok. V případě makrometastázy (nad 2 mm v uzlině) je však reoperace ve smyslu následné exenterace axily nutná. Přehled všech možností operačních výkonů u karcinomu prsu je uveden v Tab. 3.<sup>[3][7]</sup>

Samotný zákrok není pro organismus pacientky příliš zatěžující. Pacientka je obvykle propuštěna po pár dnech do domácí péče. Avšak některé ženy mohou špatně snášet radikálnější zákroky po psychické stránce.<sup>[7]</sup>

Navzdory výraznému pokroku ve screeningových metodách má přibližně 5% pacientek již při stanovení diagnózy vytvořeny v těle metastázy. Existuje mnoho názorů, jestli chirurgicky odstraňovat primární nádor, zda je to pro pacientku prospěšné či ne, případně zda se spolehnout pouze na systémovou terapii vzhledem k tomu, že se jedná o nevléčitelné onemocnění. Na jedné straně stojí odstranění samotného nádoru, který může být kontinuálním zdrojem rakovinných buněk. Odstranění primárního nádoru je vnímáno jako pozitivní. Navíc odstranění samotného nádoru může vyvolat imunitní odpověď organismu a může dojít k protinádorové imunitní odpovědi uvolněním imunosupresivních faktorů, což je v tomto případě vnímáno také pozitivně. Na druhé straně však stojí systémová léčba, jež je účinnější v přítomnosti redukovaného nádoru a snižuje vznik rezistentních buněk. Tento názor podporuje myšlenku, že primární nádor může představovat zdroj antiangiogenních faktorů a inhibitory růstového faktoru. Což by v případě odstranění tohoto nádoru vedlo k rychlejší relaci onemocnění. Studie zabývající se tímto problémem, která byla provedena, nepřináší žádný přesvědčivý důkaz, proč je lepší využít jen první nebo druhou možnost terapie. Odstranění primárního nádoru nemá za následek delší přežití pacientky. Lékař vždy musí brát ohled na typ nádoru, pokročilost nádoru a také celkový zdravotní stav pacientky.<sup>[25][26]</sup>



**Tabulka 3 Chirurgické výkony u operabilního karcinomu prsu<sup>7</sup>**

Typ výkonu	Popis	Indikace
Radikální amputace prsu- radikální mastektomie (podle Halstedta)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění kůže prsu včetně bradavky a dvorce a veškeré tkáně prsu vcelku</li> <li>• Odstranění velkého i malého prsního svalu</li> <li>• Odstranění podpažních lymfatických uzlin</li> </ul>	Zcela opuštěna pro přílišnou radikalitu
Modifikovaná radikální mastektomie (podle Pateyeho)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění kůže prsu včetně bradavky a dvorce a veškeré tkáně prsu</li> <li>• Odstranění malého prsního svalu</li> <li>• Odstranění podpažních lymfatických uzlin</li> </ul>	Nádory o rozsahu větším než 2 cm
Totální mastektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění kůže prsu včetně bradavky</li> <li>• Odstranění dvorce a veškeré tkáně prsu</li> </ul>	Některé počínající ( <i>in situ</i> ) rakovinné nádory, profylaktická operace u nositelů genetické mutace
Subkutánní mastektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění žláznaté tkáně prsu</li> <li>• Zachování kůže a komplexu bradavka-dvorec</li> </ul>	Zcela opuštěna - riziko ponechání reziduí části mamární tkáně a retroaleolárních duktů
Mastektomie šetřící kůži	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění tkáně prsu vcelku s komplexem bradavka-dvorec</li> <li>• Přístup z alveolární incize</li> </ul>	Některé počínající ( <i>in situ</i> ) rakovinné nádory, profylaktická operace u nositelů genetické mutace
Kvadrantektomie, segmentální mastektomie + axilární disekce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění kůže a pod ní ležící prsní tkáně obklopující nádor s nádorem samým</li> <li>• Resekce se provádí nejméně 2 cm od okraje nádoru</li> <li>• U axilární disekce - operace a vyloučení podpažních uzlin</li> </ul>	Nádory o průměru < 2,5 - 3 cm
Lumpektomie, tumorektomie, široká excize + axilární disekce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstranění prsní tkáně obklopující nádor s nádorem samým</li> <li>• Resekce se provádí nejméně 1 cm od okraje nádoru</li> <li>• U axilární disekce - operace a vyloučení podpažních uzlin</li> </ul>	Nádory do průměru 2 cm
Lumpektomie, tumorektomie, široká excize, kvadrantektomie bez axilární disekce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jako předchozí dva výkony, ale bez axilární disekce</li> </ul>	Nezhoubné nádory, některé předrakovinné stavy

## 2.4.2 Neoadjuvantní systémová léčba

Jak již bylo zmíněno výše, neoadjuvantní léčba se podává ještě před samotnou operací nádoru. Tento druh léčby je určen převážně pacientkám s pokročilým, ale technicky operovatelným primárním karcinomem s případným postižením regionálních uzlin, nebo pro pacientky s velkým primárním nádorem omezené operability. V době, kdy se k této léčbě přistupuje, je pacientka zcela bez známek vzdálených metastáz. Neoadjuvantní léčba může příznivě ovlivnit nádor v tom smyslu, že dojde k jeho zmenšení, nebo dokonce k jeho úplnému vymizení.<sup>[3][7]</sup>

Hlavními výhodami neoadjuvantní léčby jsou: zmenšení primárního nádoru nebo uzlinových metastáz a následné zlepšení podmínek pro operaci. Vzhledem k tomu, že systémová léčba je aplikovaná v době, kdy je nádor měřitelný *in vivo*, můžeme hodnotit, zda došlo ke zmenšení nádoru a nádor tak reaguje na léčbu. Další výhodou této léčby může být i to, že pacientce je poskytnuta léčba bez časového prodlevu vztahujícího se k operaci. Teoreticky to může snížit riziko vzniku metastáz, avšak to nebylo zatím spolehlivě prokázáno.<sup>[3]</sup>

Nejčastější neoadjuvantní léčbou je chemoterapie. Studie neprokázaly rozdíl v porovnání mezi neoadjuvantní chemoterapií a adjuvantní chemoterapií v parametrech přežití bez známek nemoci a celkového přežívání. Nejlepším prediktivním faktorem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonálních receptorů. Neoadjuvantní chemoterapií lze u těchto nádorů dosáhnout až 40% remise. Několik klinických studií prokázalo horší odpověď neoadjuvantní chemoterapie u lobulárního invazivního karcinomu proti nelobulárním invazivním karcinomům. Naopak, lobulární karcinomy jsou citlivější na hormonální léčbu.<sup>[27]</sup>

O neoadjuvantní hormonální léčbě můžeme uvažovat u pacientek ve vyšším věku, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie a u nichž lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom).<sup>[27]</sup> Účinek hormonální léčby nastupuje v porovnání s chemoterapií pomaleji, kompletní remise se dosahuje výjimečně.<sup>[3]</sup>

### 2.4.3 Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba je podávána u žen po vykonání operace, u které došlo k odstranění nádoru. K této léčbě se přistupuje ve chvíli, kdy pacientka je bez známek nádorové choroby. Úkolem této léčby je zničení subklinických forem onemocnění, tj. volně cirkulující nádorové buňky či vzdálené (mikro)metastázy. Jako hlavní cíl má tato léčba prodloužit beznádorový interval a celkovou dobu přežití.<sup>[3][7]</sup>

Typ adjuvantní terapie závisí na typu karcinomu u dané pacientky. Pro pacientky s pozitivními ER a PR je nejvhodnější hormonální léčba. U pacientek s tumory, které nadměrně exprimují HER2, je nejlepší volbou anti-HER2 léčba. U triple-negativních nádorů je nejvhodnější chemoterapie.<sup>[28]</sup> Někdy se tyto metody mohou vzájemně kombinovat.

### 2.4.4 Chemoterapie

Chemoterapie patří k systémovým metodám léčby rakoviny. Využívají se při ní cytostatika, chemické preparáty zastavující růst a množení buněk. Jsou to látky syntetického původu nebo deriváty látek získaných z rostlin či plísní. Vzhledem k tomu, že působí především na buňky, jež rostou a dělí se, zasahují i zdravé buňky, a proto mají řadu nežádoucích účinků.<sup>[29]</sup>

V současné době existuje asi 40 cytostatik mající prokázanou účinnost při léčbě karcinomu prsu. Procento účinnosti jednotlivých cytostatik použitých samostatně je mezi 20-65%. Avšak běžně se tyto cytostatika při léčbě kombinují, tudíž se zvyšuje jejich účinnost.<sup>[2][7]</sup>

Cytostatika mají různý mechanismus účinku a působí v různé fázi buněčného cyklu. Můžeme je však rozdělit do dvou základních skupin: cytostatika působící v průběhu celého buněčného cyklu a cytostatika účinná jen v některé z fází buněčného cyklu. Cytotoxické vlastnosti cytostatik mají různý proces účinku a zasahují do nejrůznějších metabolických procesů, případně blokují enzymatické systémy.<sup>[7]</sup>

Chemoterapie se nejčastěji podává pacientkám, jenž nelze podat hormonální léčbu. U pacientek, u kterých má nádor pozitivní ER a PR závisí indikace adjuvantní

chemoterapie na dalších rizikových faktorech, jako jsou: stav uzlin, velikost nádoru, fading, HER2, hladina Ki67 a věk. U žen, jež mají nízké riziko relapsu (HER2 negativní, nemají postiženy uzliny, nízkou hladinu Ki67 a věk nad 35let) a mají nádor pozitivní na ER, postačí samotná hormonální terapie. Ale u žen s vysokým rizikem (HER2 pozitivní, případně triple-negativní karcinom) je nutná adjuvantní chemoterapie.<sup>[3]</sup>

Jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů u žen s karcinomem prsu je počet lymfatických uzlin obsahujících maligní buňky. U pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami je 70 % riziko recidiv po 10 letech. Samozřejmě u pacientek, které mají větší počet (<10) pozitivních lymfatických uzlin, je riziko vyšší, asi 90 %. Podle studií může adjuvantní terapie snížit riziko recidiv až o 37 % u žen před menopauzou a o 22 % u žen po menopauze. Adjuvantní chemoterapie je účinná u žen před a po menopauze s pozitivními uzlinami bez ohledu na hormonální stav nádoru.<sup>[30]</sup>

## 2.4.5 Radioterapie

Radioterapie, nebo také léčba ozářením, patří stejně jako chirurgická léčba k loko-regionálním léčebným postupům. Cílem této léčby je během určité doby vpravit do přesně definovaných míst letální nádorovou dávku. Radiace v tomto počítá s rozdílností radiosenzitivity mezi normální tkání a nádorovou tkání.<sup>[2]</sup> Radiosenzitivita normální tkáně určuje schopnost buněk reparovat poškození způsobené ionizujícím zářením. Tkáně radiosenzitivní mají omezenou reparační schopnost, jejich ozáření tedy vede k rychlé smrti. Radiosenzitivita je přímo úměrná mitotické aktivitě buněk, z toho vyplývá, že nejcitlivější jsou z pravidla buňky a tkáně, které se rychle dělí a jsou málo diferencované jako například zárodečná tkáň, sliznice, kostní dřeň, epidermis atd. Radiosenzitivita nádorů je stejná jako radiosenzitivita tkáně, z níž nádor vychází. Mezi radiosenzitivní nádory patří lymfomy, seminomy, leukemické infiltráty. Naopak velmi radiorezistentním nádorem je sarkom (nádory jsou na záření necitlivé, resp. jejich citlivost vysoce převyšuje citlivost okolní zdravé tkáně).<sup>[3]</sup>

Poměr mezi senzitivitou buněk a nádoru je vyjádřen terapeutickým indexem. Ten udává snadnost, s jakou je možno do nádorového ložiska vpravit letální nádorovou dávku, aniž by byla poškozena okolní zdravá tkáň. Problémem však mohou být vzdálená ložiska, která radiace nemůže postihnout.<sup>[2]</sup>

V léčbě karcinomu prsu existují 2 základní situace, kdy se bez radioterapie neobejdeme. První a velmi častou indikací je léčba malých nádorů v počátečním stádiu, kdy je provedena záchovná operace. Po tomto chirurgickém zákroku je vždy nutné prs ozářit, protože pooperační záření po této operaci snižuje pravděpodobnost recidivy onemocnění a zvyšuje se možnost na vyléčení. Druhou indikací k této léčbě jsou pokročilejší nádory větší než 4-5 cm, kdy u takto velkých nádorů už je nutné odstranit celý prs. U těchto nádorů je velká pravděpodobnost, že se onemocnění může znovu objevit na hrudní stěně i po ablaci celého prsu, proto se hrudní stěna preventivně ozařuje. Ozáření je nutné i ve chvíli, kdy jsou postiženy axilární mízní uzliny, v tomto případě se ozáření rozšiřuje i na axilární a podklíčkovou oblast.<sup>[7]</sup>

V radioterapii mléčné žlázy se využívá vysokoenergetické záření, jehož zdrojem jsou paprsky X, případně záření gama. Dnes jsou hlavním zdrojem záření lineární urychlovače. Můžeme mít několik zdrojů záření:<sup>[3]</sup>

- a) Zevní radioterapie - teleradioterapie je ozařování, kdy z určité vzdálenosti, kdy záření proniká do hloubky těla přes kůži; tato metoda se nejvíce používá jako kurativní radioterapie, je však možné ji využít i jako paliativní metodu.
- b) Terapeutické rentgenové ozařovače jsou zdrojem rentgenového záření. Volba energie RTG záření závisí na hloubce uložení nádorového ložiska. V dnešní době je tato metoda hojně využívána u povrchově umístěných nádorů s kurativním záměrem radioterapie. Současně je také tato metoda využívána i pro paliativní léčbu pokročilého a diseminovaného nádorového onemocnění.
- c) Kobaltový ozařovač využívá pro záření radioaktivní izotop  $^{60}\text{Co}$ , jež je zdrojem záření gama. V dnešní době je však využíván velmi vzácně a používá se především pro paliativní léčbu.
- d) Brachyradioterapie je ozařování z krátké vzdálenosti, kdy zdroj záření je umístěn v těsné blízkosti nádoru nebo přímo v nádoru. Radioaktivní zářič se zavádí do tělní dutiny - intrakavitární brachyradioterapie, na povrch

kožního nádoru - povrchová brachyradioterapie, nebo přímo do tkáně nádoru - intersticiální brachyradioterapie. Hlavní výhodou brachyradioterapie je aplikace maximální dávky přímo do nádoru a současně rychlý pokles dávky do okolí a tím pádem také maximální šetření zdravé okolní tkáně.

Aby bylo dosaženo maximálního efektu radioterapie při minimálním poškození okolních zdravých tkání, je nutné přesné zacílení léčby zářením, tj. přesné určení jednotlivých cílových objemů, do nichž má být aplikována dávka záření. Podle doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) jsou cílové objemy definovány takto:

- a) gross tumor volume - GTV - nádorový objem, zahrnuje veškerou makroskopicky viditelnou nádorovou infiltraci zobrazitelnou všemi dostupnými zobrazovacími metodami;
- b) clinical target volume - CTV - klinický cílový objem, zahrnuje subklinické mikroskopické šíření nádoru;
- c) planning target volume - PTV - plánovaný cílový objem, zahrnuje vnitřní pohyblivost tumoru a nepřesnosti při nastavení a ozáření pacienta.

Pro stanovení vhodných cílových objemů je vhodné použít všechny dostupné zobrazovací metody (CT, PET, MR, PET/CT).<sup>[3]</sup> Tato terapie je náročná i pro pacientku, ta musí vždy zaujmout stejnou polohu, při které se využívají nejrůznější pomůcky, např. na fixování horní končetiny, případně obou končetin nad hlavou.<sup>[7]</sup>

V posledních dvou desetiletích došlo k nárůstu poptávky po radioterapii. To je důsledek intenzivnějšího a kvalitnějšího screeningu a také vyšší počet diagnóz rakoviny u starší populace. Stejně jako u jiných léčebných metod, i zde se vytvářejí čekací listiny na radioterapii díky poptávce převyšující nabídku. Nejběžnější čekací doba mezi operací a samotnou radioterapií je 4 - 6 týdnů. Tato doba se jeví jako ideální, ale jak již bylo řečeno výše, každý pacient je individuální. Avšak studie prokazují, že oddálení začátku radioterapie až za více jak 6 týdnů, může zvýšit riziko lokální recidivy onemocnění a to zejména u starších žen, které nepodstoupily chemoterapii.<sup>[31]</sup>

## 2.4.6 Hormonální terapie

Hormonální léčba patří mezi jeden z nejstarších způsobů léčby rakoviny prsu. Indikace k hormonální léčbě je založena na průkazu hormonálních receptorů v nádoru. Pokud tyto receptory v nádoru nejsou přítomny, je tato terapie neúčinná a neměla by se vůbec pacientkám podávat.<sup>[7]</sup> Avšak přibližně 60 - 75 % nádorů tyto receptory exprimuje, tudíž je hormonální léčba indikována a velmi často využívána.<sup>[3]</sup>

Předpokládá se, že většina nádorů prsu je v počátcích svého vývoje alespoň částečně hormonálně závislá, pak ovšem tuto senzitivitu ztrácejí spolu se ztrátou diference. Klinické studie jednoznačně potvrdily, že stav hormonálních receptorů je obecně nezávislým prognostickým faktorem, nejvyšší prognostický význam má ve stadiu II. karcinomu prsu a absence či přítomnost ER a PR má nejvyšší prognostický význam u nemocných s pozitivními uzlinami.<sup>[32]</sup>

Možností hormonální léčby je několik:

a) **Ablativní hormonální léčba**, která spočívá v odstranění zdroje produkujícího hormony se stimulačním účinem na karcinom prsu. Řadí se zde hlavně blokáda funkce vaječnicků - ovariectomie. Ablativní hormonální léčba je však účinná pouze u premenopauzálních pacientek. Je několik možností jak ovariectomii provést:<sup>[3][7]</sup>

- I. Chirurgicky - tato metoda se používá nejdéle a její účinek je velmi rychlý, v dnešní době se stále využívá.
- II. Ozářením - tato metoda se využívá hlavně v případech, kdy není možné odstranit vaječnický chirurgicky; nevýhodou této metody je, že nástup účinků se začne projevovat až za 2 měsíce od ozáření.
- III. Farmakologicky - v nadměrných dávkách se podávají agonisté gonadotropinů uvolňující hormon, což vede ke stimulaci hypofýzy a zvýšené produkci gonadotropinů, ovšem následkem této stimulace je vyčerpání hypofýzy a dochází k dlouhodobému poklesu plazmatických koncentrací gonadotropinů, což způsobí ovariální insuficienci. Výhodou

této metody je, že po ukončení léčby se funkce ovaríí znova obnoví. Nevýhodou ovšem je dlouhá doba nástupu účinku.

Klinické studie prokázaly, že kombinace oboustranné ovariectomie u hormonálně senzitivních nemocných s následnou adjuvantní chemoterapií zvyšuje léčebnou odpověď proti těm, které absolvovaly pouze ovariectomii, ale tato celková odpověď nepřevyšuje odpověď samotné chemoterapie.<sup>[32]</sup>

- b) **Kompetitivní hormonální léčba** znamená léčbu antiestrogeny. Tato léčba využívá kompetice přirozeného hormonu a antihormonem o místo na hormonálních receptorech. Nejčastěji používaným lékem je Tamoxifen, který má antiestrogenní účinky, ale zároveň má ty samé účinky jako estrogen, není to tedy čistý antiestrogen. Blokádu receptorů znemožní vazbu estrogenu a zablokuje tak proliferaci a růst. Indukuje také apoptózu a snižuje riziko osteoporózy. Je účinný jak u premenopauzálních, tak i u postmenopauzálních pacientek.<sup>[3][7]</sup>
- c) **Inhibiční hormonální léčba** spočívá v inhibici syntézy estrogenů v periferních tkáních a nadledvinách produkovaných v postmenopauzálním období. Uplatňují se zde hlavně inhibitory aromatáz, protože právě aromatáza se podílí na konečné přeměně androgenů na estrogenu. Inhibitory aromatáz mohou být jak steroidní, tak nesteroidní povahy. Tento typ léčby se využívá jak u časných stádií onemocnění, tak také u lokálně pokročilých stavů choroby.<sup>[3][7]</sup>
- d) **Aditivní hormonální léčba** spočívá v podání farmakologických dávek gestagenů. U gestagenů se předpokládá, že farmakologické dávky budou působit mechanismem zpětné vazby blokádu předního laloku hypofýzy a tím dojde k poklesu produkce gonadotropinů. Aby se tento účinek dostavil, je nutné dosáhnout hladiny progesteronu v séru alespoň 10 ng/ml. V této dávce mají gestageny i anabolický účinek, a proto jsou přínosem pro malnutriční pacienty, případně pro pacienty s výraznou ztrátou chuti k jídlu.<sup>[3]</sup>



## 2.4.7 Biologická léčba

Biologická léčba znamená podávání látek, které ovlivňují řetězce dějů určitých receptorů nezbytných pro přežívání, množení a růst buněk. V praxi takto označujeme monoklonální protilátky. Biologická terapie má ve srovnání s klasickými cytostatiky odlišný profil toxicity, a proto je výhodné tyto skupiny léků spolu kombinovat, přičemž dochází k aditivnímu, a někdy dokonce i synergistickému účinku těchto přípravků. Biologická léčba se v dnešní době využívá v adjuvantní léčbě i paliativní terapii (při nádoru neodstranitelném, zpravidla metastatickém). V současné době máme 3 základní přípravky, kdy každý má jiný mechanismus účinku.<sup>[3][7]</sup>

**Trastuzumab** je monoklonální protilátka proti molekule HER2, která se nachází na povrchu buněk karcinomu prsu. Vyšší exprese HER2 nádorovými buňkami je spojena s horší prognózou. Například jen asi 50 % pacientek s HER2-pozitivním nádorem a s 1–3 pozitivními axilárními uzlinami přežívá 5 let ve srovnání s 80 % pacientek s HER2-negativním nádorem ve stejném stadiu. HER2 není typický receptor, protože pro něj neexistuje ligand. HER2 se páruje s jinými receptory ze skupiny epidermálních růstových faktorů a zesiluje jejich signalizaci. Zablokování HER2 způsobí zastavení buněčného dělení a apoptózu. Zvýšená exprese HER2 se vyskytuje asi u 20–30 % karcinomů prsu. U pacientek s nádory, jež nevykazují zvýšenou expresi HER2, není léčba trastuzumabem účinná. V adjuvantní léčbě karcinomu prsu se trastuzumab na začátku podává s chemoterapií. V rámci paliativní léčby se trastuzumab zpočátku rovněž podává s chemoterapií. Bylo prokázáno, že přidání trastuzumabu k adjuvantní chemoterapii snižuje počet opětovného výskytu nádoru až o 50 %. Při kombinaci s paliativní chemoterapií prodlužuje trastuzumab přežití pacientek až o 20–25 %. Lze tedy říci, že trastuzumab „neutralizuje“ negativní prognostický dopad zvýšené exprese HER2.<sup>[33]</sup>

**Lapatinib** blokuje signalizaci receptorů HER2 a HER1 (podtyp receptoru pro epidermální růstový faktor) inhibicí jejich tyrozinkinázové domény. Jedná se o malou molekulu, která proniká do buněk a na rozdíl od trastuzumabu také přes hematoencefalickou bariéru. Podobně jako u trastuzumabu je pro léčbu lapatinibem nutná zvýšená exprese HER2 nádorovými buňkami. Bylo prokázáno, že neexistuje

zkřížená rezistence mezi trastuzumabem a lapatinibem. V klinických studiích, kde byly léčeny pacientky s pokročilým karcinomem prsu po relapsu po několika liniích chemoterapie a po trastuzumabu, mělo klinickou odpověď na lapatinib asi 8 %, a u dalších asi 40 % pacientek se nemoc stabilizovala na dobu 4–6 měsíců. Lapatinib je tedy perspektivním lékem, ale provést zhodnocení jeho přínosu k léčbě karcinomu prsu bude možno až po ukončení velkých klinických studií, které momentálně probíhají.<sup>[33][34]</sup>

**Bevacizumab** zabraňuje angiogenezi, která je podmínkou růstu nádorů. Pokud nádor přesáhne velikost 1 mm, potřebuje ke své výživě cévní zásobení. Mnoho druhů nádorů produkuje vaskulární endoteliální růstový faktor, jenž podporuje proliferaci endotelových buněk a indukuje vrůstání nových cév do nádoru. Bevacizumab je monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru. Neutralizací tohoto růstového faktoru dochází k zablokování angiogeneze a zástavě nádorového růstu. Bevacizumab se v současnosti uplatňuje zejména jako jedna z prvních možností při léčbě metastatického karcinomu prsu. Velkým rizikem podávání bevacizumabu jsou trombotické komplikace, hypertenze, proteinurie až nefrotický syndrom. Bevacizumab je kontraindikován u pacientů s neléčenými metastázami do CNS pro riziko krvácení do mozku.<sup>[33]</sup>

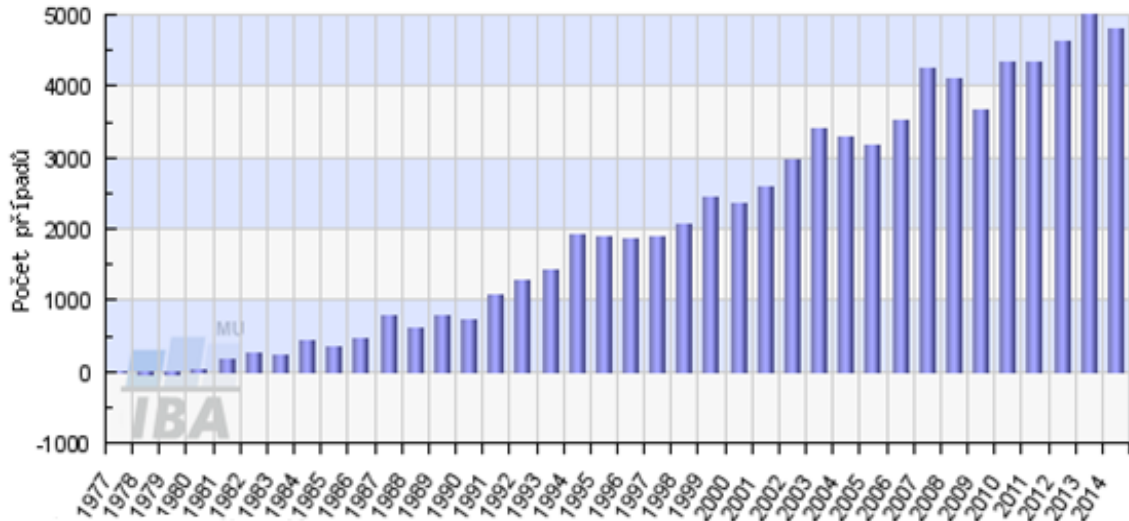
## ***2.5 Morbidita, mortalita, rizikové faktory***

### **2.5.1 Morbidita**

Když otevřeme jakýkoli článek nebo knihu týkající se rakoviny prsu, jednou z prvních vět je, že rakovina prsu je jedním z nejčastějších zhoubných onemocnění postihující ženy. Což dokazuje i skutečnost, že v roce 2014 bylo v České republice zjištěno 7 008 případů, což v přepočtu na 100 tisíc žen představuje 130,9 případů. Vzhledem k tomu, že screeningové programy se neustále zdokonalují a vyvíjejí se, lze předpokládat, že incidence rakoviny prsu bude pravděpodobně narůstat, jelikož budeme schopni zaznamenat onemocnění stále v časnějším stádiu. Vzrůstající trend výskytu onemocnění je dobře patrný v Grafu 1. Česká republika zaujímá světově 30. místo a v Evropě 18. místo v incidenci rakoviny prsu.<sup>[35]</sup>

### Graf 1 Index růstu incidence rakoviny prsu od roku 1977

zdroj:[http://svod.cz/analyse.php?modul=trendy&diag=C50,D05&zobrazeni=graph&incmor=inc&vypocet=r&pohl=z&kraj=&vek\\_od=1&vek\\_do=18&obdobi\\_od=1977&obdobi\\_do=2014&stadiu=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=](http://svod.cz/analyse.php?modul=trendy&diag=C50,D05&zobrazeni=graph&incmor=inc&vypocet=r&pohl=z&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&obdobi_od=1977&obdobi_do=2014&stadiu=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=)

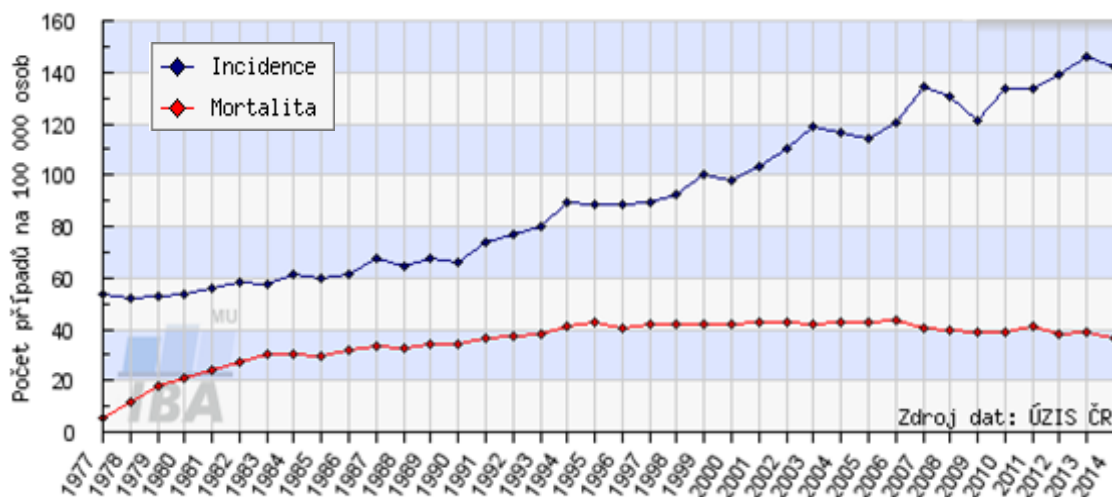


## 2.5.2 Mortalita

Přestože léčba rakoviny prsu u žen, hlavně v raných stádiích onemocnění, je velmi úspěšná, rakovina prsu je druhou nejčastější onkologickou příčinou úmrtí u žen. V roce 2014 zemřelo na rakovinu prsu 1 581 žen, což představuje asi 3 % úmrtí žen v populaci. Pozitivním zjištěním však je, že i když incidence mezi lety 2004 - 2014 vzrostla o 19,5 %, za stejný časový úsek mortalita klesla o 17,9 %.<sup>[35]</sup> Porovnání incidence a mortality v Grafu 2.

## Graf 2 Časový vývoj a porovnání incidence a mortality

zdroj:[http://www.svod.cz/graph/?sessid=liof89t44fovtgta4tr6ps9hj2&typ=incmor&diag=C50,D05&pohl=z&kraj=&vek\\_od=1&vek\\_do=18&zobrazeni=graph&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vypocet=c&obdobi\\_od=1977&obdobi\\_do=2014&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=###](http://www.svod.cz/graph/?sessid=liof89t44fovtgta4tr6ps9hj2&typ=incmor&diag=C50,D05&pohl=z&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=graph&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vypocet=c&obdobi_od=1977&obdobi_do=2014&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=###)



### 2.5.3 Rizikové faktory

Příčina vzniku rakoviny prsu dodnes není přesně vysvětlena. I přes veškeré výzkumy nejsme schopni říct, které ženy jsou karcinomem prsu ohroženy více, a které méně. Existují však předpoklady, že u některých konkrétních žen je větší pravděpodobnost vzniku rakoviny prsu. Jako u všech rizikových faktorů i zde je základní dělení na faktory dispoziční, jež nemůžeme ničím ovlivnit a faktory ovlivnitelné změnou životního stylu.

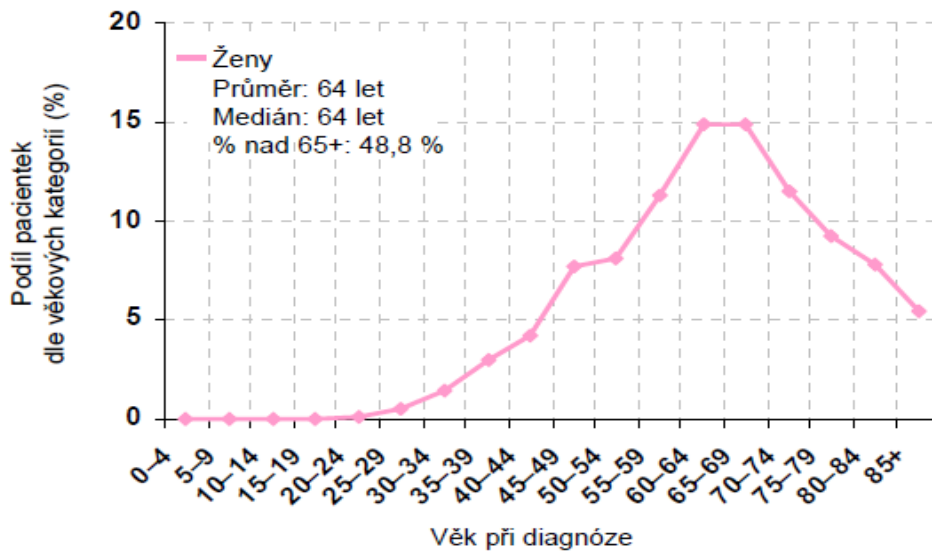
#### 2.5.3.1 Dispoziční faktory

##### a) Věk

Věk je jedním z hlavních rizikových faktorů toho onemocnění. U žen nad 50 let je zaznamenáno vyšší riziko vzniku rakoviny prsu. Nejvyšší počet nově diagnostikovaných patientek je však ve věku 65 - 75 let, což dokládá Graf 3.<sup>[7][36]</sup>

Při léčbě Tamoxifenem u postmenopauzálních patientek ve vyšším věku v době diagnostiky karcinomu prsu a s nádorem citlivým na hormony byla prokázána horší prognóza.<sup>[37]</sup>

**Graf 3 Věková struktura v době diagnostiky rakoviny prsu**  
 zdroj: Národní onkologický registr



### b) Hormonální faktory

Mezi hormonální faktory můžeme zařadit dobu první menstruace, menopauzu, délku kojení, počet porodů a věk při prvním porodu.

Nástup menstruace před dvanáctým rokem bývá často opakovaně potvrzován jako významný rizikový faktor rakoviny prsu.<sup>[7]</sup> Je prokázáno, že zpoždění nástupu menstruace o 1 rok, snižuje riziko vzniku rakoviny prsu o 5 %. Další menstruační faktory jako například délka cyklu, nepředstavují žádné riziko a nemají k rakovině prsu žádný vztah.<sup>[36]</sup>

Menopauza je často diskutovaným problémem. Čím menopauza přijde ve vyšším věku, tím je žena více ohrožena rakovinou prsu. Pokud žena přejde do menopauzy v nižším věku, sníží se riziko až o 3 % o každý rok. Průměrný věk nástupu menopauzy je kolem 50 let.<sup>[36]</sup> Věk menopauzy je také důležitým faktorem při navrhování hormonální léčby.<sup>[7]</sup>

Samotné kojení přímo ovlivňuje hladinu estrogenů v ženském organismu a bylo potvrzeno, že kojení je účinným ochranným faktorem v rozvoji rakoviny prsu.<sup>[7]</sup> Například Americká studie Cancer and Steroid Hormon se zabývala vztahem mezi kojením a rakovinou prsu. Analyzovali celkem 4500 žen s onemocněním a zjistili, že ženy, které kojily celkově déle než 25 měsíců, mají riziko rakoviny prsu až o 33 % nižší

než ženy, které nikdy nekojily. Ochranný účinek kojení je silnější u žen, které kojí v mladším věku, než u žen kojících ve starším věku. <sup>[36]</sup>

Zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu je u žen mající své první těhotenství až po 30. roce života, případně u bezdětných žen. Ženy, jež svůj první porod měly v době mladší 20 let, mají riziko rakoviny prsu až o 30 % nižší než ženy, které první těhotenství prodělaly až po 35 roce. Počet porodů není zcela zásadním faktorem. Avšak u žen s vyšším počtem dětí je pozorováno snížení rizika v důsledku kratšího životního období pod vlivem estrogenů. Ženy, které prodělaly alespoň jedno plné těhotenství, mají až o 25 % nižší pravděpodobnost vzniku rakoviny prsu než ženy bezdětné. Neúplná těhotenství včetně potratů nemají jasné výsledky, ale předpokládá se, že nemají žádný velký vliv na vznik karcinomu prsu. <sup>[7][36]</sup>

### **c) Genetické faktory**

Pokud se v rodině ženy vyskytne rakovina prsu, posuzují se vždy nejméně 3 generace žen v rodině. Na základě těchto poznatků je potom možné testovat predispozici genů BRCA1 a BRCA2. Působnost těchto genových mutací je však různá i u žen v rámci jedné rodiny a nelze s přesností určit, zda u konkrétní ženy se nádorové onemocnění skutečně vyvine. Je známo, že ženy se zděděnou chybou v genu BRCA1 a/nebo BRCA2 mají vyšší riziko vzniku nádorového onemocnění prsu nebo vaječníku než zbytek populace. Z provedených studií vyplývá, že rakovina prsu se vyskytuje familiárně asi v 10 % a genetická predispozice se na vzniku podílí asi 1-5 %. Pokud měla rakovinu prsu matka, sestra nebo dcera, je riziko vzniku onemocnění skoro dvojnásobné vzhledem k ostatní populaci. Riziko je tím vyšší, čím mladší je věk příbuzných v době diagnózy choroby. <sup>[2][3][7]</sup>

U žen se zhoubným nádorem v jednom prsu je vyšší pravděpodobnost vzniku zhoubného nádoru i v druhém prsu. <sup>[7]</sup> Celoživotní riziko vzniku rakoviny prsu u běžné ženy se v naší populaci pohybuje kolem 12,3 %.

### **2.5.3.2 Ovlivnitelné faktory**

#### **a) Hormonální léčba**

Hormonální přípravky obecně (substituční hormonální léčba v klimakteriu nebo hormonální antikoncepce) mají přímý vliv na metabolismus steroidních hormonů. Studie zabývající se problematikou užívání hormonálních přípravků nepřinášejí jednoznačné výsledky o pozitivních nebo negativních účincích na karcinom prsu.<sup>[7]</sup>

Riziko vzniku rakoviny prsu se zvyšuje asi o 25 % u běžných uživatelék kombinovaných antikoncepčních přípravků. Avšak toto riziko klesá po ukončení užívání natolik, že po 10 letech je riziko srovnatelné s ženami, které tyto přípravky neužívají. Toto zvýšené riziko se výrazně nemění v závislosti na délce užívání ani výrazně nezávisí na faktu, zda antikoncepční přípravky jsou estrogenové nebo progesteronové. Riziko ovšem zvyšuje užívání antikoncepčních přípravků do pozdně reprodukčního věku ženy.<sup>[7][36]</sup>

Vzhledem k tomu, že rakovina prsu je typickým modelem malignity závislé na hormonech, je často diskutovaným problémem vliv umělého oplodnění (IVF) na vznik tohoto karcinomu. U této procedury se totiž podávají ženě dočasně léky zvyšující hladiny estrogenu a progesteronu, které, jak bylo již zmíněno výše, mají vysoký vliv na vznik karcinomu prsu. Názory na tuto problematiku jsou však rozporuplné, celkově však neexistují studie dokazující jasný nárůst vzniku rakoviny prsu po absolvování IVF. Některé studie pouze poukazují na to, že je možný zvýšený výskyt u žen s pozitivní rodinnou anamnézou.<sup>[38][39]</sup>

Ženy užívající substituční hormonální léčbu v době klimakteria jsou vystaveny vyššímu riziku vzniku rakoviny prsu než ženy, které tyto přípravky nikdy neužívaly. Riziko však klesá, stejně jako u hormonální antikoncepce, po ukončení této léčby. Studie dokazují, že více jak 5 let po ukončení substituční hormonální terapie, je riziko žen užívající tuto terapii a žen, jež tuto terapii nikdy neužívaly, stejné. Většina studií se však týkala pouze přípravků obsahující samotný estrogen po dobu 10 let, tam je riziko vzniku karcinomu až o 35 % vyšší. Studie zabývající se vlivem přípravků obsahující progesteron i estrogen vykazují mírně nižší riziko vzniku karcinomu prsu, ale zatím nebylo nasbíráno dostatek dat pro přesvědčivé výsledky. Druhá studie ale prokázala

opak, že užívání přípravků obsahující estrogen i progesteron má za následek ještě vyšší riziko vzniku karcinomu než užívání přípravků pouze s estrogenem.<sup>[36]</sup>

Ze studií vyplývá, že je velmi pravděpodobné, že dlouhodobý vliv estrogenu, a zejména estradiolu, může pro ženu představovat zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu.<sup>[7]</sup>

## **b) Obezita a stravovací návyky**

Složení a množství potravy, kterou přijímáme, tvoří komplexní faktor s přímým vztahem k riziku vzniku karcinomu nejen prsu, ale celkově ke zhoubným onemocněním. Energetická hodnota potravy ovlivňuje metabolismus a tím produkci hormonů. Nejdůležitější roli ve vzniku malignit hraje typ a podíl tuků ve stravě. Také celkový podíl ovoce, zeleniny a vlákniny hraje ve vzniku rakoviny prsu důležitou roli.<sup>[3][7][36]</sup>

Podle některých studií existuje přímá úměrnost mezi procentem tělesného tuku a incidencí rakoviny prsu. Množství tělesného tuku, jeho rozložení v organismu a věk v době nadváhy výrazně ovlivňují metabolismus estrogenu. Obezita je spojená s dvojnásobným rizikem vzniku karcinomu prsu převážně u žen v postmenopauze.<sup>[7][36]</sup>

Existují studie zabývající se možností, že vysoké dávky fytoestrogenů, jež jsou například ve vysokých koncentracích v sójových bobech, mohou blokovat účinky mnohem účinnějšího endogenního estrogenu, čímž se snižuje riziko vzniku rakoviny prsu. Tyto studie zatím však nejsou podloženy dostatečným množstvím dat.<sup>[36]</sup>

Evropská studie se dokonce zabývala souvislostmi mezi hladinou glykemického indexu u žen po menopauze a vznikem rakoviny prsu. Ve studii bylo prokázáno, že ženy s příjmem potravy s vyšším glykemickým indexem jsou méně fyzicky aktivní a mají vyšší pravděpodobnost vzniku arteriální hypertenze. Nebyly však prokázány žádné přímé důkazy o zvýšení výskytu rakoviny prsu u žen přijímajících potravu s vyšším či nižším glykemickým indexem.<sup>[40]</sup>

## **c) Fyzická aktivita**

Některé studie uvádějí, že mírná fyzická aktivita je spojena s nižším rizikem rakoviny prsu. Velikost účinku fyzické aktivity značně kolísá mezi studiemi, ale typický výsledek je snížení rizika kolem 30% ve spojení s několika hodinami týdně intenzivní



aktivity. Zvýšená fyzická aktivita snižuje produkci steroidních hormonů a snižuje hladinu krevního inzulínu, což je celkově prospěšné pro organismus.<sup>[7][36]</sup>

#### **d) Alkohol**

Studie opakovaně prokázaly, že konzumace alkoholu je spojena s mírným zvýšením rizika rakoviny prsu. Zvýšení rizika vzniku karcinomu je dáno hlavně mechanismem účinku alkoholu, který ovlivňuje hladinu estrogenů v ženském organismu. Riziko se zvyšuje zhruba o 10% na 10 g alkoholu spotřebovaného za jeden den. Mírný až střední příjem alkoholu zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu lineárně, takže příjem přibližně 30 g alkoholu denně je spojen se zvýšením rizika na 30 %. Studie neprokázaly vyšší riziko při vyšší spotřebě alkoholu nebo u žen s alkoholismem. Avšak lékaři doporučují omezit pití alkoholických nápojů.<sup>[7][36]</sup>

#### **e) Kouření**

Mnohé studie zkoumaly vztah mezi aktivním i pasivním kouřením a rizikem rakoviny prsu, a celkově nevykazují žádnou spojitost. Kouření však celkově škodí organismu a zvyšuje riziko vzniku jiných onkologických a srdečních onemocnění.<sup>[3][36]</sup>

### **3. PRAKTICKÁ ČÁST**

Předmětem praktické části této práce bylo zpracovat vybraná data z dokumentace patientek s karcinomem prsu, které jsou registrovány ve FN Hradec Králové, a jak bylo zmíněno v úvodní části práce, zaměřit se na porovnání klinických a histologických nálezů.

#### ***3.1 Použitý materiál***

Námi analyzovaným souborem bylo celkem 230 patientek, které byly operovány pro karcinom prsu na Chirurgické klinice FN Hradec Králové od 17. 3. 2015 do 6. 10. 2016. Na základě námi zvolených vylučovacích kritérií bylo vyloučeno 127 patientek a 1 pacient s rakovinou prsu. Údaje, které nás nejvíce zajímaly, byly: klinická velikost nádoru, velikost nádoru určená při histologickém stagingu a postižení axilárních uzlin. Hodnotili jsme tedy rozdíly ve velikostech nádoru určených klinickým lékařem a patologem, a také správně diagnostikované pozitivní uzliny.

#### ***3.2 Postup práce***

Z námi vybraného souboru patientek jsme vyřadili pacientky na základě těchto kritérií: neoadjuvantní chemoterapie z důvodu očekávané změny velikosti nádoru, karcinom typu DCIS z důvodu špatné detekovatelnosti na USG a mamografu, reoperace z důvodu nejasných okrajů a muži. Nakonec tedy byly zpracovány data 102 patientek (Příloha 1). Vytvořili jsme soubor patientek všech věkových kategorií s různými stádii a velikostí karcinomu prsu.

#### ***3.3 Výsledková část***

Veškerá získaná data patientek jsme hodnotili a zpracovávali pomocí šablon v programu MS Microsoft Excel (párový T-test, Probabil). Stanovovali jsme takto statistické charakteristiky, jako je průměr, pravděpodobnost vybraného jevu a intervalový odhad rozdílu středních hodnot vybraných souborů.

### **3.3.1 Vyjádření výsledků**

Jednotlivá data jsme zaznamenávali do tabulek v programu Microsoft Excel. Z tabulek jsme vytvořili grafy s výsledky. Tabulky a grafy s výsledky jsou uvedeny níže.

### **3.3.2 Statistické zpracování dat**

Data jsme zpracovávali v šablonách Probabil a T-test.

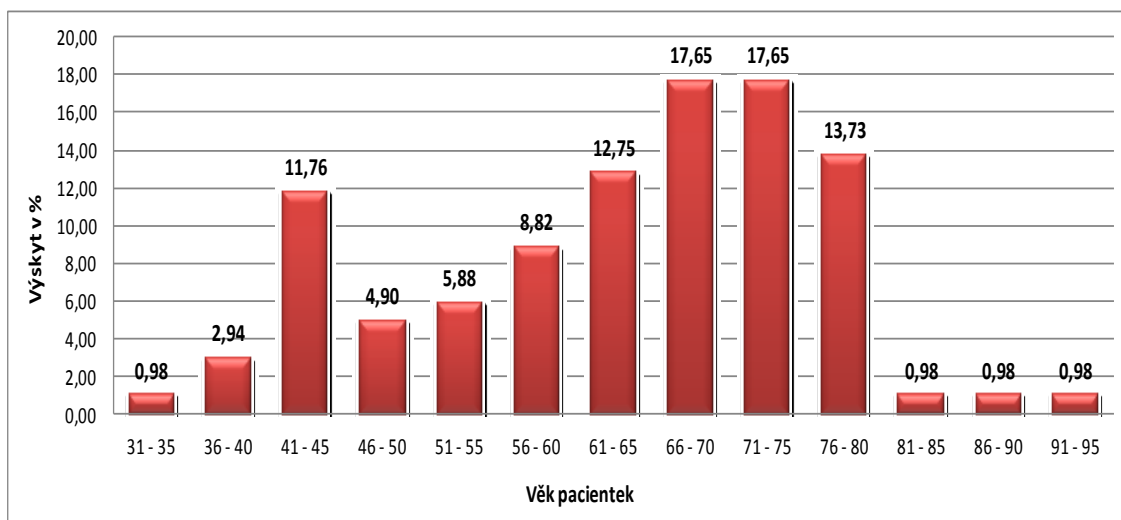
Šablona PROBABIL umožňuje výpočet intervalových odhadů neznámé pravděpodobnosti, resp. intervalových odhadů rozdílů dvou neznámých pravděpodobností.

Program T-TESTY realizuje nepárový, resp. párový T-test a určuje intervalový odhad rozdílů středních hodnot daných souborů, resp. intervalový odhad střední hodnoty difference hodnot párových. Automaticky probíhá kontrola odlehlých hodnot Grubbsovým testem s nabídkou jejich vyloučení z výpočtu. Výstupní údaje obsahují varování o nekorektnosti výsledků.

### 3.3.3 Obecné údaje o souboru pacientek

Celkem jsme hodnotili data 102 pacientek, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu. Věk pacientek se pohyboval od 32 do 95 let. Nejvíce pacientek bylo ve věku 65 - 75 let. Průměrný věk pacientky byl 63,3 let. Přesnější rozdělení je uvedeno v Grafu 4.

**Graf 4 Věkové rozložení výskytu rakoviny prsu**

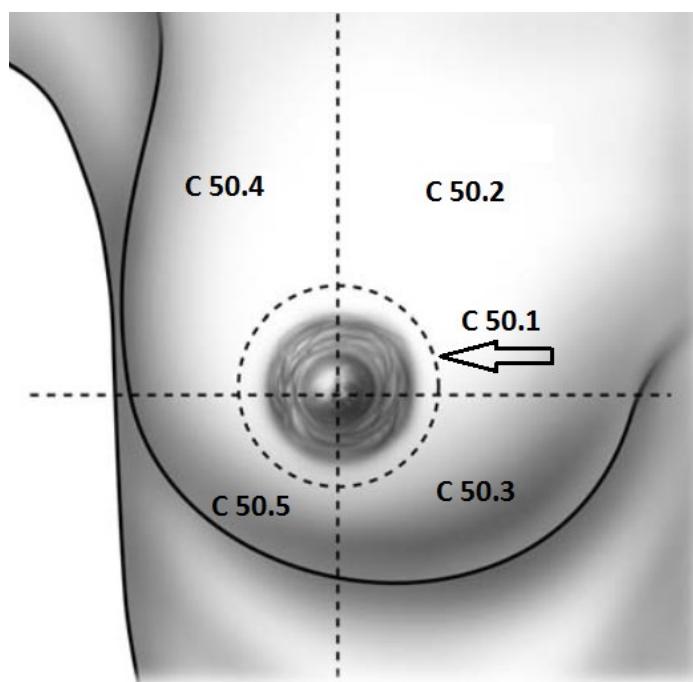


Graf 4 nám dává detailnější pohled na věkové rozložení pacientek v době diagnostiky rakoviny prsu. Rakovina prsu byla nejčastěji diagnostikována u pacientek v období od 66 do 75 let (kategorie 66 - 70 a 71 - 75 měly shodně 18 diagnostikovaných pacientek), kdy v tomto věkovém rozmezí bylo diagnostikováno 36 žen z celkového množství 102 pacientek. Druhým největším zastoupením byly pacientky ve věku 76 - 80 let, kdy v tomto období bylo diagnostikováno 14 pacientek. Nejmenší výskyt rakoviny prsu byl zaznamenán ve věkových kategoriích 31 - 35; 81 - 85; 86 - 90 a 91 - 95 let, všechny kategorie měly shodně po 1 pacientce. V grafu si můžeme všimnout vzrůstající incidence rakoviny prsu spolu s věkem pacientek. V grafu je patrný výkyv vyššího výskytu onemocnění ve věku 41 - 45 let. Může být způsobený různými důvody, jako jsou genetické predispozice, současný výskyt jiné malignity, nebo hormonální změny.

### 3.3.4 Nejčastější lokalizace nádoru

Zajímalo nás, v jakém kvadrantu prsu se nejčastěji vyskytují karcinomy prsu. Každý kvadrant prsu má svou specifickou číselnou diagnózu podle Mezinárodní klasifikace MKN-O-3. Pro přehled uvádíme základní topografii v Obrázku 1 a Tabulce 4.

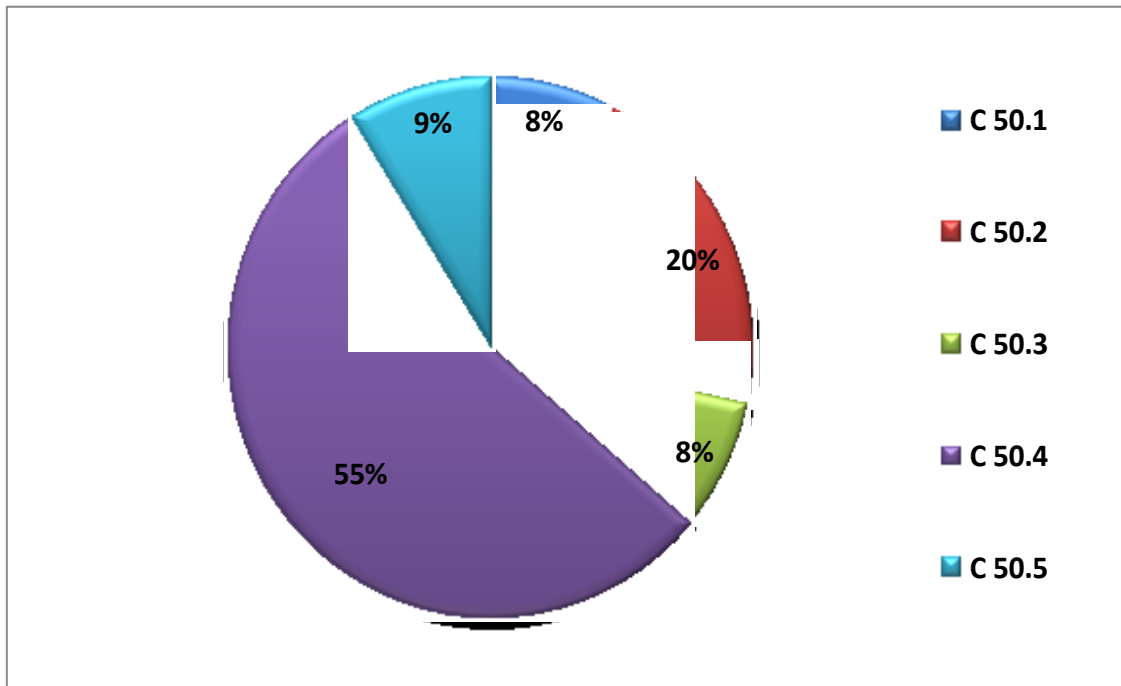
**Obrázek 1** MKN číselná klasifikace podle umístění v kvadrantech prsu<sup>1</sup>



**Tabulka 4** MKN-O-3 klasifikace<sup>[3]</sup>

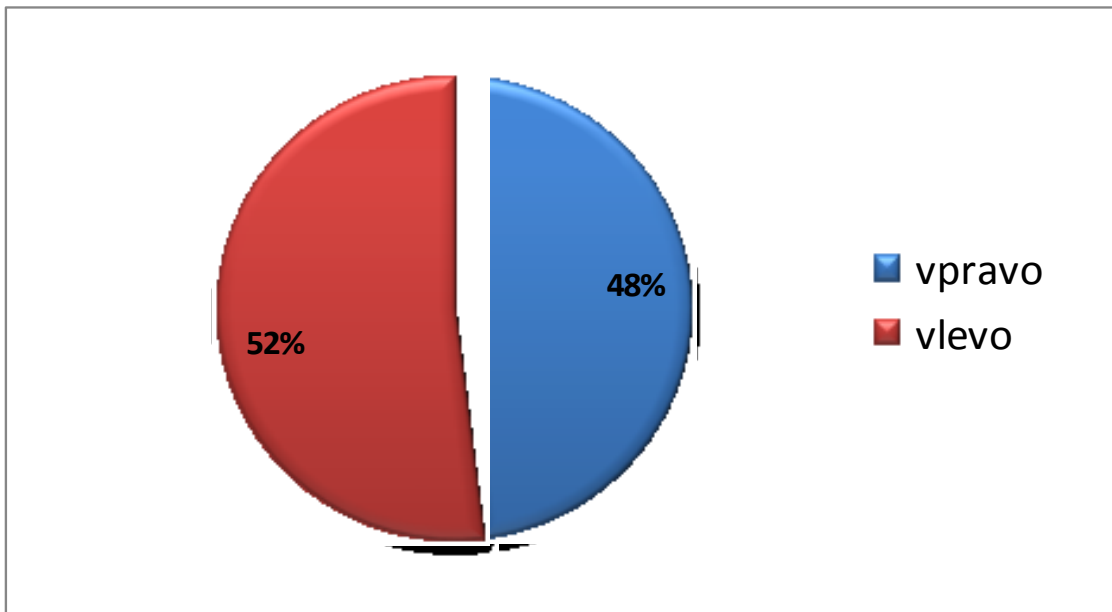
číselné označení	slovní označení	zkratky používané v literatuře
C 50.1	centrální segment	C
C 50.2	horní vnitřní kvadrant	HVK
C 50.3	dolní vnitřní kvadrant	DVK
C 50.4	horní zevní kvadrant	HZK
C 50.5	dolní zevní kvadrant	DZK

**Graf 5 Grafické znázornění lokalizace karcinomu prsu.**



V Grafu 5 vidíme, že nejčastějším místem výskytu karcinomu prsu byl horní zevní kvadrant prsu, s označením C 50.4, u 56 pacientek, což je 54,9 % z celkového počtu 102 pacientek. Druhým nejčastějším místem výskytu byl horní vnitřní kvadrant, s označením C 50.2, u 21 pacientek, což je v 20,59 % z celkového počtu případů. Nejméně častým místem výskytu karcinomu prsu je centrální segment a dolní vnitřní kvadrant. V obou případech bylo diagnostikováno 8 pacientek (7,84 %) z celkového počtu 102 s karcinomem umístěným v tomto kvadrantu.

**Graf 6 Grafické znázornění četnosti výskytu karcinomu na tělních stranách**



Graf 6 ukazuje, že nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu karcinomu prsu na straně pravé či levé. Z dat, která se nám podařilo získat, vyplynulo, že na pravé straně byl karcinom prsu diagnostikován 49 pacientkám, tj. 48,04 % z celkového počtu 102. Na levé straně byl karcinom diagnostikován 53 pacientkám, tj. 51,96 % případů z celkového počtu 102. Z výsledků vyplývá, že nelze jednoznačně určit, zda se karcinom častěji vyskytuje na pravé nebo levé straně těla. Pro přehled Graf 6.

### 3.3.5 Nejčastější typ nádoru podle TNM klasifikace

Pro klasifikaci rozsahu - aktuálnímu stagingu, karcinomu prsu se užívá výhradně mezinárodní klasifikace TNM. Ta je pro každý karcinom specifická. TNM klasifikace pro karcinom prsu uvedena v literatuře č. 41.

#### 3.3.5.1 Klinická klasifikace

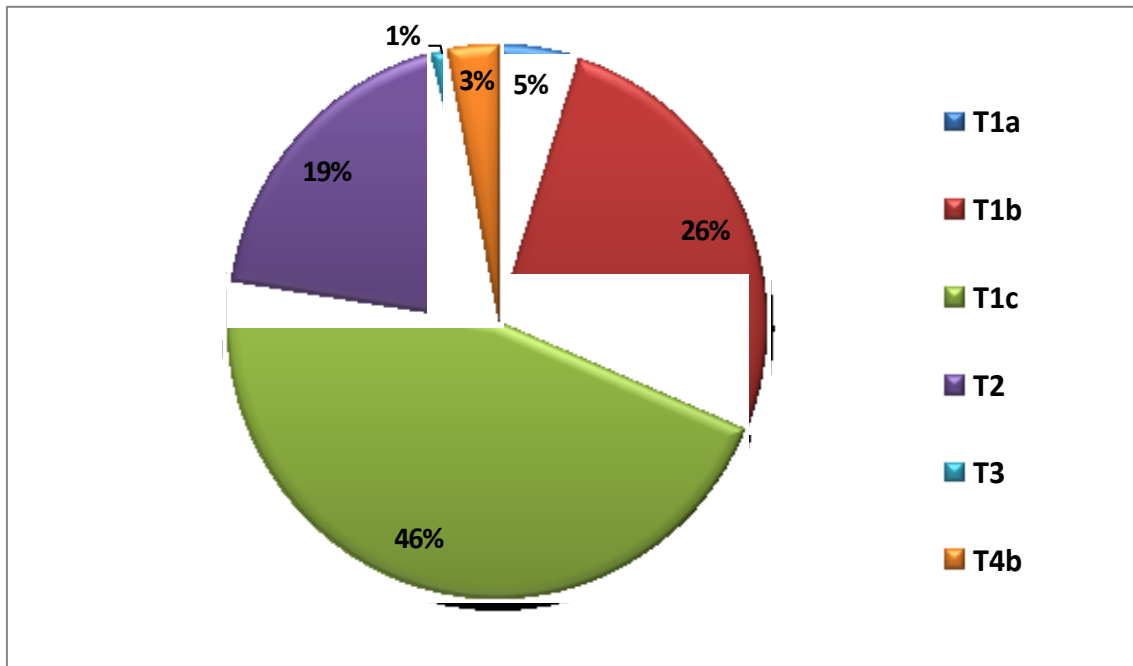
Zaměřili jsme se na část klasifikace T, která je založena na velikosti karcinomu. Tabulka 5 a Graf 7 nám detailněji ukazují počet pacientek a jejich aktuální klinický staging v době diagnózy karcinomu prsu na základě TNM klasifikace.

**Tabulka 5 Klinická TNM klasifikace pacientek**

klasifikace T	klinický nález (počet pacientek)
T1a	5
T1b	27
T1c	47
T2	19
T3	1
T4b	3



**Graf 7 Grafické znázornění TNM klinické klasifikace pacientek**



Z dat, jež jsme získali, vyplývá, že nejvíce pacientek je v kategorii T1c, a to 47 pacientek, 46 % z celkového počtu 102 pacientek. Do kategorie T1c se řadí karcinomy s velikostí větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru. Druhou největší skupinou pacientek byly pacientky s aktuálním stagingem v kategorii T1b. Pacientek v této kategorii bylo 27, tj 26 % z celkového počtu 102 pacientek. Kategorie T1b zahrnuje karcinomy s velikostí větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru. Pouze 1 pacientka z našeho souboru byla diagnostikována jako kategorie T3. Do této kategorie patří karcinomy s velikostí nádorů větší než 5 cm v největším rozměru.

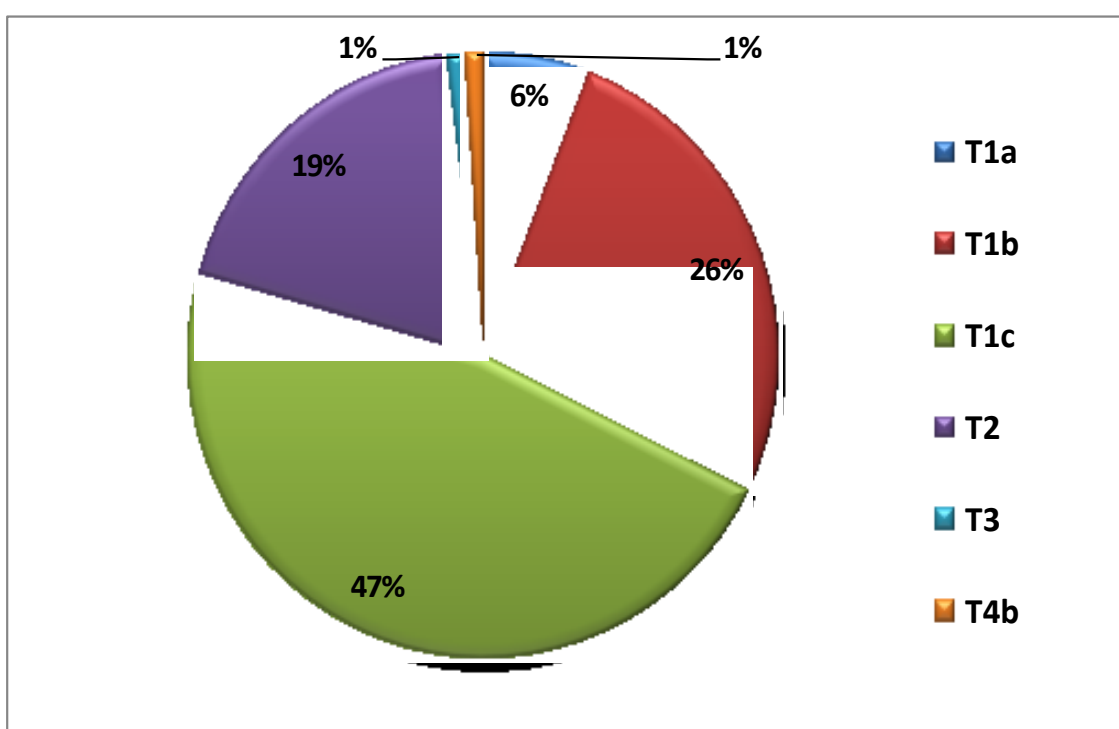
### **3.3.5.2 Patologická klasifikace**

Stejně jako v předchozím případě jsme i nyní pracovali s TNM klasifikací a opět jsme se věnovali T klasifikaci. Nyní jsme se ovšem zaměřili na histopatologickou část. Tabulka 6 a Graf 8 nám detailněji ukazují počet pacientek a jejich aktuální klinický staging v době po cílené léčbě karcinomu prsu.

**Tabulka 6 Patologická TNM klasifikace pacientek**

klasifikace T	patologický nález (počet pacientek)
T1a	6
T1b	27
T1c	48
T2	19
T3	1
T4b	1

**Graf 8 Grafické znázornění TNM patologické klasifikace pacientek**



Z námi získaných dat vyplývá, že nejvíce pacientek je po cílené terapii zařazeno do kategorie T1c, a to 48 pacientek z celkového počtu 102 pacientek, tj. 47 %. Kategorie T1b je druhou největší skupinou pacientek. Bylo zde zařazeno 27 pacientek (26 %) z celkového počtu 102 pacientek. Kategorie T3 a T4b měly shodně po 1 pacientce.

### 3.3.5.3 Porovnání klinických a patologických nálezů

Zařazení pacientky do určité kategorie klasifikace TNM se může po léčebné terapii změnit k horšímu, k lepšímu, případně pacientka může zůstat ve stejné kategorii. Pro přehled uvádíme Tabulku 7.

**Tabulka 7 Změny v klasifikaci TNM - počty pacientek**

	<b>T1a</b>	<b>T1b</b>	<b>T1c</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4b</b>
<b>klinický staging (počet pacientek)</b>	5	27	47	19	1	3
<b>histopatologický staging (počet pacientek)</b>	6	27	48	19	1	1
<b>počet pacientek, které po histopatologickém stagingu zůstaly ve stejném stádiu stagingu</b>	3	15	33	12	1	1
<b>počet pacientek, které po histopatologickém stagingu mají vyšší kategorii stagingu</b>	2	9	5	0	0	0
<b>počet pacientek, které po histopatologickém stagingu mají nižší kategorii stagingu</b>	0	3	9	7	0	2

Tabulka 7 nám ukazuje, že pouhé porovnání počtu pacientek v klinické a histopatologické klasifikaci nestačí. Pouze část pacientek zůstává ve stejné kategorii TNM.

Do kategorie T1a bylo na základě klinické klasifikace zařazeno 5 pacientek a na základě histopatologické klasifikace 6 pacientek. Ale pouze u 3 pacientek nedošlo ke změně kategorie. U 2 pacientek byla po terapii změněna klasifikace na vyšší stupeň.

V kategorii T1b bylo po klinické klasifikaci 27 pacientek, stejný počet pacientek byl i po histopatologické klasifikaci. U 15 pacientek nedošlo ke změně klasifikace. Devíti pacientkám byla po histopatologickém stagingu změněna klasifikace na vyšší stupeň a 3 pacientky z vyšších kategorií byly po terapii zařazeny do této nižší kategorie.

47 pacientek bylo po klinickém stagingu zařazeno do kategorie T1c. Po histopatologickém stagingu bylo v kategorii T1c 48 pacientek, z toho 33 pacientkám zůstala stejná kategorie, 5 pacientek bylo následně zařazeno do vyšší kategorie a u 9 pacientek došlo ke snížení kategorie z vyšších stupňů.

Do kategorie T2 bylo zařazeno po klinickém stagingu 19 pacientek. 19 pacientek v této kategorii bylo také po histopatologickém stagingu. U 12 pacientek zůstalo zařazení stejné. Žádná pacientka neměla po histopatologické klasifikaci horší stádium onemocnění. Sedmi pacientkám byla po terapii snížena klasifikace na kategorii T2.

Pouze jedna pacientka byla v kategorii T3. U této pacientky zůstala přiřazená kategorie stejná i po terapii. Žádná pacientka nebyla po terapii zařazena do této kategorie.

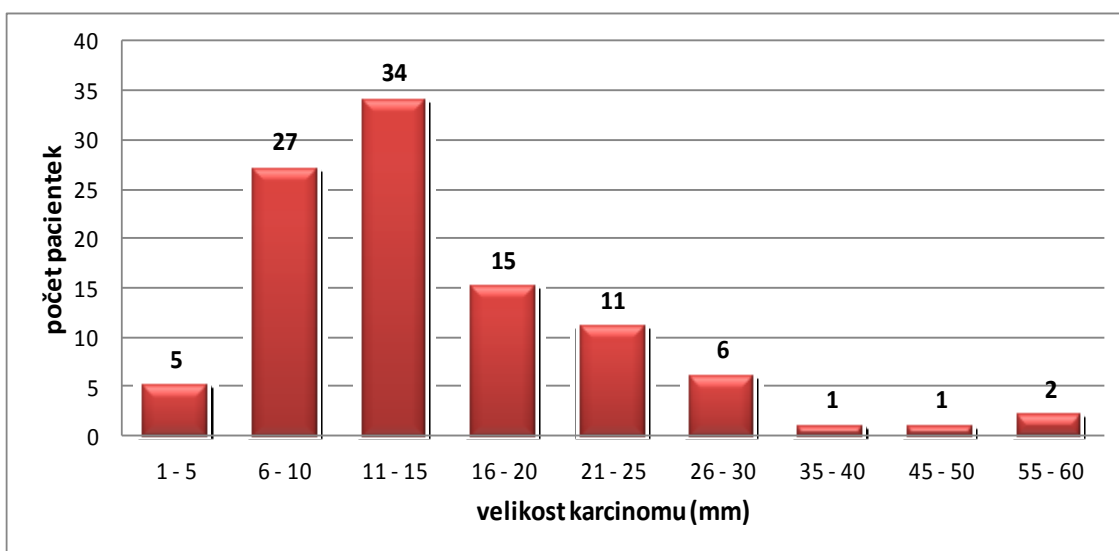
V kategorii T4b byly po klinickém stagingu 3 pacientky. U 2 pacientek došlo ke snížení kategorie na T2b. 1 pacientka měla shodné zařazení i po terapii.

### 3.3.6 Velikost karcinomu

Velikost zachyceného karcinomu závisí na uvědoměném přístupu pacientek k preventivním a screeningovým vyšetřením a tím i na včasném záchytu tohoto onemocnění. Také je zde závislost na typu a agresivitě tohoto onemocnění.

#### 3.3.6.1 Klinická velikost karcinomu

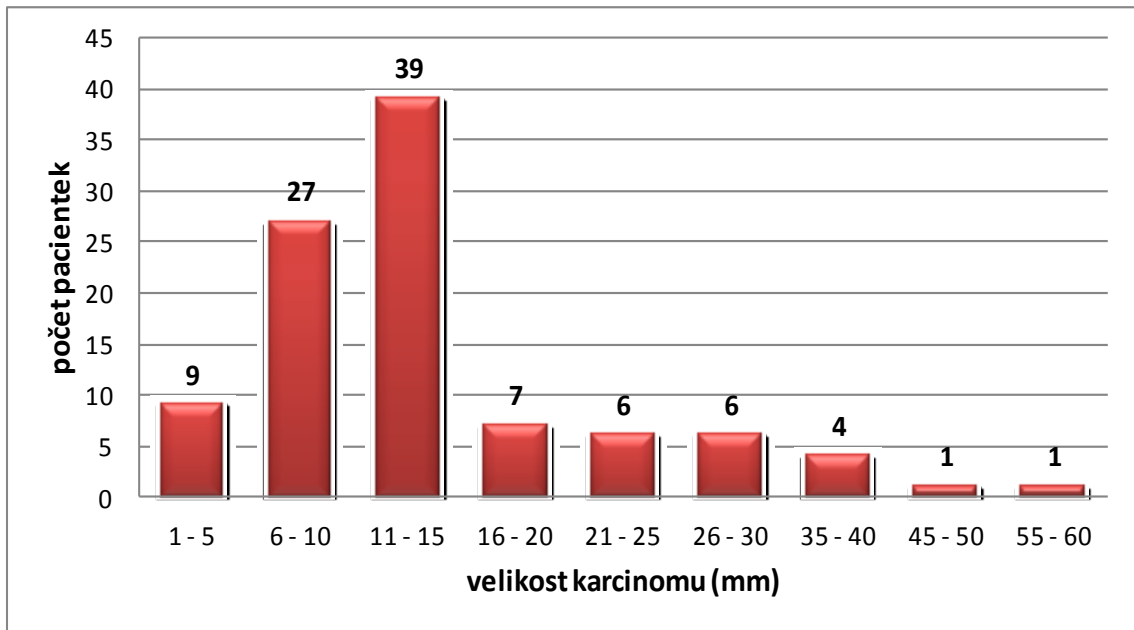
**Graf 9** Přehled velikosti karcinomu v době diagnostiky



Graf 9 nám ukazuje přehled velikosti karcinomu v době jeho diagnostiky po klinickém stagingu. V našem souboru pacientů jsou nejčastěji diagnostikovány karcinomy s velikostí 11 - 15 mm a to v 34 případech z celkového počtu 102 pacientek (33,3 %). Druhým nejčastěji diagnostikovaným karcinomem je karcinom o velikosti 6 - 10 mm. Ten byl diagnostikován v 27 případech (26,47 %) z celkového počtu 102 pacientek. Karcinomy větší než 35 mm jsou diagnostikovány velmi zřídka. Průměrná velikost karcinomu v době diagnostiky byla 15,33 mm.

### 3.3.6.2 Histopatologická velikost karcinomu

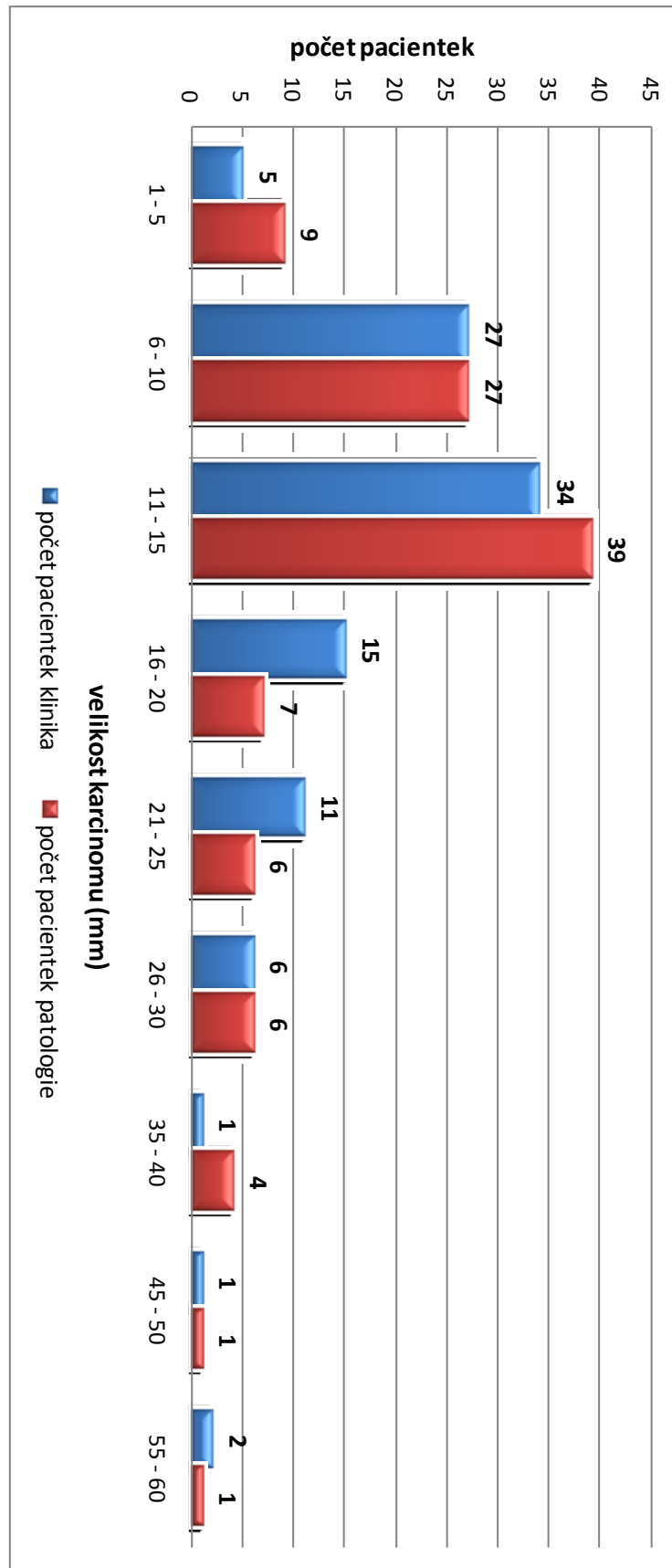
Graf 10 Přehled velikosti karcinomu po histopatologickém stagingu



V Grafu 10 můžeme vidět přehled velikosti karcinomu po jeho histopatologickém stagingu. Nejčastější velikost karcinomu je zde 11 - 15 mm, u 39 pacientek (38,24 %) z celkového počtu 102 pacientek. Karcinomy s velikostí 6 - 10 mm po histopatologickém stagingu se vyskytují v 27 případech (26,47 %) z celkového počtu 102 pacientek. V menším počtu se vyskytují karcinomy o velikosti 16 - 20 mm (7 pacientek), 21 - 25 mm (6 pacientek) a 26 - 30 mm (6 pacientek). Karcinomy větší než 45 mm se vyskytly pouze ve 2 případech. Průměrná velikost karcinomu po histopatologickém měření byla 14,77 mm.

### 3.3.6.3 Porovnání klinické a histopatologické velikosti karcinomu

Graf 11 Grafické porovnání velikosti karcinomu



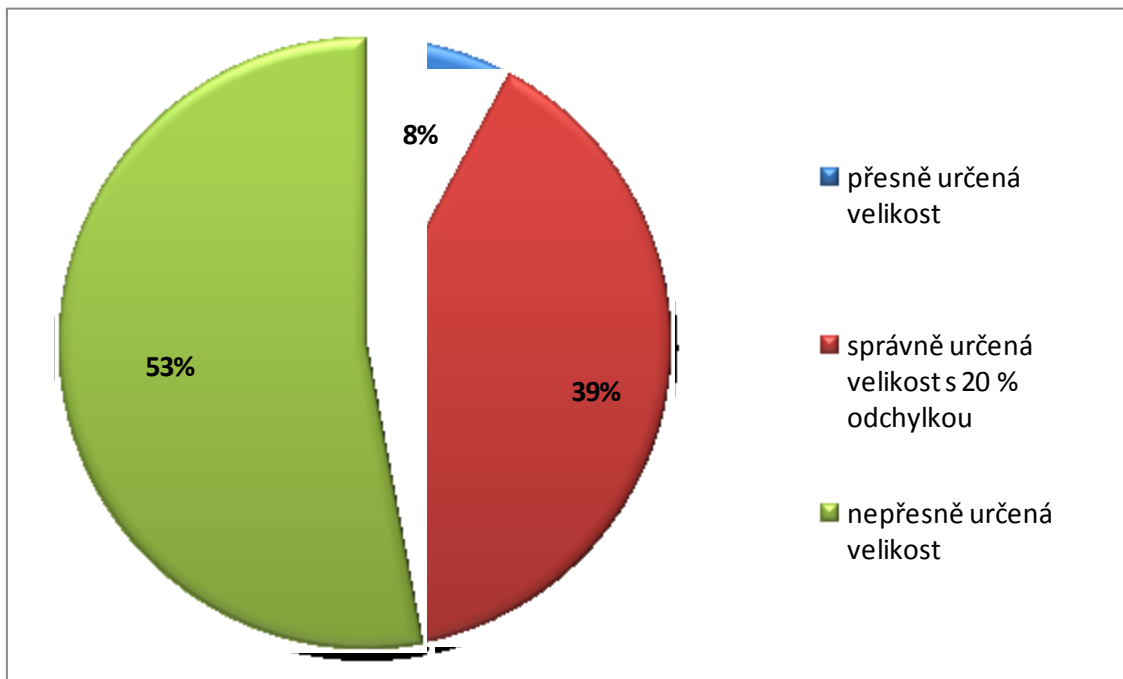
Graf 11 nám ukazuje porovnání počtu pacientek po jednotlivých velikostech nádoru, a to jak po klinickém určení velikosti, tak po histopatologickém určení velikosti karcinomu. Můžeme vidět, že počty pacientek v jednotlivých kategoriích velikosti karcinomu se přeci jen liší.

Pacientek s karcinomem o velikosti 1 - 5 mm bylo klinicky diagnostikováno 5, po histopatologickém měření karcinomu ale bylo pacientek s karcinomem o této velikosti 9. V kategorii s karcinomem o velikosti 6 - 10 mm bylo po klinickém i histopatologickém měření shodně 27 pacientek. 34 pacientkám byl při klinickém měření diagnostikován karcinom s velikostí 11 - 15 mm, po histopatologickém měření však v této kategorii bylo pacientek 39. Karcinom o velikosti 16 - 20 mm byl klinicky diagnostikován 15 pacientkám, po histopatologickém stagingu bylo pacientek s touto velikostí karcinomu 7. Pacientek s karcinomem o velikosti 21 - 25 mm bylo klinicky diagnostikováno 11, po histologickém vyšetření bylo pacientek 6. Shodný počet 6 pacientek po klinickém i histopatologickém měření bylo u karcinomu s velikostí 26 - 30 mm. 1 pacientka byla po klinickém měření zařazena do kategorie s karcinomem o velikosti 35 - 40 mm, po histopatologickém měření zde byly zařazeny pacientky 4. Karcinom o velikosti 45 - 50 mm byl klinicky i histopatologicky naměřen 1 pacientce. Největší karcinom o velikosti 55 - 60 mm byl klinicky naměřen 2 pacientkám, po histopatologickém měření však v této kategorii zůstala pouze 1 pacientka.



### 3.3.6.4 Nepřesné určení velikost karcinomu (radiolog vs. histopatolog)

Graf 12 Grafické znázornění počtu karcinomů s přesně a nepřesně určenou velikostí po klinickém stagingu



Graf 12 nám ukazuje poměry, v jakých byla správně klinicky určená skutečná velikost karcinomu, případně kdy nebyla tato velikost správně určena.

V 8 % případů (8 pacientek z celkového počtu 102 pacientek) klinický lékař přesně určil velikost karcinomu pomocí zobrazovacích metod. Tedy relativní četnost správně určené velikosti karcinomu klinickým lékařem je 0,078 s 95% intervalovým odhadem skutečné pravděpodobnosti.

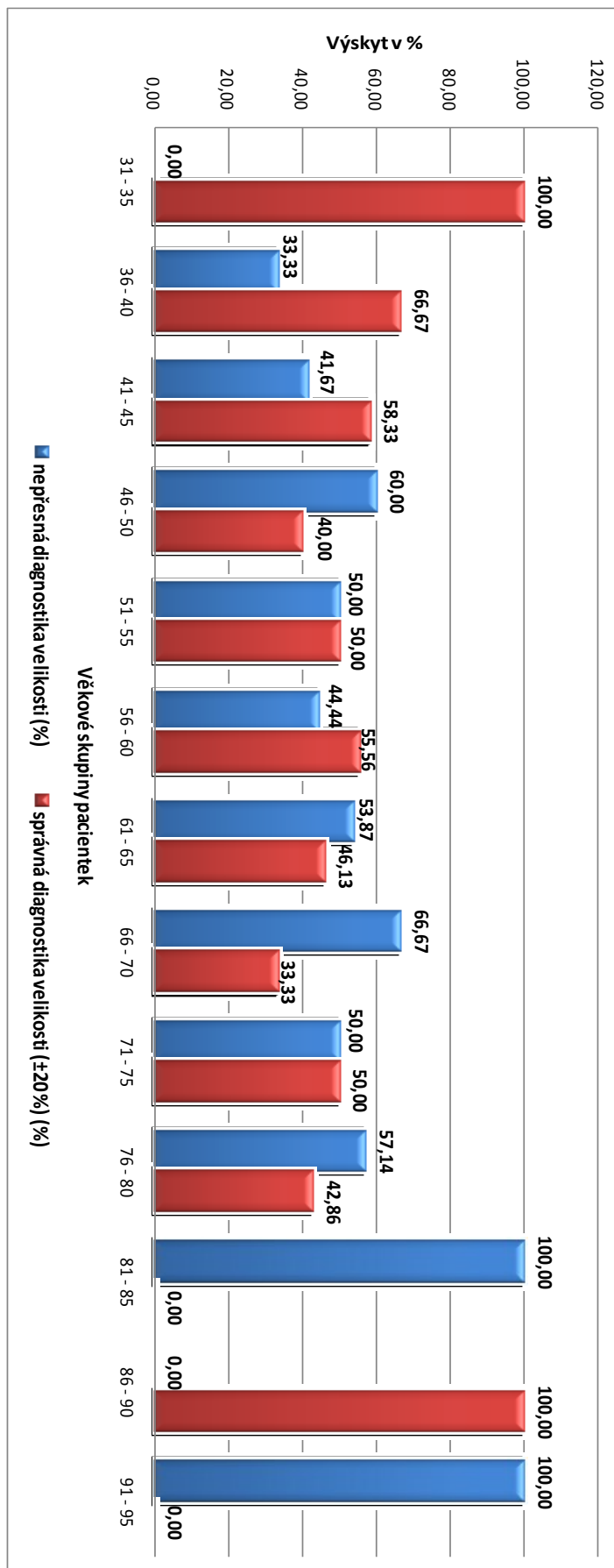
Po dohodě s klinickým chirurgem jsme určili povolenou odchylku ve velikosti karcinomu 20 % velikosti. U 39 % případů (40 pacientek z celkového počtu 102) byla tedy velikost karcinomu určena správně po započítání 20% odchylky velikosti. Relativní četnost správně určené velikosti karcinomu s 20% odchylkou je 0,39 s 95% intervalovým odhadem skutečné pravděpodobnosti. Pokud rozdělíme pacientky na 2 skupiny, z čehož jedna bude obsahovat pacientky s přesně klinicky určenou velikostí karcinomu a pacientky se správně určenou velikostí karcinomu po započtení 20% odchylky, a druhá bude obsahovat pacientky s nepřesně určenou velikostí karcinomu, vyjde nám, že pacientek se správně určenou velikostí karcinomu je 48 z celkového

počtu 102 pacientek (47,06 %). V tomto případě je relativní četnost správně určené velikosti karcinomu 0,47 s 95% intervalovým odhadem skutečné pravděpodobnosti.

Pacientek, u kterých odečtená velikost karcinomu byla větší či menší než dohodnutá odchylka 20 % velikosti oproti histopatologickému, bylo 53 % (54 pacientek z celkového počtu 102 pacientek). Relativní četnost, že klinik určí velikost karcinomu nepřesně je 0,529 s 95% intervalovým odhadem skutečné pravděpodobnosti.

Pro zjištění, zda rozdíly mezi klinickou velikostí karcinomu a histopatologickou velikostí karcinomu jsou statisticky významné, jsme použili párový T-test. Pacientka č. 17 byla z výpočtu vyřazena pro odlehlé hodnoty. Tento test nám určil, že rozdíly mezi klinickými a histopatologickými nálezy statisticky významné nejsou.

**Graf 13 Porovnání správného a nepřesného určení velikosti karcinomu**



V Grafu 13 vidíme porovnání správného určení velikosti karcinomu v závislosti na věkových skupinách pacientek. Do kategorie správně určené velikosti byly zařazeny pacientky s přesně určenou velikostí karcinomu a pacientky se správně určenou velikostí karcinomu s odchylkou 20 % velikosti karcinomu. Z grafu vyplývá, že to, zda je velikost karcinomu určena klinickým lékařem přesně, případně s odchylkou 20 %, není závislé na věku pacientky.

### 3.3.7 Zasažení uzlin

Zasažení uzlin je druhou částí klasifikace TNM. Nás zajímaly především správně diagnostikované pozitivní uzliny.

**Tabulka 8 Přehled diagnostiky uzlin**

	počet pacientek
pozitivní uzliny určené klinicky	9
pozitivní uzliny určené histopatologicky	29
falešně pozitivní uzliny	1
falešně negativní uzliny	21
skutečně pozitivní uzliny	8
skutečně negativní uzliny	71

Tabulka 8 nám ukazuje přehled diagnostiky uzlin. Z těchto výpočtů byla vyřazena 1 pacientka z důvodu nemožnosti diagnostiky uzlin.

Jako pozitivní/zasažené uzliny bylo klinickým lékařem určeno 9 případů (8,91 % z celkového počtu 101 pacientek). Skutečně pozitivních bylo v tomto případě 8 případů, 1 případ byl po histopatologickém stagingu označen jako negativní, jednalo se tedy o falešnou pozitivitu. Relativní četnost správně diagnostikované pozitivní uzliny klinickým lékařem je 0,889 s 95% intervalovým odhadem skutečné pravděpodobnosti.

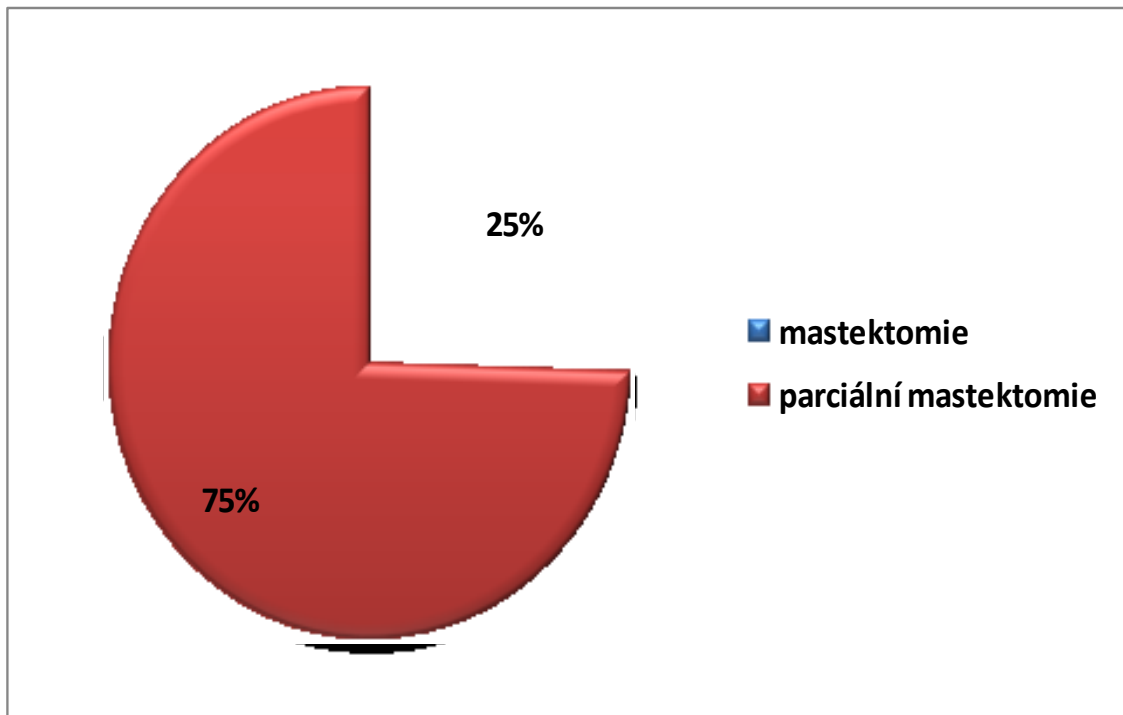
Histopatologicky bylo určeno jako pozitivní/zasažené uzliny 29 případů (28,71 %). Falešně negativních uzlin po klinickém stagingu bylo 21 případů.

Správně diagnostikovaných negativních/nezasažených uzlin bylo 71 případů (70,30 %). Relativní četnost správně diagnostikované negativní uzliny klinickým lékařem je 0,772 s 95% intervalovým odhadem skutečné pravděpodobnosti.

### 3.3.8 Chirurgický výkon

Jak již bylo zmíněno v teoretické části, chirurgický zákrok je jedním z prvních terapeutických zásahů a provádí se v naprosté většině případů.

**Graf 14 Porovnání operačních výkonů**



Graf 14 nám ukazuje porovnání operačních výkonů u karcinomu prsu. V 75 % se provádí parciální mastektomie (prs zachovný výkon). V 25 % je nutno provést radikálnější zásah - celkovou mastektomii.

## 4. DISKUSE

Na tomto místě bychom rádi zhodnotili výsledky naší práce a odpověděli na základní otázky, které jsme si před zahájením výzkumu položili.

Incidence rakoviny prsu má neustále pomalu stoupající charakter. V roce 2014 bylo nově diagnostikováno přibližně 7000 pacientek s rakovinou prsu. Mortalita má klesající tendenci vzhledem k záchytům v časnějších fázích onemocnění a značné progresi v léčbě tohoto onemocnění. Cílem všech lékařů a vědců je však incidenci snižovat a mortalitu snížit na minimum.

### Věk pacientek

Z dat Národního onkologického registru (NOR) je patrné, že počet nově diagnostikovaných pacientek s karcinomem prsu stoupá spolu s věkem. Průměrný věk pacientky v době diagnostiky je 64 let. Prudší nárůst incidence rakoviny prsu je od věku 46 let, po 85 roce věku výskyt mírně klesá. Námi získaná data ukazují průměrný věk pacientky v době diagnostiky prsu na 63,3 let. Tato drobná věková odchylka je celkově zanedbatelná, může být způsobena mnohonásobně menším počtem dat, která jsme zpracovávali v naší studii, oproti NOR, který má přístup k rozsáhlé databázi pacientů s diagnózou karcinomu prsu.

Nárůst incidence karcinomu prsu po 46. roce života u žen jsme zaznamenali stejně jako Národní onkologický registr. V našich datech však byla odchylka ve věkové kategorii 41 - 45 let, kdy pacientek bylo zaznamenáno až trojnásobně více. Tato odchylka může být způsobena genetickými predispozicemi, vyšším množstvím výskytu rakoviny prsu jako sekundárního onemocnění. Nelze vyloučit, že možnou příčinou odchylky je poměrně malý soubor pacientek.

Pokles incidence rakoviny prsu se v našich datech posunul z 85 let, jenž udává NOR na 80 let věku pacientek. To může být způsobeno stejně jako odchylka stoupající incidence, mnohonásobně menším počtem dat, která jsme měli dostupná ke zpracování.

## Lokalizace karcinomu

V další části jsme se zabývali nejčastější lokalizací karcinomu prsu. V této problematice je pozorován trend takový, že nejčastější místo výskytu karcinomu prsu je v horním zevním kvadrantu. Tento výsledek se naprosto shoduje se všemi dostupnými daty v odborné literatuře zabývající se touto problematikou.

Na internetu a mezi ženami se šíří informace, že rakovina prsu v těchto místech vzniká hlavně z používání antiperspirantů a nošením podprsenek, které brání volnému průtoku mízy a tím zvyšují riziko vzniku karcinomu. Neexistují však žádná fakta a studie, jež by tyto domněnky podporovaly a potvrdily. Důvodem nejčastějšího výskytu v těchto místech může být dostatek prostoru v mléčné žláze pro růst karcinomu a také blízkost mnoha mízních uzlin v podpaží.

## Typ karcinomu podle TNM klasifikace

Data dostupná v NOR ukazují počet pacientek v jednotlivých klinických stádiích tohoto onemocnění v době diagnostiky.

V kategorii TNM 1 (jsou zde zahrnuty podtypy a, b i c) udává NOR přibližně 50 % pacientek. Námi získaná data se liší. My jsme zaznamenali 77,45 % pacientek v době diagnostiky v této kategorii.

Do kategorie TNM 2 NOR zahrnul přibližně 30 % pacientek. Námi získaná data se opět liší. V naší práci bylo do kategorie TNM 2 zařazeno 18,62 % pacientek.

V námi získaných datech bylo v kategorii TNM 3 0,98 %. Národní onkologický registr však udává jiná data, a to přibližně 10 % případů.

V poslední kategorii TNM 4 bylo v naší práci 2,94 % pacientek. V tomto případě se data NOR příliš neliší. Je udáváno přibližně 5 % pacientek v tomto klinickém stádiu onemocnění.

Dle výsledků lze konstatovat, že naše skupina pacientek byla diagnosticky zachycena v nižších stádiích onemocnění, než jaké jsou závěry NOR. Rozdíly v námi získaných datech a datech NOR mohou být způsobeny opět menším počtem pacientek,



jejichž data byla použita ke zpracování. Dalším důvodem mohou být i námi navržená vyřazovací kritéria našeho souboru pacientek.

### Rozdíly ve velikosti karcinomu

Otázkou, která však pro nás byla stěžejní, byly rozdíly ve velikosti v klinických a histopatologických nálezech u karcinomu prsu. Po zpracování námi získaných dat a následném statistickém zpracování jsme došli k závěru, že rozdíly v naměřených velikostech nejsou statisticky významné. Trend v problematice porovnání klinické a histopatologické velikosti karcinomu prsu je takový, že v 53 % případů klinický lékař určí rozdílnou velikost karcinomu (dohodnutá odchylka ve velikosti je větší než  $\pm 20$  %). Rozdílné určení velikosti karcinomu je zcela nezávislé na věku pacientek.

Po konzultaci s lékaři z mamodiagnostického centra na téma, proč jsou naměřené hodnoty rozdílné, jsme došli k těmto závěrům:

1. Velikost tumoru je určující pro chirurgický výkon i pro zahájení neoadjuvantní chemoterapie. Nejčastěji se stanovuje z mamografie a ultrasonografie nebo z magnetické rezonance. Vždy je použit největší naměřený rozměr, je ale nutné si uvědomit, že karcinom prsu se stanovuje pomocí zobrazovacích metod pouze v dvojrozměrném obrazu.
2. Shoda velikosti tumoru na MG/USG a při patologickém hodnocení se pohybuje okolo 80% (do 1cm difference). Co můžeme považovat za příčinu větší rozdílnosti, zůstává i nadále otázkou.
3. Několik autorů se zabývalo problematikou, zda běžné typy karcinomu prsu (duktální a lobulární) mají vliv na velikost tumoru při MG/USG vyšetření a při vyšetření mikroskopickém. Výsledky studií ukázaly, že větší rozdíly v hodnocení velikosti tumoru na MG /USG a v patologickém obraze jsou u lobulárních karcinomů.
4. Pro hodnocení tumoru na MG/USG má vliv i typ mléčné žlázy. Uvědomíme-li si, že tumor je zastínění ve žláze, která je také zastíněním, pak přesný rozměr tumoru ve žláze lze stanovit obtížně. Ultrazvuk u tohoto typu mléčné žlázy je přínosnější a přesnější, ale jsme opět u typu karcinomu, protože některé

tumory nemají na ultrazvuku typická sonografická kritéria a zobrazují se pouze jako lokální porušení architektiky mléčné žlázy.

5. Jako jeden z možných důvodů rozdílnosti mezi klinickým a patologickým měřením je také uváděna doba nakládání specimenů do formalinu, zmenšení se karcinomu ve formalinu po 6 - 8 hodinách a doporučuje se i porovnávání rentgenového obrazu specimenů s původním mamografickým nálezem.
6. Nejdůležitější je však stanovení velikosti patologem. Je jednoznačné, že u rychle rostoucího tumoru může delší rozmezí mezi vyšetřením a vlastní operací ovlivnit rozdílnost velikosti tumoru ve smyslu plus. Také při průkazu karcinomu *in situ* či mikroinvaze v okolí tumoru patologem nemusí mamolog tyto jednotky diagnostikovat na MG a USG. Naopak na zobrazovacích modalitách může velikost tumoru být větší na podkladě perifokálního edému.
7. Neměli bychom opomenout i zkušenosti vyšetřujícího mamologa, jenž hodnotí rozsah nálezu a samozřejmě i provedení a kvalita mamografických snímků ovlivní možnost určení velikosti tumoru.

#### Zasažení okolních uzlin

Druhou otázkou, která byla pro nás důležitá, byla správná diagnostika zasažených axilárních uzlin. Správně diagnostikované pozitivní uzliny jsou totiž velmi důležité jak pro chirurgickou, tak pro následnou adjuvantní léčbu.

V naší práci jsme pozorovali, že ze všech klinicky negativně označených uzlin bylo skutečně negativních uzlin 70 %. Správně klinicky diagnostikovaných pozitivních uzlin bylo 89 %.

Lepších výsledků by v tomto případě bylo možno dosáhnout použitím nových metod, jako je například analýza sérového cytokeratinového fragmentu 21-1 (označován jako CYFRA 21-1), případně analýza rozpustného fragmentu CK 19.<sup>[42]</sup>

Co se týká tzv. axilárního stagingu – diagnostický odběr uzlin z axily – tak je dnes jednoznačně upřednostňována sentinelová biopsie. Jedná se o odběr pouze několika málo uzlin uložených na lymfatické síti nejbližší k nádoru. K exenteraci axily – odběr všech uzlin první a druhé etáže axily – se přistupuje pouze u suspektně pozitivních uzlin

na ultrazvukovém vyšetření, dále např. při vysoce agresivních karcinomech (např. zánětlivý karcinom prsu), dále u multicentricky uložených karcinomů (současné postižení více kvadrantů prsu). Hlavní výhodou méně invazivní sentinelové biopsie je téměř nulová pravděpodobnost následného lymfmedému spádové horní končetiny. Naproti tomu u exenterace axily je tato pravděpodobnost téměř 25% a navíc ještě stoupá po následném ozáření axily. Kombinuje-li se exenterace s radioterapií, může být riziko značné, až 40 %. Závažnost otoku závisí nejen na stupni porušení lymfatického systému, ale zcela zásadně na jeho neexistující individuální kapacitě.<sup>[3] [43]</sup>

### Typ chirurgické léčby

Studie nám ukazují, že chirurgické odstranění primárního nádoru koreluje se signifikantně lepším přežíváním pacientek.<sup>[25]</sup> Chirurgický zákrok je prováděn prakticky ve všech případech. Otázkou je, kdy k chirurgickému výkonu přistoupit. Zda primárně u méně pokročilých a méně agresivních nádorů nebo zda sekundárně až po neoadjuvantní chemoterapii, popř. biologické léčbě. K tomuto kroku se obvykle přistupuje u pokročilých event. agresivních nádorů.

Data, která jsme získali, nám jasně ukazují, že v 75 % případů se provádí parciální mastektomie prsu. Tento zákrok pacientky všeobecně dobře snášejí a jsou po 2 - 3 dnech propuštěny do domácího léčení. Tento zákrok je přínosnější pro pacientku po stránce estetické, a tím i po psychické stránce.

Ve 25 % případů je nutno přistoupit k radikálnějšímu zákroku - celkové mastektomii. Tento zákrok je pro pacientky náročnější a celkově tento zásah mohou hůře psychicky snášet. Také hospitalizace po těchto výkonech bývá delší.

## 5. ZÁVĚR

Rakovina prsu je velmi aktuálním tématem. Incidence karcinomu prsu neustále stoupá a u žen se jedná o nejčastější diagnostikovanou malignitu a druhou nejčastější malignitu, na kterou ženy umírají. Pozitivním zjištěním je však fakt, že úroveň mortality neustále klesá. A to hlavně díky screeningovým programům, jež umožní záchyt rakoviny v časnějším stádiu a také díky pokrokům v léčbě tohoto onemocnění.

V této práci se nám podařilo potvrdit statistická data o věku pacientek při diagnostice karcinomu prsu. Pacientky jsou nejčastěji diagnostikovány v 65 - 75 letech, a zejména po menopauze.

Naším hlavním úkolem v této práci bylo porovnání klinických a patologických nálezů, zejména při posuzování velikosti nádoru u karcinomu prsu. Podařilo se nám zjistit, že rozdíly jsou takřka vždy, ale nejsou statisticky významné. Faktorů, které ovlivňují určení velikosti, může být několik jako např.: typ karcinomu, nepravidelný tvar a nejasné okraje karcinomu, fakt, že při histologii se nádor měří vždy ve svém nejširším místě, a v neposlední řadě také poloha pacientky při vyšetření, kdy jsou lékaři omezeni snímáním nádoru jen z určitých úhlů.

## 6. POUŽITÉ ZKRATKY

<b>BRCA</b>	označení tumor supresorového genu, z angl. BReast CAncer
<b>CA</b>	nádorový antigen
<b>CCB</b>	core cut biopsy
<b>CEA</b>	karcinomembryonální antigen
<b>DCIS</b>	duktální karcinom <i>in situ</i>
<b>ER</b>	estrogenový receptor
<b>FNAB</b>	aspirace tenkou jehlou, z angl. fine needle aspiration biopsy
<b>HER2/neu</b>	receptor pro lidský epidermální růstový faktor, z angl. human epidermal growth factor receptor
<b>LCIS</b>	lobulární karcinom <i>in situ</i>
<b>LcnRNA</b>	dlouhé nekódující řetězce RNA, z angl. Long noncoding RNA
<b>MG</b>	Mamografie
<b>MRM</b>	magnetická rezonance prsu; magnetická mamografie
<b>NOR</b>	Národní onkologický registr
<b>PR</b>	progesteronový receptor
<b>USG</b>	Ultrasonografie

## 7. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Rozdíly mezi DCIS a LCIS <sup>2</sup> .....	11
Tabulka 2 Označení karcinomů prsu <sup>3</sup> .....	27
Tabulka 3 Chirurgické výkony u operabilního karcinomu prsu <sup>7</sup> .....	33
Tabulka 4 MKN-O-3 klasifikace .....	53
Tabulka 5 Klinická TNM klasifikace pacientek .....	56
Tabulka 6 Patologická TNM klasifikace pacientek .....	58
Tabulka 7 Změny v klasifikaci TNM - počty pacientek .....	59
Tabulka 8 Přehled diagnostiky uzlin .....	69

## 8. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 MKN číselná klasifikace podle umístění v kvadrantech prsu <sup>1</sup> .....	53
--	----

## 9. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Index růstu incidence rakoviny prsu od roku 1977.....	43
Graf 2 Časový vývoj a porovnání incidence a mortality .....	44
Graf 3 Věková struktura v době diagnostiky rakoviny prsu.....	45
Graf 4 Věkové rozložení výskytu rakoviny prsu .....	52
Graf 5 Grafické znázornění lokalizace karcinomu prsu. ....	54
Graf 6 Grafické znázornění četnosti výskytu karcinomu na tělních stranách .....	55
Graf 7 Grafické znázornění TNM klinické klasifikace pacientek .....	57
Graf 8 Grafické znázornění TNM patologické klasifikace pacientek .....	58
Graf 9 Přehled velikosti karcinomu v době diagnostiky .....	61
Graf 10 Přehled velikosti karcinomu po histopatologickém stagingu .....	62
Graf 11 Grafické porovnání velikosti karcinomu .....	63
Graf 12 Grafické znázornění počtu karcinomů s přesně a nepřesně určenou velikostí po klinickém stagingu .....	65
Graf 13 Porovnání správného a nepřesného určení velikosti karcinomu .....	67
Graf 14 Porovnání operačních výkonů .....	70

## 10. PŘÍLOHY

### Příloha 1 Základní klinická data porovnávaná v práci

pacientka	věk	dg	klinika	patologie	strany	výkon
1	48	C 50.4	T1b (9mm) N0	T1b (10mm) N0 (4/0)	vpravo	par. mastektomie
2	69	C 50.2	T1a (4mm) N0	T1a (4mm) N0 (15/0)	vpravo	par. mastektomie
3	39	C 50.3	T1c (11mm) N0	T1c (11mm) N0 (4/0)	vpravo	mastektomie
4	65	C 50.3	T1b (7,5mm) N0	T1a (2,5mm) N0(1/0)	vpravo	par. mastektomie
5	66	C 50.4	T2 (20mm) N0	T2 (30-40mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
6	68	C 50.3	T1c (16mm) N0	T1c (12mm) N0 (7/0)	vpravo	mastektomie
7	44	C 50.5	T1c (13mm) N0	T1c (12mm) N0 (1/0)	vlevo	mastektomie
8	44	C 50.5	T3 (50mm) N0	T3 (55mm) N0 (1/0)	vpravo	mastektomie
9	67	C 50.4	T1c (11mm) N0	T1c (19mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
10	72	C 50.4	T1c (12mm) N0	T1c (11mm) N0(1/0)	vlevo	par. mastektomie
11	70	C 50.4	T1c (16mm) N0	T1c (11mm) N0 (3/0)	vpravo	par. mastektomie
12	72	C 50.4	T1b (7mm) N0	T1b (8mm) N0(2/0)	vpravo	par. mastektomie
13	75	C 50.3	T4b (26mm) N0	T2 (22mm) N0(2/0)	vpravo	mastektomie
14	32	C 50.2	T1c (17mm) N0	T1c (18mm) N0 (4/0)	vpravo	par. mastektomie
15	70	C 50.4	T2 (19mm) N0	T2 (21mm) N1a (20/1)	vlevo	mastektomie
16	75	C 50.4	T1c (12mm) N0	T1c(11mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
17	43	C 50.4	T2 (30mm) N1	T1c (2mm) N2 (13/7)	vlevo	mastektomie
18	71	C 50.4	T1c (12mm) N1	T2 (30mm) N1a (13/1)	vlevo	mastektomie
19	44	C 50.2	T1b (8mm) N1	T1c (13mm) N1a (19/3)	vlevo	par. mastektomie
20	73	C 50.4	T1c (11mm) N0	T1b (10mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
21	41	C 50.4	T1c (16mm) N0	T1c (16mm) N1a (19/3)	vlevo	mastektomie
22	85	C 50.4	T1c (20mm) N0	T1c (13mm) N0 (6/0)	vpravo	mastektomie
23	69	C 50.2	T2 (27mm) N1	T2 (38mm) N2 (10/4)	vlevo	par. mastektomie
24	41	C 50.4	T1c (19mm) N1	T1c (15mm) N2a (11/4)	vlevo	par. mastektomie
25	67	C 50.2	T2 (24mm) N0	T2 (38mm) N0 (3/0)	vlevo	mastektomie
26	53	C 50.2	T2 (24mm) N0	T2 (28mm) N2a (12/5)	vlevo	mastektomie
27	71	C 50.4	T1c (15mm) N0	T1c (19mm) N1 (1/1)	vlevo	par. mastektomie
28	78	C 50.4	T1c (12mm) N0	T1b (8mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
29	79	C 50.4	T2(35mm) N1	T2 (28mm) N1a (11/2)	vlevo	mastektomie
30	70	C 50.2	T1c (12mm) N0	T1c (15mm) N0 (17/0)	vpravo	mastektomie
31	76	C 50.1	T4b (60mm) N1	T4b (40 mm) N1c (12/2)	vlevo	mastektomie
32	39	C 50.4	T1c (15mm) N1	T1c (13mm) N0 (6/0)	vlevo	mastektomie
33	51	C 50.4	T2 (22mm) N0	T1b (5mm) N0 (8/0)	vlevo	par. mastektomie
34	53	C 50.1	T1c (16mm) N0	T2 (30 mm) N1 (4/1)	vlevo	mastektomie
35	55	C 50.4	T1b (9mm) N0	T1c (12 mm) N0 (22/0)	vlevo	mastektomie
36	72	C 50.1	T1b (9mm) N0	T1c (12mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
37	64	C 50.4	T1c (13mm) N0	T1c (10,5mm) N0 (3/0)	vpravo	par. mastektomie
38	73	C 50.2	T1b (10mm) N0	T1c (11mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
39	56	C 50.4	T1c (15mm) N0	T1c (13mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie



40	48	C 50.4	T1b (8mm) N0	T1b (6 mm) N1 (2/1)	vlevo	par. mastektomie
41	44	C 50.4	T1c (16mm) N0	T1c (15mm) N0 (3/0)	vlevo	par. mastektomie
42	51	C 50.4	T1b (10mm) N0	T1b (9mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
43	79	C 50.5	T1c (12mm) N0	T1b (8 mm) N1 (2/2)	vlevo	par. mastektomie
44	68	C 50.5	T1c (13mm) N0	T1c (11mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
45	71	C 50.4	T1b (6mm) N0	T1b (8mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
46	53	C 50.1	T1c (15mm) N0	T1c (13mm) N1 (1/1)	vpravo	par. mastektomie
47	49	C 50.5	T1c (14mm) N0	T1c (17mm) N1 (2/2)	vpravo	par. mastektomie
48	64	C 50.1	T1a (10 mm) N0	T1b (8mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie
49	76	C 50.5	T1c (14mm) N0	T1b (7mm) N0 (5/0)	vlevo	par. mastektomie
50	95	C 50.2	T2 (21mm) N0	T1c (13mm) N0 (1/0)	vpravo	mastektomie
51	75	C 50.4	T2 (25mm) N0	T1c (7mm) N1 (1/1)	vpravo	par. mastektomie
52	62	C 50.5	T1c (12mm) N0	T1b (9mm) N0 (6/0)	vlevo	par. mastektomie
53	48	C 50.5	T1b (9mm) N0	T1c (12mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
54	37	C 50.2	T2 (21mm) N0	T1c (15mm) N1 (3/1)	vlevo	par. mastektomie
55	63	C 50.3	T1c (19mm) N0	T1b (8mm) N1 (3/1)	vpravo	par. mastektomie
56	57	C 50.2	T1c (13mm) N0	T1c (15mm)N1a (5/1)	vpravo	mastektomie
57	75	C 50.4	T1c (16mm) N0	T2 (12mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
58	68	C 50.3	T1b (7mm) N0	T1b (7mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
59	74	C 50.2	T1c (13mm) N0	T2 (24mm) N1 (2/2)	vpravo	par. mastektomie
60	41	C 50.4	T1c (18mm) N0	T1c (17mm) N0 (2/1)	vlevo	par. mastektomie
61	62	C 50.4	T1b (6mm) N0	T1b (5,5mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie
62	73	C 50.4	T1c (15mm) N1	T2 (23mm) N1 (10/2)	vpravo	par. mastektomie
63	75	C 50.5	T1c (15mm) N0	T1b (8,5 mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
64	80	C 50.2	T2 (28mm) N0	T2 (40mm) N1 (2/1)	vpravo	par. mastektomie
65	76	C 50.4	T1a (4mm) N0	T1a (1,1mm) N0 (4/0)	vpravo	par. mastektomie
66	60	C 50.4	T1b (9,5mm) N0	T1c (15mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
67	59	C 50.4	T1c (11mm) N0	T1c (12mm) N1a (3/2)	vpravo	par. mastektomie
68	76	C 50.3	T1c (16mm) N0	T1c (13mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
69	49	C 50.2	T1c (14mm) N0	T1c (16mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
70	66	C 50.4	T1b (8mm) N0	T1 (5 mm) N0 (4/0)	vpravo	par. mastektomie
71	70	C 50.4	T1b (6mm) N0	T1b (8mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
72	70	C 50.4	T1b (4mm) N0	T1b (4mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
73	68	C 50.1	T1b (10mm) N0	T1c (12mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie
74	89	C 50.4	T4b (56mm) N0	T2(45mm)NXMX	vpravo	mastektomie
75	73	C 50.4	T1c (14mm) N0	T1c (12mm) N1 (3/2)	vlevo	par. mastektomie
76	45	C 50.2	T2 (27mm) N0	T1c (15mm) N0 (11/0)	vpravo	mastektomie
77	78	C 50.2	T2 (25mm) N0	T2 (24mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
78	61	C 50.4	T1b (10mm) N0	T1b (9mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
79	64	C 50.1	T1b (8mm) N0	T1b (6,5mm) N0 (3/0)	vlevo	par. mastektomie
80	77	C 50.3	T1b (7mm) N0	T1b (7mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
81	72	C 50.4	T1c (12mm) N0	T1b (10mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
82	67	C 50.2	T2 (23mm) N0	T1c (15mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
83	42	C 50.4	T1c (15mm) N0	T1c (13mm) N0 (4/0)	vpravo	par. mastektomie
84	58	C 50.4	T2 (23mm) N0	T2 (35mm) N1 (1/1)	vlevo	mastektomie

85	58	C 50.4	T1b (6mm) N0	T1b (9mm) N0 (2/0)	vpravo	mastektomie
86	72	C 50.4	T2 (26mm) N0	T2 (27mm) N1 (2/2)	vlevo	mastektomie
87	76	C 50.4	T1b (9mm) N0	T1a (3mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie
88	76	C 50.4	T1a (5mm) N0	T1a (5mm) N0 (3/0)	vlevo	par. mastektomie
89	59	C 50.2	T2 (21mm) N0	T2 (26mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
90	62	C 50.1	T1c (14mm) N0	T1b (10mm) N0 (4/0)	vlevo	par. mastektomie
91	62	C 50.4	T2 (23mm) N0	T2 (22mm) N1 (3/2)	vpravo	par. mastektomie
92	76	C 50.2	T1c (14mm) N0	T1c (14mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
93	64	C 50.4	T1b (8mm) N0	T1b (6,5mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
94	44	C 50.4	T1a (5mm) N0	T1b (9mm) N0 (3/0)	vpravo	par. mastektomie
95	59	C 50.2	T1c (13mm) N0	T1c (15mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie
96	63	C 50.4	T1b (6mm) N0	T1b (9mm) N0 (1/0)	vlevo	par. mastektomie
97	60	C 50.4	T1c (15mm) N0	T1c (14mm) N0 (2/0)	vlevo	par. mastektomie
98	80	C 50.4	T1c (14mm) N0	T1c (12mm) N0 (3/0)	vpravo	par. mastektomie
99	62	C 50.4	T1b (6mm) N0	T1c (8mm) N0 (1/0)	vpravo	par. mastektomie
100	68	C 50.2	T1c (17mm) N0	T1c (15mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie
101	67	C 50.4	T1b (8mm) N0	T1c (11mm) N0 (1/0)	vpravo	mastektomie
102	44	C 50.4	T1c (11mm)N0	T1c (13mm) N0 (2/0)	vpravo	par. mastektomie

#### Příloha 2 Tabulka věkových skupin pacientek

<b>věk pacientky</b>	<b>počet pacientek</b>
<b>31 - 35</b>	1 (0,98 %)
<b>36 - 40</b>	3 (2,94 %)
<b>41 - 45</b>	12 (11,76 %)
<b>46 - 50</b>	5 (4,90 %)
<b>51 - 55</b>	6 (5,88 %)
<b>56 - 60</b>	9 (8,82 %)
<b>61 - 65</b>	13 (12,75 %)
<b>66 - 70</b>	18 (17,65 %)
<b>71 - 75</b>	18 (17,65 %)
<b>76 - 80</b>	14 (13,73 %)
<b>81 - 85</b>	1 (0,98 %)
<b>86 - 90</b>	1 (0,98 %)
<b>91 - 95</b>	1 (0,98 %)
<b>celkem</b>	<b>102</b>

### Příloha 3 Přehled výskytu karcinomu prsu - lokalizace

diagnóza	počet pacientek
C50.1	8 (7,84 %)
C50.2	21 (20,59 %)
C50.3	8 (7,84%)
C50.4	56 (54,90 %)
C50.5	9 (8,82 %)

### Příloha 4 Výskyt karcinomu na stranách těla pacientky

strana výskytu	počet pacientek
vpravo	49 (48,04 %)
vlevo	53 (51,96 %)

### Příloha 5 Počet pacientek se správně a chybně určenou velikostí karcinomu po klinickém měření

	počet pacientek
přesně určená velikost	8
správně určená velikost s 20 % odchylkou	40
nepřesně určená velikost	54

### Příloha 6 Porovnání operačních výkonů

operační výkon	počet pacientek
mastektomie	26
parciální mastektomie	76

## 11. POUŽITÁ LITERATURA

1. **JATOI I., KAUFMANN M., PETIT J. Y.:** *Atlas of breast surgery*. Berlín: Springer, 2006, 130 s. ISBN 9783540294924.
2. **ABRAHÁMOVÁ J., POVÝŠIL C., HORÁK J.:** *Atlas nádorů prsu*. Praha: Grada, 2000, 328 s. ISBN 80-716-9771-0.
3. **COUFAL O., FAIT V., a kol.:** *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada, 2011, 416 s. ISBN 978-80-247-3641-9.
4. **MAČÁK J., MAČÁKOVÁ J.:** *Patologie*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, 347 s. ISBN 8024707853.
5. **BECKER H. D., HOHENBERGER W., SCHLACH P. M.:** *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2005, 880 s. ISBN 8024707209.
6. **MILLER T., et al.:** Rare Malignant Tumors of the Breast. *Journal of clinical imaging science*, 2015, 5.
7. **ABRAHÁMOVÁ J. a kol.:** *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. Praha: Grada, 2009, 144 s. ISBN 978-80-247-3063-9.
8. **SHAITELMAN S. F., TEREFFE W., DOGAN B. E., et al.:** Role of Ultrasonography of Regional Nodal Basins in Staging Triple-Negative Breast Cancer and Implications For Local-Regional Treatment. *International Journal of Radiation Oncology*. 2015, vol. 93, no. 1, s. 102-110. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.015. ISSN 03603016.
9. **KONOPÁSEK B., PETRUŽELKA L.:** *Karcinom prsu*. Praha: Galén, 1997, 125 s. ISBN 80-85824-66-3.
10. **YI A., CHO N, YANG K.-S., HAN W., et al.:** Breast Cancer Recurrence in Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer without and with Matched Cohort Study. *Radiology*. 2015, vol. 276, no. 3, 695-704. DOI: 10.1148/radiol.2015142101. ISSN 15271315.
11. **KUŠNIEROVÁ P., ŠVAGERA Z.:** *Klinická biochemie pro bakalářské studijní obory 2. díl*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2014, 88 s. ISBN 9788074645204.
12. Dostupné z: <[http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD\\_DS4/hypertext/MZADY.htm](http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD_DS4/hypertext/MZADY.htm)> [citováno 15. 3. 2017]

13. Dostupné z: <<http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery>> [citováno 15. 3. 2017]
14. **HAMMARSTRÖM S.:** The carcinoembryonic antigen CEA family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Cancer biology*. 1999, vol. 9, str. 67-81. DOI: 10.1006/scbi.1998.0119.
15. Dostupné z: <[http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/TM/TM\\_dopor.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/TM/TM_dopor.pdf)> [citováno 15. 3. 2017]
16. Dostupné z: <<http://www.labtestsonline.cz/tests/EstrogenReceptors.html?tab=3>> [citováno 15. 3. 2017]
17. **MITRI Z., CONSTANTINE T., O'REGAN R.:** The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemotherapy Research and Practice*. 2012, vol. 2012, str. 1-7. DOI: 10.1155/2012/743193.
18. **ERDOGAN B., TURKMEN E., YALTA T. D., et al.:** Importance of Ki-67 in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer. *Journal of the Balkan Union of Oncology (J BUON)*. 2015, vol. 20, no. 3, str. 730-736. ISSN 1107-0625.
19. **LÜFTNER D., LÜKE C., POSSINGER K.:** Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients. *Clinical Biochemistry*. 2003, vol. 36, no. 4, str. 233-240. DOI: 10.1016/S0009-9120(03)00026-2.
20. **MEGO M., REUBEN J. M., et al.:** Circulating tumour cell-derived platin3 is a novel marker for predicting long-term prognosis in patients with breast cancer. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2015, vol. 26, no. 4, str. 311-314. DOI: 10.1016/j.breastdis.2015.10.032.
21. **GERDES J.:** The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*. 2000, vol. 182, no. 3, str. 311–322. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
22. Dostupné z: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>> [citováno 17. 3. 2017]
23. **LI M., MA X., LI M., ZHANG B., HUANG J., LIU L., WEI Y.:** Prognostic Role of MicroRNA-210 in Various Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015, vol. 8, no. 9, str. 15283-15289. DOI: 10.1155/2014/106197.
24. **MALIH S., SAIDIJAM M., MALIH N.:** A brief review on long noncoding RNAs: a new paradigm in breast cancer pathogenesis, diagnosis and therapy. *Tumor Biology*. 2016, vol. 37, no. 2, 1479-1485. DOI: 10.1007/s13277-015-4572-y.
  25. **CRISCITIELLO C., GIULIANO M., CURIGLIANO G., et al.:** Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: To do or not to do? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015, vol. 41, no. 10, str. 1288-1292. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.013.
  26. **CAMERON D.:** Removing the primary tumour in metastatic breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2015, vol. 16, no. 13, str. 1284-1285. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00221-1.
  27. Dostupné z: <<http://www.linkos.cz/asco/chapter/neoadjuvantni-terapie-karcinomu-prsu/>>[citováno 29. 3. 2017]
  28. Dostupné z: <<http://www.linkos.cz/asco/chapter/adjuvantni-lecba-karcinomu-prsu-ma-stadium-vyznam-v-dobe-lecby-site-na-miru/>>[citováno 30. 3. 2017]
  29. Dostupné z:< <http://www.rakovinaprsu.cz/lecba/chemoterapie/>> [citováno 31. 3. 2017]
  30. **PETERA J., FILIP S.:** *Nechirurgická léčba časných stadií karcinomu prsu*. Praha: Galén, 2001, 87 s. Alma mater. ISBN 80-726-2117-3.
  31. **PUNGLIA R. S, SAITO A. M, NEVILLE B. A, et al.:** Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *British Medical Journal*. 2010, vol. 340, no. 2, str. c845. DOI: 10.1136/bmj.c845.
  32. **FÍNEK J., HOLUBEC L. JR., ELGROVÁ L.:** Hormonální léčba časného karcinomu prsu. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2006, vol. 19, no. 4, str. 216-220.
  33. **BÜCHLER T.:** Biologická léčba karcinomu prsu. *Onkologická péče*. 2008, vol. 08, no. 2, str. 10-13.
  34. **ABRAHÁMOVÁ J.:** Lapatinib v léčbě karcinomu prsu. *Remedia*. 2007, vol. 17, no. 4, str. 400-403.
  35. Dostupné z:< <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary> > [citováno 7. 4. 2017]

36. **KEY T. J., VERKASALO P. K., BANKS E.:** Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2001, vol. 2, no. 3, str. 133-140. DOI: 10.1016/S1470-2045(00)00254-0.
37. **RABI Z. A., ZORANOVIC T., MILANOVIC J., et al.:** Breast cancer in postmenopausal patients: Impact of age. *Journal of the Balkan Union of Oncology (J BUON)*. 2015, vol. 20, no. 3, str. 723-729.
38. **SARAKBI W. AI, SALHAB M., KEFAH MOKBEL M. S.:** In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *International journal of fertility and women's medicine*, 2004, vol. 50, no. 6, str. 259-266.
39. **LI L. L., ZHOU J., QIAN X. J., CHEN Y. D.:** Meta-Analysis on the Possible Association Between In Vitro Fertilization and Cancer Risk. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013, vol. 23, no. 1, str. 16-24. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318277608b.
40. **CASTRO-QUEZADA I., SÁNCHEZ-VILLEGAS A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. Á., et al.:** Glycemic index, glycemic load and invasive breast cancer incidence in postmenopausal women: The PREDIMED study. *European journal of cancer prevention*. 2015, vol. 25, no. 6.
41. Dostupné z: <<http://www.koc.cz/res/diagnozy/c50tnm.pdf>>[citováno 4. 5. 2017]
42. **CHOI J. S., HAN K. H., KIM E. K., et al.** Fine-Needle Aspirate CYFRA 21-1, an Innovative New Marker for Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Medicine*. 2015, vol. 94, no. 19, str. e811. DOI: 10.1097/MD.0000000000000811.
43. Dostupné z: <<https://www.linkos.cz/asco/chapter/chirurgicka-rozvaha-u-pacientu-lecnych-neoadjuvantni-chemoterapij/>>[citováno 19. 6. 2017]