

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav epidemiologie a biostatistiky



Valentina Koževnikovová

**Úloha kouření při vzniku hormondependentního
karcinomu prsu**

*The role of smoking in the development of hormone-
dependent breast cancer*

Bakalářská práce

Praha, červen 2020

Autor práce: Valentina Koževnikovová

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **MUDr. Adéla Faridová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku a dítě**

Předpokládaný termín obhajoby: 30. června 2020

Prohlášení

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

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací. Potvrzuji, že tištěná i elektronická verze v Studijním informačním systému UK je totožná.

V Praze dne 8. června 2020

Valentina Koževnikovová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí práce MUDr. Adéle Faridové za vstřícnost a trpělivost. Také bych ráda poděkovala lékařům z Onkocentra, Medicon Services a.s. za konzultace a všem ostatním, kteří mě při studiu a psaní práce podporovali.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	7
ÚVOD	8
1. TEORETICKÁ ČÁST	9
1.1. KARCINOM MLÉČNÉ ŽLÁZY	9
1.1.1 BIOLOGIE NÁDORU	9
1.1.2. KARCINOM MLÉČNÉ ŽLÁZY	11
1.1.3. EPIDEMIOLOGIE.....	11
1.1.4. RIZIKOVÉ A PROTEKTIVNÍ FAKTORY	12
1.1.5. PREVENCE	14
1.1.6. PŘÍZNAKY	16
1.1.7. DIAGNOSTIKA	16
1.1.8. LÉČBA	20
1.2 KOUŘENÍ.....	23
1.2.1 KOUŘENÍ	23
1.2.2. OBSAHOVÉ LÁTKY	23
1.2.3. HISTORIE	25
1.2.4. LEGISLATIVA	25
1.2.5. EPIDEMIOLOGIE.....	26
1.2.6. RIZIKOVÉ FAKTORY KOUŘENÍ, PREVENCE	27
1.2.7. LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU.....	28
1.3. STEROIDNÍ HORMONY A KOUŘENÍ	30
1.3.1. ESTROGENY A PROGESTERON	30
1.3.2. ANTIESTROGENNÍ EFEKT.....	31
2. CÍLE.....	32
2.1. CÍLE PRÁCE	32
2.2. HYPOTÉZY.....	32
3. METODIKA	33
3.1. SLEDOVANÝ SOUBOR A POUŽITÉ METODY.....	33
3.2. DATA.....	35
4. VÝSLEDKY	36

5. DISKUZE	48
6. ZÁVĚR	50
7. SOUHRN	51
8. SUMMARY	52
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	53
10. INTERNETOVÉ ZDROJE	54
11. SEZNAM TABULEK	60
12. SEZNAM GRAFŮ.....	61
13. SEZNAM PŘÍLOH.....	62
14. PŘÍLOHY	63

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BRCA1, 2	<i>Breast cancer</i> – gen
Ca 15-3	Carbohydrate antigen 15-3
CEA	Karcino-embryonální antigen
ER	Estrogenový receptor
FISH	Fluorescenční in situ hybridizace
HER2/neu	Specifický protein
HPV	Lidský papiloma virus
HTLV-1	Lidský T-lymfotropní virus
CHEK2	<i>Checkpoint kinase 2</i> – tumor supresorový gen
IHC	Imunohistochemie
LHRH	Hormon uvolňující luteinizační hormon
MiB1	Monoklonální látka
PAU	Polycyklické aromatické uhlovodíky
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i> – gen
PR	Progesteronový receptor
SERM	Selektivní modulátor estrogenového receptoru
UZ	Ultrazvuk

ÚVOD

Bakalářská práce sleduje úlohu kouření při vzniku karcinomu prsu. Karcinom prsu je nejčastějším ženským onkologickým onemocněním v České republice i ve světě, proto je toto téma stále aktuální. Téma práce jsem vybrala i z důvodu, že se již několik let pohybuji na onkologickém oddělení a toto téma mě zajímá.

Práce je rozdělena na část teoretickou a praktickou. V teoretické části se pro pochopení praktické části zabývám karcinomem mléčné žlázy, kouřením a vzájemným vlivem těchto dvou faktorů. Kouření je celosvětový problém, který ročně zapříčiňuje několik milionů úmrtí. V posledních letech se díky opatření daří počet kuřáků v České republice i ve světě snižovat. Tabákový kouř obsahuje několik tisíc zdraví škodlivých látek, z čehož jsou některé karcinogenní. Tyto látky se podílejí na vzniku nádorových onemocnění, zejména plic. Na druhou stranu se mluví o antiestrogenním efektu cigaretového kouře. Tento efekt může mít protektivní vliv při vzniku některých karcinomů, může ale způsobovat poruchy v reprodukci.

V praktické části rozebírám jednotlivé faktory a jejich vzájemný vztah. Pro tyto účely byla stanovena hypotéza, že kuřačky mají díky antiestrogennímu efektu méně hormonálně závislé karcinomy mléčné žlázy. Předpoklad je, že nekuřačky budou mít hormontendentní karcinomy prsu ve větším počtu.

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. KARCINOM MLÉČNÉ ŽLÁZY

1.1.1 Biologie nádoru

Nádory jsou charakterizovány deregulací množení buněk. Nádory mohou být nezhoubné (benigní), které jsou opouzdřené, nerostou invazivně, maximálně utlačují okolní tkáň a většinou nevedou ke smrti hostitele. Chirurgické odstranění tumoru vede k plnému uzdravení. Zhoubné nádory (maligní) se vyznačují invazivním růstem, infiltrací a destrukcí okolní tkáň a zakládáním vzdálených metastáz. Léčba je multimodální, i přesto není vždy účinná, nádory často recidivují a mohou vést ke smrti pacienta. [1,2]

Nádorový růst je vícestupňový proces charakterizován nekontrolovanou proliferací a poškozením buněk a ztrátou schopnosti plánované buněčné smrti. Je podmíněn změnami v buněčném cyklu na genetické úrovni. Ke změnám dochází na základě mutací vyvolaných vnitřními nebo vnějšími faktory. Mutageny jsou faktory vyvolávající mutace. Karcinogeny jsou faktory, které samy o sobě nemusejí být mutageny, ale podílejí se na karcinogenezi. Karcinogeny mohou být biologického, chemického, nebo fyzikálního původu. V případě, že nejsou přímo mutageny, dodatečně alterují vzniklé mutace. [1,2]

Biologickými faktory, které ovlivňují mutagenezi mohou být některé onkogenní viry (HPV – DNA viry, HTLV-1 – RNA viry) a bakterie (*Helicobacter pylori*).

Chemické vnější karcinogeny mohou být anorganického původu – některé kovy, arsen. Zejména jsou to však látky organické – aromatické uhlovodíky, nitrosaminy, PAU. Hormony patří mezi vnitřní karcinogeny, které samy o sobě nemají mutagenní účinek, mají spíše prorůstový a aktivační efekt. Někdy jsou proto uváděny jako kokarcinogeny. Svou aktivitou jsou spojovány především se vznikem hormondependentních nádorů. [1,2]

Hlavními fyzikální činiteli jsou UV a ionizující záření. [1,2]

Mutace způsobují aktivaci onkogenů, inaktivaci tumor supresorových genů a opravných genů. Onkogeny vznikají mutací protoonkogenů, které v normálních případech stimulují proliferaci, produktem jsou růstové faktory, receptory pro růstové faktory a jiné proteiny. Významný onkogen uplatňující se na vzniku asi 20 % karcinomů prsu, je gen *cerbB-2*. [1,2]

Tumor supresorové geny za normálních okolností potlačují proliferaci a diferenciaci, pokud jsou poškozené vlivem mutací, nádor se snadněji tvoří. Mezi tumor supresorové geny patří např. geny *p53*, *BRCA1*, *BRCA2*. [1,2]

Úlohou reparačních genů je kontrola a oprava mutací během replikace. Další důležitou složkou zabraňující růstu a propagaci tumoru je imunologická reakce. [1,2]

Buněčný cyklus, je děj, při němž se mateřská buňka rozdělí na dvě dceřiné. Regulaci cyklu zajišťují komplexy cyklin/cyklin-dependentní kináza. Samotný děj je složen z několika fází *G0*, *G1*, *S*, *G2*, *M*. V určitých bodech se nacházejí kontrolní uzly, které při poruše DNA vyvolávají reparační mechanismy a nepouštějí buňku do další fáze. V případě, že chyba nelze opravit, nastartuje se apoptóza, za kterou je zodpovědný zejména gen *p53*. [1,2]

Apoptóza je „řízená buněčná smrt“, která přirozeně ukončuje život buněk. [3] Apoptóza je kontrolována zevně imunitními buňkami aktivací ligandů vázajících se na receptory, a vnitřně, pokud dojde k poškození genetického materiálu uvnitř buňky/jádra, aktivací genu *p53*. V obou případech dochází k rozpadu jádra a organel na apoptická tělíska, která jsou později fagocytována imunitním systémem. Při poškození těchto mechanismů dochází k nekontrolovatelné a *de facto* nekonečné proliferaci, tedy k rozvoji nádorového bujení. [1]

Vznik tumoru je dlouhodobý a multifaktoriální proces, kterému se snaží tělo zabránit. Mutace, které vznikají, jsou opravovány a až při nakupení mnoha mutací dochází k malignímu zvratu. V tomto bodě přichází na řadu imunitní reakce v čele s cytokiny, které se snaží zabránit v šíření maligně zvrhlé buňky. Pokud i tento proces selže, nádorová buňka se začíná nekontrolovatelně šířit a vzniká manifestní nádor. [1,2]

Podle typu výchozí tkáně se rozlišují různé typy nádorů. Sarkomy jsou nádory vycházející z mezenchymální (pojivové) tkáně, karcinomy z povrchové nebo žlázové epiteliální (výstelkové) tkáně. Neuroektodermové nádory vychází z gangliové tkáně a podpůrné nervové tkáně a ze zárodečné tkáně vycházejí teratom a choriokarcinom. Zvláštní skupinou jsou hemoblastomy a hemoblastózy vycházející z krevních elementů. [3]

1.1.2. Karcinom mléčné žlázy

Nádory prsu vycházejí ze všech tkání, které se v prsu nacházejí. V prsní žláze se objevují lymfomy, sarkomy, ale i melanomy. Vyskytují se i sekundární nádory (metastázy) jiných nádorů, např. karcinom vaječníku, štítné žlázy, plic. [4] Nejčastějším nádorem postihujícím prs je karcinom mléčné žlázy. Jedná se o chorobu převážně ženské populace, raritně je diagnostikován i u mužů.

V patologii karcinomu prsu se uplatňuje zejména působení hormonů, ale také jiných karcinogenů a případně vrozené genetické mutace. Většinou se řadí mezi hormondependentní karcinomy [5].

1.1.3. Epidemiologie

Karcinom mléčné žlázy patří mezi nejrozšířenějším nádorová onemocnění celosvětově. Celosvětově zaujímá první příčku pro ženy a druhou pro celou populaci. [6]

V České republice také zaujímá první příčku u žen a pro celou populaci druhou hned po zhoubném novotvaru tlustého střeva a konečníku. Nejrozšířenější diagnostikovanou skupinou nádorů jsou zhoubné novotvary kůže (s výjimkou melanomu). Nádory kůže se ze statistik vyřazují, vzhledem k excelentní prognóze. [7]

Údaje z roku 2016 ukazují, že v se České republice incidence z předchozích tří let stabilizovala. Z celkových 47198 nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů u žen v roce 2016 bylo 7220 nádorů prsu. [7]

Mortalita v posledních letech v České republice klesá, ale počet nově hlášených případů neroste (viz I. příloha). Za rok 2016 bylo 1912 úmrtí

v souvislosti s karcinomem prsu. [8] Pokles úmrtnosti je způsoben zvyšováním kvality poskytované péče a mamografickým screeningem. Screening je v České republice zaveden od roku 2002 a prokazatelně vede zachycení nižších stádií karcinomů prsu. [7]

1.1.4. Rizikové a protektivní faktory

Nádorová onemocnění podmíněna vnitřními a vnějšími vlivy, které se jsou z části ovlivnitelné.

Rizikové faktory

Dědičnost

Nádorová onemocnění vznikají mutací genů de novo (během života), nebo je mutace vrozená. Dědičně podmíněné novotvary tvoří 5-10 % všech karcinomů prsu. Mezi významné genetické mutace ovlivňující rakovinu prsu se řadí BRCA 1+, BRCA 2+, CHEK2, PALB2 a další. [9]

BRCA 1 a 2 (BRCA1 a 2) jsou tumor supresorové geny, které se nacházejí v lidském genomu. Pokud jsou mutovány zvyšují celoživotní riziko nádoru prsu až na 85 % (riziko karcinomu ovárií až na 65 %). Tato mutace se dědí autosomálně dominantně a v současnosti je to nejčastěji diagnostikované mutace u pacientů s karcinomem prsu. [2,10]

CHEK2 (checkpoint kinase 2) je také tumor supresorový gen podílející se na regulaci buněčného cyklu, který pokud je mutován, zvyšuje riziko vzniku rakovinou prsu. [11]

PALB2 (partner and localizer of BRCA2) je gen kódující protein, který interaguje s proteinem tvořeným genem BRCA2. [12]

Nádorové onemocnění v osobní anamnéze, zejména prsu a vaječnicků, je významným rizikovým faktorem i bez prokázané mutace. Hovoříme pak o familiární nádorové zátěži. [2]

Výživa

Nadměrný příjem tuků zvyšuje hormonální hladiny a tím pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu. K dispozici jsou jen omezená data. [13]

Obezita

Obecně platí, že nadváha a obezita zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu. Index tělesné hmotnosti by se měl pohybovat v hranici normy, je ale třeba sledovat i tělesný tuk. [14]

Alkohol

Nadměrné požívání alkoholu je spojováno se zvýšeným výskytem nádorů jakýchkoliv typů. [15] Týdenní spotřeba alkoholu pro ženy by neměla přesahovat 14 jednotek a u mužů 21 jednotek alkoholu. Zároveň by v jednom dni ženy neměly konzumovat více jak 3 jednotky a muži více jak 4 jednotky alkoholu. Jedna jednotka se rovná přibližně malému pivu nebo 1dcl vína. [16]

Hormonální expozice

Raný nástup menstruace (před 12 rokem) spolu s pozdní menopauzou (po 55 roku života) zvyšují délku působení estrogenu v těle. [17] Stejně tak nuliparita a pozdní věk prvního porodu se považují za rizikové faktory. [2]

Užívání hormonální substituční terapie zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu. Toto riziko se zvětšuje při užívání hormonální substituční terapie déle než 5 let. Vyšší riziko je spojováno s terapií estrogen – progesteron než se samostatným estrogenem. [18]

Expozice chemickým látkám v prostředí

Některé látky znečišťující ovzduší jsou karcinogeny a mutageny. Ty působí na geny a mohou podmiňovat vznik rakoviny. [2]

Kouření

Kouření nebylo zatím prokázáno jako jednoznačný faktor spojovaný se vznikem rakoviny mléčné žlázy. Tabákový kouř však obsahuje látky, které ovlivňují rakovinné bujení. [19]

Ionizující záření

Ozařování v minulosti na oblast hrudníku pro malignitu (Hodgkinova nemoc), je prokázaným rizikovým faktorem pro vznik rakoviny prsu. [2]

Protektivní faktory

Kojení

Kojení delší jak 12 měsíců snižuje riziko vzniku rakoviny prsu o 4,3 %. [15]

Těhotenství

Multiparita a časnější věk prvního porodu jsou považovány za protektivní faktory pro vznik karcinomu prsu. [15]

Tělesný pohyb

Pohyb je základem zdravého životního stylu, který snižuje riziko vzniku civilizačních chorob. U rakoviny prsu je pravděpodobné, že lze dostatečným pohybem snížit riziko až o 30-40 %. [13]

Zdravá strava

Zdravá a vyvážená strava je protektivním faktorem. Naopak střídmá strava s přísunem ovoce a zeleniny, respektive vlákniny riziko snižuje. [13]

1.1.5. Prevence

Primární prevence

Riziko vzniku karcinomu prsu můžeme výrazně snížit dodržováním zásad zdravého životního stylu uvedeného výše.

Sekundární prevence

Pravidelná samovyšetření

Nezastupitelnou část prevence onemocnění je samovyšetření prsu. Toto vyšetření by mělo být prováděno pravidelně každý měsíc 5.-8. den po nástupu menstruace. Menopauzální ženy by si měly určit jeden den v měsíci, kdy budou vyšetření provádět. Úkolem tohoto vyšetření je časná diagnostika novotvaru, hlavně před mamografickým screeningem a v mezidobí. Vyšetření se provádí nejdříve pohledem v zrcadle, jestli nejsou zjevné vnější abnormality. Poté se provádí pohmatové vyšetření krouživým pohybem vleže. Postupně se pohybem kontroluje celá oblast prsu, axily, klaviukly (klíční kosti) a žeber. [20]

Mamografický screening

Screeningový program byl zahájen v České republice v září 2002. Program má za úkol zachytit asymptomatická a časná stádia nádorů a tím snížit četnosti pokročilých stádií. [21]

Mamografický screening se provádí každé dva roky v akreditovaných mamografických diagnostických pracovištích a je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění pacientkám nad 45 let. OZP (Oborová zdravotní pojišťovna) hradí pacientkám vstupní mammografické vyšetření po dosažení věku 40 let. Takzvaný high risk screening je poskytován i pacientka mladším 45 let. Vyšetřována je předem definovaná riziková skupina populace s >20 % rizikem vzniku karcinomu prsu. Tato skupina zahrnuje pacienty s genetickou zátěží v podobě genetické mutace BRCA 1, BRCA 2, pozitivní rodinnou anamnézou, pacienty ozařované v hrudní oblasti a některé diagnostikované prekancerózy. Pokud je žena mladší 40 let, provádí se ultrasonografické vyšetření, nad 40 let mamografické vyš. a to ne více než jednou ročně. Ženám, které si vyšetření samy vyžádaly a není indikováno lékařem, si hradí vyšetření samy. [21]

Standardní vyšetření mamografem je v případě nejasného či podezřelého nálezu doplněno o další metody – ultrasonografie, zvětšený mamografický snímek či mamograf s projekcí. Vyšetření magnetickou rezonancí indikuje klinik ve spolupráci s radiologem. [21]

Z výsledků studie z roku 2014 jasně vyplývá, že od zavedení programu výrazně vzrostla incidence karcinomu prsu. Na druhou stranu klesla mortalita, což je dáno zachytem časnějších stádií zhoubných novotvarů a zlepšením léčebných možností. Do roku 2014 byla účast na screeningu asi 50 % a od té doby mírně roste. V roce 2018 pokrýval screening 61,8% cílové populace žen. [22,23] Od roku 2014 je zavedeno adresné zvaní občanů zdravotními pojišťovnami na screeningová vyšetření, kteří spadají do vyšetřované skupiny. [24]

Terciární prevence

Cílem terciární prevence je pravidelné sledování pacientů po léčbě ve snaze včas zachytit návrat onemocnění. Je zajištěna dispenzarizací pacientů. Druhým cílem je sledování poléčebných komplikací a sekundárních nádorů. [1,2]

Kvartérní prevence

Kvartérní prevence zahrnuje symptomatickou a paliativní péči pokročilé choroby. Cílem je zajištění maximální kvality života pacienta v terminálním stádiu. [1]

1.1.6. Příznaky

Pokud je karcinom prsu diagnostikován v rámci screeningu, bývá asymptomatický. Symptomatické onemocnění se projevuje jako:

- změna tvaru a velikosti prsu
- hmatná rezistence v prsu nebo axile, někdy bolestivá
- erytém a/nebo ztlustění kůže (peau d'orange)
- ulcerace kůže
- vpáčená nebo fixované bradavka
- krvavý výtok z bradavky
- zvětšené uzliny: axilární, podklíčkové a nadklíčkové.
- pocit tlaku v prsu nebo podpaží
- výjimečně může být prvním příznakem metastáza a s ní spojená symptomatologie postiženého orgánu [2]

1.1.7. Diagnostika

Anamnéza

Odběr anamnézy (rodinné, osobní, farmakologické, gynekologické, alergické, sociální, pracovní, toxikologické – abusus) patří mezi nejdůležitější část vyšetřovacího algoritmu.

Klinická vyšetření

Klinickým vyšetřením posuzuje lékař celkový stav pacienta. Fyzikální vyšetření zahrnuje palpaci a aspekci, kterým se posuzuje stav prsu a spádových uzlin.

Zobrazovací metody

Mezi základním zobrazovací vyšetření patří mamografie, dále se provádí ultrazvuk, popřípadě magnetická rezonance prsu. Bioptické vyšetření je prováděno v případě podezřelého nálezu: tlustou jehlou (core-cut), tenkou jehlou (FNAB), vakuově SVAB (stereotaktická vakuová biopsie), UVAB (ultrazvukově navigovaná biopsie), či open-cut (chirurgická, prováděna výjimečně). [21,25]

Kompletní stagingová vyšetření jsou nezbytná ke správné diagnostice. Při stagingu se provádí zobrazovací metody plic (rentgen srdce a plic, CT hrudníku), vyšetření dutiny břišní (UZ břicha, CT břicha a malé pánve, popřípadě MRI), vyšetření skeletu (kostní scintigrafie). Tyto vyšetření mohou být nahrazena PET CT. Ve speciálních případech, diagnostikovaných vysoce agresivních tumorů bývá provedeno vyšetření CT/MRI centrálního nervového systému. Vyšetření krve KO, biochemie, markery CEA, Ca-15-3 k doplnění celkového stavu organismu. V případě rakoviny prsu neslouží markery jako diagnostický faktor, ale jako doplňující vyšetření. [1,2]

Histologická diagnostika

Stanovení histologického typu nádoru je důležité pro stanovení léčby. Materiál je odebírán při podezření v rámci mamografického vyšetření (viz výše). Definitivní diagnóza je stanovena až na základě definitivního vyšetření celého vzorku po operaci. [1]

Karcinom prsu

Karcinomy se dělí na invazivní a neinvazivní, dále dle morfologie.

Neinvazivní karcinomy

Takzvané karcinomy *in situ* karcinomy tvoří menší část diagnostikovaných karcinomů mléčné žlázy, přibližně 10 % diagnostikovaných nádorů prsu. Duktální karcinom *in situ* (DCIS) a lobulární karcinom *in situ* (LCIS) jsou nejčastější diagnostikované typy. [1]

Invazivní karcinomy

Infiltrativně šířící se nádory tvoří 80-85 % zhoubných novotvarů prsu. Skupina invazivních karcinomů zahrnuje širokou škálu morfologických typů. [1]

Invazivní karcinom prsu, NST (no special type) – Je nejpočetnější skupinou karcinomů prsu. Dřívější název „invazivní duktální karcinom“ byl změněn z důvodu širokého spektra druhů karcinomů spadající pod název „duktální“. Tyto nádory tvoří až 75 % diagnostikovaných invazivních karcinomů. Metastazují zejména do kostí, plic a jater. [2,26]

Invazivní lobulární karcinom – Obvykle multicentrický karcinom mléčné žlázy, zaujímající přibližně 10 % karcinomů prsu. Nejčastější varianta je klasického typu, dále se vyskytují varianty pleomorfní, solidní, tubulolobulární, aleveolární a smíšené. Metastazují do ovaria, retroperitonea a meningů. [2,26]

Invazivní tubulární karcinom – Patří ke karcinomům s nejlepší prognózou, zaujímající asi 5 % diagnostikovaných novotvarů prsu. Specifikem diagnostiky tohoto typu je, že tubulární složka musí být přítomna v 90 % odebraného vzorku tumoru. [2,26]

Invazivní karcinom s medulárními rysy – Tyto karcinomy jsou typické lymfocytární infiltrací, vysokou proliferací a dobrou odpovědí na léčbu. Jsou častější u mladších pacientek a pacientek s BRCA 1 mutací. [2,26]

Invazivní mucinózní karcinom – ve většině případů pomalu rostoucí karcinom s velmi dobrou prognózou, histologicky charakteristický shluky mucinu. Tvoří kolem 3 % tumorů prsu. [2,26]

Invazivní papilární karcinom – Specifická morfologická forma, která se však prognózou neliší od jiných karcinomů prsu. [2,26]

Inflamatorní karcinom – Speciální typ karcinomu prsu charakteristický vysokou agresivitou, postižením celého prsu s infiltrací kůže (edém, peau d'orange) a časným metastazováním lokoregionálně i vzdáleně. Vyskytuje se v <1 % případů, ve většině případů je nádor neoperabilní a léčba musí být zahájena systémově. [2,26]

Grading

Dle diferenciacce nádorových buněk je určen grading dle tab. 1. [27]

Tabulka č. 1 *Grading*

Grade	Stupeň diferenciacce
GX	Nelze hodnotit
G1	Dobře diferencovaný
G2	Středně diferencovaný
G3	Málo diferencovaný

Stadium

Pro stanovení klinického/patologického stádia je užívána TNM (tumor, nodes/uzliny, metastasis/metastáze) klasifikace dle nejnovější verze TNM-8 z roku 2017. Velikost jednotlivých údajů se stanovuje předoperačně radiologicky a patologicky pooperačně. Stadium patří mezi nejdůležitější prognostické údaje. Při diagnostikovaném stádiu *Ia* je až 93 % šance na pětileté přežití. [2]

T – velikost primárního tumoru

N – počet infiltrovaných uzlin

M – vzdálené metastázy

Klinické stadium se určuje kombinací jednotlivých parametrů TNM (viz II. příloha), je důležité pro určení léčby a prognózy nemoci. Stádium I a II lokalizované a III a IV pokročilé.

Klasifikace se upřesňuje prefixy:

c – klinická

p – patologická (po operaci)

y – po neoadjuvanci

r – recidiva

Imunohistochemické vyšetření

Imunohistochemické a molekulárně genetické vyšetření upřesňují biologické chování tumoru, slouží jako prognostické a prediktivní faktory. Podle některých hodnot se může nastavovat terapie.

Hormonální receptory – vyšetřuje se přítomnost estrogenových a progesteronového receptoru, výsledek je nejčastěji uváděn v procentech. Hodnoty vyjadřují schopnost nádoru exprimovat receptory na povrchu jaderné membrány. Při pozitivních hodnotách hormonálních receptorů, je očekávána citlivost na hormonální léčbu. Negativní hodnoty hormonálních receptorů bývají typicky spojené s vysokou proliferační aktivitou. [2]

Proliferační aktivita – Určení růstové aktivity pomocí monoklonální látky MiB1 detekcí antigenu Ki-67. [28]

Receptor HER2/neu – Průkaz overexprese receptoru HER2/neu znamená zvýšenou proliferační aktivitu, vyskytuje se asi u 15 % karcinomů prsu. Přítomnost receptoru určuje citlivost nádoru na biologickou léčbu. V některých případech musí být upřesněna amplifikace genu, v tomto případě se doplňuje vyšetření fluorescenční in situ hybridizací (FISH). [2,28,29]

1.1.8. Léčba

Léčba karcinomu mléčné žlázy je určena dle TNM klasifikace, histopatologické povahy nádoru, rozsahu onemocnění a biologického stavu a věku pacienta. Biologický stav pacienta se hodnotí dle skóre Karnofského/ECOG. Nedílnou součástí správné diagnostiky a určení léčby je multidisciplinární tým složený z onkologa, mammodiagnostika, gynekologa, chirurga a patologa. [25]

Lokální terapie zahrnuje chirurgický zákrok a radioterapii, systémová léčba řeší jak primární tumor, tak vzdálené metastázy nebo diseminovaný tumor (chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba). Systémová léčba může být podána neoadjuvantně (předoperačně) nebo adjuvantně (pooperačně). Cílem neoadjuvantní léčby je zmenšit velikost tumoru, zlepšit operabilitu, eliminovat postižení uzlin, snížit riziko časně diseminace. Jiným důvodem může být plánovaný odklad operace (čekání na závěr genetického vyšetření). Adjuvantní léčba je podávána po operaci ke snížení rizika diseminace tumoru. V případě

generalizovaného onemocnění je podávána tzv. paliativní léčba, jak systémová, tak lokální. Jejím cílem je zpomalit průběh nemoci. [1,2]

Chirurgická léčba

Chirurgický výkon je důležitou součástí léčby karcinomu. Mezi základní operační výkony na prsu patří lumpektomie (tumorektomie – odstranění tumoru s dostatečnými okraji), segmentektomie a mastektomie (ablace – radikální výkon). Mezi základní stagingový chirurgický výkon patří disekce sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina je strážná uzlina uložená v axilárním prostoru. Při pozitivitě sentinelové uzliny může být doplněno o disekci axilárních uzlin (odstranění 10 axilárních uzlin). [1]

Nositelky mutace BRCA se doporučuje zajistit profylaktickým bilaterálním odstraněním mammy a ovarií.

Chemoterapie

Systémová chemoterapie je podávána intravenózně, ambulantně na onkologických stacionářích. Nejčastěji používaná cytostatika pro léčbu karcinomu prsu jsou: doxorubicin (A), epirubicin (E), cyklofosfamid (C), docetaxel (D), paclitaxel, fluorouracil (F), vinorelbin (NA) a capecitabin (XE).

Obvykle se používají v kombinacích, a to nejčastěji: EC či AC, EC/D či AC/D, EC/paclitaxel či AC/paclitaxel, FEC nebo XENA. [1,2]

Hormonální léčba

Podání hormonální léčby závisí na pozitivitě hormonálních receptorů (estrogenových a/nebo progesteronového). Hormonální léčba se v podání liší u premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek. Mezi hormonální léky patří tamoxifen, inhibitory aromatáz atd. Každý působí na jiném místě hormonální kaskády. [1,30]

Tamoxifen je antiestrogen, kompetitivně inhibující vazbu estradiolu na estrogenový receptor v buňkách prsu, tzv SERM (selective estrogen receptor modulator). Při podání se sníží syntéza estrogenu na buněčné úrovni. [31]

Inhibitory aromatáz jsou nesteroidní inhibitory estrogenové syntézy. Selektivně a reverzibilně inhibují aromatázu, která je zodpovědná za aromatizaci

některých steroidních hormonů (estradiol, testosteron). [32,33] Steroidní inhibitor aromatáz exemestan je syntetický analog androgenu, ireverzibilně inhibuje aromatázu. [34]

Fulvestrant se kompetitivně váže na estrogenový receptor, čímž zabraňuje navázání estrogenu. [35]

Premenopauzálním pacientkám může být podáván goserelin (Zoladex) – agonista LHRH jako reverzibilní ovariální protekce. [1]

Alternativní možností hormonální zástavy u premenopauzálních žen je laparoskopické odstranění vaječníků (bilaterální adnexectomie). [1]

Cílená terapie

V případech potvrzené overexprese genu *cerbB2*, je podávána cílená – biologická anti-HER léčba trastuzumab (Herceptin), nebo pertuzumab (Perjeta). Trastuzumab a pertuzumab jsou humanizované monoklonální protilátka inhibující receptor HER2/neu (human epidermal growth factor receptor) [29]. Podávají se adjuvantně i neoadjuvantně společně s chemoterapií.

V léčbě metastatické rakoviny prsu se dále uplatňují inhibitory cyklin-dependentních kináz, působící na úrovni buněčného cyklu, nebo bevacizumab potlačující novotvorbu cév nádorových buněk. [29]

Radioterapie

Radioterapie je nedílnou součástí komplexní onkologické léčby karcinomu prsu. Indikována je vždy v případě parciálního operačního výkonu, popřípadě po radikální operaci u vysoce agresivních tumorů a při metastáze karcinomu v axilárních uzlinách. Ozařován je prs nebo hrudní stěna při rozsáhlejších výkonech a dále spádová lymfatická oblast podle rozsahu onemocnění. Radioterapie je stále důležitou součástí léčby, jelikož výrazně snižuje riziko recidivy. [1,10]

1.2 KOUŘENÍ

1.2.1 Kouření

Kouření je dle Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) hlavní příčinou úmrtí na světě. Ročně zemře na komplikace spojené s kouřením až 8 miliónů lidí. [36] Kouření je asociováno s rozvojem kardiovaskulárních, nádorových a respiračních onemocnění. [38] V posledních letech se díky iniciativě WHO a mezinárodní osvětě daří snižovat počet kuřáků. [39]

Inhalace a vstřebávání látek z tabáku je možná různými způsoby. Nejčastější způsob užívání tabáku je kouření. V naší oblasti převládá kouření klasické prefabrikované cigarety, v asijských oblastech pak kouření bidis (tabák je balen do listů tomelu), nebo kretek (do tabáku se přidává hřebíček nebo jiné aromatické byliny). [40] Dalšími možnostmi kouření tabákových výrobků může být užití dýmek, vodních dýmek, nebo doutníků. [39,41] V posledních letech se také rozmohl trend elektronických cigaret a zahříváných tabákových výrobků. Elektronické cigarety zahřívají tekutinu s obsaženým nikotinem a dalšími složkami, bez vzniku dehtu a jiných látek typických vzniklým hořením. [42] Zahřívání tabákové výrobky obsahují tabák a další aditiva. Spalování se děje za nižší teploty, než je v cigaretách. Samostatnou část tvoří bezdýmnné tabákové výrobky určené ke žvýkání, šňupání nebo také porcovaný tabák. [43]

1.2.2. Obsahové látky

Tabák je získáván z tabáku virginského (*Nicotiana tabacum*), pro tabákový průmysl se ale pěstují i jiné druhy této rostliny. Rostlina patří do čeledi lilkovitých (solanaceae). Hlavní obsahovou látkou tabáku je alkaloid nikotin. [44]

Nikotin působí jako antagonist nikotinových cholinergních receptorů v mozku. Při nižších dávkách způsobuje stimulaci receptorů centrální nervové soustavy. Uvolněním acetylcholinu se spouští kaskáda reakcí, při nichž jsou uvolňovány další neurotransmitery jako dopamin, serotonin. Uvolňování dopaminu je hlavní příčinou závislosti na nikotinu. Při vyšších dávkách může docházet k blokaci receptorů, nebo závažněji ke smrti. [45]

Nikotin způsobuje vazokonstrikci, tachykardii a zvýšený tlak, při vysokých dávkách nevolnost a zvracení. Je potřeba rozlišit akutní toxicitu od chronické, jelikož s pravidelným užíváním nikotinu (nejčastěji kouřením) tolerance klesá. Letální dávka se pohybuje kolem 5mg/kg, tedy mezi 40 mg a 60 mg pro dospělého člověka. Je možné, že někteří kuřáci překračují letální dávku pravidelně. [45] Chronicita kouření je mnohem větším problémem. V mezinárodní klasifikaci nemocí je závislost kouření uváděna pod psychiatrickou diagnózou F17 – *Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku*, a dalšími diagnózami jiných oborů. [41]

Při hoření tabáku se kromě nikotinu uvolňuje přes 7000 toxických látek, z toho až 70 karcinogenních. Z nich 16 spadá do skupiny karcinogenů třídy 1, což jsou prokázané karcinogeny pro člověka, dle IARC. [19] Spalování probíhá při teplotách 800-900°C. [46]

V cigaretovém kouři se kromě vody, nikotinu a dehtu, vyskytují organické a anorganické látky. Z anorganických látek jsou to zejména oxidy dusíku a uhlíku (oxid uhelnatý), ale také některé kovy: kadmium, arsen, polonium, chrom a nikl. Významnou skupinou látek, vyskytujících se v kouři, jsou organické sloučeniny. Mezi organické sloučeniny nacházející se v cigaretovém kouři patří zejména benzo[a]pyren, formaldehyd, benzen, vinyl, nitrosaminy, toluen, aceton a další. [46,47]

Další skupinou obsahových látek tvoří aditiva. Aditiva jsou látky, které se přidávají při výrobě s cílem zlepšit kvalitu tabáku. Takovéto látky zvyšují vlhkost tabáku, snižují dráždivost při kouření, zvyšují vstřebatelnost nikotinu nebo jsou přidávány různé příchutě a látky zlepšující chuť. Všechny tyto látky zvyšují návykovost a toxicitu. [41] Ve USA byly zaznamenány případy onemocnění plic spojované s kouřením elektronických cigaret. Aditivem spojovaným s těmito onemocněními je tokoferol acetát. [48]

1.2.3. Historie

Původní krajinou výskytu tabáku je Americký kontinent, odkud byl rozšířen do světa už před 18 000 lety a nejspíše se začal pěstovat již 5000-3000 let př. Kr. Do Evropy byl přivezen v 15. stol. a poté rozšířen do celého světa během kolonizace.

Využití tabáku je široké. V minulosti se využíval tabák jako výluh k pití a v podobě prášku k povzbuzení, a dodnes se používá jako insekticid, nebo jako lék.

Kouření tabáku bylo původně výhradou vyšší společnosti. V průběhu 19. století se začaly vyrábět první průmyslově vyráběné cigarety. Zvýšila se dostupnost a kouření se rozšířilo mezi celou společnost. Od první světové války se významně zvýšila incidence kuřáctví na celém světě. Do roku 1950, kdy byla ve Spojených státech publikována první (retrospektivní) studie, která prokazovala rizikový vliv kouření na rakovinu plic, se věřilo v pozitivní účinky kouření na lidské zdraví. Je důležité si uvědomit, že první zmínky o škodlivosti tabáku přicházeli již ve 30. letech. Od 50. let bylo publikováno mnoho dalších studií týkající se aktivního i pasivního kouření tabáku, které prokazují nepříznivý vliv na lidské zdraví. [37]

Mnoho vlád v čele s WHO usiluje o celosvětové snížení incidence kuřáctví. Největším bojovníkem ve snižování kouření je WHO. V roce 2003 WHO uvedla rámcovou úmluvu pro kontrolu tabáku (WHO FCTC – Framework Convention on Tobacco Control) a v roce 2008 WHO vypracovalo šest opatření MPOWER (Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise), které usnadňují příjem těchto opatření. Do dnešního dne dohodu podepsalo 181 zemí světa. 136 zemím světa se podařilo prosadit alespoň jedno opatření snižující poptávku po tabáku. [39]

1.2.4. Legislativa

Legislativní opatření týkající se kouření a tabákových výrobků upravuje několik zákonů a vyhlášek ministerstev na republikové úrovni. Na evropské úrovni se vychází z evropských směrnic, nařízení evropské Rady a na mezinárodní úrovni z Rámcové úmluvy o kontrole tabáku (WHO FCTC). Všechny tato legislativní opatření se dají rozdělit podle druhu opatření, kterého se týkají: výroba, zdanění, reklama, prodej a zákazy. [49]

Posledním, nejdiskutovanějším zákonem, který vešel v platnost 31. května 2017, je zákon 65/2017 Sb. o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek. Na jeho základě se vymezuje používání tabákových výrobků ve veřejných prostorech.

Vyhláška 261/2016 Sb., která upravuje zákon 110/1997 Sb. o potravinách a tabákových výrobcích, vymezuje druhy tabákových výrobků, včetně nových forem užití tabákových výrobků.

1.2.5. Epidemiologie

Na celém světě je přibližně 1,4 miliardy kuřáků, z toho 1,12 miliardy mužů, 279 milionů žen a pravděpodobně 24 milionů dětí mezi 13-15 lety (dalších 13 milionů užívá tabák jinak než kouřením). [39] Z dat Světové zdravotnické organizace je evidentní, že se spotřeba tabáku celosvětově snížila za období 2007-2017 o 15 %. V roce 2007 činilo kuřáků 22,5 % a v roce 2017 už jen 19,2 %, což je pokles o několik milionů. Za toto období klesl počet kuřáků mužů o 4,4 % a žen o 2,2 %. Zajímavostí je, že nejvyšší hodnota kuřáček zůstává v zemích s vyšším příjmem s rozdílem téměř 13 % oproti nízkopříjmovým zemím. U mužů není rozdíl tak markantní. [39] Ročně celosvětově zemře na choroby spojené s kouřením tabáku více než 6 milionů lidí. [19]

Z údajů Českého statistického úřadu vyplývá, že sice meziroční spotřeba cigaret od roku 2011 velice mírně klesla, ale od té doby do roku 2017 se drží na přibližně stejné hodnotě. [40] Zpráva Státního zdravotního ústavu týkající se užívání tabáku uvádí, že v roce 2018 tvořilo 28,5 % kuřáků (muži 34,7 % a ženy 22,7 %) ze sledované populační skupiny. Od roku 2017 se tato hodnota zvedla o 2,3 %. [50]

Kouření elektronické cigarety tvoří jen asi 4,6 %. Přičemž v roce 2016 užívání stoupl a od té doby se postupně snižuje. [38]

Bezdymné tabákové výrobky tvoří jen asi 2,4 % z celkového součtu užívání tabákových výrobků. [38]

Důležitým údajem z roku 2018 je, že výrazně klesl počet kuřáků ve věkové skupině 15-24 let. Tato věková skupina je nejzranitelnější vůči reklamám a marketingovým kampaním, a také ve vyšším věku už málokdo začne kouřit. [50,41]

1.2.6. Rizikové faktory kouření, prevence

Kouření tabáku je celosvětový celospolečenský problém. V některých společenských vrstvách je kouření bráno pozitivně. Pasivní kouření hraje nemalou roli v negativních důsledcích způsobené tabákovým kouřem. [41]

Závislost na tabáku může mít podobu fyzickou závislostí. Při fyzické závislosti má kuřák potřebu si zapálit již pár hodin po probuzení. Abstinční příznaky se mohou dostavit po několika hodinách, pokud si takový kuřák nedá cigaretu. 80 % kuřáku vykazuje projev fyzické závislosti. Významnou roli v užívání tabáku však hrají psychické a sociální faktory. Psychosociální závislost je vázána na určité momenty a situace v životě. [41,51]

Kouření (aktivní i pasivní) způsobuje celou řadu onemocnění. Rakovina plic je významně asociovaná s kouřením. Celkem je kouření spojováno s 10 typy nádorových onemocnění, včetně nádory dutiny ústní a krku. Další nenádorová onemocnění asociovaná s kouřením jsou respirační onemocnění včetně chronické obstrukční plicní nemoci a astmatu a kardiovaskulární nemoci. Tabákový kouř ovlivňuje některé endokrinní pochody, a tím zvyšuje riziko onemocnění nemocemi jako diabetes mellitus typu 2. Kouření snižuje plodnost u mužů i žen a poruchy v ženském cyklu. Kouření také nepříznivě ovlivňuje plod během těhotenství (poruchy vývoje plodu, smrt, předčasný porod, nízkou porodní hmotnost apod.). [19] Poruchy kostí mohou být způsobené jak přítomností CO v kouři, tak poruchami vstřebávání vápníku a vitamínu D zapříčiněné složkami tabákového kouře. [19]

Nemoci způsobené kouřením jsou preventabilní. Snižováním prevalence kouření se v budoucnu zamezí nemocnosti obyvatelstva. [41] Rámcová úmluva o kontrole tabáku WHO shrnuje základy boje proti tabáku. Česká republika podepsala Rámcovou úmluvu o kontrole tabáku (FCTC) 16. června 2003, ratifikována byla 1. června 2012 a v účinnost vešla 30. srpna 2012. [41] Touto úmluvou se Česká republika zavazuje snižovat a kontrolovat užívání tabákových výrobků v populaci. [52] Tyto body jsou pro naši republiku závazné. Nejdůležitější šest bodů shrnulo WHO v balíku MPOWER. Tyto body doporučují nejdůležitější faktory pro boj s tabákem. [51,39]

M – monitorování užívání tabáku a preventivních opatření (Monitor tobacco use and prevention policies)

P – ochrana před pasivním kouřením (Protect people from tobacco smoke)
Znamená ochranu nekuřáků před pasivním kouřením a regulaci kouření ve veřejných prostorech.

O – pomoc kuřákům při odvykání (Offer help to quit tobacco use). Léčba závislosti je mnohem efektivnější, pokud jsou zapojeni specialisté.

W – varování o zdravotních rizicích (Warn about the dangers of tobacco)
Často se obměňující varování o škodlivosti používání tabákových výrobků zejména na cigaretových krabičkách.

E – zákazy reklam, propagaci a sponzoring (Enforce bans on tobacco advertising. Promotion and sponsorship). Jako velice důležitý se považuje zákaz reklamy a jakákoliv propagace tabákových výrobků i při prodeji tabákových výrobků. Zahrnuje také jednotné balení pro cigarety a tabáky a neprůhledné výlohy v prodejnách.

R – růst daní z tabákových výrobků (Raise taxes on tobacco) Zvyšování daní tabákových výrobků je považováno za nejefektivnější pro boj s celosvětovou pandemií. [39,51]

1.2.7. Léčba závislosti na tabáku

Léčba při odvykání kouření zahrnuje psychobehavoriální intervenci a v případě fyzické závislosti farmakologickou léčbu. [41,51]

Minimální intervence je založená na rozhovoru s pacientem, jeho přístupu ke kouření. Měla by být poskytována každým lékařem. Je založena na získání základních informací o tom, jaký je vztah pacienta ke kouření. Při intervenci lze použít schéma 5 P (v angličtině 5 A). [41,51]

- Ptát se, zda pacient kouří
- Poradit, aby pacient přestal kouřit
- Posoudit, zda je pacient ochotný přestat kouřit
- Pomocť přestat těm pacientům, kteří chtějí a poradit další kroky (psychologická podpora, farmakoterapie), popřípadě odkázat na specializovaná centra

- Plánovat kontroly [41,51]

Intenzivní intervence je poskytována specialisty v Centrech pro závislé na tabáku. Protože se kouření řadí k chronickým recidivujícím onemocněním, je potřeba zajistit dlouhodobou intervenci. V těchto případech jsou zajištěna základní vyšetření, léčba včetně farmakoterapie, a následné kontrolní návštěvy. [41,51]

V případě fyzické závislosti na nikotinu se doporučuje farmakologická léčba. Zahrnuje léčbu substituční nikotinovou terapií, přípravky vareniklin nebo bupropion. [41]

Substituční terapie nikotinem může být ve formě náplastí, žvýkaček, nebo ústního spreje apod. Nikotin se z přípravků uvolňuje postupně a u každého pacienta je třeba individuálního dávkování. [41]

Vareniklin je lék k léčbě těžších forem závislosti. Navázáním na receptory nikotinu se vyplavuje dopamin, působí jako agonista i antagonist. Při vykouření cigarety při užívání Vareniklinu se nikotin nenaváže na receptory, v důsledku tohoto procesu nepřichází pocit odměny. [41]

Bupropion byl původně používán jako antidepresivum, dnes se uplatňuje při off-label léčbě závislosti na nikotin. Mechanismus účinku není přesně objasněn. [41]

Jako abstinent se považuje kuřák, který minimálně 6 měsíců, případně 12 měsíců nekouřil. Jako doplnění se ověřují hodnoty oxidu uhelnatého ve výdechu a kotininu (metabolit nikotinu) v moči nebo krvi. [41]

1.3. STEROIDNÍ HORMONY A KOUŘENÍ

1.3.1. Estrogeny a progesteron

Estrogeny a progesteron, ženské pohlavní steroidní hormony jsou regulovány hypotalmo-hypofyzární osou v mozku. Na estrogeny působí folikulostimulační hormon (FSH), progesteron je ovlivněn luteinizačním hormonem (LH). Folikulostimulační a luteinizační hormony se uvolňují z hypofýzy, jsou regulovány hormonem uvolňující gonadotropiny (GnRH) vyplavovaným z hypotalamu. [53] První vyplavování hormonů začíná v období puberty, poté se ustaluje v produktivním období ženy, až nakonec pomalu klesá v období menopauzy. V tomto období pak postupně dochází ke snižování hladin steroidních hormonů v těle snižováním funkce ovárií. [53]

Mezi estrogeny se řadí estran, estradiol, estriol. Tyto steroidní hormony se tvoří ve žlutém tělísku, Graafově folikulu, placentě a nadledvinách. Estrogeny se syntetizují z progesteronu přechodem přes androgen. [53,54] Hlavními funkcemi estrogenů je tvorba mlékovodů v prsu, ukládání tuku na typických místech u žen (boky, prsa), snížení koncentrace cholesterolu a lipoproteinů v krvi. [53]

Progesteron se podílí na růstu alveolů a lobulů v mléčné žláze, působí antiestrogeně (snížení estrogenních receptorů v cytosolu) a antiandrogeně. Tvoří se ve žlutém tělísku a placentě (při těhotenství). [53,54]

Estrogeny a progesterony se v krvi váží na albuminy a SHGB (sex hormone binding globulins – globuliny vážící pohlavní hormony) a dále pronikají membránou do cytosolu buňky, kde se nacházejí receptory pro pohlavní hormony. V cytosolu se vytváří komplex hormon-receptor a váže se na určitý úsek v DNA. Tato vazba může za určitých podmínek indukovat overexpresi receptorů růstových faktorů, aktivovat růstové receptory a nejspíš i onkogeny. [2]

Expresí estrogenů a progesteronů je v prsní žláze za normálních okolností velmi nízká, mimo začátku menstruace, kdy je hladina estrogenů vyšší. U nádorové buňky může být exprese vysoká. Expresí progesteronových receptorů je řízena receptory estrogenu. Takovýto nádor nazýváme hormondependentní. Během karcinogeneze a rozvoje onemocnění může dojít ke ztrátě receptorů pro hormony. Tyto nádory bývají většinou velmi agresivní. [2] Pokud není při histologickém

vyšetření prokázána overexprese genu *cerb-2* a hormonální receptory, nazýváme tyto karcinomy „triple negativní“.

1.3.2. Antiestrogenní efekt

Vliv kouření na vznik rakoviny prsu je zkoumán v různých studiích. Mnohé z nich prokazují zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu, a to díky aromatickým látkám obsaženým v tabákovém kouři. Na druhou stranu mnoho studií spojuje kouření a vznik rakoviny prsu s malým nebo žádným rizikem. [47]

Antiestrogenní efekt, kterému je připisován ochranný vliv na vznik rakoviny prsu, je popisován v mnoha studiích. Přesný mechanismus není zatím znám. Některé studie však tento efekt vyvracejí. Protektivní vliv udávají studie u karcinomu endometria, v případě karcinomu mléčné žlázy se o tomto efektu také mluví. [55,56]

Nejspíš se jedná o působení tabákového kouře a jeho vliv na hladiny hormonů a tím i ovlivňování signální dráhy pohlavních hormonů. Tabákový kouř ovlivňuje svým působením ovaria, ta snižují produkci estrogenu. Zpětně je ovlivněna signální dráha a vylučuje se méně steroidních hormonů. [55]

Některé *in vitro* studie prokázaly, že alkaloidy obsažené v tabáku působí inhibičně na syntézu estrogenu a progesteronu. [40]

Antiestrogenní efekt může na jednu stranu mít protektivní vliv na některé ženské pohlavní orgány, např. endometrium. [57] Na druhou stranu může vyvolávat poruchy v reprodukci, poruchy menstruace, nebo neplodnost. [55] Pozdější nástup menstruace nebo časnější menopauza mohou být důsledky tohoto efektu. [57,58]

2. CÍLE

2.1. Cíle práce

Cílem této práce je upřesnit souvislost mezi kouřením tabáku a výskytem hormondependentních karcinomů mléčné žlázy.

Kouření je dáváno do souvislosti s mnoha typy nádorů, u některých diagnóz se prokázal spíše protektivní, nebo je informace o kouření bez vlivu na výskyt onemocnění. Některé studie naznačují, že cigaretový kouř má tzv. antiestrogenní efekt. [57] Tento efekt nebyl zatím přesně biologicky popsán, kouření nejspíše ovlivňuje tvorbu estrogenů a působí na hypofýzu a ovaria. [57]

2.2. Hypotézy

Pro tuto práci byla stanovena hypotéza: Kuřáčky mají díky antiestrogennímu efektu méně hormonálně závislé karcinomy mléčné žlázy. Předpokládáme, že u nekuřáček je větší výskyt hormondependentních karcinomů mléčné žlázy.

3. METODIKA

3.1. Sledovaný soubor a použité metody

Sledovaný soubor zahrnuje pacienty nově léčené v Onkocentru, Medicon Services s.r.o. v roce 2016. Celkem se jednalo o 379 pacientů (378 žen a 1 muž). Bylo vyřazeno 74 osob – 19 z důvodu nedostatku informací (nedostatečné údaje o nádoru, neznámá kuřácká anamnéza, ztráta kontaktu) a 55 s diagnózou *in situ* karcinomu prsu. Hodnocený soubor zahrnuje 305 pacientek, protože jediný muž nebyl v dále nesledované kohortě.

Z nemocničního informačního systému (NIS) jsem vyhodnotila přijaté pacienty za rok 2016 (viz III. příloha) a poté vybrala a dále zpracovala následující kritéria:

- **Datum diagnózy** – datum, kdy byl uvolněn výsledek diagnostické biopsie (histologického a imunohistochemického vyšetření) provedeného v AeskuLab Patologie, k.s, Laboratoř Praha.
- **Věk v době diagnózy** – zpětně jsem vypočetla podle data narození a data diagnózy
- **Diagnóza** – byla stanovena dle platného MKN-O-3 podle výsledků histologického a imunohistochemického vyšetření v Laboratoři Praha, AeskuLab Patologie, k.s.
- **Morfologický typ nádoru** – byl vyhodnocen z bioptického materiálu v AeskuLab Patologie, k.s, Laboratoř Praha.
- **Stadium** – klinické stadium jsem doplnila dle kritérií TNM klasifikace (cTNM).
- **Anamnéza** – vybrala jsem pouze parametr kouření s ohledem na záměr práce. Hodnotila jsem parametry – kuřák: ano / ne / neznámo / bývalý. Jako kuřáci byli hodnoceni pacienti, kteří vykouří alespoň jednu cigaretu denně. Počet cigaret nebyl zaznamenáván v osobní dokumentaci. Bývalí kuřáci byli hodnoceni ti, kteří uvedli, že v minulosti kouřili, ale v době diagnózy již kuřáky nebyli. Jako nekuřáci byli hodnoceni ti, kteří uvedli, že nikdy nekouřili. Pacienty, u kterých nebyl parametr kouření znám, jsem vyřadila.

- **Hormonální status** – hodnota hormonálních receptorů pro estrogény (ER) a progesteron (PR) byla imunohistochemicky ověřena v AeskuLab Patologie, k.s., Laboratoř Praha. Estrogenový receptor byl stanoven monoklonální protilátkou Ventana CONFIRM™, klon SP1. Progesteronový receptor byl stanoven monoklonální protilátkou Ventana CONFIRM™, klon 1E2.
- **Index tělesné hmotnosti (BMI – body mass index)** – jsem vypočítala ze zaznamenaných hodnot výšky a váhy v době přijetí ze vzorce $BMI = \frac{hmotnost}{výška^2}$.

Tabulka č. 2 BMI dle WHO [59]

BMI	Status
<18,5	Podváha
18,5-24,9	Norma
25,0-29,9	Nadváha
30,0-34,9	Obezita 1. stupně
35,0-39,9	Obezita 2. stupně
>40	Obezita 3. stupně

Po doplnění jednotlivých údajů jsem data zaslepila. Pro zkoumání vlivu kouření na vznik hormonálně závislého karcinomu prsu jsem použila data o kouření a hormonální statusy estrogenového (ER) progesteronového (PR) receptoru z bioptického materiálu. Tyto parametry jsem následně porovnávala.

Za hormonálně pozitivní karcinomy prsu jsou považovány nádory s hodnotou hormonálních receptorů 1-100 %. Celková pozitivita byla hodnocena tak, že alespoň jeden z estrogenových nebo progesteronových receptorů musel být pozitivní. Při celkové negativitě receptorů (ER a PR) nesměl být ani jeden pozitivní.

Tabulka č. 3 ASCO/CAP Guideline Update (2020) [60]

IHC ER a PR [%]	Status
<1 %	Negativní
1-10 %	Slabě pozitivní
>10 %	Pozitivní

3.2. Data

Sběr dat jsem prováděla z dokumentace NIS v roce 2019. Údaje do zdravotnického systému jsou odebírány a zaznamenávány lékařem-onkologem. Základní anamnéza je odebrána při vstupní návštěvě a průběžně doplňována podle aktuálního vývoje. Anamnéza se rozděluje na osobní, gynekologickou, toxikologickou, farmakologickou, pracovní a sociální. Pro účely práce jsem hodnotila toxikologickou anamnézu (kouření), váhu/výšku, věk v době diagnózy.

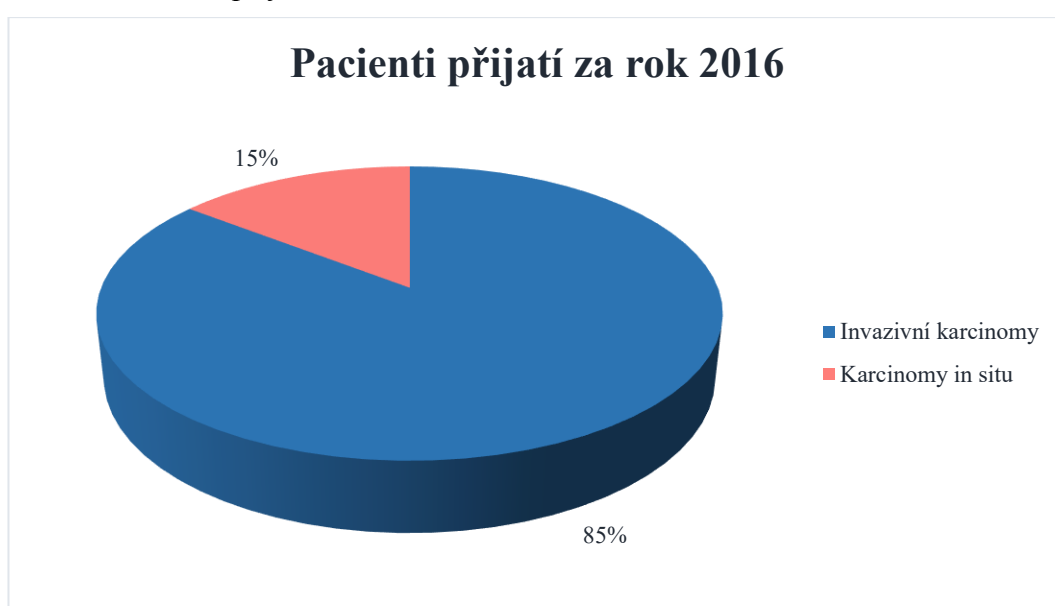
V rámci lékařských návštěv jsou do dokumentace zaznamenány všechny údaje o nádoru (morfologie, TNM, imunohistochemie). Z těchto dat jsem hodnotila hormonální status, stádium.

Údaje jsem vyhodnotila a zpracovala v Excel Microsoft Office.

4. VÝSLEDKY

V roce 2016 bylo na onkologické oddělení přijato 379 pacientů s diagnózou karcinomu prsu. Z celkového počtu bylo 378 žen a 1 muž. Ze všech diagnostikovaných karcinomů prsu bylo 324 (85,4 %) invazivních a 55 (14,6 %) karcinomů ve stadiu 0 – *in situ* karcinom (graf č.1). Karcinomy *in situ* jsem z dalšího hodnocení vyřadila.

Graf č.1 *Pacienti přijatí za rok 2016*

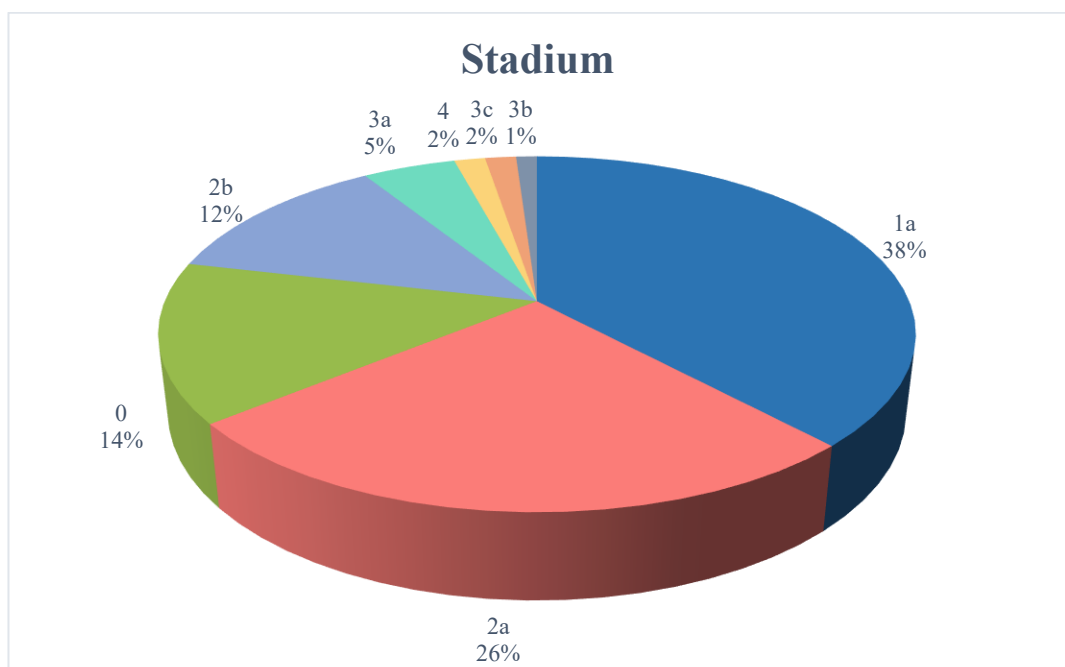


Klinická stádia diagnostikovaných karcinomů byla v rozmezí od 0 do 4, byla zahrnuta všechna stádia. Nejpočetnější stadium bylo *1a* 144 (38,0). Nejméně početnou skupinou bylo stadium *3b*, ve kterém byli diagnostikováno 4 pacienti (1,1 %).

Tabulka č. 4 *Stadium*

Stadium	Absolutní četnost	Relativní četnost
0	55	14,5%
1a	144	38,0%
2a	99	26,1%
2b	47	12,4%
3a	18	4,7%
3b	4	1,1%
3c	6	1,6%
4	6	1,6%
Celkový součet	379	100,0%

Graf č. 2 *Stadium*



V celém souboru bylo 324 pacientů s invazivním karcinomem prsu. Z tohoto počtu bylo vyřazeno 19 pro nedostatek údajů. Celkový soubor k definitivnímu sledování tvoří 305 pacientů.

Věk v době diagnózy

Průměrný věk v době diagnózy invazivního karcinomu prsu byl 58,29. Věkové rozložení se pohybovalo od 20 do 92, medián věku je 59.

Nejvíce pacientek bylo ve věku 69 (17; 5,6 %), 45 (13; 4,3 %), 61 (12; 3,9 %) a 73 (12; 3,9 %).

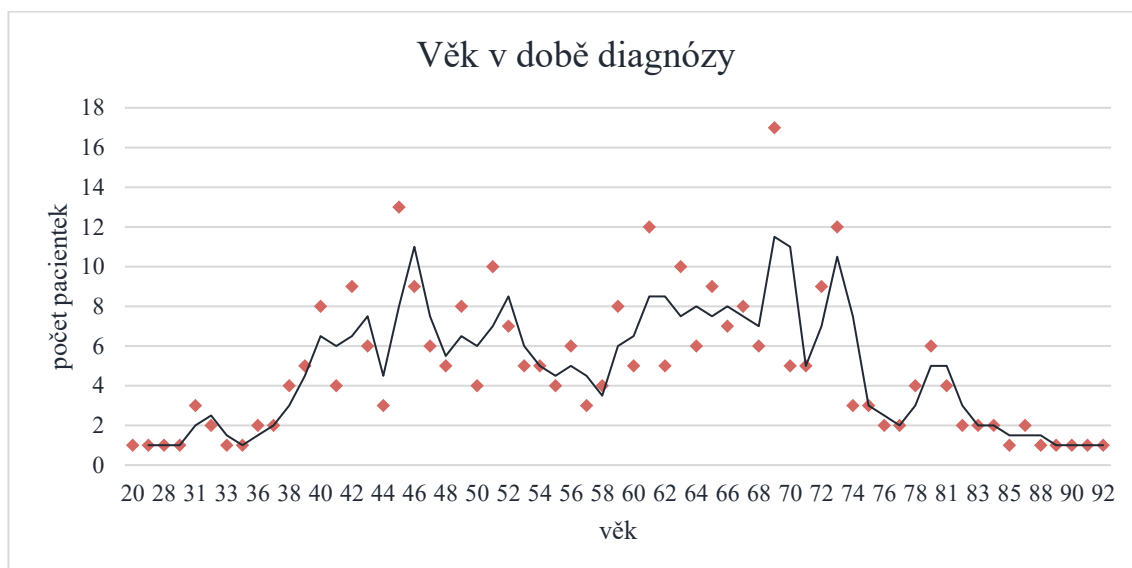
Tabulka č. 5 *Věk v době diagnózy*

Věk	Počet pacientů	Věk	Počet pacientů
20	1	60	5
26	1	61	12
28	1	62	5
30	1	63	10
31	3	64	6
32	2	65	9
33	1	66	7
34	1	67	8
36	2	68	6
37	2	69	17
38	4	70	5
39	5	71	5
40	8	72	9
41	4	73	12
42	9	74	3
43	6	75	3
44	3	76	2
45	13	77	2
46	9	78	4
47	6	80	6
48	5	81	4
49	8	82	2
50	4	83	2
51	10	84	2
52	7	85	1
53	5	87	2
54	5	88	1
55	4	89	1
56	6	90	1
57	3	91	1
58	4	92	1
59	8	Celkový součet	305

Tabulka č.6 *Věkové skupiny*

Popisky řádků	Součet z absolutní četnost	Součet z absolutní četnost 2
20-40	32	10,5%
41-60	124	40,7%
61-80	131	43,0%
<81	18	5,9%
Celkový součet	305	100,0%

Graf č. 3 *Věk v době diagnózy*



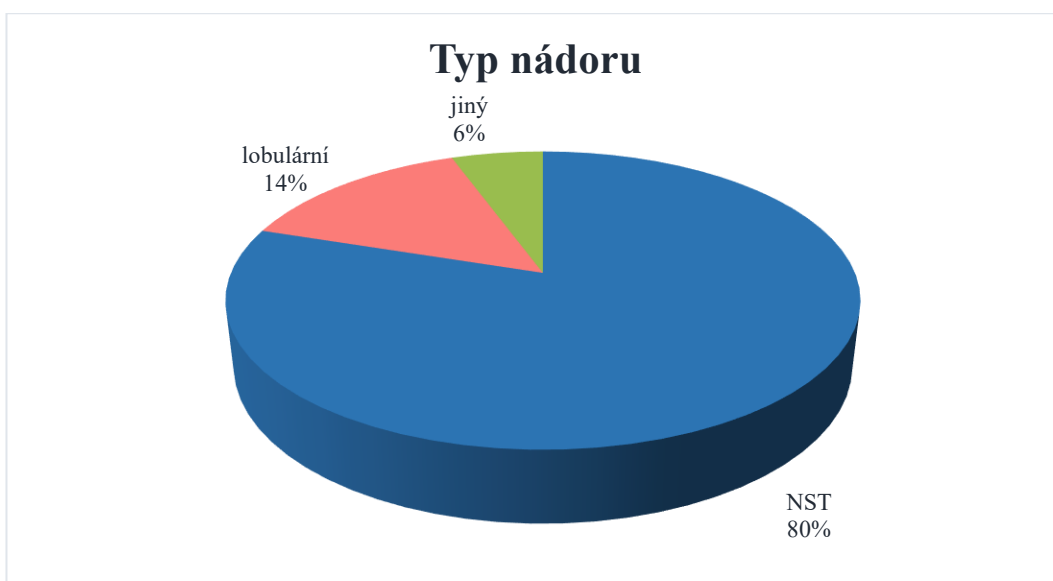
Morfologický typ nádoru

Morfologický typ nádoru byl rozdělen do tří skupin – duktální, lobulární a jiný. Skupina duktálních karcinomů prsu byla nejpočetnější 244 (80,0 %). Lobulárních karcinomů bylo 44 (14,4 %) případů a jiných bylo 17 (5,6 %).

Tabulka č. 7 *Typ nádoru*

Typ	Absolutní četnost	Relativní četnost
Invazivní karcinom, NST	244	80,0%
Lobulární karcinom	44	14,4%
Jiný karcinom	17	5,6%
Celkový součet	305	100,0%

Graf č. 4 *Typ nádoru*

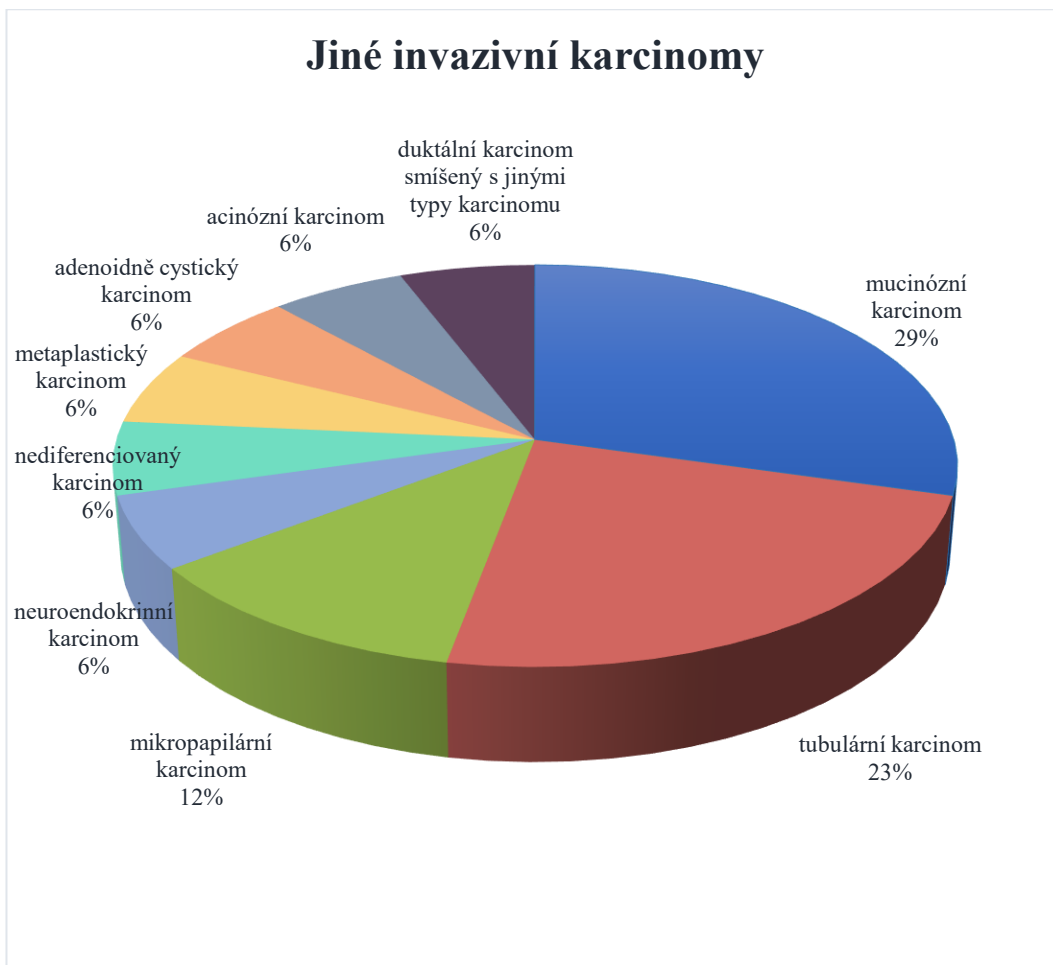


Skupinu „jiných“ karcinomů nejčastěji tvořili mucinózní (5; 29,4 %) a tubulární (4; 23,5 %).

Tabulka č. 8 *Jiné invazivní karcinomy*

Jiné karcinomy	Absolutní četnost	Relativní četnost
Mucinózní karcinom	5	29,4%
Tubulární karcinom	4	23,5%
Mikropapilární karcinom	2	11,8%
Neuroendokrinní karcinom	1	5,9%
Nediferenciovaný karcinom	1	5,9%
Metaplastický karcinom	1	5,9%
Adenoidně cystický karcinom	1	5,9%
Acinózní karcinom	1	5,9%
Duktální karcinom smíšený s jinými typy karcinomu	1	5,9%
Celkový součet	17	100,0%

Graf č. 5 *Jiné invazivní karcinomy*



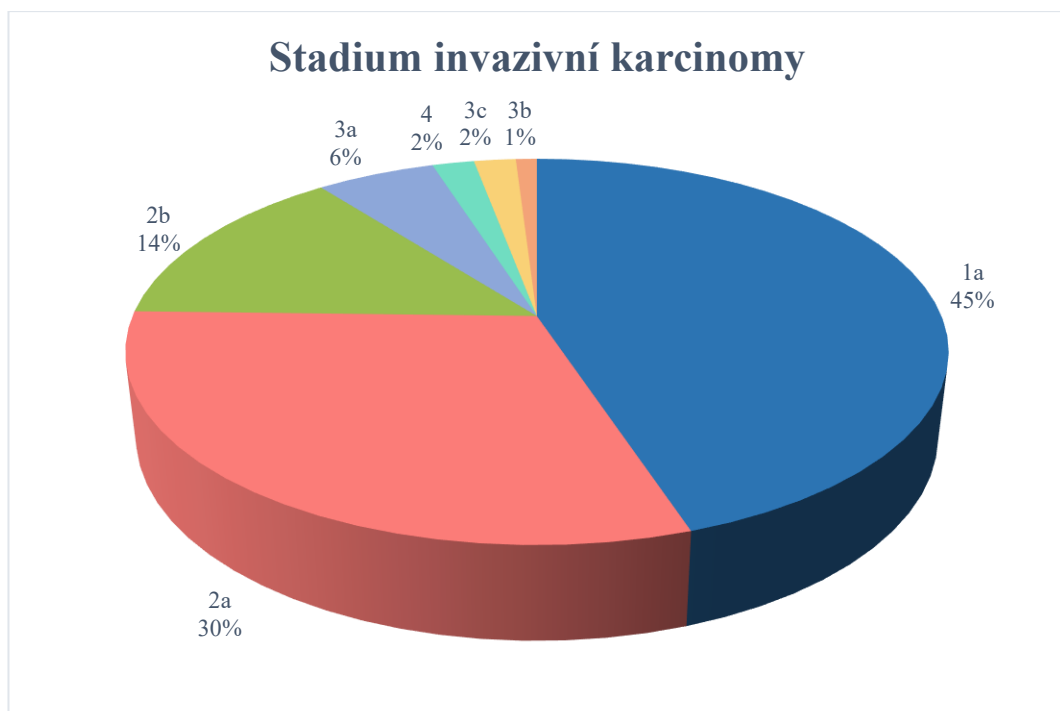
Stadium

Z celého souboru byly pro výzkum vybrány pouze invazivní karcinomy, tedy stádium 1a – 4 (TNM Klasifikace v. 8). Nejčastějším stadiem u přijatých pacientů bylo stádium 1a (137; 44,9 %) a 2a (93; 30,5 %), nejméně častým stadiem bylo 3b (3; 1 %).

Tabulka č. 9 *Stadium invazivní karcinomy*

Stadium	Absolutní četnost	Relativní četnost
1a	137	44,9%
2a	93	30,5%
2b	43	14,1%
3a	17	5,6%
3b	3	1,0%
3c	6	2,0%
4	6	2,0%
Celkový součet	305	100,00%

Graf č. 6 *Stadium invazivní karcinomy*



Index tělesné hmotnosti

Index tělesné hmotnosti měl medián 25,2, průměr byl 26,13. V normě se pohybovalo 139 pacientů.

Tabulka č. 10 *Index tělesné hmotnosti*

BMI	Status	Počet
<18,5	Podváha	1
18,5-24,9	Norma	139
25,0-29,9	Nadváha	105
30,0-34,9	Obezita 1. stupně	49
35,0-39,9	Obezita 2. stupně	7
>40	Obezita 3. stupně	5

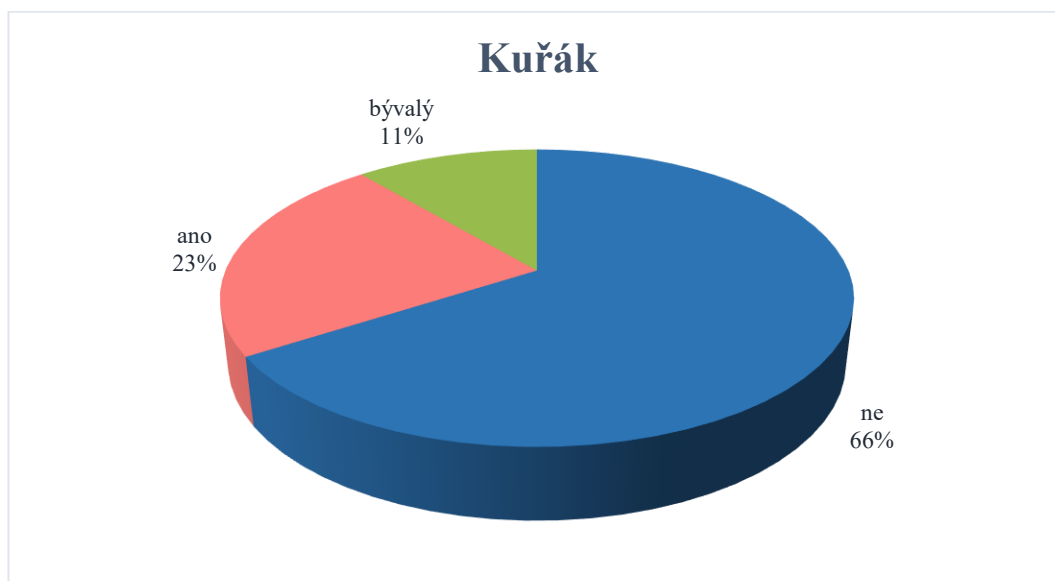
Anamnéza

Sledovaným anamnestickým údajem bylo kuřáctví. Nekuřáků bylo 201 (65,9 %), kuřáků 70 (23,0 %) a bývalých kuřáků 34 (11,1 %).

Tabulka č. 11 *Anamnéza*

Status	Absolutní četnost	Relativní četnost
Nekuřák	201	65,9%
Kuřák	70	23,0%
Bývalý kuřák	34	11,1%
Celkový součet	305	100,0%

Graf č. 7 Anamnéza



Hormonální status

Pozitivita hormonálních receptorů byla stanovena imunohistochemicky. Vždy byly hodnoceny oba hormonální receptory (ER a PR) jako pozitivní nebo negativní. Celková pozitivita znamená, že alespoň jeden z receptorů (ER, PR) je pozitivní.

Cut off pro negativitu je hodnota <1 %. Jako pozitivní jsou hodnoceny receptory s hodnotou >1 %.

Tabulka č. 12 *Hormonální status*

ER a PR	Absolutní četnost	Relativní četnost
NEGATIVNÍ	24	7,9%
POZITIVNÍ	281	92,1%
Celkový součet	305	100,0%

Z celkového počtu bylo vyhodnoceno 24 karcinomů prsu jako hormonálně negativních, tedy oba receptory (ER a PR) byly na nulové hodnotě. Jako pozitivní bylo v tomto zkoušení hodnoceno 281 karcinomů prsu (92,1 %).

Vztah kouření a hormonů ER a PR

V následujícím kroku byly porovnány hodnoty receptorů a kuřáctví.

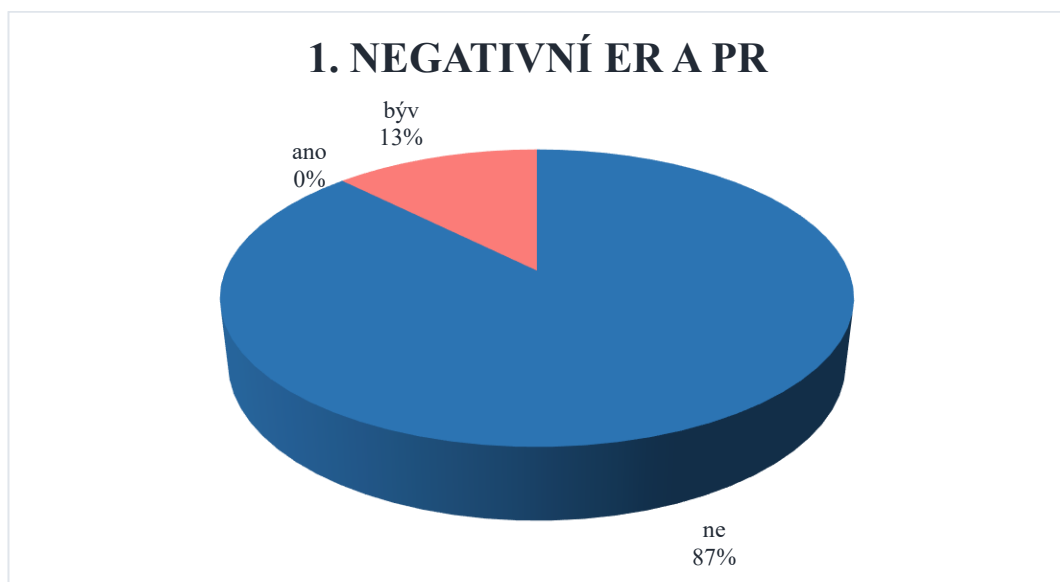
Negativní receptory ER a PR

Z 24 pacientů s negativními receptory (ER a PR) nebyl žádný kuřák (0 %), 3 bývalí kuřáci (1,0 %) a 21 nekuřáků (87,5 %).

Tabulka č. 13 *Negativní receptory*

NEGATIVNÍ ER A PR		
Kuřák	Absolutní četnost	Relativní četnost
Nekuřák	21	87,5%
Kuřák	0	0,0%
Bývalý kuřák	3	12,5%
Celkový součet	24	100,0%

Graf č. 8 *Negativní receptory*



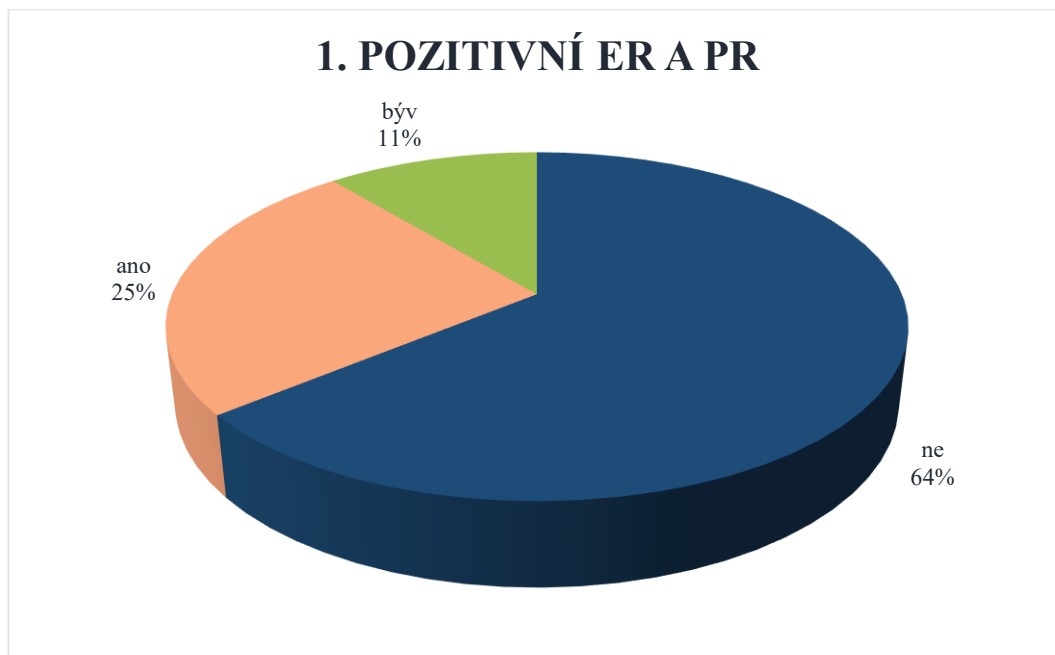
Pozitivní receptory ER a PR

Skupina pacientů s hodnocenými pozitivními receptory se skládala z 281 jedinců. Z toho bylo 180 nekuřáků (64,1 %), 70 (24,9 %) kuřáků a 31 (11,0 %) bývalých kuřáků.

Tabulka č. 14 *Pozitivní receptory*

POZITIVNÍ ER A PR		
Kuřák	Absolutní četnost	Relativní četnost
Nekuřák	180	64,1%
Kuřák	70	24,9%
Bývalý kuřák	31	11,0%
Celkový součet	281	100,0%

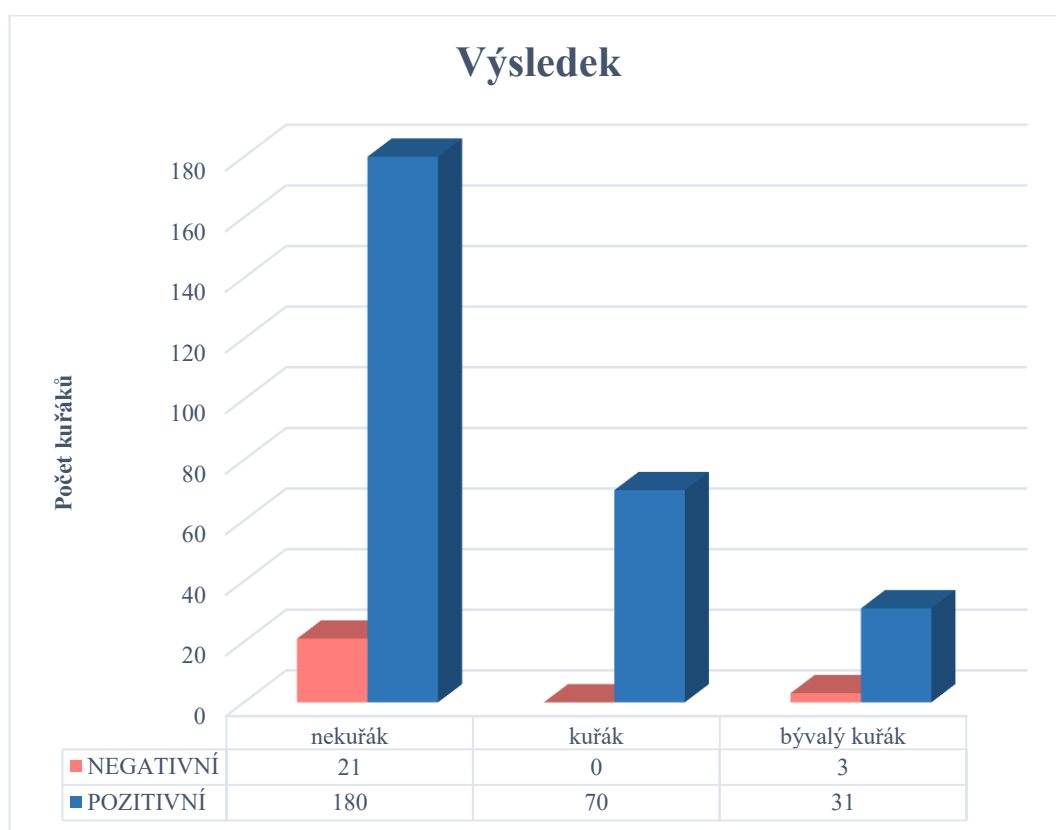
Graf č. 9 *Pozitivní receptory*



Výsledek

Z celkového počtu 305 pacientů tvořili ti s negativními receptory (ER a PR) 7,9 % (24), z toho bylo 6,9 % (21) nekuřáků z celkového počtu, 0 % (0) kuřáků z celkového počtu, a bývalých kuřáků 1,0 % (3) z celkového počtu. U pacientů s karcinomem s pozitivními hormonálními receptory (281; 92,1 %) tvořili nekuřáci 59,0 % (180) z celkového počtu, kuřáci 23,0 % (70) z celkového počtu a bývalí kuřáci 10,2 % (34) z celkového počtu.

Graf č. 10 Výsledek



5. DISKUZE

Morfologický typ karcinomů diagnostikovaných v roce 2016 odpovídalo 14,6 % karcinomů *in situ* a 85,4 % invazivních karcinomů. Poměr invazivních a *in situ* karcinomů odpovídá udávaným číslům. Invazivních karcinomů je diagnostikováno 80-85 % a *in situ* karcinomů přibližně 10 %. [1]

Stadium určuje celkový rozsah onemocnění. Je to jeden z důležitých prognostických faktorů. [2] Rozložení stádií ve sledovaném souboru odpovídá celorepublikovému průměru. [61] V nejnižším stádiu *Ia* byla ve sledovaném souboru převážná většina pacientů (44,9 %). Podíl nízkých stádií u nově diagnostikovaných pacientek jednoznačně stoupl po zavedení mamologického screeningu a poukazuje na funkčnost programu. Záchyt nízkých stádií je považován za nejdůležitější z faktorů snižování mortality karcinomu prsu. [61]

Věk diagnostikovaných pacientů se pohyboval od 20 do 90 let. Medián věku byl 59 let a průměr 58,29 let. Tyto údaje odpovídají známým datům o výskytu ca prsu v České republice. [62] První významný nárůst diagnózy karcinomu prsu je kolem 40. roku a druhý kolem 60. roku života. Ve věkovém rozmezí 20-40 let bylo diagnostikováno 10,5 % (32) pacientů. Je uváděno, že do 40 let věku bývá diagnostikováno karcinomem prsu přibližně 7 % žen. Tyto karcinomy bývají především spojovány s genetickými mutacemi BRCA 1 a BRCA 2 a většinou mívají horší prognózu i vzhledem k tomu, že je mezi nimi obvyklejší negativita hormonálních receptorů. [63]

Index tělesné hmotnosti byl v průměru nad normou (26,13). Hodnotí se jako poměr výšky k váze, nicméně nevyjadřuje poměr tukové tkáně v těle. To je v souvislosti s touto diagnózou jeden z rizikových faktorů. Ze studií vyplývá, že v období před menopauzou je souvislost mezi vyšším BMI a zvýšeným tělesným tukem a rizikem karcinomu prsu spíše nižší. Hodnota BMI nemá na estrogenové a progesteronové receptory vliv nebo snižovalo riziko vzniku karcinomu prsu. [64] U postmenopauzálních žen je zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu zvýšené i při normálním BMI, ale zvýšené tělesné adipozitě. [14] Obecně lze ale říci, že obezita a zvýšený tělesný tuk jsou spojeny s vyššími hladinami estrogenů v krvi a zánětlivými faktory. Ty se podílejí na vzniku karcinomu prsu, zejména s nádory s pozitivními estrogenovými receptory. [13]

Anamnéza kouření byla ve sledované populaci rozdělena na tři kategorie: kuřák, nekuřák, bývalý kuřák. Nekuřáci byli nejpočetnější skupinou 65,9 % (201), kuřáků 23,0 % (70) a bývalých kuřáků bylo 11,1 % (34). V porovnání s daty Státního zdravotního ústavu ze zprávy o užívání tabáku a alkoholu za rok 2016 pro ženy byl poměr nekuřáků z reprezentativního vzorku dospělé populace České republiky 63,1 %, kuřáků 22,5 % a bývalých kuřáků 28,8 %. Poměr ve sledované populaci se zásadně neliší od výsledků studie Státního zdravotního ústavu za rok 2016. [38] Ve studiích bylo prokázáno, že silné kuřáctví, raný začátek kuřáctví a délka kouření zvyšuje riziko onemocnění rakovinou prsu. Pokud žena začne kouřit před prvním otěhotněním, riziko roste. Lze říci, že kouření před menopauzou má vliv na onemocnění více než kouření po menopauze. [65]

Hormonálně negativní karcinomy prsu tvoří ve sledovaném souboru 7,9 % (24), pozitivní karcinomy prsu 92,1 % (281). Hormondependentní karcinomy v populaci tvoří cca 70-80 % všech karcinomů prsu. [5]

Pro ověření hypotézy bylo provedeno hodnocení s přísnými parametry pro stanovení negativity hormonálních receptorů (ER a PR). Byly hodnoceny nádory s „čistě“ negativními receptory, tj. hodnoty ER a PR nebyly větší jak 1 %. Nádory, které byly hodnoceny s pozitivními receptory ER a PR měly alespoň jeden receptor >1 %. V hodnocené skupině nádorů s negativními estrogenovými a progesteronovými receptory se nevyskytoval ani jeden kuřák a jen 3 bývalí kuřáci.

Rozložení kuřáků, nekuřáků a bývalých kuřáků u pozitivních receptorů přibližně odpovídá celkovému souboru, neodpovídá však u skupiny s hormonálními receptory <1 %. To může být způsobeno malou velikostí souboru.

Hypotéza, že kuřáčky mají díky antiestrogennímu efektu méně hormonálně závislé karcinomy mléčné žlázy, se nepotvrdila. Nepotvrdilo se, že nádory s negativními receptory se častěji vyskytují u kuřáček. Ve skupině s negativními receptory naopak nebyl ani jeden kuřák.

Hodnocením výsledků se nepotvrdilo, že kouření snižuje pozitivitu hormonálních receptorů. Pokud by se tato hypotéza potvrdila, znamenalo by to, že kouření má vliv na vznik agresivních nádorů prsu, tj. hormonálně negativních.

Ve studii bylo zjištěno, že kouření po menopauze se spíše spojovalo s hormondependentními karcinomy prsu. [65]

6. ZÁVĚR

Cílem práce bylo zkoumat vztah kouření a hormonální dependenci karcinomu prsu. Hypotéza, vycházející z teorie, že toxické látky v kouři mají antiestrogenní efekt, nebyla potvrzena. Pokud by byl předpoklad platný, ve skupině s negativními receptory by byl výrazně větší podíl kuřáků. Z výsledků vyplývá, že byl ve skupině s negativními receptory nebyl ani jeden kuřák a tím byla hypotéza vyvrácena.

V případě, že by se teorie potvrdila, mohlo by dojít k mylnému závěru, že kouření může mít protektivní vliv na vznik karcinomů prsu s negativními hormonálními receptory. Tyto nádory patří k nejagresivnějším karcinomům prsu a jejich léčba je díky absenci hormonálních léčby omezenější. Tyto nádory mají celkově horší prognózu. Kuřáctví bylo ve sledovaném souboru přibližně ve stejném poměru jako v celé populaci.

Sledovaný soubor byl malý a pro další zkoumání je třeba sledovat více faktorů. Z jiných studií vyplývá, že je potřeba se zaměřit na délku kouření, kouření před porodem, popřípadě před nástupem menarché, hormonální status pacienta (postmenopauzální/premenopauzální), kdy se vliv kouření může ukázat jako výraznější. [65,66]

Kouření tedy zůstává nejasným rizikovým faktorem pro vznik rakoviny prsu. Vzhledem k tomu, že kouření zvyšuje riziko vzniku jiných onemocnění, zejména karcinomy plic, kardiovaskulární a respirační onemocnění, nelze vyloučit jako karcinogen.

7. SOUHRN

Bakalářská práce se zabývá vztahem kouření a vznikem hormondependentního karcinomu prsu.

Rakovina prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním u žen v České republice i na celém světě. Mezi rizikové faktory pro onemocnění rakovinou mléčné žlázy patří expozice endogenních a exogenních estrogenů. Kouření nebylo ve všech případech prokázáno jako jednoznačný rizikový faktor. Tabákový kouř však obsahuje toxické látky, které mají nepříznivý vliv na lidské zdraví. Celosvětově zemře na nemoci spojené s kouřením ročně 6 miliónů lidí. Mezi nejčastější nemoci způsobené kouřením patří karcinomy plic, kardiovaskulární a respirační onemocnění.

Tabákovému kouři je přisuzován antiestrogenní efekt, obsahové látky v kouři ovlivňují hladiny estrogenů. Tento efekt může mít protektivní vliv na vznik některých karcinomů (karcinom endometria), ale také může způsobovat neplodnost, poruchy v menstruačním cyklu a reprodukci.

V praktické části je sledována souvislost kouření s hodnotami estrogenových a progesteronových receptorů karcinomu prsu.

8. SUMMARY

The aim of bachelor thesis is to evaluate association between smoking and hormonal dependency of breast carcinoma.

Breast cancer is the most frequent cancer in women in Czech Republic as well as worldwide. Endogenous and exogenous estrogens exposure is one of the risk factors for breast cancer development. Smoking was not proved as clear risk factor. However, tobacco smoke contains toxic compounds that have adverse effect on human health. Over six million people die every year worldwide in connection with smoking caused diseases. The most frequent diseases caused by smoking are lung cancer, cardiovascular and respiratory diseases.

Antiestrogenic effect is attributed to smoking, compounds in cigarette smoke affect estrogens levels. This effect could have protective influence on development of some cancers (endometrial cancer), but can also cause infertility, menstrual and reproduction disorders.

Connection of smoking status and estrogen and progesteron levels in breast carcinomas is examined in practical part of the thesis.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[2] KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. 1. Praha: Galén, Karolinum, 2002. ISBN 80-7262-151-3.

[3] BÁRTOVÁ, Jarmila. *Přehled patologie*. 1. Praha: Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2745-8.

[10] NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. *Onkologie v klinické praxi*. 2. Praha: Mladá Fronta, 2016. ISBN 978-80-204-3944-4.

[27] BRIERLEY, James D., Mary K. GOSPODAROWICZ a Christian WITTEKIND, ed. *TNM Klasifikace zhoubných nádorů: Osmé vyání*. 8. Praha: Wiley Blackwell, 2018. ISBN 978-80-7472-173-1.

[29] KLENER, Pavel. *Základy klinické onkologie*. 1. Praha: Galén, 2010. ISBN 9788072627165.

[30] *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 26. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2020. ISBN 978-80-86793-49-8.

[41] KRÁLÍKOVÁ, Eva. *Diagnóza F17: závislost na tabáku*. 1. Praha: Mladá Fronta, 2015. ISBN 978-80-204-3711-2.

[44] JAHODÁŘ, Luděk. *Farmakobotanika: semenné rostliny*. 3. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-2015-2.

[51] TUČEK, Milan, Alena SLÁMOVÁ et al. *Hygiena a epidemiologie pro bakaláře*. 2. Praha: Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3932-1.

[53] ROKYTA, Richard a et al. *Fyziologie*. 3. Praha: Galén, 2016. ISBN 978-80-7492-238-1.

[54] LEDVINA, Miroslav, Alena STOKLASOVÁ a Jaroslav CERMAN. *Biochemie pro studující medicíny*. 2. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-1414-4.

[66] HRUBÁ, Drahoslava. Kouření a rakovina prsu. *Klinická onkologie*. 2013, 26(6), 389-393.

10. INTERNETOVÉ ZDROJE

- [1] SOUMAROVÁ, Renata a Martina KUBECOVÁ. *Onkologie: Učební text pro studenty 3. LF UK* [online]. 2. Praha: Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, 2019 [cit. 2020-04-30]. ISBN 978-80-87878-37-8. Dostupné z: <https://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478-version1-2019-soumarova-onkologie-978-80-87878-37.pdf#pagemode=bookmarks>
- [4] DELAIR, Deborah F., Adriana D. CORBEN, Jeffrey P. CATALANO, Christina E. VALLEJO, Edi BROGI a Lee K. TAN. Non-mammary metastases to the breast and axilla: a study of 85 cases. *Modern Pathology*. 2012, 26, 343-349.
- [5] RICHTER, Igor a Jiří BARTOŠ. Hormonální léčba metastatického karcinomu prsu. In: *2011 XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro sestry a laboranty* [online]. Brno: Linkos - Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně, 2011 [cit. 2020-04-30]. ISSN ISSN 2570-8791. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/hormonalni-lecba-metastatickeho-karcinomu-prsu/>
- [6] FERLAY, J., M. ERVIK, F. LAM, et al. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages. In: *Cancer Today* [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://gco.iarc.fr>
- [7] Novotvary 2016 ČR. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha 2: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2017 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>
- [8] DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: https://www.svod.cz/graph/?sessid=1588dune2lt33rvkear7ka1dh5&typ=incmor&diag=C50,D05&pohl=z&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incidence=0&mortalita=1&mi=0&vypocet=a&obdobi_od=1977&obdobi_do=2017&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=, ISSN 1802 – 8861.
- [9] Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change. In: *American Cancer Society* [online]. American Cancer Society, 2019 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>
- [11] CHEK2 checkpoint kinase 2 [Homo sapiens (human)]. In: *National Center for Biotechnology Information Search database* [online]. National Center for Biotechnology Information, 2020 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11200>

- [12] PALB2 partner and localizer of BRCA2 [Homo sapiens (human)]. In: *National Center for Biotechnology Information Search database* [online]. National Center for Biotechnology Information, 2020 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79728>
- [13] PATTERSON, Ruth E., Lisa A. CADMUS, Jennifer A. EDMOND a John P. PIERCE. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: A review of the epidemiologic literature. *Maturitas*. 2010, 66(1), 5-15.
- [14] IYENGAR, Neil M., Rhonda ARTHUR, JoAnn E. MANSON, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index. *JAMA Oncology* [online]. 2019, 5(2) [cit. 2020-04-30]. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5327. ISSN 2374-2437. Dostupné z: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.5327>
- [15] SVOBODA, Marek. Prohlášení České onkologické společnosti ČLS JEP k občanům a k odborné veřejnosti ve věci konzumace alkoholu a rizika vzniku zhoubných nádorů. *Linkos* [online]. Linkos - Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně, 2018 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/>
- [16] KOMÁREK, Lumír. Hodnocení spotřeby alkoholu. In: *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2007 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/podpora-zdravi/hodnoceni-spotreby-alkoholu>
- [17] Breast Cancer Risk Factors. *Breastcancer.org* [online]. Ardmore, PA: Breastcancer.org, 2016 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/risk/factors
- [18] Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* [online]. 2019, 349(10204), 1159-1168 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
- [19] *The Tobacco Atlas* [online]. 6. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies, 2018 [cit. 2020-04-30]. ISBN 978-1-60443-257-2. Dostupné z: https://files.tobaccoatlas.org/wp-content/uploads/2018/03/TobaccoAtlas_6thEdition_LoRes.pdf
- [20] Preventivní samovyšetření prsu. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice* [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2019 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/cs/verejnost/samovysetreni-prsu/>
- [21] *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky*. In: . Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR – Redakce, 2010, ročník 2010, částka 4. Dostupné také z: <https://www.mamo.cz/res/file/legislativa/vestnik-mzcr-04-2010.pdf>

- [22] M., Skovajsová, Májek O., Daneš J., Bartoňková H., Ngo O. a Dušek L. Výsledky Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice. *Klinická Onkologie*. 2014, 27(2), 69-78. DOI: 10.14735/amko20142S69.
- [23] DANEŠ, Jan, Miroslava SKOVAJSOVÁ a Dana HOUSERKOVÁ. Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2018. In: *Mamo.cz* [online]. Brno: Masarykova univerzita [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/res/file/datovy-audit-prezentace/2019/01-danes.pdf>
- [24] Pojišťovny začnou své klienty zvat na preventivní screeningová vyšetření v lednu 2014: tisková zpráva. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky, 2013 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/>
- [25] *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky*. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR – Redakce, 2017, ročník 2017, částka 13. Dostupné také z: https://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c-13/2017_14605_11.html
- [26] SINN, Hans-Peter a Hans KREIPE. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. Basel, 2013, 8(2), 149-154. DOI: 10.1159/000350774.
- [28] SKÁLOVÁ, Alena a Jindřich FÍNEK. Prognostické a prediktivní faktory v diagnóze invazivního karcinomu prsu. In: *Linkos* [online]. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně, 2006 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/>
- [31] Tamoxifen. In: *PubChem Database* [online]. Bethesda, Maryland: National Center for Biotechnology Information, 2004 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tamoxifen>
- [32] Anastrozole. In: *PubChem Database* [online]. Bethesda, Maryland: National Center for Biotechnology Information, 2005 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2187>
- [33] Letrozole. In: *PubChem Database* [online]. Bethesda, Maryland: National Center for Biotechnology Information, 2005 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3902>
- [34] Exemestane. *Pubchem Database* [online]. Bethesda, Maryland: National Center for Biotechnology Information, 2005 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60198>
- [35] Fulvestrant. In: *PubChem Database* [online]. Bethesda, Maryland: National Center for Biotechnology Information, 2005 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104741>

- [36] Tobacco. In: *World Health Organization* [online]. Geneva: World Health Organization, 2019 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- [37] MUSK, Arthur William a Nicholas Hubert DE CLERK. History of tobacco and health. *Respirology*. 2003, 8, 286-290.
- [38] VÁŇOVÁ, Alena, Miroslava SKÝVOVÁ a Ladislav CSÉMY. Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2016. In: *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2017 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani_tabaku_2016_konecny_17_7.pdf
- [39] *WHO report on the global tobacco epidemic, 2019*. Geneva: World Health Organization, 2019. ISBN 978-92-4-151620-4.
- [40] Spotřeba cigaret na 1 obyvatele v České republice. In: *Český statistický úřad* [online]. Praha: Český statistický úřad, 2018 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/cr_od_roku_1989_cigarety
- [42] Electronic cigarettes (e-cigarettes) or electronic nicotine delivery systems. In: *World Health Organization* [online]. Geneva: World Health Organization, 2015 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: https://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic_cigarettes/en/
- [43] Heated tobacco products (HTPs) information sheet. In: *World Health Organization* [online]. Geneva: World Health Organization, 2018 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobacco-products/en/
- [45] Nicotine. In: *PubChem Database* [online]. Bethesda, Maryland: National Center for Biotechnology Information [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine>
- [46] *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100E: Personal Habits and Indoor Combustions* [online]. Lyon, France: IARC Publication, 2012 [cit. 2020-04-30]. ISBN 978-92-832-0137-3. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/>
- [47] *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking* [online]. Lyon, France: IARC Publication, 2004 [cit. 2020-04-30]. ISBN 978-92-832-1583-7. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/>

- [48] Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. In: *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* [online]. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2020 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#what-we-know
- [49] KINDL, Tomáš. Legislativa. In: *Společnost pro léčbu závislosti na tabáku* [online]. Praha: Centrum pro závislé na tabáku [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.slzt.cz/legislativa>
- [50] CSĚMY, Ladislav, Zuzana DVOŘÁKOVÁ, Alena FIALOVÁ, Miloslav KODL a Miroslava SKÝVOVÁ. Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2018. In: *Státní zdravotní ústav* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2019 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani_tabaku_alkoholu_cr_2018.pdf
- [52] Akční plán č. 4: Omezování zdravotně rizikového chování: b) Akční plán pro oblast kontroly tabáku v České republice na období 2015 až 2018. In: *Ministerstvo zdravotnictví* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví, 2015 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/verejne/dokumenty/akcni-plany-pro-implementaci-narodni-strategie-zdravi-2020_10814_3016_5.html
- [55] WINDHAM, Gayle C., Patrick MITCHELL, Meredith ANDERSON a Bill L. LASLEY. Cigarette Smoking and Effects on Hormone Function in Premenopausal Women. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2005, 113(10), 1285-1290 [cit. 2020-04-30]. DOI: 10.1289/ehp.7899. ISSN 0091-6765. Dostupné z: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.7899>
- [56] GAUDET, Mia M., Susan M. GAPSTUR, Juzhong SUN, W. Ryan DIVER, Lindsay M. HANNAN a Michael J. THUN. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2013, 105(8), 515-525 [cit. 2020-04-30]. DOI: 10.1093/jnci/djt023. ISSN 1460-2105. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djt023>
- [57] BARON, J. A. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. *British Medical Bulletin* [online]. 1996, 52(1), 58-73 [cit. 2020-04-30]. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011533. ISSN 0007-1420. Dostupné z: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011533>
- [58] WINDHAM, Gayle C., Patrick MITCHEL, Meredith ANDERSON a Bill L. LASLEY. Cigarette Smoking and Effects on Hormone Function in Premenopausal Women. *Environ Health Perspectives*. 2005, 113(10), 1285-1290.

[59] Body mass index - BMI. In: *World Health Organization: Europe* [online]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

[60] ALLISON, Kimberly H., M. Elizabeth H. HAMMOND, Mitchell DOWSETT, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2020, 38(12), 1346-1366. DOI: 10.1200/JCO.19.02309. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02309>

[61] DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://svod.cz/analyse.php?modul=stadia#> , ISSN 1802 – 8861.

[62] DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://svod.cz/analyse.php?modul=vek#> , ISSN 1802 – 8861.

[63] ANDERS, Carey K., Rebecca JOHNSON, Jennifer LITTON, Marianne PHILLIPS a Archie BLEYER. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in Oncology* [online]. 2009, 36(3), 237-249 [cit. 2020-04-30]. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001. ISSN 00937754. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775409000372>

[64] SCHOEMAKER, Minouk J., Hazel B. NICHOLS, Lauren B. WRIGHT, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncology* [online]. 2018, 4(11) [cit. 2020-04-30]. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1771. ISSN 2374-2437. Dostupné z: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.1771>

[65] XUE, Fei, Walter C. WILLETT, Bernard A. ROSNER, Susan E. HANKINSON a Karin B. MICHELS. Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine*. 2011, 171(2), 125-133. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.503. ISSN 0003-9926. Dostupné také z: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.503>

11. SEZNAM TABULEK

TABULKA Č. 1 <i>GRADING</i>	19
TABULKA Č. 2 <i>BMI DLE WHO</i> [59].....	34
TABULKA Č. 3 <i>ASCO/CAP GUIDELINE UPDATE (2020)</i> [60]	35
TABULKA Č. 4 <i>STADIUM</i>	37
TABULKA Č. 5 <i>VĚK V DOBĚ DIAGNÓZY</i>	38
TABULKA Č.6 <i>VĚKOVÉ SKUPINY</i>	39
TABULKA Č. 7 <i>TYP NÁDORU</i>	40
TABULKA Č. 8 <i>JINÉ INVAZIVNÍ KARCINOMY</i>	41
TABULKA Č. 9 <i>STADIUM INVAZIVNÍ KARCINOMY</i>	42
TABULKA Č. 10 <i>INDEX TĚLESNÉ HMOTNOSTI</i>	43
TABULKA Č. 11 <i>ANAMNÉZA</i>	43
TABULKA Č. 12 <i>HORMONÁLNÍ STATUS</i>	44
TABULKA Č. 13 <i>NEGATIVNÍ RECEPTORY</i>	45
TABULKA Č. 14 <i>POZITIVNÍ RECEPTORY</i>	46

12. SEZNAM GRAFŮ

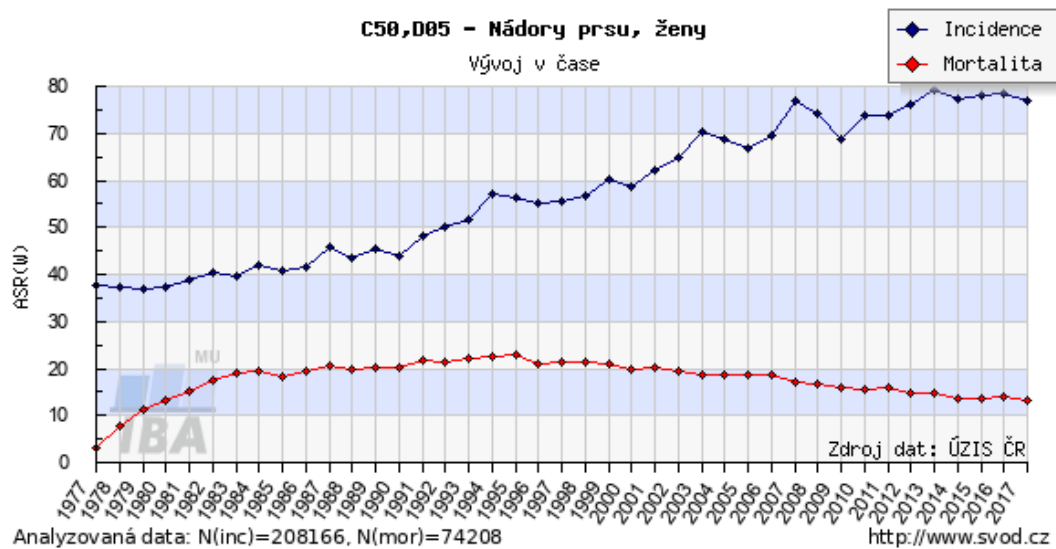
GRAF Č.1 <i>PACIENTI PŘIJATÍ ZA ROK 2016</i>	36
GRAF Č. 2 <i>STADIUM</i>	37
GRAF Č. 3 <i>VĚK V DOBĚ DIAGNÓZY</i>	39
GRAF Č. 4 <i>TYP NÁDORU</i>	40
GRAF Č. 5 <i>JINÉ INVAZIVNÍ KARCINOMY</i>	41
GRAF Č. 6 <i>STADIUM INVAZIVNÍ KARCINOMY</i>	42
GRAF Č. 7 <i>ANAMNÉZA</i>	44
GRAF Č. 8 <i>NEGATIVNÍ RECEPTORY</i>	45
GRAF Č. 9 <i>POZITIVNÍ RECEPTORY</i>	46
GRAF Č. 10 <i>VÝSLEDEK</i>	47

13. SEZNAM PŘÍLOH

I. INCIDENCE A MORTALITA KARCINOMU PRSU V ČESKÉ REPUBLICCE	63
II. TABULKA STADIA	64
III. DATA.....	65

14. PŘÍLOHY

I. Incidence a mortalita karcinomu prsu v České republice



II. Tabulka stadia

Tabulka Stadia

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Jakékoliv T	N3	M0
IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

III. Data

číslo	kód	biopsie	ER	PR	stadium	kouření	věk v době dg	výška	váha
1	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	45	172	55,0
2	8520/33	lobu	100	100	1a	ano	68	173	75,0
3	8523/31	jin	90	100	1a	ano	45	167	67,0
4	8500/31	dukt	100	10	1a	ano	57	160	51,0
5	8500/33	dukt	5	20	2a	ano	56	175	75,0
6	8500/32	dukt	100	90	2a	ne	46	172	62,0
7	8500/32	dukt	100	50	2b	ne	62	164	59,0
8	8211/31	jin	100	100	2a	ne	52	165	70,0
9	8500/33	dukt	100	100	2a	ne	49	167	61,0
10	8500/33	dukt	0	0	1a	ne	63	164	67,0
11	8500/31	dukt	90	90	1a	býv	62	170	75,0
12	8500/32	dukt	100	80	2b	ne	68	165	82,0
13	8500/33	dukt	100	100	2b	ano	42	167	74,0
14	8520/32	lobu	100	90	1b	býv	49	166	74,0
15	8520/31	lobu	100	100	1a	býv	63	175	92,0
16	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	69	164	79,0
17	8500/33	dukt	0	0	2a	ne	60	167	95,0
18	8500/32	dukt	0	0	2a	ne	78	160	65,0
19	8500/32	dukt	100	100	2b	ano	69	166	84,0
20	8500/33	dukt	100	90	1a	ne	46	158	55,0
21	8500/31	dukt	100	100	1a	býv	63	167	56,0
22	8500/33	dukt	0	5	2b	ne	55	168	68,0
23	8500/33	dukt	100	95	1b	ano	67	164	85,0
24	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	74	155	80,0
25	8200/32	jin	0	0	2a	ne	80	152	64,0
26	8500/33	dukt	100	100	1a	ne	56	172	85,0
27	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	58	174	65,0
28	8500/33	dukt	0	0	2a	ne	40	178	65,0
29	8500/32	dukt	80	0	2b	ne	31	173	73,0
30	8575/33	jin	0	40	2a	ne	46	163	69,0
31	8500/33	dukt	0	0	2b	ne	32	163	88,0
32	8500/32	dukt	0	5	1a	ano	63	164	65,0
33	8500/33	dukt	0	0	2a	ne	38	165	60,0
34	8500/33	dukt	100	100	2a	ne	51	168	70,0
35	8520/32	lobu	100	100	1a	ne	45	171	67,0
36	8500/32	dukt	100	60	2a	ano	46	175	66,0
37	8500/33	dukt	10	5	2b	býv	38	164	54,0

38	8500/33	dukt	0	0	1a	býv	50	159	65,0
39	8500/33	dukt	0	0	4	ne	51	172	92,0
40	8520/32	lobu	100	80	2b	ne	87	160	60,0
41	8500/32	dukt	0	70	1a	ne	34	160	85,0
42	8500/32	dukt	100	95	2a	ne	49	178	106,0
43	8500/32	dukt	100	20	2b	ne	26	153	81,0
44	8520/32	lobu	90	60	1a	ano	71	168	70,0
45	8480/31	jin	80	30	1a	ano	66	158	58,0
46	8500/33	dukt	80	80	2b	ne	51	165	52,0
47	8500/32	dukt	100	95	1a	ano	69	167	70,0
48	8500/32	dukt	100	70	3a	ne	49	172	56,0
49	8500/31	dukt	100	40	3b	ne	84	162	72,0
50	8500/32	dukt	100	55	2b	ne	78	168	54,0
51	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	48	165	66,0
52	8041/33	jin	5	30	2a	ne	45	162	67,0
53	8500/31	dukt	100	95	2a	ne	39	170	77,0
54	8500/33	dukt	90	85	2a	býv	50	160	70,0
55	8500/32	dukt	0	0	1a	ne	53	164	79,0
56	8500/32	dukt	100	100	1a	ano	45	168	68,0
57	8500/33	dukt	5	30	3c	ano	47	170	67,0
58	8500/32	dukt	100	95	2a	ne	52	169	60,0
59	8500/31	dukt	100	90	1a	ano	67	164	57,0
60	8520/33	lobu	100	40	2a	ne	84	164	66,0
61	8500/33	dukt	0	30	2b	ne	41	165	70,0
62	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	61	164	69,0
63	8020/33	jin	0	0	2a	ne	64	172	100,0
64	8500/32	dukt	100	90	1a	ne	80	168	73,0
65	8500/31	dukt	80	100	1a	ano	65	158	80,0
66	8520/31	lobu	90	90	2b	ano	51	162	66,0
67	8500/33	dukt	100	60	2a	ne	66	168	90,0
68	8500/33	dukt	90	90	2a	ne	46	168	51,0
69	8500/31	dukt	100	100	2b	ano	47	155	76,0
70	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	61	167	80,0
71	8520/32	lobu	70	85	2a	ne	80	170	70,0
72	8500/33	dukt	0	10	2b	ano	51	162	52,0
73	8500/33	dukt	100	10	4	ne	67	157	62,0
74	8500/31	dukt	95	80	1a	ne	69	160	78,0
75	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	55	172	74,0
76	8500/33	dukt	100	70	2a	ne	59	170	79,0
77	8500/32	dukt	100	100	3a	ano	44	156	87,0

78	8500/33	dukt	99	95	2b	ano	46	165	70,0
79	8500/32	dukt	100	95	1a	ne	72	160	83,0
80	8500/32	dukt	100	70	1a	ne	58	158	75,0
81	8520/31	lobu	100	100	1a	ne	51	165	69,0
82	8500/33	dukt	0	0	3c	ne	33	168	68,0
83	8520/32	lobu	100	80	3a	ne	69	164	67,0
84	8500/33	dukt	15	0	1a	ne	41	170	62,0
85	8500/31	dukt	100	80	2a	ne	53	159	62,0
86	8500/33	dukt	0	1	2a	ano	73	160	90,0
87	8520/32	lobu	100	90	1a	ne	80	176	80,0
88	8500/33	dukt	0	40	2a	ne	28	167	55,0
89	8500/32	dukt	100	90	1a	ano	20	174	72,0
90	8500/32	dukt	100	70	1a	ne	73	167	76,0
91	8500/33	dukt	50	15	1a	ano	65	168	62,0
92	8500/33	dukt	100	70	2a	ano	65	160	60,0
93	8500/32	dukt	0	5	1a	ne	43	163	74,0
94	8520/31	lobu	100	20	2a	ne	61	166	65,0
95	8500/32	dukt	100	100	2a	ne	45	175	107,0
96	8500/32	dukt	100	40	2a	býv	71	164	61,0
97	8500/32	dukt	100	10	2a	ano	75	164	84,0
98	8211/31	jin	100	100	1a	býv	69	165	65,0
99	8500/32	dukt	100	60	3c	ano	52	176	90,0
100	8500/31	dukt	100	100	2a	ano	57	165	83,0
101	8520/32	lobu	100	100	3c	ne	54	164	62,0
102	8500/31	dukt	100	95	1a	ne	73	165	83,0
103	8520/33	lobu	100	75	1a	ne	66	168	80,0
104	8500/33	dukt	100	40	2b	ne	70	170	65,0
105	8500/33	dukt	0	5	2a	ne	40	175	66,0
106	8500/33	dukt	100	40	2a	ne	37	163	63,0
107	8500/33	dukt	100	75	1a	ne	43	168	60,0
108	8520/32	lobu	100	100	3a	ne	73	175	99,0
109	8500/32	dukt	100	30	1a	ne	72	163	85,0
110	8500/32	dukt	5	5	3a	ano	53	156	60,0
111	8211/31	jin	100	100	1a	ano	55	169	72,0
112	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	45	167	63,0
113	8500/32	dukt	80	20	2a	ano	75	168	57,0
114	8500/31	dukt	90	95	2a	ne	45	172	75,0
115	8500/33	dukt	100	70	2a	ne	43	176	78,0
116	8480/32	jin	100	80	2b	ano	72	168	68,0
117	8500/32	dukt	70	30	2a	ne	47	162	60,0

118	8520/31	lobu	100	100	2b	ne	81	164	60,0
119	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	51	165	113,0
120	8500/32	dukt	90	90	4	ne	45	165	80,0
121	8500/31	dukt	100	90	1a	ne	78	165	92,0
122	8500/32	dukt	100	90	1a	ano	43	172	70,0
123	8500/31	dukt	95	90	2a	ano	63	170	62,0
124	8520/31	lobu	100	90	1a	ne	69	156	67,0
125	8500/32	dukt	100	90	1a	ne	83	164	84,0
126	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	63	168	74,0
127	8500/33	dukt	0	0	4	ne	70	168	68,0
128	8520/33	lobu	90	80	3a	ne	65	168	68,0
129	8500/31	dukt	100	95	1a	ne	68	163	55,0
130	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	48	160	69,0
131	8500/32	dukt	100	40	1a	ne	53	164	75,0
132	8500/33	dukt	0	0	3a	ne	62	160	82,0
133	8500/33	dukt	0	20	1a	ano	52	177	67,0
134	8500/32	dukt	100	100	1a	ano	61	175	66,0
135	8500/33	dukt	100	70	1a	býv	69	168	76,0
136	8500/33	dukt	100	100	1a	býv	91	160	64,0
137	8500/32	dukt	100	100	1a	ano	68	163	56,0
138	8520/31	lobu	100	100	1a	ne	69	165	70,0
139	8500/33	dukt	100	100	2b	ne	48	156	77,0
140	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	49	160	64,0
141	8500/32	dukt	100	100	3b	ne	82	165	90,0
142	8500/31	dukt	100	40	1a	ne	64	172	100,0
143	8500/33	dukt	100	10	3a	ne	58	169	67,0
144	8500/32	dukt	100	90	2a	ne	88	152	56,0
145	8500/33	dukt	8	0	2a	ne	46	157	74,0
146	8500/33	dukt	0	40	2a	ano	59	166	72,0
147	8520/32	lobu	100	100	1a	ne	47	167	78,0
148	8500/33	dukt	0	10	2b	ano	40	160	80,0
149	8500/32	dukt	100	100	2a	ano	60	169	77,0
150	8500/32	dukt	60	2	1a	býv	80	163	73,0
151	8500/31	dukt	100	100	2a	ne	67	163	76,0
152	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	87	164	65,0
153	8500/33	dukt	0	0	1a	ne	69	175	83,0
154	8500/31	dukt	100	80	1a	ne	48	173	97,0
155	8500/31	dukt	90	90	2a	býv	51	170	63,0
156	8500/32	dukt	100	95	2a	ne	55	164	59,0
157	8500/33	dukt	70	70	3c	ano	39	177	68,0

158	8500/33	dukt	100	100	2a	ne	65	178	74,0
159	8500/33	dukt	0	0	2a	býv	30	177	89,0
160	8520/33	lobu	95	95	1b	býv	73	174	57,0
161	8500/32	dukt	95	80	1a	ano	43	158	65,0
162	8500/33	dukt	100	95	2b	býv	44	164	57,0
163	8520/31	lobu	100	100	2a	ne	70	170	82,0
164	8500/32	dukt	100	100	1a	ano	58	166	83,0
165	8500/32	dukt	100	10	1a	ano	67	171	63,0
166	8520/31	lobu	100	100	2a	ne	72	162	93,0
167	8500/32	dukt	80	10	1a	ne	72	170	72,0
168	8500/32	dukt	100	100	1b	ne	57	180	90,0
169	8500/33	dukt	100	100	2b	býv	40	168	57,0
170	8500/33	dukt	100	0	2a	býv	66	163	79,0
171	8500/33	dukt	80	40	1a	ano	71	163	79,0
172	8500/33	dukt	0	40	2b	ne	42	152	98,0
173	8507/32	jin	100	100	1a	býv	73	164	76,0
174	8500/32	dukt	100	80	2a	ne	59	183	76,0
175	8500/33	dukt	100	70	2a	ne	48	157	76,0
176	8520/32	lobu	90	100	2a	ano	69	172	73,0
177	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	85	165	56,0
178	8500/33	dukt	90	15	2b	ne	42	169	65,0
179	8500/33	dukt	100	50	3a	býv	63	170	84,0
180	8500/33	dukt	100	95	2a	ne	61	162	62,0
181	8500/32	dukt	100	100	2a	býv	56	161	61,0
182	8480/32	jin	100	100	1a	ne	60	157	51,0
183	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	49	174	72,0
184	8500/32	dukt	100	60	1a	ne	59	167	118,0
185	8500/32	dukt	100	60	2b	ne	56	163	70,0
186	8520/32	lobu	30	30	2a	ne	73	154	70,0
187	8500/33	dukt	100	90	2b	ne	90	176	68,0
188	8500/32	dukt	90	60	1a	ne	52	178	87,0
189	8500/33	dukt	0	0	1a	ne	61	172	67,0
190	8520/33	lobu	100	95	2a	ne	77	172	67,0
191	8500/33	dukt	90	50	2a	býv	56	156	70,0
192	8500/33	dukt	0	40	2a	ne	60	168	68,0
193	8500/31	dukt	100	0	2a	ano	67	176	79,0
194	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	65	163	68,0
195	8520/31	lobu	100	90	3b	ne	76	158	59,0
196	8500/32	dukt	100	100	4	ne	81	175	100,0
197	8500/32	dukt	100	80	3a	ano	49	175	110,0

198	8500/31	dukt	100	100	2b	ne	45	164	109,0
199	8507/32	jin	100	100	2a	ne	42	165	65,0
200	8500/33	dukt	0	50	2a	ne	31	157	70,0
201	8500/33	dukt	90	0	2a	ano	59	159	80,0
202	8500/32	dukt	100	95	2b	ne	89	166	64,0
203	8500/33	dukt	0	30	1a	ne	36	175	74,0
204	8500/32	dukt	100	95	1a	ne	74	170	75,0
205	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	68	179	67,0
206	8520/32	lobu	100	100	3a	ne	42	158	67,0
207	8500/32	dukt	100	20	3a	ne	41	160	80,0
208	8500/32	dukt	90	85	1a	ne	45	165	64,0
209	8500/32	dukt	90	75	1a	ne	59	160	68,0
210	8520/31	lobu	100	95	1a	býv	69	165	83,0
211	8500/32	dukt	100	80	2b	ne	80	165	80,0
212	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	65	162	60,0
213	8500/33	dukt	0	0	1a	ne	64	175	69,0
214	8520/32	lobu	100	80	1a	býv	68	164	52,0
215	8500/33	dukt	100	100	1a	ne	40	167	70,0
216	8500/32	dukt	100	90	1a	ne	66	161	60,0
217	8500/31	dukt	100	100	2a	ano	61	158	74,0
218	8520/32	lobu	90	95	1a	ano	51	178	80,0
219	8500/33	dukt	95	90	1a	ne	71	173	71,0
220	8500/32	dukt	100	95	1a	ne	72	160	67,0
221	8500/31	dukt	100	25	1a	ne	42	175	90,0
222	8520/31	lobu	100	90	1a	ano	43	165	65,0
223	8500/33	dukt	0	15	1a	býv	72	157	70,0
224	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	75	160	93,0
225	8500/33	dukt	30	0	1a	ne	54	160	70,0
226	8500/33	dukt	0	2	4	ne	40	160	51,0
227	8500/31	dukt	100	100	3a	ne	61	158	53,0
228	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	73	174	68,0
229	8500/33	dukt	100	100	2a	býv	59	170	75,0
230	8500/32	dukt	100	100	3a	ne	40	162	57,0
231	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	70	175	80,0
232	8500/31	dukt	90	70	2b	ano	73	179	62,0
233	8500/33	dukt	95	95	1a	ne	53	164	68,0
234	8500/33	dukt	0	25	2b	ne	42	168	63,0
235	8500/33	dukt	0	0	2a	ne	44	168	83,0
236	8520/32	lobu	10	0	2b	ne	59	170	75,0
237	8500/33	dukt	90	10	1a	býv	62	170	74,0

238	8500/33	dukt	0	10	2a	býv	32	168	51,0
239	8500/33	dukt	100	75	2b	ne	46	175	88,0
240	8500/33	dukt	0	0	2b	ne	40	172	75,0
241	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	50	168	85,0
242	8500/33	dukt	60	60	2a	ne	50	170	73,0
243	8500/33	dukt	0	0	1a	býv	61	163	63,0
244	8500/31	dukt	100	100	1a	ano	73	163	67,0
245	8500/31	dukt	100	90	2a	ne	54	172	74,0
246	8500/33	dukt	0	10	2a	ne	31	171	71,0
247	8520/32	lobu	100	80	1a	ne	77	173	62,0
248	8500/31	dukt	100	100	1a	ne	72	168	124,0
249	8500/33	dukt	0	75	2a	ne	39	168	66,0
250	8520/32	lobu	100	100	2a	ne	47	163	78,0
251	8500/31	dukt	100	90	1a	ne	63	172	66,0
252	8500/33	dukt	0	20	1a	ne	78	158	80,0
253	8500/33	dukt	100	100	2a	ne	42	172	64,0
254	8500/32	dukt	5	10	1a	býv	41	175	90,0
255	8500/32	dukt	100	100	1a	býv	61	154	52,0
256	8500/32	dukt	95	60	2a	ne	65	166	54,0
257	8500/31	dukt	100	100	2a	ne	72	160	71,0
258	8500/33	dukt	100	100	1a	ne	39	172	72,0
259	8500/32	dukt	100	90	2a	ne	92	168	60,0
260	8500/33	dukt	20	0	1a	ne	62	168	60,0
261	8520/31	lobu	100	10	2a	ne	54	164	73,0
262	8500/32	dukt	0	0	2a	ne	54	159	51,0
263	8520/31	lobu	100	90	2a	ne	69	172	85,0
264	8500/32	dukt	100	80	2a	ano	65	165	75,0
265	8500/32	dukt	100	100	2a	ne	46	160	57,0
266	8211/31	jín	100	10	1a	ne	69	160	56,0
267	8500/32	dukt	90	70	1a	ne	82	168	68,0
268	8500/32	dukt	100	20	2a	ano	47	167	70,0
269	8500/32	dukt	5	5	1a	ne	61	168	72,0
270	8500/32	dukt	100	100	2a	ne	63	169	77,0
271	8500/33	dukt	0	10	2b	ano	63	172	77,0
272	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	71	179	91,0
273	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	45	158	69,0
274	8500/33	dukt	90	70	2a	ne	70	171	67,0
275	8500/32	dukt	100	90	1a	ne	66	170	108,0
276	8520/33	lobu	100	5	2a	býv	60	171	65,0
277	8500/32	dukt	100	10	1a	ne	69	174	89,0

278	8520/31	lobu	100	80	3a	ne	81	170	65,0
279	8550/32	jin	100	100	1a	ne	49	154	64,0
280	8500/32	dukt	100	90	1a	ne	74	164	59,0
281	8520/31	lobu	100	20	1a	ne	76	150	78,0
282	8500/32	dukt	100	30	3a	ano	37	164	64,0
283	8500/32	dukt	30	50	1a	ne	67	175	71,0
284	8500/32	dukt	90	30	2a	ne	36	161	69,0
285	8500/31	dukt	90	80	1a	ne	67	163	66,0
286	8520/32	lobu	100	100	1a	ano	66	170	64,0
287	8500/32	dukt	100	100	2b	ne	45	171	105,0
288	8500/33	dukt	100	80	2b	ne	38	178	60,0
289	8500/33	dukt	0	1	2a	ano	38	168	92,0
290	8520/32	lobu	0	0	2a	ne	64	172	90,0
291	8500/32	dukt	100	100	3a	ne	61	175	98,0
292	8500/33	dukt	90	80	2a	býv	51	164	80,0
293	8520/32	lobu	100	100	2b	ne	42	184	76,0
294	8500/33	dukt	0	30	2a	ano	52	165	58,0
295	8500/31	dukt	100	15	1a	ne	83	160	70,0
296	8500/33	dukt	100	10	2a	ne	39	164	85,0
297	8480/31	jin	100	80	1a	ne	69	170	94,0
298	8500/32	dukt	100	40	3c	ano	69	168	85,0
299	8500/32	dukt	100	50	2b	ano	64	155	80,0
300	8500/33	dukt	0	0	2b	ne	56	170	70,0
301	8520/32	lobu	100	100	2a	býv	64	163	58,0
302	8500/31	dukt	100	100	2b	ne	52	163	58,0
303	8480/31	jin	100	30	1a	ne	81	156	62,0
304	8500/32	dukt	100	90	1a	ne	73	170	67,0
305	8500/32	dukt	100	100	1a	ne	73	163	63,0