

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Oddělení radiofarmak

**Radiodiagnostika karcinomu prsu**

Diplomová práce

**Kristýna Bahenská**

Vedoucí diplomové práce: Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázníček, CSc.  
Hradec Králové, 2008

---

## **ABSTRAKT**

Kristýna Bahenská

### **Radiodiagnostika karcinomu prsu**

Vedoucí diplomové práce: Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázniček, CSc.

Mamodiagnostika je dnes jediným možným způsobem onkologické prevence karcinomu prsu. Je to i jediný možný nástroj snížení úmrtnosti na toto onemocnění. V současné době má pro další rozvoj radiodiagnostiky karcinomu prsu nezastupitelné místo nukleární medicína a současné zdokonalování zobrazovacích metod, což vede k přesnější diagnostice tohoto onemocnění.

## **ABSTRACT**

Kristýna Bahenská

### **Radiodiagnostics of breast cancer**

Vedoucí diplomové práce: Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázniček, CSc.

Mamodiagnostics is today the only way of oncoprotection dealing with breast cancer . It is also the single tool applicable to decrease mortality of this disease. For further development of breast cancer radiodiagnostics very important role have nuclear medicine and also improvement of imaging methods. These are the contemporary ways helping in more precise diagnostics of breast cancer disease.

---

### **Poděkování:**

Tímto bych chtěla poděkovat Prof. PharmDr. Ing. Milanu Lázníčovi CSc. za cenné připomínky, odborné vedení a pomoc při zpracování této diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Františku Bláhovi a MUDr. Alexandru Malánovi za konzultace a cenné odborné informace.



---

  
**Prohlášení:**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

---

Kristýna Bahenská

---

## OBSAH

<b>1. ÚVOD.....</b>	<b>4</b>
<b>2. CÍL PRÁCE.....</b>	<b>5</b>
<b>3. KARCINOM PRSU.....</b>	<b>6</b>
3.1. Teorie vzniku .....	6
3.2. Epidemiologie .....	6
3.3. Rizikové faktory.....	7
3.4. Základy kancerogeneze.....	9
3.5. Nádorové markery .....	11
3.6. Klasifikace nádorů prsu.....	13
<b>4. ZOBRAZOVACÍ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY.....</b>	<b>16</b>
<b>5. RADIOFARMAKA V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ.....</b>	<b>19</b>
<b>6. BIOLOGICKÉ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ.....</b>	<b>20</b>
<b>7. RADIODIAGNOSTICKÉ VYŠETŘOVACÍ METODY.....</b>	<b>21</b>
7.1. Mamografie.....	21
7.2. Počítačová tomografie.....	23
7.3. CT-Mamografie.....	23
7.4. Ultrasonografie prsu.....	24
7.5. Duktografie.....	25
7.6. Magnetická rezonance.....	26
<b>8. RADIODIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU S VYUŽITÍM RADIOAKTIVNÍCH LÁTEK .....</b>	<b>27</b>
8.1. Mammoscintigrafie.....	27
8.2. Pozitronová emisní tomografie.....	28
8.3. Hybridní PET/CT skener .....	30
8.4. Scintigrafie skeletu .....	31
8.5. Detekce sentinelové lymfatické uzliny .....	32
8.6. Zobrazení somatostatinových receptorů v tumoru .....	34
<b>9. NOVÉ METODY V RADIODIAGNOSTICE KARCINOMU PRSU.....</b>	<b>36</b>
9.1. Molekulární zobrazení karcinomu prsu .....	37
9.1.1. Molekulární zobrazení estrogenového receptoru .....	37
9.1.2. Molekulární zobrazení peptidů.....	39

---

9.1.3. Molekulární zobrazení monoklonálních protilátek .....	41
<b>10. ÚSKALÍ MAMÁRNÍ DIAGNOSTIKY.....</b>	<b>45</b>
10.1. Úskalí mamografie.....	45
10.2. Úskalí sonografie.....	45
10.3. Úskalí duktografie.....	46
10.4. Úskalí počítačové tomografie.....	46
10.5. Úskalí magnetické rezonance.....	46
10.6. Úskalí mammoscintigrafie.....	46
10.7. Úskalí scintigrafie skeletu.....	46
10.8. Úskalí hybridního zobrazení PET/CT.....	47
<b>11. DIAGNOSTIKA PRSNÍ ŽLÁZY ZMĚNĚNÉ LÉČBOU.....</b>	<b>48</b>
<b>12. DIAGNOSTIKA MUŽSKÉ PRSNÍ ŽLÁZY.....</b>	<b>50</b>
<b>13. ZÁVĚR.....</b>	<b>51</b>
<b>14. LITERATURA.....</b>	<b>52</b>

---

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek č. 1 - Incidence a mortalita nádoru prsu .....	7
Obrázek č. 2 - Závislost incidence na věku ženy .....	8
Obrázek č. 3 - Schéma scintiační kamery .....	16
Obrázek č. 4 - Časový průběh statického scintigrafického vyšetření .....	17
Obrázek č. 5 - Časový průběh dynamického scintigrafického vyšetření .....	17
Obrázek č. 6 - Základní principy konstrukce mamografického přístroje .....	22
Obrázek č. 7 - Vzorec fluorodeoxyglukózy .....	28
Obrázek č. 8 - Hybridní PET/CT skener .....	30
Obrázek č. 9 - Struktura estradiolu a fluoroestadiolu .....	38
Obrázek č. 10 - Struktura bombesinu .....	41
Obrázek č. 11 - Zobrazení fragmentu protilátek .....	42



---

## 1. ÚVOD

Diagnózu karcinomu prsu je nutno považovat za jeden z největších současných zdravotních problémů, který celosvětově ročně zahrnuje přes jeden milion nových případů.

Diagnostika prsní žlázy se v posledních několika letech právem stala novou subspecializací v radiologii. Oproti ostatním radiologickým specializacím bývá často podceňována a bagatelizována, není dosud dostatečné povědomí o její nenahraditelnosti a příznivém dopadu na zdraví žen v produktivním věku. Mamodiagnostika prováděná radiologickými metodami je však jediným účinným nástrojem onkologické prevence v případě prsní žlázy a rovněž jediným správným nasměrováním snah o snižování úmrtnosti na zhoubné onemocnění prsu.

S rozvojem nukleární medicíny a radiofarmacie, která využívá značených látek, dochází k rozvoji nových diagnostických metod. Tyto diagnostické metody využívají k zobrazení radioaktivní látky, které jsou detekovány pomocí scintigrafie.

Důležitým předpokladem kvalitní a úplné diagnostiky je, aby každá diagnostická jednotka spolupracovala s pracovištěm, které je vybaveno dalšími modalitami, a aby každý radiolog-mamodiagnostik uměl dokonale vytěžit možnosti bazálních metod, poznat jejich limity a pak i správně indikovat metodu doplňující.

---

## **2. CÍL PRÁCE**

Cílem mé práce bylo vypracovat literární přehled o současném stavu radiodiagnostiky karcinomu prsu, zhodnotit perspektivy dalšího rozvoje v dané oblasti.

Informace uvedené v této práci byly čerpány z původních vědeckých prací a abstrakt z internetových databází zabývajících se touto problematikou.

---

### **3. KARCINOM PRSU**

#### **3.1. Teorie vzniku**

První popis karcinomu prsu se dochoval z roku 1600 před Kristem ve starém Egyptě. Až Virchow vyslovil teorii o vzniku nádoru z epitelových buněk prsu a Halsted roku 1894 referoval o svých výsledcích s radikální mastektomií. V té době byl karcinom prsu chápán jako lokální onemocnění a i když radikální výkony měly vysokou mortalitu, udržela se tato léčba do poloviny 20. století.<sup>1)</sup>

Od třicátých let se datují práce, které popírají teorii karcinomu prsu jako lokální nemoci, která se šíří lymfatickou cestou. Onemocnění začíná být chápáno jako systémové a postižení lymfatických uzlin není obligatorní. V šedesátých letech našeho století bylo provedeno mnoho srovnávacích i experimentálních studií, které potvrdily hypotézu karcinomu prsu jako systémové onemocnění. Vývoj ozařovacích technik a přístrojů umožnil provádění tzv. prs šetřících (konzervativních) výkonů.<sup>2)</sup>

Karcinom prsu jako hormonálně dependentní nádor je považován od roku 1896, kdy Tomas Beatson prokázal regresi metastatického karcinomu prsu po oboustranné ovariectomii.

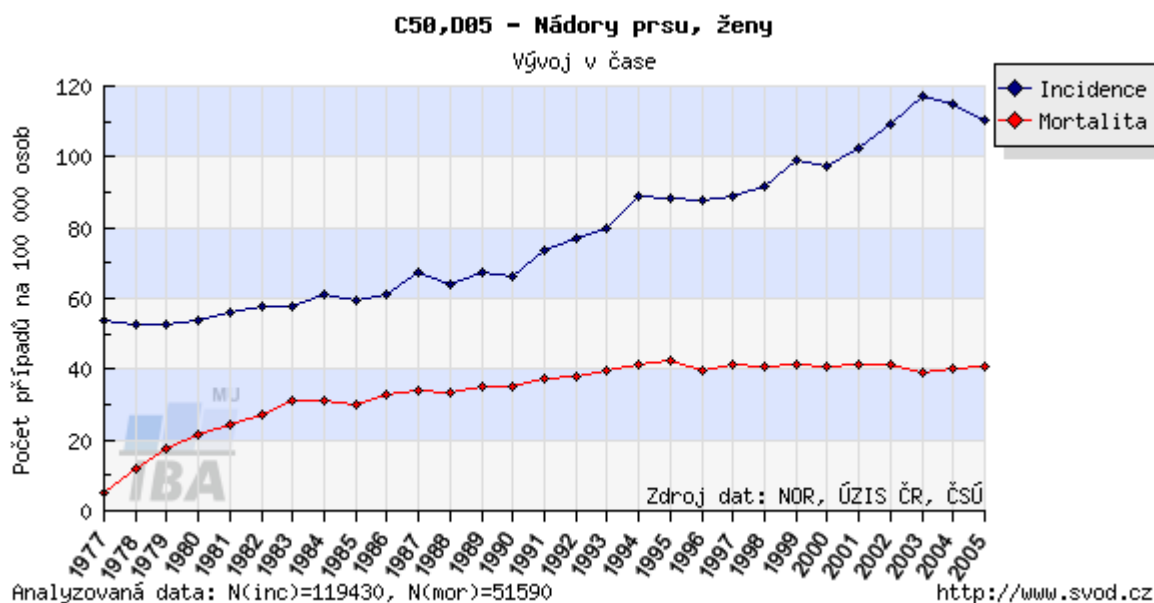
V současné době je karcinom prsu považován za genetickou aberaci somatických buněk, kterou získávají mnohočetnými mutacemi v průběhu své klonální expanze a výsledkem je nekontrolovaný invazivní a metastatický růst. Karcinom prsu je velmi heterogenní onemocnění a příčina tohoto onemocnění zůstává i přes pokroky výzkumu nejasná.<sup>3)</sup>

#### **3.2. Epidemiologie**

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen a jeho incidence v rozvinutých zemích světa stále stoupá. Incidence ve světě je nejvyšší v USA, Švédsku, Velké Británii a nejnižší v jihozápadní Asii a Africe. Mortalita v USA klesá o 2-3000 úmrtí každý rok, v Evropě klesá ve Švédsku, Německu, Rakousku, Řecku, Švýcarsku a Velké Británii. Z Evropských zemí kde mortalita roste je možné jmenovat Španělsko, Portugalsko, Maďarsko, Polsko a Itálii. Pokles mortality je vysvětlován zavedením řádného mammografického screeningu a systémovou adjuvantní léčbou.

V České republice incidence karcinomu prsu stále stoupá, avšak mortalita se začíná snižovat. Zvýšil se záchyt karcinomu v časných stádiích, asi 1/5 je diagnostikována v rámci screeningu.<sup>4)</sup>

Obrázek č. 1 Incidence a mortalita nádoru prsu



### 3.3. Rizikové faktory

Jedná se o poměrně velmi heterogenní soubor vlivu z vnitřního i zevního prostředí, které různými mechanismy zvyšují riziko karcinomu prsu. Dá se říci, že působí jako promotory v několikastupňovém procesu kancerogeneze prsu. Avšak 70% žen s diagnostikovaným karcinomem prsu nemá v anamnéze žádný rizikový faktor.<sup>5)</sup>

#### Přehled rizikových faktorů

##### 1) Vliv pohlaví

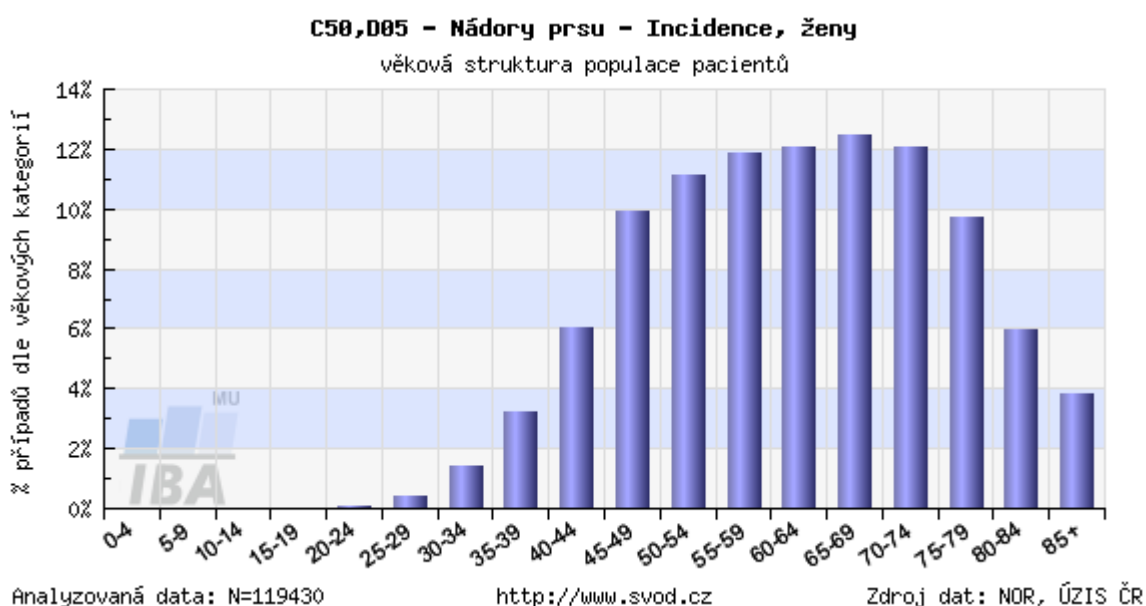
Endogenní hormony (estradiol, estron, progesteron, prolaktin) patří mezi tzv. promotory kancerogeneze. Proto je podíl rizika žena:muž, 135:1.<sup>5)</sup>

## 2) Faktory osobní anamnézy

Jsou to rasa, geografická oblast, bydliště, životní prostředí, psychologické aspekty, věk- nejvýznamnější rizikový faktor, tělesná výška a TK, radiace na oblast hrudníku, hlavně v mladém a dětském věku.

Co se týče věku nádory prsu jsou nemoci staršího věku, k výraznému vzestupu dochází po 40 resp. 45 roce života žen.<sup>6)</sup>

Obrázek č. 2 Závislost incidence na věku ženy



## 3) Faktory životního stylu

Patří mezi ně kouření, požívání alkoholu, stravovací návyky, obezita, fyzická aktivita. Západní životní styl tzv. westernizace je spojen se stoupající incidencí karcinomu.<sup>4)</sup>

## 4) Gynekologické a hormonální faktory

Věk menarché a menopauzy, věk při prvním porodu, počet donošených těhotenství (porodů), délka kojení, přítomnost proliferativních, hyperplastických, a

---

atypických lézí v prsní tkáni, gynekologické operace, hormonální léčba. Tyto faktory souvisí s délkou expozice prsní tkáně steroidním hormonům<sup>4)</sup>

## **5) Genetické faktory**

Zde se jedná o mutace supresorových genů BRCA 1 a 2. Jde o specifické mutace, které lze detekovat na chromozomu 17q21, resp. 13q12-13 u příslušníků rodin s familiárním výskytem karcinomu prsu a/nebo karcinomem ovaria. Genetickou analýzou, která se v současné době provádí v indikovaných případech, je možné stanovit u nositelů/lek genové mutace BRCA 1 riziko vývoje karcinomu prsu v určitém věku. Riziko je vysoké, do 50. let věku 50%, do 70. roku 85%. Mutaci BRCA 2 najdeme až u 35% geneticky podmíněných karcinomů prsu. Tato mutace je spojena i s nálezem vyššího výskytu dalších malignit-ovaria, endometria, prostaty, pankreatu, laryngu. Další geneticky podmíněné syndromy, pro něž je kromě jiných neoplazií charakteristický i karcinom prsu, jsou mutace genu p 53. Z počtu všech karcinomů prsů tvoří geneticky podmíněné cca 10-12%.<sup>7)</sup>

### **3.4. Základy kancerogeneze**

Karcinom prsu je způsoben změnou vlastností genetického materiálu somatických buněk, která má za následek deregulaci buněčného růstu, dělení buňky a normálního vývoje tkáně. Jedná se tedy o proces, nikoli o morfologickou entitu. Předpokladem pro vývoj karcinomu prsu je aktivace specifických genových souborů-onkogenů (amplifikace), nadměrná a aberantní syntéza růstových faktorů a jejich receptorů (overexprese) se ztrátou kontrolních mechanismů.<sup>8)</sup>

Karcinom vzniká pravděpodobně z jedné buňky, která se adaptuje na lokální prostředí v procesu své klonální evoluce. Na rozdíl od normálních buněk získávají nádorové buňky růstovou výhodu, jejich růst se vymyká kontrole a ztrácejí své specializované vlastnosti.<sup>9)</sup>

Klasická teorie kancerogeneze předpokládá přítomnost hyperplastického procesu duktálního epitelu prsu, který je typicky polyklonální. Získáním určité mutace dochází z jednoho buněčného klonu k vývoji neoplazie. Jednou porušený genom buňky ztrácí svou stabilitu a výsledkem je další sekvence mutací v průběhu dělení buněk daného klonu. Většina poruch replikace DNA a mutací nejsou sluchitelná se životem buňky, která je mechanismem apoptozy eliminována. Některé buňky však mohou eliminaci

---

uniknout, buňka přežívá s určitou řadou mutací, které je zapotřebí k získání invazivního a metastatického růstu.<sup>10)</sup>

## **Vývojová stadia kancerogeneze<sup>11)</sup>**

### **1) Indukce**

Proces, který zahrnuje všechny události a změny v buňce, které končí její maligní transformací. Jedná se o širokou škálu látek, které tento proces zahajují, od chemických kancerogenů z prostředí, ionizujícího záření, přes volné radikály vznikající ve tkáni až po účinek xenobiotik ze zevního prostředí. Tento první krok spočívá v ireverzibilním poškození DNA. Tento proces zatím nemůžeme ovlivnit ani monitorovat.

### **2) Promoce**

Do okamžiku promoce zůstává klon nádorových buněk v rovnovážném stavu s hostitelským orgánem. Délka tohoto období je ovlivňována různými látkami, tzv. promotery. Tyto látky pomáhají přežití nádorových buněk a/nebo urychlují jejich progresi k invazivnímu růstu. Mezi ně lze zařadit hormony, růstové faktory nebo cytokiny.

### **3) Vývoj invaze a metastazování**

Pro nádorovou progresi je nezbytná angiogeneze. Dochází k produkci angiogenních faktorů, které indikují neovaskularizaci a k inhibici antiangiogenních faktorů. Nádorová vaskularizace je nepravidelná, defektní nádorové cévy dovolují průnik fibrinogenu, tkáňového faktoru a tvoří fibrinová depozita. Endotelová bazální membrána cév je alterována a nové endotelové buňky vybíhají do nádoru. Zvyšuje se aktivita tkáňových proteáz, které desintegrují mezibuněčnou adhezi a umožňují invazi nádorových buněk do cév a okolí.

Získání angiogenního fenotypu je základní změnou vlastností nádoru, která je provázena rychlým růstem a metastazováním. Je charakterizován genetickou nestabilitou malého hypoxického nádoru, který je vystaven hostilnímu tkáňovému prostředí. Mutacemi se stává rezistentní vůči apoptoze a získává růstovou výhodu, která umožňuje nádorovým buňkám přežití za hypoxických podmínek.

---

Klinické důsledky výzkumu mechanismů angiogeneze jsou zaměřeny na protinádorovou léčbu. Antiangiogenní léčba by teoreticky mohla zabránit invazivitě a metastazování nádorů, které by převedla do klidového stadia.

### **3.5. Nádorové markery**

Nádorové markery jsou látky, které se objevují nebo se jejich koncentrace zvyšuje v důsledku vzniku a rozvoje maligního nádoru. Jejich přítomnost přímo souvisí s růstem nádoru. Markery se vyskytují buď ve tkáni nádoru (tzv. celulární markery) nebo v tělesných tekutinách (tzv. humorální markery, které jsou vytvářeny nádorem samotným nebo jsou odpovědí jiných tkání na přítomnost nádoru). Odpovědí těla na přítomnost těchto „nežádoucích“ markerů je vznik imunokomplexů, které lze také počítat za tumorové markery. K nádorovým markerům můžeme počítat i enzymy, hormony, metabolity, nebo faktory, doprovázející maligní proces.

Neexistuje univerzální tumorový marker. Přítomnost těchto látek- markerů v těle je totiž fyziologická a nemusí znamenat přítomnost tumoru. Pro stanovení většiny nádorových markerů se využívá imunochemická analýza. Jejich principem je vznik vazby mezi nádorovým markerem a specifickou protilátkou. Tuto vazbu detekujeme radionuklidem (RIA), enzymem, fluorescenčním nebo chemiluminiscenčním indikátorem. Markery se nejčastěji označují zkratkou CA (carbohydrate antigen) s číslem.<sup>12)</sup>

Nádorový marker je v klinické praxi charakterizován svojí specifikou (% zdravých s negativním nálezem) a senzitivitou (% nemocných u kterých prokazujeme pozitivní nález), diagnostickou zdatností (% nemocných správně klasifikovaných markerem, nedbajíc na to, zda ostatní výsledky byly negativní či pozitivní), prediktivní hodnotou (pozitivní/negativní prediktivní hodnota vyjadřuje pravděpodobnost, že pacient, který je testován jako pozitivní je opravdu pozitivní a pacient, který je testován jako negativní je opravdu negativní.<sup>13)</sup>

V klinické praxi se značení tumorových markerů nehodí pro screening asymptomatických pacientů. Velmi užitečné je u pacientů se symptomy nebo u screeningu „rizikových“ skupin. Důležitý význam má však u sledování průběhu léčby a efektu léčby. Jejich vzestup či pokles odpovídá úspěšnosti léčby. Ovšem po ukončení léčby jejich vzestup odpovídá nekróze nádorové tkáně. Sledování nádorových markerů má tedy význam jen u nádorů, které mohou být léčeny.<sup>12)</sup>



---

## **Onkomarkery karcinomu prsu<sup>13)</sup>**

Počínající choroba-CA 15-3, CEA, TPS

Monitorování terapie- CA 15-3, CEA, TPS

### **CA 15-3**

CA 15-3 je marker diferenciačního typu definovaný na podkladě dvou monoklonálních protilátek. Je to glykoprotein, který je produkován především karcinomy mammy. Protein je exprimovaný na apikálním povrchu epiteliálních buněk různých orgánů plodu, především plic a jater. V dospělosti je syntetizován v epiteliálních buňkách vývodů mléčné žlázy, slinných žláz a bronchů.

Dosud není jeho úloha vyjasněna. Pravděpodobně se účastní vazby na adhezivní molekuly typu ICAM-1( intercelulární adhezivní molekula-1 ). Tato vazba může být zodpovědná za usnadnění metastazování nádoru nebo za potlačení protinádorové odpovědi aktivovaných lymfocytů.<sup>14)</sup>

Diskriminační hranice zdravých žen je 30 kU/l.<sup>15)</sup>

CA 15-3 patří k základním markerům pro sledování vývoje onemocnění u pacientek s karcinmem prsu.<sup>14)</sup>

### **CEA (karcinoembryonální antigen)**

CEA je onkofetální glykoprotein s vysokým obsahem sacharidů. Za fyziologických podmínek je CEA produkován ve vyvíjejícím se embryu, kde je syntetizovaný v epiteliálních buňkách, a to především na jejich membránách. Jeho produkce je nejvyšší v období kolem 22.týdne gravidity. V dospělém věku je syntetizován v minimálním množství epiteliálními buňkami střevní sliznice, žaludku a bronchů.

Pro karcinom 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 mammárních nádorů, však nevykazují jeho expresi u více než 40% nemocných.<sup>14)</sup>

---

V séru dospělých zdravých osob se jeho hladina obvykle pohybuje pod koncentrací 5 ug/l . Výrazné zvýšení (až do 10ug/l ) je možno pozorovat u kuřáků (v závislosti na počtu vykouřených cigaret ), event. u alkoholiků.<sup>15)</sup>

K základním využitím CEA je monitorování průběhu onemocnění.<sup>14)</sup>

### **TPA,TPS (tkáňový polypeptidový antigen, tkáňový polypeptidový specifický antigen)**

TPA/S je fragment cytokeratinů, patří tedy ke středním filamentům, tj. proteinům cytoskeletárních struktur buňky. Fyziologicky je TPA/S produkován trofoblastem placenty. Lze jej prokázat i v intenzivně se dělících epiteliích různých orgánů vyvíjejícího se plodu. Je nalézán v malých koncentracích i ve tkáni močového měchýře, mléčné žlázy, plic, a trávicího traktu zdravých dospělých.<sup>14)</sup>

Referenční rozmezí je dáno typem užitých protilátek pro detekci těchto antigenů. Pro TPA i TPS je diskriminační hladina udávaná výrobcem 80 U/I. Pro dosažení dostatečné specifity je však třeba hladinu mírně zvýšit (120-140 U/I).<sup>15)</sup>

Imunohistochemická nebo kvantitativní analýza tkáňového TPA/S dosud nevedla k jednoznačným závěrům o jeho úloze, což odpovídá zřejmě složitému procesu fragmentace této cytoskeletární složky a její roli při buněčném dělení.

Sérový TPA/S je nádorový marker vhodný především pro dlouhodobé sledování nemocných a hodnocení účinnosti terapie.<sup>14)</sup>

## **3.6. Klasifikace nádorů prsu**

### **1) Duktální karcinom**

Invazivní duktální karcinom tvoří 70-85 % všech maligních nádorů prsu. Je to heterogenní skupina, kterou tvoří karcinomy bez bližší histologické specifikace. Duktální karcinom metastazuje především do kostí, plic a jater.<sup>16)</sup>

### **2) Lobulární karcinom**

Lobulární karcinom představuje 10-14 % všech invazivních karcinomů prsu. Je jen o něco málo tužší než okolní tkáň a nevyskytují se v něm nekrózy, cysty nebo hemoragie. Nádor má tendenci být multifokální. Lobulární karcinom přednostně

---

metastazuje do meningeálních prostor CNS, na serosní povrchy a do retroperitonea. Metastázy v GIT napodobují karcinom žaludku a jsou i histologicky obtížně rozlišeny od primárního karcinomu žaludku. Lobulární karcinom může metastazovat do ovarií a dělohy.<sup>17)</sup>

### **3) Tubulární karcinom**

Tubulární karcinom je tvořen neoplastickými elementy, které napodobují normální duktální systém a většinou se jedná o dobře diferencovaný karcinom. Tubulární karcinom má velmi dobrou prognózu, ale tvoří méně než 2 % invazivních karcinomů. U tubulárního karcinomu nebývají postiženy lymfatické axilární uzliny.<sup>18)</sup>

### **4) Medulární karcinom**

Frekvence výskytu tohoto karcinomu je 5-7 % všech invazivních karcinomů prsu. Tvoří dobře ohraničenou formaci, která makroskopicky a někdy i zobrazovacími metodami může být zaměněna za fibroadenom. Metastázy nádoru v lymfatických uzlinách jsou méně časté než u ostatních nádorů.<sup>19)</sup>

### **5) Mucinózní karcinom (koloidní, želatinosní, myxomatosní, mukoidní)**

Tvoří asi 3-6 % všech invazivních karcinomů prsu. Bývá dobře ohraničen od okolní tkáně a je charakterizován výraznou tvorbou extracelulárního hlenu.<sup>20)</sup>

### **6) Papilární karcinom**

Papilární karcinom tvoří 1-3 % všech karcinomů prsu. Počet případů je velmi malý, vyskytuje se především u starších žen v postmenopauzálním období života. Jsou to dobře ohraničené nádory s dobrou prognózou.<sup>16)</sup>

### **7) Pagetův karcinom**

Představuje přibližně 1 % všech karcinomů prsu. Je charakterizován přítomností tzv. Pagetových buněk, což jsou buňky nádorové a pocházejí ze základní léze, kterou je infiltrující, dobře diferencovaný duktální karcinom.<sup>16)</sup>

---

## **8) Inflamatorní karcinom**

Zánětlivý karcinom prsu představuje nejmalignější typ nádoru prsu. Tvoří 3 % všech karcinomů a vyskytuje se převážně u postmenopauzálních žen. Jedná se o variantu duktálního karcinomu, který je nediferencovaný a šíří se převážně lymfatickými cévami.<sup>19)</sup>

## **9) Metastatický karcinom prsu**

Nejčastěji metastazují do prsu karcinomy plic, maligní melanom, střevní karcinoid, karcinomy hrdla děložního a močového měchýře a non Hodgkinské lymfomy.<sup>19)</sup>

## **10) Dle WHO jsou klasifikovány ještě další méně časté a vzácné karcinomy**

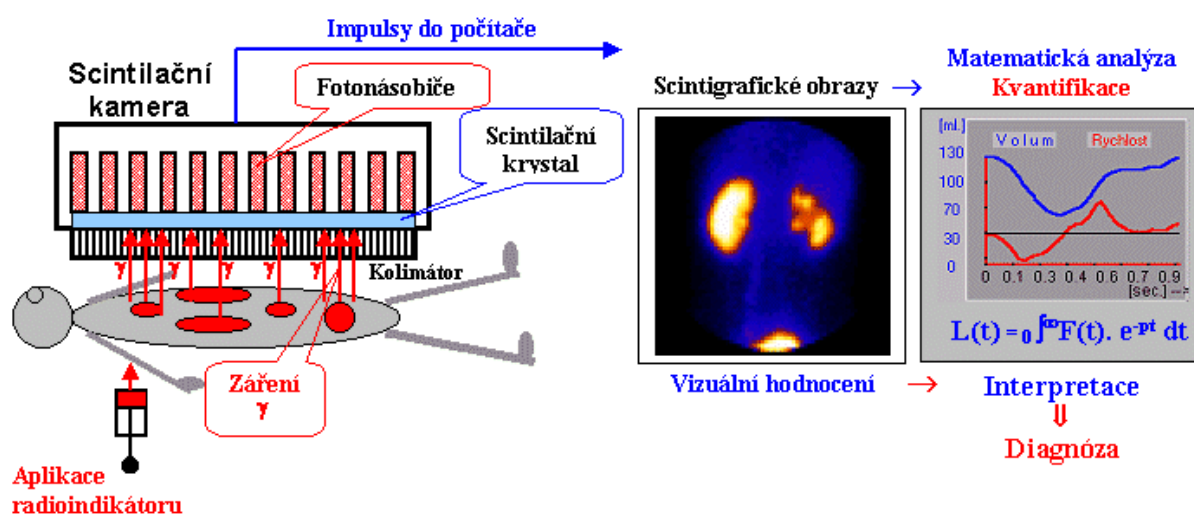
Mikropapilární, apokrinní, metaplastický, karcinom bohatý na lipidy, sekretorický, onkocytický, adenoidně cystický, acinický, na glykogen bohatý světlobuněčný, sebaceozní karcinom.<sup>21)</sup>

#### 4. ZOBRAZOVACÍ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY

Nukleární medicína se zabývá diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů, které jsou ve formě radiofarmak aplikovány do vnitřního prostředí organismu. Použité radiofarmakum je specifické pro jednotlivé orgány a druhy vyšetření. Aplikovaná radioaktivní látka vstoupí do metabolismu organismu a distribuuje se tam podle svého chemického složení - fyziologicky či patologicky se hromadí v určitých orgánech a následně se vylučuje či přeskupuje. Z míst deponice radioindikátoru vychází záření gama, které díky své pronikavosti prochází tkání ven z organismu. Pomocí citlivých detektorů měříme toto záření a zjišťujeme tak distribuci radiofarmaka v jednotlivých orgánech a strukturách uvnitř těla.<sup>22)</sup>

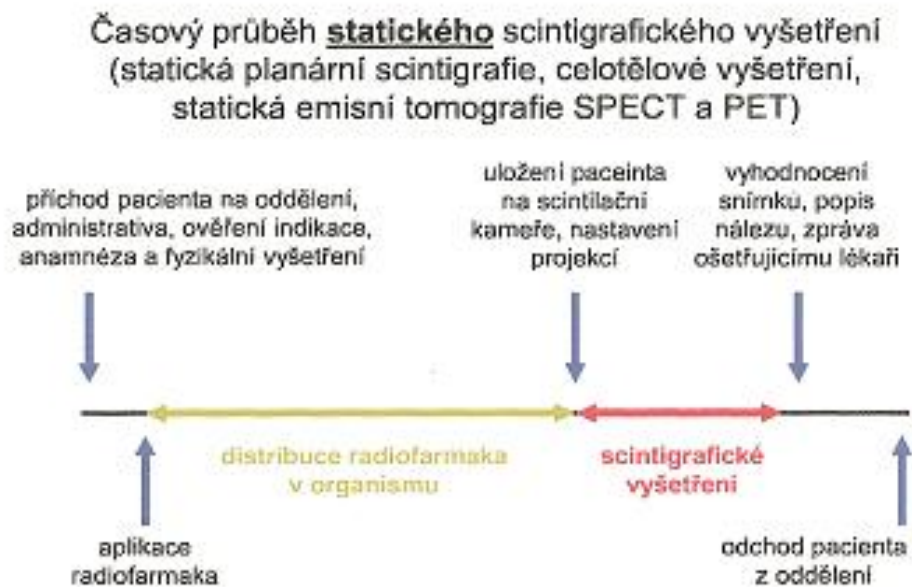
Zobrazovací metodou nukleární medicíny je scintigrafie. Název je odvozen od scintilačního detektoru, ve kterém absorpce fotonů záření gama vyvolává světelné záblesky, scintilace, které jsou dále elektronicky zpracovány a vyhodnoceny. Nejdokonalejší zařízení tohoto druhu je scintilační kamera, která pořizuje snímky v oboru záření gama. Výsledné scintigrafické snímky zobrazují mapy rozložení radiofarmak v organismu.<sup>23)</sup>

Obrázek č. 3 Schéma scintilační kamery



Scintigrafie může být statická nebo dynamická. Statická scintigrafie zobrazuje rozložení radiofarmaka ve tkáni, dynamická scintigrafie zachycuje jeho změny v čase. Snímky se pořizují buď ihned po aplikaci radiofarmaka- dynamická scintigrafie nebo s různě dlouhým časovým odstupem- statická scintigrafie.<sup>23)</sup>

Obrázek č. 4 Časový průběh statického scintigrafického vyšetření



Obrázek č. 5 Časový průběh dynamického scintigrafického vyšetření



---

Tomografické zobrazení se ve scintigrafii označuje jako emisní tomografie- záření je emitováno ze zdroje uvnitř organismu. Emisní tomografie se dělí na jednofotonovou- SPECT- z anglického názvu Single-Photon Computed Emission Tomography a pozitronovou- PET- Positron emission tomography. SPECT je tomografickou variantou běžné planární scintigrafie podobně jako je výpočetní tomografie CT tomografickou metodou v radiodiagnostice. PET je speciální svébytnou metodou, která ve vyspělých zemích patří k základním metodám onkologické diagnostiky. Velkou předností scintigrafie je možnost provedení celotělového vyšetření. Při stejné radiační zátěži pacienta je tak možné odhalit patologická ložiska i v předem neznámé lokalizaci.<sup>23)</sup>

---

## 5. RADIOFARMAKA V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ<sup>24)</sup>

Radiofarmakum je radioaktivní sloučenina používající se pro diagnostické a terapeutické účely u lidí. Více než 95 % radiofarmak v nukleární medicíně slouží pro diagnostické účely. Radiofarmaka obvykle nemají žádný farmakologický účinek, protože jsou užívána pouze ve stopových množstvích. Nevykazují žádný vztah mezi farmakologickou dávkou a účinkem a tím se liší od běžných léků. Musí být sterilní a nepyrogenní a musí vyhovovat všem kontrolním testům jako běžné léky, aby mohla být bezpečně podána lidem. Radiofarmakum může být buď radioaktivní prvek nebo značená sloučenina.

Radiofarmakum má dvě součásti: radionuklid a farmakum. Při návrhu nového radiofarmaka je nejprve vybráno vhodné farmakum na základě své farmakokinetiky. Musí se buď přednostně hromadit v daném orgánu nebo se musí účastnit příslušné fyziologické funkce. Poté je na vybrané farmakum navázán vhodný radionuklid. Po podání radiofarmaka jako diagnostického indikátoru člověku je radioaktivní záření z něho emitované registrováno detektorem, umístěným vně pacientova těla.

Ideální radiofarmakum by mělo splňovat určitá kritéria. Mělo by být snadno dostupné, mělo by mít krátký efektivní poločas, nemělo by mít žádné korpuskulární záření v případě použití pro diagnostické účely a naopak by mělo mít korpuskulární záření, je-li užíváno pro terapeutické účely, poměr jeho akumulace v příslušném orgánu a akumulace v okolí by měl být vysoký.

Radiofarmaka se akumulují v různých orgánech a tkáních prostřednictvím několika mechanismů. Mechanismy akumulace radiofarmak využívaných v onkologické diagnostice jsou metabolická aktivita, značené monoklonální protilátky, osteotropní radiofarmakum, značené peptidy a další méně časté mechanismy.

Česká věda má v nukleární medicíně jednu významnou světovou prioritu. Nejčastěji používaným radiofarmakem v PET je v současné době fluorodeoxyglukóza (FDG) označená pozitronovým zářičem fluorem-18. Je to látka podobná glukózy, která se hromadí v místech zvýšeného metabolismu glukózy, mimo jiné ve tkáni zhoubných nádorů. Poprvé v historii FDG syntetizoval český chemik prof. RNDr. Josef Pacák, DrSc, na Přírodovědecké fakultě UK v roce 1968.<sup>21)</sup>



---

## 6. BIOLOGICKÉ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ<sup>24)</sup>

Množství radionuklidů, aplikovaných do organismu pro diagnostické účely jsou velmi malá (doslova stopová) – výsledné koncentrace ve tkáni jsou nanomolární až pikomolární. To je nezbytné nejen pro minimalizaci možných škodlivých účinků ionizujícího záření, ale také proto, aby vyšetření nijak neovlivnilo vyšetřovanou funkci. Radioaktivní indikátory a radiofarmaka se velmi liší od kontrastních látek používaných v radiodiagnostice, které svým objemem, koncentrací a chemickým složením mohou funkci vyšetřovaných orgánů v průběhu vyšetření ovlivnit. Radiační zátěž pacientů při scintigrafickém vyšetření je v průměru stejná jako při rentgenovém vyšetření.

Přesto se jedná o zdroje ionizujícího záření. Ionizující záření může způsobit závažná poškození živých systémů. Z tohoto důvodu je nezbytně nutné znát jeho účinky na člověka. Škodlivý účinek záření je způsoben absorpcí energie jeho fotonů ve tkáních. Je dán součtem biologických účinků záření v jednotlivých ozářených tkáních a orgánech.

Biologické účinky ionizujícího záření naopak s výhodou využíváme pro terapeutické účely, zejména v onkologii. Pro tento účel se v nukleární medicíně používají zářiče beta nebo alfa aplikované do vnitřního prostředí organismu.

Radioaktivní záření může vyvolat v biologickém systému dva druhy poškození- nestochastické neboli deterministické účinky a stochastické neboli náhodné. Nestochastické účinky vykazují dávkový práh a jejich závažnost roste úměrně rostoucí absorbované dávce. Patří k nim například akutní radiační dermatitida nebo akutní nemoc z ozáření. Stochastické účinky nevykazují dávkový práh, předpokládá se, že každá, i velmi malá absorbovaná dávka, může s jistou pravděpodobností poškodit biologický systém a pravděpodobnost poškození stoupá s dávkou. Obvykle je dělíme na účinky somatické a genetické.

Jelikož radioaktivní záření může poškodit lidský organismus, byly založeny mezinárodní a národní organizace, jejichž úkolem je stanovit pravidla a návody pro bezpečné zacházení s radioaktivním materiálem.

Cílem radiační ochrany je zcela vyloučit nestochastické účinky a minimalizovat stochastické účinky záření k udržení co nejmenší rozumně dosažitelné individuální i kolektivní absorbované dávky.

---

## 7. RADIODIAGNOSTICKÉ VYŠETŘOVACÍ METODY

Radiologie je velmi široký a ne zcela přesně ohraničený, zato však jeden z nejdynamičtější se vyvíjejících oborů moderní medicíny. Radiodiagnostika nádorů se zabývá zviditelňováním příslušných tkání, které tyto nádory obsahují.

### 7.1. Mamografie

Mamografie je základní diagnostickou metodou u většiny žen. Je vhodná pro vyšetření žen s příznaky onemocnění prsu (symptomatických žen) i žen asymptomatických. Mamografické přístroje detekují nádor od několika milimetrů. Bylo by chybou domnívat se, že mamografie je určena pouze pro diagnostiku tumorů prsu. Je využitelná a nenahraditelná při změnách mléčné žlázy jako celku, od dysplasií počínaje přes diagnostiku benigních a maligních tumorů, zánětů, vývojových vad až do oblasti rekonstrukční plastické chirurgie. Jako jediná metoda je schopna zachytit mikrokalifikace, které mohou být prvním příznakem nemoci. Proto je vhodnou metodou pro tzv. celoplošný screening karcinomu prsu.<sup>4,25)</sup>

Je tedy zapotřebí odlišit mamografii klinickou (diagnostickou) a screeningovou.

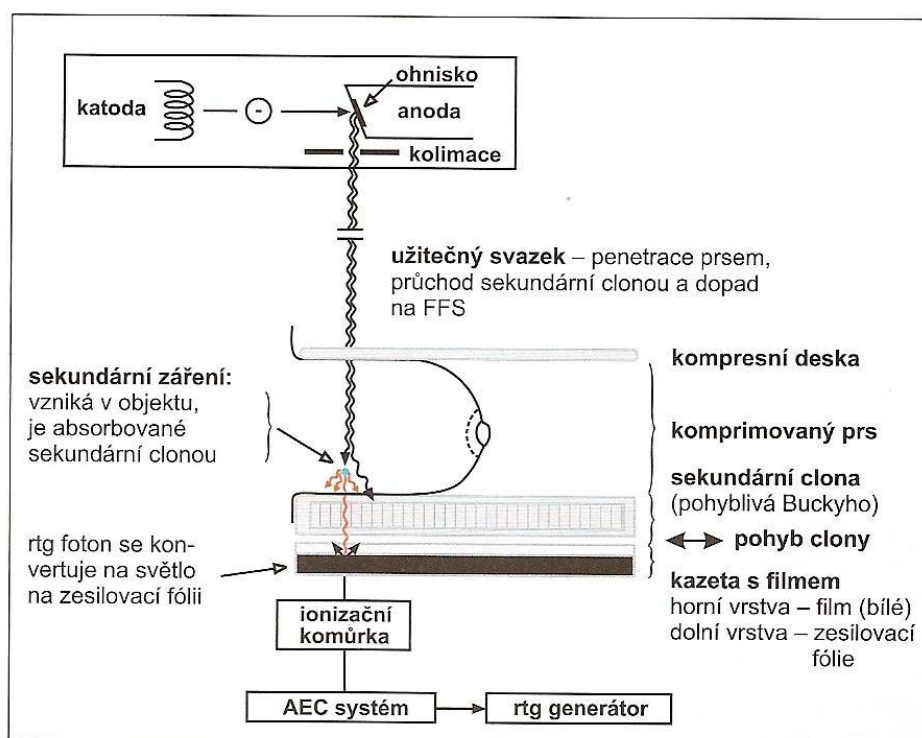
#### DIAGNOSTICKÁ MAMOGRRAFIE

Diagnostická mamografie je radiodiagnostickým vyšetřením, které se provádí na speciálním rentgenovém zařízení -mamograf. V něm se využívají schopnosti „měkkého“ (nízkoenergetického) záření (25-30 keV) zobrazit s vysokým kontrastem i struktury lišící se jen málo svými hustotami a atomovými čísly prvků v nich obsažených. Současný mamografický přístroj musí splňovat přísné normy Atomového zákona. Mamograf obsahuje rentgenku, která je zdrojem emitujícího záření, kompresní zařízení, které zabezpečuje především vhodné polohování a zobrazení celého prsu a omezuje dávku záření. Sekundární clona zabezpečuje zmenšování podílu rozptýleného záření, které snižuje kontrast obrazu a receptorem obrazu je obvykle speciální mamografický film uložený v kazetě. V kazetě jsou navíc tzv. zesilovací fólie ze vzácných zemin, které snižují několikanásobně dávku záření. Vedle tzv. filmové mamografie se stále více prosazují technologie digitální. Obraz vzniká v digitální formě, je zpracován, zobrazen na pracovních stanicích se speciálními monitory a posléze archivován. Digitální mamografie má nesporně řadu výhod a v budoucnosti jistě vytlačí

analogové filmové systémy. Velkou nevýhodou je zatím vysoká cena zařízení, která je asi pětinasobná ve srovnání s přístroji běžnými. Problém představují také vysoké objemy dat, které je třeba archivovat.

U mamografie se zpravidla zhotovují vždy dva snímky na každé straně. Prs se vyšetřuje ze dvou směrů. Ze shora dolů (projekce kraniokaudální) a v šikmém směru (projekce mediolaterální šikmá).<sup>25)</sup>

Obrázek č. 6 Základní principy konstrukce mamografického přístroje



## MAMOGRAFICKÝ SCREENING

Mamografický screening je organizované provádění mamografických vyšetřeních u určitých selektovaných skupin žen. Tato skupina by měla být přesně definována. V naší zemi byla za nejohroženější skupinu žen z hlediska věku vytipována věková skupina žen 45-69 letých a na tyto ženy byl cílen screeningový program. Interval mezi jednotlivými mamografickými vyšetřeními byl stanoven na dva roky.<sup>4)</sup>

## INDIKACE MAMOGRAFIE

Absolutní indikace jsou hmatné léze, sekrece z bradavky, ekzém bradavky a opakující se lokalizované palčivé bolesti prsu. Relativní indikace jsou ženy nad 50 let

---

věku, výskyt karcinomu mléčné žlázy v osobní anamnéze, rodinné anamnéze, ženy s menarché před 11. rokem věku, ženy s prvním těhotenstvím po 30. roce věku, nulipary, ženy s pozdní menopauzou, ženy s postmenopauzálním typem obezity a ženy s podávanou substituční hormonální terapií.<sup>5)</sup>

## **7.2. Počítačová tomografie-CT**

Počítačová tomografie dnes představuje nejrozšířenější tomografickou zobrazovací modalitu. Je to metoda založená na principu schopnosti jednotlivých tkání pohlcovat paprsky X (v závislosti na denzitě těchto tkání). Pro zobrazení je využívána rotující rentgenka ozařující protilehlé detektory. Mezi rentgenkou a detektory je umístěno vyšetřovací lehátko s pacientem, které se v případě spirálního CT vyšetření kontinuálně pohybuje axiálním směrem. Výsledkem vyšetření jsou počítačem generované stovky navazujících řezů, které nesou jedinou informaci: jak mnoho je v jednotlivých místech těla pohlcováno rentgenové záření, tj. jaká je kde denzita tkáně. Zobrazení je velice detailní a umožňuje posuzovat milimetrové struktury. Pro odlišení trávicí trubice od ostatních tkání se obvykle používá perorálně podaná kontrastní látka. K diferenciaci vaskulárních struktur a k odhadu prokrvení tkání se intravenózně podává tlakovým injektorem infúze kontrastní látky. Slabinou CT je ovšem nedostatek informací o funkci zobrazovaných struktur.<sup>26)</sup>

## **7.3. CT mamografie**

S rozvojem techniky počítačové tomografie byl zkonstruován speciální CT přístroj umožňující vyšetření prsu. V počátcích techniky byl pacient uložen v pronační poloze, prs byl uložen ve vodní lázni a prsy byly vyšetřovány postupně. Po nativním vyšetření se aplikovala kontrastní látka v celkovém množství 300 ml pomalou infuzní technikou .

Dnes jsou pacientky ukládány v pronační poloze tak, aby prsy byly volné a kontrastní látka je aplikována intravenózně v celkovém množství 60 ml.<sup>5)</sup>

### **INDIKACE CT MAMOGRAFIE**

Je vhodná pro posouzení rozsahu pokročilých forem karcinomu mléčné žlázy, plánování kurativní/zabezpečovací radioterapie, sledování pacientek s podezřením na lokální recidivu onemocnění po radikálním/konzervativním chirurgickém výkonu, při

---

nejistém výsledku mamografického, sonografického a klinického vyšetření. Ojediněle se CT mamografie užívá jako lokalizační techniky (lokalizace drátem).<sup>5)</sup>

#### **7.4. Ultrasonografie prsu**

Ultrasonografie prsu je prováděna na přístrojích s kvalitním černobílým obrazem, barevné dopplerovské zobrazení je ve vybraných případech výhodné, není však podmínkou. Standardem jsou lineární vysokofrekvenční sondy se střední frekvencí nad 7,5 MHz.

Ultrasonografie prsu je především vhodnou doplňující metodou k mamografii ve vybraných případech (nejednoznačný nález na mamogramu či nepřehledný obraz, diskrepance mezi negativním mamografickým nálezem a pozitivním nálezem klinickým). Diagnosticky je třeba využít doplňující se vlastnosti obou základních vyšetřovacích modalit. U převážně tukového prsu a v případě mikrokalcifikací je mamografie stoprocentní screeningovou i diagnostickou metodou a na ultrazvuk se nelze příliš spolehnout. U sytých žláz či jejich okrsků, kde mamografie nemůže být spolehlivá, nastupuje ultrazvuk. U screeningové mamografie doplňujeme ultrazvukové vyšetření přibližně u 10-20% všech případů.<sup>25)</sup>

U mladých žen s příznaky onemocnění prsu je většinou metodou číslo jedna, u žen starších a ve screeningu je vhodnou doplňkovou metodou. Ultrazvukové vyšetření by dnes mělo být prováděno výhradně v centrech poskytující komplexní diagnostiku onemocnění prsu, to znamená tam, kde je k dispozici i mamografie a další hlavní diagnostické metody.<sup>27)</sup>

Ultrazvuková sonda je vlastně tomoscanner. Oproti sumačnímu zobrazení v mamografii zde máme možnost sestavit si obrázek plynule navazujících vrstev, docílit i prostorové představy. Ultrazvuk zobrazí všechny vrstvy prsu. Prokreslení ve vrstvě žlázy je mnohem detailnější než v sumačním mamografickém snímku. V části tukové, kde se ultrazvukové signály šíří rychleji, však schopnost detailního prokreslení klesá. Nejsme limitováni statickou projekcí, můžeme libovolně snižovat či zvyšovat kompresi sondou. Polohováním prsu v kombinaci s kompresí jsme schopni prohlédnout ze všech stran každý okrsek žlázy.<sup>28)</sup>

---

Také většinu intervenčních výkonů provádíme pod přímou kontrolou sonografie. K intervenčním výkonům patří punkční biopsie a lokalizace lézí předoperačně.<sup>25)</sup>

Punkční biopsie odběru tkáně pro histologické vyšetření se provádí u nejednoznačných a podezřelých nálezů. Jedná se o metodu punkce jehlou, je získán váleček síly jehly, ze kterého je možné provést histopatologický rozbor tkáně a různá imunohistochemická vyšetření. Tato metoda pomáhá další redukci otevřených biopsií prsu pro benigní nádory a umožňuje časnou verifikaci karcinomů před onkologickou nebo chirurgickou léčbou.<sup>27)</sup>

Zavedení mamografické stereotakce do klinické praxe mělo nesmírný význam hlavně pro předoperační lokalizaci nehmavných mamograficky zjistitelných lézí. V předoperační lokalizaci nehmavných lézí prsu se dosud uplatnilo několik technik. Všechny vycházejí z řízené funkce prsní léze s následným ponecháním značky v místě léze. Ta je pak odstraněna i s lézí při chirurgickém zákroku. V praxi se nejvíce používají předoperační lokalizace pomocí drátěných vodičů tzv. Frankovou jehlou, kterou zviditelňujeme chirurgovi přesné uložení nehmavné léze v prsu, a lokalizace pomocí barviv, což je metoda značení pigmentem (4% carboadsorbens).<sup>28)</sup>

#### INDIKACE SONOGRAFICKÉHO VYŠETŘENÍ

Diferenciace cystických lézí od solidních lézí, verifikace hmatné léze imponující klinicky jako cysta, verifikace hmatných lézí mladých a těhotných žen, průkaz abcedující mastitidy a kontrolu průběhu terapie, charakteristika hmatných lézí, optimalizace lokalizace léze, vyloučení multicentricity/multifokalit předoperačně, určení možného metastatického postižení axilárních uzlin, sledování pacientek po parciální mastektomii, radioterapii s podávanou hormonoterapií, a pacientek s mamárními implánty.<sup>5)</sup>

#### **7.5. Duktografie**

Jedná se o kontrastní vyšetření, kdy je secernující duktus naplněn kontrastní látkou a sleduje se jeho větvení a přítomnost eventuálních intraduktálních patologií. Po zavedení a naplnění nefrotropní kontrastní látkou mlékovodu se zhotovují dvě projekce na mamografu s napětím 25-35 kV. Jsou to projekce kраниokaudální a mediolatelární šikmá. Snímky se pořizují po vytažení jehly.<sup>28)</sup>

---

Duktografie se provádí jen v centrech, kde jsou zkušenosti s větším množstvím již provedených vyšetření, neboť zavedení kanyly do velmi úzkého ústí může být obtížné.<sup>27)</sup>

#### INDIKACE DUKTOGRAFIE

Duktografie je indikována v případě spontánní, ne mléčné sekrece, z jednoho/více vývodů, jednostranné. Je také indikována v případě krvavé sekrece a sekrece s cytologicky prokázanými atypiiemi, nebo suspektním cytologickým nálezem. Duktografie je kontraindikována u akutního zánětu mléčné žlázy. Alergie na jodované kontrastní látky je relativní kontraindikací.<sup>5)</sup>

### **7.6. Magnetická rezonance**

Vyšetření prsu magnetickou rezonancí vyžaduje kromě přístroje také speciální prsní cívku. Po nativním vyšetření se aplikuje kontrastní látka pro magnetickou rezonanci (Gd-DTPA) a zhotovují se obrazy obou prsů. Sleduje se rychlost a intenzita signálu po podání kontrastní látky (tzv. enhancement) – většina zhoubných novotvarů „enhancuje“ rychle s maximem do tří minut, výrazně a inhomogenně. Při hodnocení vyšetření se sledují především subtrahované obrazy, na kterých vzniká postkontrastní zvyšování signálu, a konstruuje se křivka zvyšování intenzity signálu v závislosti na čase.<sup>25)</sup>

#### INDIKACE MAGNETICKÉ REZONANCE

Hlavní indikací pro provedení MR je rozlišení jizvy a recidivy karcinomu při stavu po operaci při zachování prsu, vyloučení multifokality karcinomu u mamograficky i ultrasonograficky denzního a nepřehledného prsu či podezření na závažnější změnu u pacientek se silikonovou protézou. Novou indikací je také sledování žen s velmi vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu, zejména při pozitivitě genu BRCA1-2.<sup>5)</sup>

---

## 8. RADIODIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU S VYUŽITÍM RADIATIVNÍCH LÁTEK

Zatímco v některých zemích zahrnuje radiodiagnostika též medicínské zobrazení s využitím radioaktivních látek (tzv. radiofarmak), v České republice je toto náplní samostatného oboru nukleární medicíny.

### 8.1. Mammoscintigrafie<sup>29)</sup>

Mammoscintigrafie je významnou doplňující metodou mamologického vyšetření, především v případech, kdy mamograf jeví vysokou densitu (vysokou hustotu) a ultrazvukové vyšetření nachází hypoechogenní zóny.

Metoda je založená na principu vychytávání radiofarmaka v tumorech mammy, a to především v karcinomu. Mechanismus kumulace není do současné doby objasněn, předpokládá se vazba lipofilních kationtů v mitochondriích.

Před vyšetřením se aplikuje do těla pacienta radiofarmakum a to buď  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI-methoxyisobutylisonitril nebo  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin. Radiofarmakum se aplikuje dvěma způsoby, jedním z nich je aplikace na opačné horní končetině než se nalézá podezřelý klinický nález na prsu a druhým je aplikace do žilního řečiště dorsa dolní končetiny.

Poté se provádí boční projekce pravá a levá – vždy začínáme s projekcí na straně postižené (možnost rychlejší clearance radiofarmaka v oblasti ložiska). Snímání se provádí na gamakameře.

Vyhodnocení je buďto vizuální nebo semikvantitativní. Semikvantitativní hodnocení je index TU/pozadí- aktivitu v lokalizaci léze porovnáme s aktivitou identické lokalizace kontralaterálního prsu. K semikvantitativnímu hodnocení patří také Tilingova klasifikace což je porovnání aktivity léze a hrudní stěny.

Radiační zátěž je srovnatelná s rtg mamografií.

Indikace mammoscintigrafie je nejasný sono či rtg nález, podezření na recidivu karcinomu prsu, podezření na metastatické postižení lymfatických axilárních uzlin při karcinomu prsu, multicentrické tumorové postižení prsu, vyšetření prsu se silikonovými protézami.

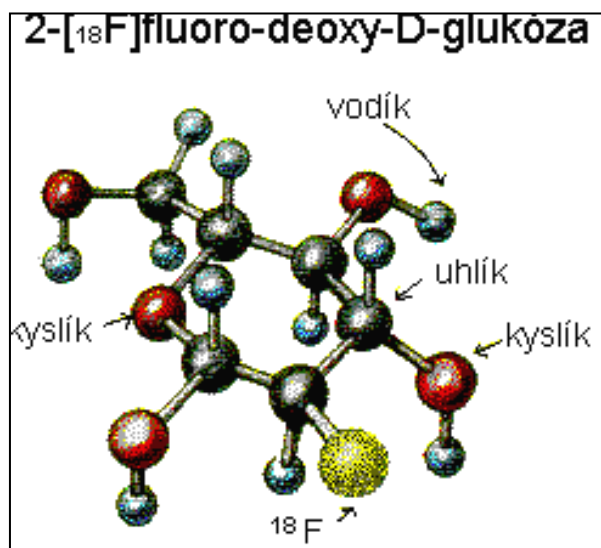
Při hodnocení metody je nutno zdůraznit, že se potvrdila vysoká sensitivita a specifická vyšetření.



## 8.2. Pozitronová emisní tomografie

PET je založena na indikátorovém principu. To znamená, že je pacientovi obvykle intravenózně podáno malé množství radiofarmaka, které je v závislosti na svých biologických vlastnostech distribuováno v organismu. Záření z něj vycházející je detekováno speciální kamerou a následně jsou počítačem rekonstruovány řezy představující rozložení aktivity v těle. Nejedná se tedy vůbec o zobrazení struktur, ale o detekování specifické funkce v té které oblasti lidského těla. Záleží samozřejmě na charakteristice použitého radiofarmaka.<sup>30)</sup>

Použijeme-li značenou aminokyselinu ( $^{11}\text{C}$ -methionín nebo  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-tyrozín) pak zaznamenaná aktivita odpovídá utilizaci aminokyselin. Fokálně zvýšená bývá u nádorů, které jsou charakterizovány zvýšenou proteosyntézou. Podobně je tomu u značeného cholínu, který reflektuje kompozici buněčných membrán; u značeného acetátu, který představuje oxidační metabolismus buněk; u značeného thymidínu odhalujícího mitotickou aktivitu; či u FDG (2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glukózy), která vyjadřuje utilizaci glukózy – energetického substrátu buněčného metabolismu. Přes výzkumné využívání stovek různých radiofarmak se klinický PET provádí ve světě ve více než 95% s pomocí FDG.<sup>30)</sup>



Obrázek č. 7 Vzorec fluorodeoxyglukózy

Důvodem je, že většina neoplazií intenzivně akumuluje FDG a přibližně po hodině od podání je dosahováno takového kontrastu vůči krevnímu pozadí, že lze zobrazit

---

zhoubné nádory o průměru kolem 5 mm. FDG je stejně jako glukóza transportována do buňky a tam fosforilována hexokinázou na 2-FDG-6-fosfát, který se už ale dále nemůže účastnit metabolických pochodů a v buňce se hromadí. Hromadí se zejména v buňkách metabolicky aktivních hlavně nádorových jež mají zmnožené transportní mechanismy pro glukózu.  $^{18}\text{F}$  se v nich rozpadá a emituje pozitron, který ve tkáni interaguje s elektronem za vzniku dvou fotonů záření gama. Tyto fotony jsou detekovány protilehlými detektory uspořádanými do prstence a spojenými koincidenčním obvodem.

PET kamera takto detekuje řádově miliony fotonů za sekundu. Pomocí počítače je pak vytvořen obraz řezu kolmých k rovině detektoru (transversální) a obrazy řezů dalších vzájemně kolmých rovinách (frontální a sagitální), které informují o distribuci radiofarmaka v organismu. Je důležité vědět, že fyziologicky zvýšená konzumce glukózy je v šedé kůře mozkové, ve střevech, v ledvinách, individuálně v orofaryngu a laryngu a nekonstantně v myokardu levé komory srdeční. Radiofarmakon je vylučován močí, a proto se zvýšeně hromadí také v dutém systému ledvin, v ureterech a v močovém měchýři.

Velmi efektivně jej lze využít při časném průkazu recidivy nádorového onemocnění, zvláště rostou-li hladiny nádorových markerů. Typickým příkladem je kolorektální karcinom nebo karcinom prsu.

Pro své výjimečné uplatnění v onkologické diagnostice se PET stal nejdynamičtěji se rozvíjející zobrazovací modalitou vůbec. Zásadní nevýhodou PET je ovšem nepřesnost v anatomické lokalizaci detekovaného ložiska a neschopnost zobrazit strukturální podklad léze. Proto přibližně jedna třetina FDG-PET nálezů vyžaduje další specifikaci – nejčastěji pomocí CT.<sup>26,31)</sup>

### 8.3. Hybridní PET/CT skener



Obrázek č. 8 Hybridní PET/CT skener

Hybridní PET/CT skener vznikl spojením spirálního CT a PET kamery do jednoho přístroje a tím umožnil získat nejen informaci o morfologii, ale i o metabolismu vyšetřovaného orgánu v jednom obraze a při jednom vyšetření. Odstraní se tak nedostatek funkčních informací při CT vyšetření a nedostatek anatomických a strukturálních informací při PET vyšetření. Hybrid je optimalizován pro onkologická vyšetření. Vyhodnocovací konzole umožňují kromě obvyklého zobrazení řezu z CT či PET navíc i plynulé míchání obou modalit v jediném obraze.<sup>26)</sup>

Postup vyšetření je u všech pacientů shodný, mění se pouze rozsah snímání v závislosti na klinických požadavcích. Pacient je snímán jeden až dvě hodiny po intravenózní aplikaci radiofarmaka. Nejprve je provedeno spirální CT standardním

---

způsobem ve zvoleném, rozsahu a poté ve stejné pozici pacienta navazuje PET vyšetření.<sup>32)</sup>

Jelikož buňky většiny maligních nádorů vykazují vyšší metabolismus glukózy, vykazují i zvýšený metabolismus radiofarmaka fluoro-deoxy-glukózy. Po intravenózní aplikaci FDG do krevního oběhu pacienta je radiofarmakum vychytáváno ve tkáních podle stupně jejich metabolické aktivity. Vzhledem ke zvýšené metabolické aktivitě většiny nádorových buněk v porovnání s patologicky nezměněnými buňkami lze po nasnímání záření vycházející z nahromaděného radiofarmaka v nádoru vytvořit mapu hypermetabolických ložisek na pozadí záření z normálně metabolizující zdravé tkáně. Díky speciální vyhodnocovací konzoli je možné metabolickou mapu promítnout do mapy anatomické, provést tzv. fúzi a jednotlivá hypermetabolická ložiska přesně topograficky lokalizovat a morfologicky popsat. Na stejném principu lze kontrolovat účinnost chemoterapie, radioterapie či jiných léčebných metod, kdy hodnotícím kritériem úspěšnosti léčby je ubývání intenzity metabolické aktivity zkoumaného nádorového ložiska. Ke zlepšení anatomicko-morfologické přehlednosti vyšetřovaného objektu lze navíc aplikovat jodovanou kontrastní látku perorálně a /nebo nitrožilně. První z aplikací přispívá ke kontrastnímu zobrazení trávicí trubice a jejímu správnému odlišení od ostatních sousedních orgánů, nitrožilní aplikace kontrastní látky přispívá ke kontrastnímu zobrazení cévních struktur, k jejich dobrému odlišení od sousedních tkání a ke zjištění stupně a typu vaskularizace vyšetřovaného nádoru. Perorální a /nebo nitrožilní aplikace jodované kontrastní látky je zcela nezávislá na nitrožilním podání radiofarmaka (FDG) a na rozdíl od FDG není pro vyšetření na hybridním PET/CT přístroji nezbytná.<sup>32)</sup>

Při klinickém provozu hybridního skeneru jsou dva základní způsoby jeho využití: provedení PET a plnohodnotného CT, to je včetně perorálního a intravenózního podání kontrastní látky nebo kombinace PET a tzv. „lowdose“ CT, to je CT se sníženou intenzitou záření, která vede k podstatně nižší radiační zátěži.<sup>32)</sup>

#### **8.4. Scintigrafie skeletu<sup>33)</sup>**

Karcinom mléčné žlázy nejčastěji metastazuje do kostí a proto uvádím diagnostiku kostní nádorové choroby.

---

### **Scintigrafie skeletu pomocí $^{99m}\text{Tc}$ -difosfonátu**

Tato látka se používá k diagnostice metastáz do skeletu. Jde o velmi často používané vyšetření. Difosfonáty jsou ve skeletu metabolizovány velmi podobně jako

vápník a tak nespecifickým mechanismem mapují oblasti se zvýšeným prokrvením, ale i specifickým vychytáváním kalcia v kostní tkáni. Proto se výrazně vychytává v metastázách, kde je intenzivní osteoneogeneza. To znamená, že výborně detekuje osteoplastické metastázy karcinomu prostaty a smíšené metastázy karcinomu prsu, plic a dalších nádorů, kde probíhá různě intenzivní osteolýza, ale zároveň i kompenzatorní osteoneogeneze.

V případě kostních metastáz předchází pozitivní scintigrafický nález o mnoho měsíců nález rentgenovému.

### **Scintigrafie skeletu pomocí Technecium sestamibi $^{99m}\text{Tc}$ -(MIBI) a pozitronová emisní tomografie (PET)**

K moderním, dosud méně dostupným zobrazovacím technikám využitelným u MM patří scintigrafie a použitím  $^{99m}\text{Tc}$ -(MIBI). Tato látka je preferenčně vychytávána v mitochondriích a cytoplazmě nádorových buněk, má tedy význam v detekci neoplastických procesů. Dosavadní výsledky naznačují, že scintigrafie s použitím MIBI přispívá k rozpoznání aktivní formy myelinové kostní nemoci již v její subklinické fázi a může být i významnou pomocí k hodnocení výsledku léčby, a to zejména u převážně ložiskových forem myelomu.

Nákladnější a možná přesnější alternativou MIBI je v případě mnohočetného myelomu a Langerhansovy histiocytózy PET vyšetření.

### **8.5. Detekce sentinelové lymfatické uzliny**

Sentinelová uzlina/y jsou uzliny, které drénují karcinom prsu a jsou s největší pravděpodobností jako první zasaženy metastatickým nádorem. Metastatické postižení uzlin u karcinomu prsu je stále nejdůležitější prognostický faktor, který určuje rozsah základního onemocnění a další terapii. Je prokázáno, že počet zasažených uzlin se odvíjí od velikosti tumoru.<sup>34)</sup>

Sentinelová uzlina je značena v zásadě dvěma způsoby a to barvením lymfotropní látkou nebo pomocí radiokoloidu, případně oběma metodami současně.

---

Nejčastěji jsou používány monosodná sůl 2,5 – disulfonového trifenylmetanu a trifenylmethanu. Strukturálně a biochemicky jsou to velmi podobné látky, u kterých není žádný klinický rozdíl ve schopnosti identifikovat uzliny. Tyto látky jsou po subkutánní nebo peritumorální aplikaci odváděny lymfatickým systémem dané oblasti. V padesáti procentech se váží na albumín intersticiálního prostoru, který je vychytáván

lymfou a tím dochází k procesu zobrazení lymfatických cest a uzlin. Metoda barvením je levnější, ale je zde delší učební doba a registruje se větší počet falešně negativních uzlin.<sup>35)</sup>

Základní způsob detekce je pomocí radiokoloidů. Nosič radiofarmaka je fagocytován makrofágy a transportován do uzlin. Biokinetika je závislá na velikosti částic. Absorpce velkých částic je pomalejší stejně jako transport a menší vychytávání může způsobit selhání metody. Menší částice jsou rychleji vychytávány a transportovány, ale hrozí průnik uzlinou do uzlin následujících. Dochází tak k extirpaci i nonsentinelových uzlin. Nejčastěji používanými radiofarmaky u nás jsou <sup>99m</sup>Tc – značené nanokoloidní preparáty s částicemi o průměru řádově desítek až stovek nanometrů registrované pro lymfoscintigrafii. Radiokoloid je aplikován na oddělení nukleární medicíny před operací. Při intradermální, subdermální a subareolární aplikaci je rychlejší a masivnější vychytávání než u aplikace intraparenchymatósní. Dávka radiofarmaka je předmětem neustálé diskuse a kolísá od 7 do 370 MBq. Po aplikaci radiofarmaka následuje lymfoscintigrafie, při které jsou zobrazovány sentinelové uzliny, které mohou být lokalizovány v axile, avšak i extraxilárně. Negativní nález při lymfoscitografii nevylučuje detekci uzlin při chirurgickém výkonu. Detekce sentinelové uzliny pomocí radiofarmaka je finančně náročná, vyžaduje nákladné přístrojové vybavení a je jistou, i když nevelkou radiační zátěží pro pacienty i personál. Odhad efektivní dávky a dávky v orgánu s nejvyšší absorbovanou dávkou nelze stanovit zvyklým způsobem, to je vynásobením v tabulce uvedených hodnot aplikovanou aktivitou radiofarmaka. Hodnoty uvedených parametrů totiž závisí na místě aplikace, ve kterém zůstává deponována velká většina radiofarmaka.<sup>34)</sup>

Principiálně je možné primárně odstranit nádor a následně preparovat uzliny. Všeobecně je však obvyklé nejprve detekovat a odstranit sentinelové uzliny a následně nádor.

---

Indikací jsou maligní tumory, pro jejichž stážování a terapii je nutné určení a vyšetření sentinelové uzliny, většinou se jedná o nehmavné tumory detekované při preventivním vyšetření nebo o malé hmatné tumory do velikosti 2-3 cm.<sup>34)</sup>

Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu může nahradit lymfadenektomii axilárních uzlin, která je spojena s řadou komplikací. U lymfadenektomie axilárních uzlin pozorujeme pohybová omezení, parestésie a další obtíže. Mnohé práce prokázaly, že sentinelová uzlina dostatečně prokazuje stav postižení axilárních uzlin a zvláště v časných stádiích onemocnění je alternativou axilární disekce. Je nezbytné stanovit přesné diagnostické a operační postupy, aby nedocházelo k detekci falešně negativních uzlin a tak k diskreditaci této perspektivní metody. Zásady, které se doporučují k detekci sentinelové uzliny směřují k tomu, aby metoda byla úspěšná i v denní praxi a nejen na vybraných pracovištích.<sup>35)</sup>

### **8.6. Zobrazení somatostatinových receptorů v tumoru**

Somatostatin se řadí do skupiny „regulačních peptidů“, což jsou velmi účinné relativně malé molekuly. Jejich výhodou je snadná penetrace do tkání. Somatostatin je cyklický peptidový hormon obsahující disulfidovou vazbu, složený ze čtrnácti aminokyselin. Jakožto přirozený ligand vykazuje velmi silnou specifitu pro své receptory. Synteticky modifikované peptidové (somatostatinové) analogy váží s vysokou afinitou jen některé subtypy, zatímco ostatní subtypy neváží vůbec.<sup>36)</sup>

Dodnes bylo popsáno 5 různých typů lidských somatostatinových receptorů (SSTR). Byly označeny jako SSTR1-5. V různých orgánech je různé zastoupení jednotlivých somatostatinových receptorů. Každý somatostatinový receptor je kódován jedním genem, přičemž jednotlivé geny jsou lokalizovány v různých chromozomech.<sup>37)</sup>

Somatostatinové receptory jsou cíle radionuklidového zobrazení nádoru. Jejich přítomnost může být, pro určité typy nádoru znakem pro možnost detekce popřípadě terapie somatostatinovými analogy. Jejich přítomnost byla zjištěna v některých oblastech mozku, v míše, adenohipofýze, v gastrointestinálním traktu, nadledvinkách, v endokrinním a exokrinním pankreatu, ve štítné žláze, v ledvinách a lymfocytech. Jsou přítomné též v nádorových buňkách. Jejich hustota v nádoru je vyšší než v normální tkáni. Somatostatinové receptory se vyskytují i v prsním nádoru.<sup>38)</sup>

---

Radiodiagnostika nádorů obsahujících somatostatin se zabývá zviditelňováním příslušných tkání, které tyto nádory obsahují, za využití receptorů a příslušných látek tyto receptory vázajících. Zobrazení je v podstatě možné provádět dvěma způsoby: in vitro zobrazení somatostatinových receptorů (autoradiografie) nebo in vivo zobrazování nádorů obsahujících somatostatinové receptory (receptorová scintigrafie). Scintigrafie in vivo i receptorová detekce in vitro jsou založeny na vysoké specifické vazebné afinitě radioligandu ke svým membránovým receptorům.<sup>36)</sup>

Nádory obsahující somatostatinové receptory mohou být zobrazeny během sekund/minut po i.v. podání radioaktivně značeného analogu somatostatinu a jeho následnou detekcí. Detekci lze provádět např. Gama kamerou, pozitronovou emisní tomografií, výpočetní tomografií nebo SPECT. Existuje určitá in vivo kompetice mezi radioizotopově značeným a neznačeným somatostatinovým analogem s ohledem k vazebnosti k nádorům obsahujícím somatostatické receptory.<sup>39)</sup>

Scintigrafie somatostatinových receptorů (receptorová scintigrafie) je citlivou metodou, která umožnila zobrazení tkání obsahujících somatostatinové receptory in vivo, včetně nádorů a jejich metastáz, a to užitím radioaktivně značených analogů somatostatinu. Jednotlivé analogy se tedy pro diagnostiku značí vhodnými gama-zářiči. Prvními takto používanými analogy somatostatinu byl oktapeptid [<sup>123</sup>I – Tyr] octreotid a [<sup>111</sup>In – DTPA – D – Phe] oktreotid.<sup>39)</sup>

Výhodou je, že peptidová receptorová scintigrafie je, na rozdíl od běžných zobrazení, citlivější na úrovni biologické než anatomické.<sup>40)</sup>



---

## 9. NOVÉ METODY V RADIODIAGNOSTICE KARCINOMU PRSU

Zásadní proměnou v posledních letech procházejí metody diagnosticko-patologické. V dnešní době pro diagnostiku již dlouho nepostačuje pouze morfologické vyšetření, ale metody imunohistochemické (IHC) a molekulárně-biologické se staly nedílnou součástí molekulárně-patologické diagnostiky zhoubných nádorů, karcinom prsu nevyjímaje.<sup>41)</sup>

Od patologa dnes již standardně vyžadujeme určení velikosti primárního tumoru, stanovení přítomnosti hormonálních receptorů, počtu infiltrovaných uzlin ze spádové lymfatické oblasti axily a stanovení přítomnosti exprese proteinu (HER2/neu) metodou imunohistochemickou. Všechny tyto údaje představují standardní prognostické faktory, ověřené řadou klinických studií, na jejichž základě se plánuje strategii adjuvantní léčby.<sup>41)</sup>

Základní biomedicínský výzkum se v posledních letech zaměřuje na identifikaci různých molekul, exprimovaných na povrchu nádorových buněk, a hledá mezi nimi takové, které jsou významné pro maligní transformaci buněk a mohly by se stát cílem specifických léčebných zásahů.<sup>43)</sup>

Rentgenová mamografie je jedinou prokazatelnou metodou demonstrující výhody pro rentgenové a včasné odhalení rakoviny prsu. Citlivost prověřování významně kolísá v závislosti na etnise, použití estrogenové substituční terapie, mamografické prsní denzité a věku.<sup>43)</sup>

Citlivost mamografie byla 54 % u žen mladších než 40 let, 77 % u žen mezi 40-49 lety, 78 % u žen v letech 50-64 a nakonec 81 % u žen starších než 64 let. Citlivost mamografie byla 68 % u denzních prsů a 85 % u nedenzních prsů. Také použití estrogenové substituční terapie snižuje citlivost rentgenové mamografie.<sup>44)</sup>

Proto mamografie nezobrazí významné množství rakoviny prsu. Další stinné stránky mamografie jsou falešné pozitivní výsledky a nižší specifita. Téměř 75-80 % z hrudní biopsie podněcené mamografickými nálezy jsou podle histopatologické zkoušky benigní.

---

Další zobrazovací způsoby jsou zaměřené k tomu, aby nahradily tyto chyby v mamografii. Magnetická rezonance a ultrasonografie jsou užívány pro řešení problémů v těžkých případech, jako denzní prsa, nebo k ohodnocení povahy nálezu.<sup>45)</sup>

Ještě navíc k magnetické rezonanci a prsní ultrasonografii je kritická potřeba metod, které charakterizují benigní a maligní povahu prsního nálezu, následujících po rentgenovém záznamu vyšetření prsu.<sup>45)</sup>

Aktuálně je management rakoviny prsu založený v první řadě na anatomických principech rozsahu onemocnění, podporovaných aktuálními systémy, které posílí anatomické a histologické charakteristické rysy primárního nádoru, lymfatické cévy a identifikaci systémových metastáz. Ať tak nebo onak, nukleární medicína bude základní součástí pro všechny bližší údaje o biologických mechanismech rakoviny prsu.<sup>45)</sup>

### **9.1. Molekulární zobrazení karcinomu prsu<sup>23)</sup>**

Základem je indikátorový princip nukleární medicíny. Molekula indikátoru se skládá ze dvou částí: části cílové, která svým uspořádáním odpovídá cílové struktuře, ve které se indikátor hromadí nebo ke které se váže, a části signální, která označuje polohu molekuly indikátoru a umožňuje vazbu na cílovou strukturu lokalizovat vnější detekcí. V nukleární medicíně je signální částí molekuly indikátoru radionuklid.

Molekulární zobrazení je v současné době nástrojem biomedicínckého výzkumu. Cílem je odhalit abnormality na molekulární úrovni, které jsou podstatou onemocnění, rozpoznat místa a úroveň exprese specifických genů a proteinů a jejich změny v průběhu času anebo po terapeutické intervenci. Tím se liší od konvenčního radiodiagnostického zobrazení, které dokumentuje výsledné patologické změny na makroskopické úrovni.

#### **9.1.1. Molekulární zobrazení estrogenového receptoru**

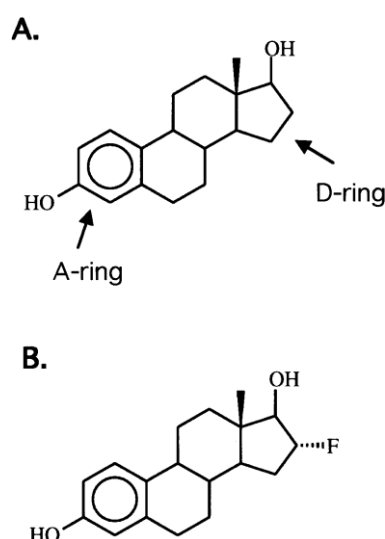
Hormonální terapie rakoviny prsu je jedna z prvních úspěšných cílených terapií, s estrogenovým receptorem jako léčebným cílem.<sup>46)</sup>

Estrogenový receptor (ER) se vyskytuje ve většině rakovin prsu. Ve většině rakovin prsu s vyjádřeným estrogenovým receptorem, přerušení estrogenem stimulované množení, zastaví růst nádoru a vede k regresi nádoru. Aktuální hormonální terapie má různé mechanismy účinku. Jedním z mechanismů je kompetice s estrogeny na buněčných estrogenových receptorech, dalším z mechanismů je navození degradace

estrogenových receptorů nebo inhibice přeměny androgenů na estrogeny v periferních tkáních pomocí aromatázy.<sup>47)</sup>

Úspěch inhibitorů aromatázy zvýšil klinickou utilitu hormonální terapie a zvýšil se zájem o vývoj nové hormonální sloučeniny. Souběžně se zvětšil zájem o charakterizaci estrogenových receptorů a jejich vázání v živém organismu pomocí PET zobrazení. Ačkoli žádná sloučenina není aktuálně v klinickém použití, několik sloučenin bylo testováno pro PET zobrazení estrogenových receptorů.<sup>48)</sup>

Blízký analog estradiolu, 16-fluoroestradiol(FES) značený <sup>18</sup>F, měl nejlepší výsledky pro zobrazování a kvantifikující funkční ER status rakoviny prsu. Kvantitativní úroveň fluoroestradiolové absorpce v primárních nádorech koreluje s úrovní estrogen-receptorového výrazu in vitro radioligand-vázající zkouškou a v přípravných studiích imunohistochemických.<sup>49)</sup>



Obrázek č. 9 Struktura estradiolu(A) a fluoroestradiolu(B)

PET zobrazování fluoroestradiolu poskytuje dostatečnou kvalitu zobrazení k tomu, aby představila s vysokou citlivostí estrogen pozitivní nádory.<sup>50)</sup>

FES PET je kvantitativní neinvazivní zobrazení estrogenových receptorů, které může poskytovat specifickou charakterizaci míst identifikovaných nespecifickými metodami, jako je počítačová tomografie nebo PET zobrazení pomocí fluorodeoxyglukózy. V diagnostickém smyslu, dokumentace estradiolu vázaného

---

v místech podezřelých pro prsní recidivu nebo metastázi, poskytuje FES PET vysoce specifický důkaz o rakovině prsu.<sup>50)</sup>

V ohodnocování ER výrazu se zobrazování PET pomocí fluorodeoxyglukózy a fluoroestradiolu doplňují. Zobrazení pomocí fluorodeoxyglukózy identifikuje aktivní oblasti onemocnění s nízkým počtem estrogenových receptorů nebo s nepřítomností estrogenových receptorů. Tento přístup diagnostiky vyžaduje ale dva skenovací dny, protože obě jsou <sup>18</sup>F značené sloučeniny. Obrazový výklad a analýza je usnadněná FDG/FES PET zobrazením. Kombinovaný PET/CT skener, které umožňuje funkční a anatomické zobrazení, může být také užitečné v tomto přístupu diagnostiky.<sup>51)</sup>

FES PET může ohodnotit ER výraz ve všech místech onemocnění u pacientů s primárními rakovinami prsu a/nebo metastatická onemocnění a překonává potenciální chybu vznikající vzorkováním v in vitro zkouškách. Toto může být zvláště cenné při hodnocení vracejícího se onemocnění. Zobrazení estrogenových receptorů pomocí fluoroestradiolu je také zkouškou pravděpodobnosti odpovědi na hormonální terapii.<sup>51)</sup>

Výzkum se zaměřil i na analogy dalšího steroidního hormonu - progesteronu. Tento analog 21-(<sup>18</sup>F) fluoro 16-ethyl 19-norprogesteron byl vyvinut pro PET zobrazení. Měl příznivé in vitro a in vivo vlastnosti v preklinickém testování a vysokou afinitu k progesteronovým receptorům. Zobrazovací výsledky u pacientek s rakovinou prsu byly zklamáním. Ukázala se nízká korelace absorpce nádoru s progesteronovými receptory a vysoká nespecifická absorpce. Rozdíl mezi preklinickými a klinickými výsledky byl nejpravděpodobněji dán rozdíly mezi metabolismem potkanů na kterých byly preklinické zkoušky prováděny a metabolismem lidského organismu. Pátrání po optimálním steroidním analogu získaném z placenty stále pokračuje.<sup>52)</sup>

### **9.1.2. Molekulární zobrazení peptidů**

Onkologický výzkum peptidů se zaměřil na identifikaci vhodných cílů (např. overexpressed peptidových receptorů), stejně jako objev a vývoj radioaktivně značených sloučenin, které mohou působit společně na tyto cíle pro léčebné a zobrazovací účely. Nové cíle zahrnují gastrin uvolňující peptidové receptory v rakovině prostaty a v rakovině prsu.<sup>53)</sup>

Mnoho nádorů má biochemické receptory, které způsobují navázání jistých molekul, typicky peptidů nebo proteinů.

---

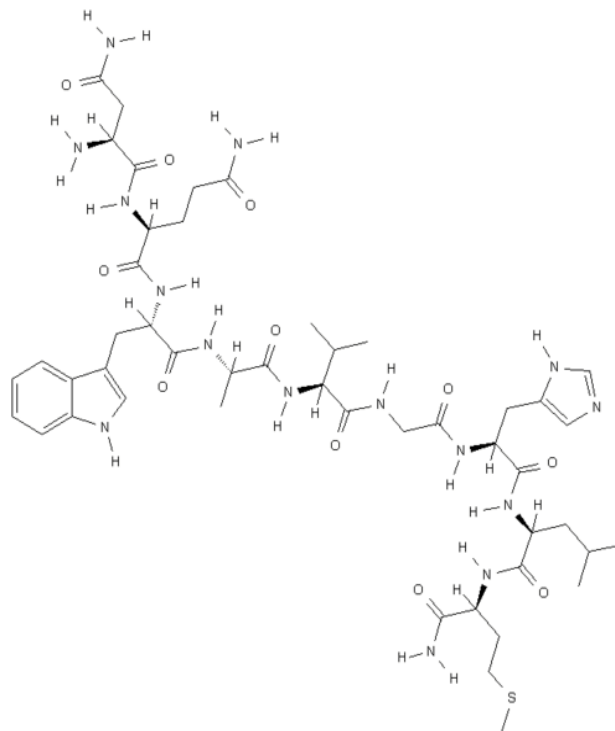
Jeden přístup jak diagnostikovat nádory je identifikovat sloučeninu, která má specifickou afinitu k receptorům nádoru a značit ji radioaktivním nuklidem. Označená sloučenina je pak podávána pacientovi intravenózní injekcí, což dovoluje, aby se sloučenina navázala na buňky nádoru. Nádor je pak lokalizován zobrazením, kde se ukáže místo (místa) se zvýšeným vychytáváním radioaktivity.<sup>54)</sup>

Zatímco tento koncept se jeví jako dost jednoduchý, v praxi je velice obtížný. První výzva je identifikovat vhodnou sloučeninu. Jestliže nebude mít sloučenina dostatečnou afinitu k buňkám nádoru a nebude se vázat v dostatečném časovém intervalu, nebude možné získat adekvátní diagnózu. Další výzva je najít takovou sloučeninu která bude mít vysokou afinitu k buňkám nádoru, ale nebude se vázat na zdravou tkáň, což by znemožnilo diagnostiku. Navíc je nezbytné, aby značení sloučeniny pomocí radioaktivního nuklidu nerušilo afinitu sloučeniny k nádorovým receptorům. Další záležitostí je potenciální toxicita sloučeniny. Sloučeniny, které mohou být velmi vhodné pro svoji afinitu k nádoru, nemohou být použity v klinické praxi kvůli vysoké toxicitě.<sup>54)</sup>

Malé neuropeptidy značené gama a/nebo beta zářením z radionuklidů jsou aktuálně zkoumány pro jejich schopnost vázat se k buněčným povrchovým receptorům široké škály zhoubných tkání a pro jejich potenciální použití pro diagnostiku nebo terapii nádorů. Specifická pozornost byla zaměřena na peptid izolovaný z kůže obojživelníků bombesin a molekulový související gastrin-uvolňující peptid (GRP). Tyto peptidy působí jako neurotransmitery a endokrinní rakovinové buněčné růstové faktory na normálních tkáních i na novotvarových buňkách různého původu. V nedávných vyšetřeních byla předmětem modifikace struktury nativního peptidu, která by byla vhodná pro značení radionuklidy.<sup>54)</sup>

Zkoušen byl bombesin značený radioaktivním jodem a indiem. Tyto sloučeniny představují uspokojivé lokalizace nádorů. Také nové bombesinové analogy značené radioaktivním rheniem mají za následek pozitivní in vitro vázání na buňky nádoru prostaty. Nejnovější studie prokázaly uspokojivé výsledky s bombesinem značeným techneciem. Byla prokázána významná absorpce buňkami rakoviny prsu a napadených lymfatických uzlin, stejně tak jako u rakoviny prostaty, malobuněčného plicního karcinomu a pankreatických nádorů.<sup>54)</sup>

Obrázek č. 10 Struktura Bombesinu



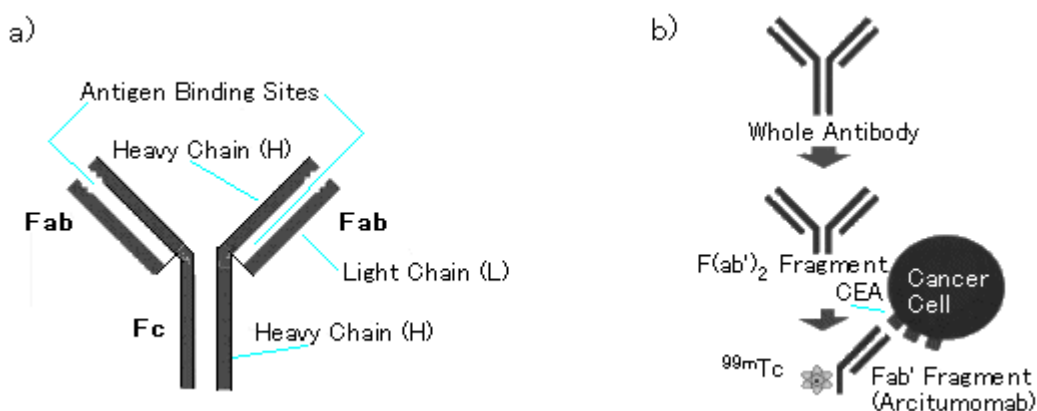
### 9.1.3 Molekulární zobrazení monoklonálních protilátek

Protilátky vznikající při přirozené odpovědi imunity na antigen jsou polyklonální. Jsou zaměřené proti různým epitopům antigenu a tvořeny mnoha klonů B lymfocytů, z hlediska svých vlastností jsou heterogenní. Naproti tomu monoklonální protilátky (MP) jsou produktem jediného klonu B lymfocytů, jsou naprosto homogenní a přísně specifické proti jedinému epitopu. To z nich činí mimořádně vhodný nástroj přesné diagnostiky, a úměrně tomu, jak jsou poznávány molekulové mechanismy chorob i přesně cílené léčby.<sup>55)</sup>

Technika přípravy MP byla v r. 1975 vypracována Köhlerem a Milsteinem. Její podstatou je izolace jednotlivých B lymfocytů z krve imunizované myši a jejich fúze s buňkami myelomu, které jim poskytne nesmrtelnost. Získaný hybridom pak může tvořit neomezené množství monoklonální protilátky.<sup>55)</sup>

Protože jde v podstatě o myší protilátku, tedy lidskému organismu cizí bílkovinu, imunitní systém ji jako cizí rozpoznává a začne se proti ní bránit tvorbou vlastních (anti-myších) protilátek. To zejména při opakované aplikaci MP snižuje její účinnost, vyvolává riziko navození přecitlivosti atd. Proto je z molekuly myší protilátky izolována pouze část variabilní oblasti lehkého řetězce, komplementární k epitopu (vazebné místo protilátky) a spojena s molekulou lidského imunoglobulinu. Podíl lidské bílkoviny v protilátce pak je asi 95%, podíl myší je velmi malý. Proti takto humanizované MP pak lidský imunitní systém odpovídá jen slabě. Mimoto, tato technika umožňuje volit různý izotyp lidského IgG (IgG1 až IgG4) a ovlivnit tím, které výkonné funkce (závisející na Fc fragmentu IgG molekuly) MP má mít (interakce s různými efektorovými buňkami, aktivace komplementové kaskády).<sup>55)</sup>

Obrázek č. 11 Zobrazení fragmentů protilátek



Dnes jsou k dispozici myší, humanizované i lidské monoklonální protilátky (MP) proti různým nádorovým a s nádory sdruženým znakům, jejichž soustředování do nádoru je poměrně selektivní. Pokud se pak na takové protilátky navážou vhodné izotopy, většinou izotopy jódu, technecia a dalších prvků – lze získat dosti přesné scintigrafické obrazy nádorových ložisek.<sup>56)</sup>

Diagnostické využití protilátek je ve skutečnosti širší: umožňují např. kvantifikovat nádorové znaky (antigeny) v krvi a výpotcích, klasifikovat nádorové procesy krvetvorného a lymfoidního systému a určovat histogenetický původ zhoubného procesu.<sup>56)</sup>

---

Vícenásobné zobrazovací metodiky jsou aktuálně užívané pro zjištění přítomnosti, umístění a rozsahu rakoviny prsu. V počáteční diagnóze je potřeba více specifických metodik k doplňování vysoce citlivé mamografie.<sup>57)</sup>

Značení monoklonálních protilátek pomocí radioaktivních nukleotidů poskytuje cílené doručení těchto látek k rakovinovým buňkám. Radioaktivní izotopy jako je indium vyzařuje záření, které může být použito k zobrazování rakoviny prsu, zatímco jiný radionuklid jako je yttrium může rakovinové buňky zabíjet a používat se tak k terapii nádorů.<sup>57)</sup>

Karcinoembryonální antigen (CEA) je protein, který se vyskytuje ve většině rakovin prsu a poskytuje vynikající cíl pro radioaktivně značené monoklonální protilátky.

Aktuální výzkum se zaměřuje na potenciální použití monoklonální protilátky arcitumomab. Arcitumomab je zvláštní druh protilátky, která se váže na povrch určitého typu nádorových buněk. Tato látka je izolována z myši a dále je přečišťována tak, aby ji bylo možné podat člověku. Je-li tato látka značená radioaktivním izotopem technecia a podána injekčně, nalézá určitý typ nádoru a váže se na něj.

Arcitumomab používaný v imunoscintigrafii je jednoduchý, neinvazivní a bezpečný nový způsob pro odhalení rakoviny prsu, včetně nálezů menších než 1 centimetr, s rozumně vysokým poměrem citlivosti a specificity.<sup>57)</sup>

Výzkum se také zaměřil na monoklonální protilátky používané v terapii karcinomu prsu. Trastuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti extracelulární doméně receptoru Her-2/neu, jehož nadměrná exprese (Her-2+) je detekována přibližně u 15-25% karcinomů prsu, které se vyznačují agresivním biologickým chováním. Trastuzumab je v současnosti jedinou látkou použitelnou k cílené terapii těchto karcinomů v adjuvantní i paliativní léčbě. V kombinaci s chemoterapií prokazatelně významně zvyšuje léčebnou odpověď, prodlužuje čas do progresu/relapsu onemocnění i celkové přežití pacientek. Na straně druhé výsledky klinických studií rovněž ukázaly, že existuje i opačná strana mince, a to v podobě primární a sekundární rezistence nádorového onemocnění k trastuzumabu, která se může týkat 60 až 80% takto léčených pacientek. Pomineme-li situaci, kdy příčina selhání léčby spočívá v progresi onemocnění v centrálním nervovém systému, tedy v kompartmentu relativně



---

nedostupném pro trastuzumab, je možné mechanismy primární a sekundární rezistence k trastuzumabu u Her-2+ onemocnění rozdělit na čtyři základní skupiny: I. ovlivnění vazby trastuzumabu k Her-2 receptoru; II. změna vazebných interakcí uvnitř receptorové sítě; III. zvýšená tvorba ligandů ErbB receptorů; IV. alternativní stimulace Her-2 receptoru a jeho signálních drah.<sup>58)</sup>

Zásadní úlohu v indikaci a aplikaci receptor-cílené terapie představuje v současnosti průkaz cílové struktury v nádorových buňkách a do budoucna vyhodnocení molekulárních prediktivních markerů rezistence.<sup>58)</sup>

---

## 10. ÚSKALÍ MAMÁRNÍ DIAGNOSTIKY

Diagnostika minimálních, počínajících, prognosticky příznivých ložisek má častá, mnohými netušená úskalí. Podstatné komplikace může přinést také přecházení pacientek z jednoho pracoviště na druhé.<sup>58)</sup>

### 10.1. Úskalí mamografie

Věrohodnost mamografických nálezů může být limitována několika faktory: Kvalita mamogramu může být ohrožena v mnoha důležitých bodech jeho vzniku: jednak na úrovni technologického postupu film – rentgenka – vyvolávací proces, jednak při práci laboranta při polohování prsu. Špatná kvalita snímku či nedokonalé projekce se tak stanou příčinou diagnostického selhání.

Velká sytost žlázy – neredukující typy se mohou stát zdrojem falešné negativity nálezu, které však předejdeme doplněním sonografie.<sup>28)</sup>

### 10.2. Úskalí sonografie

Nesprávná technika vyšetření se může stát hlavní limitací sonografie. Při vyšetření celého prsu je pro dostatečné vyhodnocení obrazu probíhajícího na obrazovce ultrazvuku zapotřebí vyšetřovat pomalu s jemnou pozorností pro každý detail. Při rychlém a nesystematickém sonografování nelze zachytit ložisko, které nemá korelát v mamografii a přesto reálně existuje. Jednotlivé tahy mohou přesahovat i za okraj prsu. Máme tak jistotu, že nemineme lézi rostoucí právě vně žlázy.

Při cílené sonografii můžeme aktivním přístupem získat obrazy ložiska z více než dvou rovin. Častou chybou je nedostatečná komprese při cíleném vyšetření podezřelé oblasti. Obraz je tak komplikován různými artefakty, hlavně stíny vzniklými na přechodech mezi různými druhy tkání a snadno dojde k přecenění nálezu. Může dojít i k podcenění nálezu, když se ve vzniklé nepřehlednosti skutečná patologie ztratí.

Diagnostické omyly rovněž vznikají při nedokonalém zobrazení retromamární oblasti, kdy patologické ložisko zmizí ve fyziologickém akustickém stínu bradavky.

O nepoužitelnosti sonografie při diagnostice mikrokalcifikací a o malé výtěžnosti při vyšetření převážně tukového prsu bylo pojednáno výše.<sup>28)</sup>

---

### **10.3. Úskalí duktografie**

Duktografie není vhodná k typizaci defektů náplně-nelze odlišit karcinom od papilomu papilomatózy. Duktografie prokazuje papilomy jako konstantní defekty náplně. Drobné krevní sraženiny i buněčná debris se projevují identicky. Při pochybnostech je možné zopakovat toto vyšetření, papilomy nemohou měnit svoji polohu.<sup>5)</sup>

### **10.4. Úskalí počítačové tomografie**

Senzitivita CT mamografie kolem roku 1980 dosahovala 93-97 %, senzitivita ve stejném časovém období pak pouze 71-80 %. Tento rozdíl senzitivity je vysvětlený faktem, že speciální film-fóliové mamografické systémy a speciální mamografická rentgenka s molybdenovou anodou byly vyvinuty později.<sup>5)</sup>

### **10.5. Úskalí magnetické rezonance**

Magnetická rezonance má vysokou senzitivitu, ale naneštěstí specifika MR zůstává nízká. Je závislá na požadavku rozsahu vyšetření prsu a částečně i na užitých vyšetřovacích sekvencích.<sup>5)</sup>

### **10.6. Úskalí mammoscintigrafie**

Při podrobnějším studiu se ukazuje, že význam mammoscintigrafie se snižuje s velikostí tumoru a rozsahem postižení uzlin, což znesnadňuje diagnosu časných stadií a zvláště nepalpovatelných procesů. Příčiny falešně pozitivních výsledků jsou aktivní mastitidy, hematomy a fibrózní mastopatie. Příčiny falešně negativních výsledků jsou malá velikost tumoru (kritická velikost kolem 1cm), závislost na intenzitě procesu, lokalizace v těsné blízkosti hrudní stěny a neakumulující se tumor.<sup>29)</sup>

### **10.7. Úskalí scintigrafie skeletu**

Zvýšeně prokrvené části skeletu na základě úrazu nebo zánětu (zánět kloubu) také vedou ke zvýšenému vychytávání techneciem značených radiofarmak. Při hodnocení kumulace radiofarmaka ve skeletu musíme tedy přihlédnout i k anamnestickým údajům a objektivnímu nálezu (oteklé koleno po pádu z kola) a případně zobrazit podezřelou oblast pomocí MR.<sup>33)</sup>

---

## 10.8. Úskalí hybridního zobrazení PET/CT

Nejčastější příčiny falešně pozitivních a falešně negativních nálezů

- Velikost léze je pod detekčním prahem metody, která odpovídá průměru 5 mm. Léze průměru 5-10 mm jsou zobrazitelné s nízkou spolehlivostí, léze nad 10 mm jsou dobře detekovatelné.
- Patologické ložisko je v blízkosti nebo součástí struktur, které vykazují fyziologicky zvýšenou akumulaci radiofarmaka a na jejichž vysoce aktivním pozadí nelze ložisko diferencovat. Tato možnost falešné negativity se ještě zvyšuje, pokud na CT skenu není ložisko morfologicky odlišitelné od okolí.
- Aktivní zánětlivé léze vykazují zřetelně zvýšený metabolismus glukózy a jsou často na PETu prakticky neodlišitelné od nádorových ložisek. Určitým vodítkem je zde CT nález, který je schopen nádorovou a zánětlivou lézi lépe specifikovat.
- Jedná se o nádor s nezvýšeným metabolismem glukózy, který je v CT obraze nedetekovatelný buď pro malé rozměry nebo izodenzní strukturu z okolních tkání na CT skenu.<sup>32)</sup>

---

## 11. DIAGNOSTIKA PRSNÍ ŽLÁZY ZMĚNĚNÉ LÉČBOU<sup>59)</sup>

Prs léčený konzervativním chirurgickým výkonem a následně terapií se v průběhu několika let následujících po léčbě dosti podstatně mění, a to nejen ve svém zevním zjevu, ale i ve vnitřní struktuře. Krátce po léčbě dominují spíše změny vyplývající z chirurgického výkonu, později nastupuje pozvolný rozvoj změn indukovaných radiační léčbou. Výpovědní možnosti jednotlivých zobrazovacích modalit se liší právě tím, zda jsou užity k hodnocení časných či pozdějších změn po léčbě.

Z radiologického hlediska jde o kombinaci prevence na dosud neléčené straně a diagnostiky strany léčené. S oboustranným nádorovým postižením se nesečkáváme často, je však třeba i na tuto variantu myslet. Při sekundární prevenci či diagnostice onkologicky léčeného prsu opět platí pravidla integrované diagnostiky, Zde však ještě s větším důrazem kladeným na současně užití klinických metod se zobrazovacími metodami, tedy na aspekci, palpaci a dokonce i znalosti proběhlého léčebného postupu. Zejména po konzervativním chirurgickém výkonu je třeba vědět, o jaký typ nádoru šlo, kde přesně byl uložen, jak byl veliký, jaké byly jeho mamografické a sonografické rysy, ale i jak byla pacientka léčena a jak dlouho je po operaci. Podstatné jsou znalosti o způsobu radioterapie. Obrazy poléčebných změn pak vyhodnocujeme s respektem ke klinickým údajům. Jednoznačné návody na diagnostické postupy neexistují. Existují jen velmi obecné rady a vybídnutí k racionální kreativě.

Sonografie se postupně stává nejčastěji užívanou technikou v hodnocení poléčebných změn. Častější opakování sonografií není iatrogenní, což je důležité, protože frekvence vyžadovaných vyšetření bývá v prvních letech po léčbě vyšší. Častější dispenzarizace platí zejména pro případy žen léčených konzervativním chirurgickým výkonem. Jizvu po mastektomii a její okolí lze validně vyšetřit rovněž pouze ultrazvukem. Axila, hlavně oblast ukrytá pod přední axilární řasou, je pro sonografickou sondu rovněž dobře přístupná. Naprosto nezastupitelnou metodou je v diagnostice poléčebných změn biopsie, především při podezření na recidivu nádoru.

Ze zobrazovacích metod volíme vedle ultrasonografie mamografii, která představuje jakýsi disperzalizační standart, ale je třeba si uvědomit, jaké jsou její přínosy a limity. Limitací je zejména v časně době po léčbě bolestivost prsu, která neumožní dostatečnou kompresi prsu, dále pak modifikace až nepřehlednost obrazu způsobená změnami po nedávném chirurgickém výkonu či radioterapii. Mamografie se

---

proto lépe uplatní v diagnostice pozdější, její hlavní prioritou je zobrazení dystrofických kalcifikací, které očekáváme s jistým časovým odstupem od léčby.

Přínosnější než v primární prevenci a diagnostice může být v diagnostice prsu po léčbě využití magnetické rezonance. Musíme však opět počítat s faktem, že podobně jako mamografie není magnetická rezonance nejdéle rok po chirurgickém výkonu schopna přesvědčivě odlišit proces zhojení od eventuálního patologického ložiska. Magnetická rezonance je vyšetření metody volby v diagnostice prsu s mamárním implantátem v případech na podezření porušení implantátu a detekce karcinomu mléčné žlázy.

---

## 12. DIAGNOSTIKA MUŽSKÉ PRSNÍ ŽLÁZY<sup>59)</sup>

Nádory mléčné žlázy u mužů se vyskytují v méně než 1 % všech zhoubných nádorů prsu. Ročně zemřelých na tento nádor je méně než jedna promile ze všech mužů umírajících na nádorové onemocnění. K diagnostice prsu z důvodu zvětšení prsní žlázy přicházejí chlapci v pubertálním věku, mladí muži na prahu dospělosti i muži na přelomu dospělosti a presenia. Využití vyšetřovacích metod by mělo odpovídat věku a předpokládané diagnóze.

Chlapci v pubertálním věku přicházejí prakticky bez výjimky s gynekomastií. Zvětšenou prsní žlázu vyšetřujeme pouze ultrazvukem. Vodítkem k hodnocení je symetrie echogenity a struktury.

Dospívající muži rovněž přicházejí především s gynekomastií. Nádory prsní žlázy jsou v tomto věku extrémě vzácné. V diferenciální diagnóze je nutno myslet i na různé zhoubné či nezhoubné nádory jiného původu než epitelového, např. mezenchymového, které se do oblasti prsu jen náhodně lokalizovaly. Metodou první volby je ultrazvuk, ať je důvod obtíží jakýkoli. Mamografie obvykle k určení etiologie příliš nepomůže, nanejvýš potvrdí přítomnost patologického ložiska. Mnohem přínosnější bude pak magnetická rezonance.

Dospělí muži přicházejí s rozmanitějšími podezřeními. I u nich je nejčastějším problémem gynekomastie, ale nejpodstatnější je myslet u dospělých mužů na primární nádor mléčné žlázy, v diferenciální diagnóze pak zvažujeme nádory jiného původu. K vyšetření dospělých mužů užíváme mamografii i ultrasonografii. Nádor mléčné žlázy má v mamologii velmi podobné rysy jako u žen. Pro ultrasonografické obrazy nádoru mužské žlázy je typické významné snížení echogenity a neohraňčenost nálezů.

Diagnostika mužské a ženské žlázy má mnohé podobné i odlišné aspekty. U mužů vždy řešíme existující problém, diferenciální diagnostika je širší o možné nádorové změny jiného původu. Palpační vyšetření nelze vynechat. Platí pravidla integrované mamární diagnostiky, především kombinace přínosných technik v jeden den a „z jedné ruky“. Jejich užitím se vyhneme diagnostickému selhání.

---

### 13. ZÁVĚR

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen. Jeho incidence v rozvinutých zemích světa stále stoupá. Nejinak je tomu i v České republice. Důležité však je, že se začíná snižovat mortalita u tohoto onemocnění. Zvýšil se záchyt karcinomu prsu v časných stádiích. Takřka 20% je diagnostikováno v rámci screeningových programů. A právě nepoužívanější diagnostickou metodou u screeningu karcinomu prsu je rentgenová mamografie. Je nesporné, že tento typ vyšetření má své nezastupitelné místo v diagnostice i v preventivní péči. Jak známo nemáme v současné době jiný typ doporučené prevence. I ostatní mnou popisované metody mají svůj význam ve zpřesnění diagnózy. Ovšem procentuální výsledky úspěšnosti jednotlivých metod nás nutí hledat stále nové cesty v diagnostice. Tak jako se vyvíjí léčba, musí i metody diagnostiky hledat nové cesty.

Dnes tento proces vrcholí zaváděním hybridních zobrazovacích metod. Nejčastěji se dnes využívají kombinované přístroje pro emisní tomografii a rentgenovou výpočetní tomografii (PET/CT). Ve vývoji jsou hybridní přístroje kombinující pozitronovou emisní tomografii s tomografií magnetickou rezonancí. Dalším pokrokem je rozvoj molekulárního zobrazení. Základem molekulárního zobrazení je indikátorový princip, kde indikátor přesně lokalizuje patologickou tkáň. Toto zobrazení překračuje hranice oboru a v budoucnu se uplatní také v radiodiagnostických zobrazovacích metodách. Velké naděje jsou vkládány především do receptorově specifických radiofarmak a dalších radioaktivně značených látek s cílenou distribucí, a to nejen pro diagnostiku, ale perspektivně i pro terapii karcinomu prsu.

V prevenci, diagnostice a léčbě nádorových onemocnění (nejen mammy) je před námi ještě mnoho nelehkých úkolů. Je však jisté, že ve všech bodech má a nadále bude mít radiofarmacie své nezastupitelné místo.



---

## 14. LITERATURA

1)Fischer,B.:The Revolution in Brest cancer surgery:Science or anecdotalism? World J.Surg.,1985,9,s.655-666

2)Fischer,B.:Konservative surgery:The American experience. Semin.Oncol.,1986,13,s.425-433

3)Beatson,G.T.:On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma:suggestions for a new method of treatment,with illustrative cases. Lancet,1896,s.101-107

4)MUDr.Marie Bendová CSc.: Management diagnostiky karcinomu prsu. Sanquis,2004,Vol.33,s.25

5)Abrahamová Jitka:Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu,Grada,Praha, 2003,s.19-136

6)Saštin,R.W.,Rubin,G.L.,Webster,L.A.,Huezo,C.M.,Wingo,P.A.,Ory,H.W.,Layde,P.M.:Family history and risk of breast cancer. Jama,1985,253,s.1908-1913

7)Lynch,H.T.,Lynch,J.F.:Brest cancer genetics in an oncology clonic:328 consecutive patiens, Cancer Genet. Cytogenet.,1986,22, s. 369-371

8)Fuji, H., Marsh, C., Cairns, P., Sidransky, D., Gabrielson, E.: Genetic divergence in the clonal evolution of breast cancer. Cancer Res. 1996,56, s. 1493-1497

9)Medina, D.: The mammary glant: a unique organ for the study of development and tumorigenesis. J. Mamammary Glant Biol. Neopl.,1,1996, s. 5-19.

10)Pontén, J., Holmberg, L, Trichopoulos, D., Kallioniemi, O.P., Kvale, G., Wallgren, A., Papadimitriou, J.T.: Biology and natural history of breast cancer. Int. J. Cancer, 1990, 5,s. 5-21

- 
- 11) Gasparini, G.: The role of angiogenesis in tumor progression of breast cancer. In: Calvo, F., Krepin, M., Magdelenat, H.: Breast cancer advances in biology and therapeutics. John Libbey Eurotext, 1996, s. 167-173
- 12) Schmiedová E.: Onkologická diagnostika, 2004 (online), dostupné z <<http://www.onkologickadiagnostika.cz>>
- 13) Onkomarkery (online), dostupné z <<http://www.olm.nemstbk.cz/olm/soubsys/onkomark.htm>>
- 14) Jednotlivé typy nádorových markerů, Masarykův onkologický ústav (online), dostupné z <<http://www.mou.cz/mou/upload/jednotl.htm>>
- 15) Nádorové markery, Oddělení klinické biochemie Nemocnice Liberec (online), dostupné z <<http://www.orl.cz/diagnozy/laboratorni/4/kopie/tumormarkery0399.htm>>
- 16) Perez-Mesa, C.M.: Gross and microscopic pathology. In: Donegan, W.L., Spratt, J.S.: Cancer of the breast. W.B. Saunders Company, 1995, s. 240-308
- 17) Toikanen, S., Pylkkanen, L., Joensuu, H.: Invasive lobular carcinoma of the breast has better short and long term survival than invasive ductal carcinoma. Br. J. Cancer, 1997, 76, s. 1234-1240
- 18) Van-Dorpe, J., De-Pauw, A., Moerman, P.: Adenoid cystic carcinoma arising in an adenomyoepithelioma of the breast. Virchows Arch., 1998, 432, s. 119-122
- 19) Rosen, P.P.: Invasive mammary carcinoma. In: Harris, J.R., Lippman, M.E., Morrow, M., Hellman, S.: Diseases of the breast. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1996, s. 393-443

- 
- 20) Andre, S., Cunha, F., Bernardo, M., Sousa, J.M.E., Cortez, F., Soares, J., Meyer, J.S.: Mucinous carcinoma of the breast: A pathologic study of 82 cases. J.Surg.Oncol., 1995, 58 s.164-167
- 21) Fattanch A. Tavassoli and P. Devillee, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumor of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, 2003, Lyon
- 22) RNDr. Vojtěch Ullmann: Nukleární medicína (online), dostupné z <[http://www.sweb.cz/astronuklfyzika/strana\\_2.htm/](http://www.sweb.cz/astronuklfyzika/strana_2.htm/)>
- 23) Doc. MUDr. Karel Kupka, Csc.: Zobrazovací metody nukleární medicíny (online), dostupné z <<http://www.unm.lf1.cuni.cz/zobraziv.htm/>>
- 24) Otto Lang: Nukleární medicína I. Základní znalosti (online), dostupné z <<http://www.radiologie.unas.cz/dokumenty/>>
- 25) Daneš J. a kol.: Základy mamografie. X-Gen, Praha, 2002, s.9
- 26) Skopalová M. Užití PET a PET/CT v klinické onkologii-přehled. Medicína po promoci, ročník 6/číslo 8/říjen 2005: str.78-84.
- 27) Daneš, J.: Základy ultrasonografie prsu, Maxdorf-Jesenius, Praha, 1996, s.7
- 28) Skovajsová M: Předatestační minimum z integrované mamární diagnostiky, Referátový výběr z radiodiagnostiky, 2001, Vol.4, s.1-16
- 29) Gatěk J., Duben J., Bakala J., Schon J.: Přínos mammoscintigrafie pomocí <sup>99m</sup>Tc při diagnostice karcinomu prsu, 1998 (online), dostupné z <<http://www.nemocniceatlas.cz/chirurgie/fulltext/prinosmammoscintigrafie.doc/>>
- 30) MUDr. Bělohávek O, Csc., MUDr. Fencl P, Csc.: Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií, Interní medicína, 2004, Vol.2, s.61-63

- 
- 31) Bělohlávek O, Jarůšková M, Šimonová K, Kantorová I. Atlas pozitronové emisní tomografie. Lacomed; 2003.
- 32) MUDr. Votrubová J, CSc., MUDr. Bělohlávek O, CSc.: PET/CT v klinické praxi., Interní medicína pro praxi, 2005, Vol. 6, s. 303-305
- 33) Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M a kolektiv: Kostní nádorová choroba, Grada, Praha, 2005
- 34) MUDr. Chrenko V, CSc., MUDr. Fait V, CSc., MUDr. Šefer R, CSc., Doc. MUDr. Žaloudík J, CSc.: Biopsie sentinelové uzliny v chirurgické léčbě nádorů, Sanguis, 2003, Vol. 26, s. 30
- 35) Gatěk J, Duben J, Dudešek B.: Sentinelová uzlina u karcinomu prsu., Rozhl. Chir., 2000, Vol. 79, s. 77-80
- 36) Rubei J.C.: Regulators peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy, Q J Nucl Med, 1997, Vol. 41, pp. 63-70
- 37) Breeman W.A.P., de Jong M., Kwekkeboom D.J., Valkema R., Akker W.H., Kooij P.P.M., Visser T.J., Krenning E.P.: Somatostatin receptor mediated imaging and therapy: basis science, current knowledge, limitations and future perspectives. Eur J Nucl Med, 2001, Vol. 28, s. 1421-1429
- 38) Rubei J.C., Wasser B., van Hagen M., Lamberts S.W.J., Krenning E.P., Gebbers J.O., Laissue J.A.: In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant lymphomas, Int J Cancer, 1992, Vol. 50, pp. 895-900
- 39) Krenning E.P., Kooij P.P., Pauwels S., Breeman W.A., Postema P.T., Deherder W.W., Valkema R., Kwekkeboom D.J.: Somatostatin receptor scintigraphy and radionuclide therapy, Digestion, 1996, Vol. 57, pp. 57-61
- 40) Klener P.: Vnitřní lékařství, Karolinum, Praha, 1999, s. 30-42

---

41) MUDr. Kubáčková K., MUDr. Prausová J.: Karcinom prsu - několik poznámek k novým přístupům pro prevenci, diagnózu a léčbu, *Sanquis*, 2004, Vol. 36, s. 22

42) Od identifikace charakteristických molekul v membráně nádorových buněk k léčbě karcinomu prsu, *Medicína*, 2001, Vol. 5, s. 17

43) Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR, Linver MN. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis. Review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology*. 1998, 209, pp. 511-518.

44) Blane CE, Fitzgerald JT, Gruppen LD, Oh MS, Helvie MA, Andersson I. Decreasing rate of fatty involution at screening mammography. *Acad Radiol*. 2002; 225, pp. 165-175.

45) Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004; 351 (5), pp. 427-37.

46) Sledge GW, Jr., McGuire WL. Steroid hormone receptors in human breast cancer. *Adv Cancer Res* 1983; 38: 61-75.

47) Katzenellenbogen BS, Frasor J. Therapeutic targeting in the estrogen receptor hormonal pathway. *Semin Oncol* 2004; 31: 28-38.

48) Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Dehdashti F. The development of estrogen and progestin radiopharmaceuticals for imaging breast cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 1573-6.

- 
- 49) Mankoff DA, Peterson LM, Petra PH, et al. Factors affecting the level and heterogeneity of uptake of (18F) fluoroestradiol (FES) in patients with estrogen receptor positive (ER+) breast cancer. *J Nucl Med* 2002;43:286P.
- 50) Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16-[18F]fluoro-17 $\beta$ -estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996;2:933–9.
- 51) Meyer JS, Wittliff JL. Regional heterogeneity in breast carcinoma: thymidine labelling index, steroid hormone receptors, DNA ploidy. *Int J Cancer* 1991;47:213–20.
- 52) David A. Mankoff, Farrokh Dehdashti and Antony F. Shields: Characterizing tumors using metabolite imaging: PET imaging of cellular proliferation and steroid receptors, *Neoplasia*, 2000, Vol. 2, pp. 71-88
- 53) Warner RR, O'Dorisio TM. Radiolabeled peptides in diagnosis and tumor imaging: clinical overview. *Semin Nucl Med* 2002;32:79–83.
- 54) Jiehua Zhou, Jian Chen, Michael Mokotoff, Ruikun Zhong, Leonard D. Shultz and Edward D. Ball: Bombesin/Gastrin releasing peptide hormone, *Clinical cancer research*, 2003, Vol. 9, pp. 4953-4960
- 55) Breedveld F.C.: Monoclonal antibodies, *The Lancet*, 2000, Vol. 26
- 56) MUDr. Nouza K., DrSc., MUDr. Nouza M., CSc.: Diagnostické využití protinádorových protilátek, *Medicína*, 1999, Vol. 10, s. 22-23
- 57) Gold P., Neil A. Goldenberg: The Carcinoembryonic Antigen – Past, Present and Future, 1996 (online), dostupné z <<http://www.medicine.mcgill.ca/mjm/v03n01/cea>>

---

58) Svoboda M., Grepp P., Fabián P., Šimíčková M., Palácová M., Petráková K., Dzierchciarková M., Hajduch M., Vyzula R.: Predikace léčebné odpovědi k cílené terapii trastuzumabem u pacientek s karcinomem prsu, Onkologie v gynekologii a mammologii, 2008, Fakultní nemocnice Brno, s. 1-3

59) Skovajsová M.: Mamodiagnostika integrovaný přístup, Galén, 2003, s. 199-270