

**JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH  
ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA**

**VÝZNAM RIZIKOVÝCH FAKTORŮ U DETEKCE  
KARCINOMU MAMMY  
BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Datum odevzdání: 15.5.2007

Vypracovala: Štěpánka Cisáriková

Vedoucí práce: MUDr. Hana Coufalová

## SUMMARY

### **Risk factors importance by detection of breast carcinoma**

Breast cancer is the most frequent women malignancy and its incidence in developed countries is on the rise all the time. It is necessary to look for effective procedures of prevention of occurrence of this disease, to examine and see all risk factors that could help, though in a small extent, to spread this disease. It is necessary to provide very sensitive screening, to improve all possible methods of examination and to opt for effective methods of treatment. Risk factors represent a heterogeneous set of impacts of both the internal and external environment and they influence an outbreak of breast cancer through various mechanisms. The goal of my work - based on analysis of risk factors - is to refer to the factors that might be important in preventive treatment of this disease. I made a statistical analysis of questionnaires of women with breast cancer and a group of random samples of other women. The research showed a negative impact of cancer in family anamnesis, age of the first childbirth after the age of 30 and also the impact of the environment - in the areas with elevated levels of radiation in the ground the breast cancer was more frequent. Of course, my results may be burdened by small numbers mistakes but one thing is clear - that in a family history of breast cancer women should undergo a mammography screening every year. Objectively and statistically significant results may be gained only by a long time monitoring of given number of women.

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci na téma: „Význam rizikových faktorů u detekce karcinomu mammy“ vypracovala samostatně a použila jen těch pramenů , které uvádím v příložené bibliografii, dále souhlasím se zveřejněním své závěrečné práce.

V Českých Budějovicích, dne 30.4. 2007 .....

### **Poděkování**

Děkuji MUDr. Haně Coufalové za cenné rady, pomoc a vedení mé bakalářské práce

## ÚVOD

Rakovina. Slovo, které děsí, nahání hrůzu všem, kazí spánek těm, kteří se s ní setkali ve svém okolí. A přece toto slovo vůbec nic neznamená. To, co se obecně rakovinou nazývá, je totiž soubor řady různých chorob, které mohou mít různou příčinu, různý průběh. Zhoubné nádory nejsou nemocí novou, civilizační, jak se mnozí domnívají. Vinou nádorů umírali lidé i dříve. O nádorech píše již arabský mudrc Ibn Sína, léčit se je pokoušel Theofrastus von Hohenheim, můžeme se o nich dočíst ve starých lékařských knihách všech dob a civilizací.

V roce 1867 Waldeyer – Haetz napsal, že rakovina vypukne, když se normální buňky začnou nekontrolovatelně dělit. Kolem roku 1870 poslaly francouzské ženy dopis L. Pasteurovi, ve kterém ho žádají, aby obrátil svou pozornost k nádorovým onemocněním, ve víře, že bude mít stejný úspěch jako u nemocí jiných. Pasteur přes velkou snahu neuspěl. Bylo to tehdy nad jeho síly, nad síly vědy té doby.

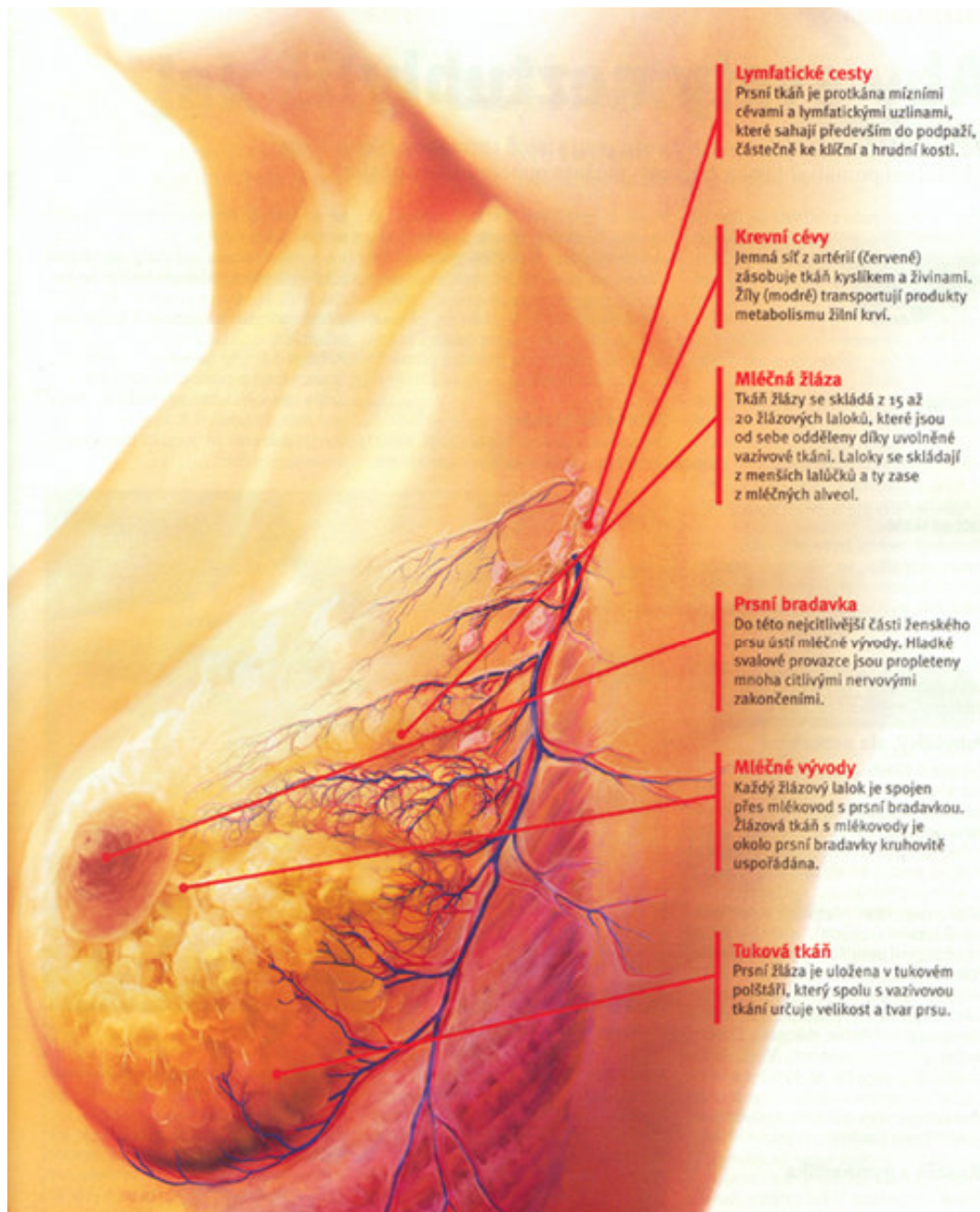
V roce 1903 byl prvním, kdo použil rentgenové záření k léčbě rakoviny George Pertkes. V dalších letech byla použita i chemoterapie. Použil ji Poul Ekerlich, ředitel ústavu pro výzkum infekčních nemocí a sér.

Dvacáté století je stoletím rozmachu vědy a techniky. Vzniká největší a nejdražší výzkumný program všech dob, program, který spojuje vědce celého světa s jediným cílem - najít příčinu zhoubného bujení a na jejím základě připravit skutečně účinný lék. A zde dochází k zajímavému úkazu. Vědci bádají různými směry, publikují řadu zajímavých výsledků, ale tyto se navzájem popírají.

Cílem mé práce bude zkoumat a navzájem hodnotit důležitost rizikových faktorů pro vznik rakoviny prsu. Porovnat výsledky u skupiny zdravých a nemocných žen a zároveň zhodnotit, zda jsou rizikové faktory opravdu tak významné. Pozornost této problematice věnuji jako radiologická asistentka pracující na mamografickém pracovišti v Havlíčkově Brodě, ale i jako žena, která se s tímto onemocněním setkala osobně.

# I. TEORETICKÁ ČÁST

## 1. ANATOMIE PRSNÍ ŽLÁZY<sup>(12)</sup>



Mléčná žláza – glandula mammae je největší kožní žlázou a podmiňuje vyvýšení, které nazýváme prs – mamma. Plně vyvinutý prs je situován od 3. do 6. žebra a od čáry parasternální do přední čáry axilární. Velikost prsu není vždy úměrná velikosti mléčné žlázy.

Na prsu rozeznáváme:

- kožní plášť
- tukový plášť
- vlastní žlázu

Kůže je citlivá, tenká a prosvítají skrz ní podkožní žíly. Na vrcholku prsu je dvorec – areola mammae a uprostřed něj se vyvyšuje bradavka – papilla mammae, na jejím vrcholku je 15 až 20 otvůrků, vývodů mléčné žlázy - ductus lactiferi. Prsní bradavka je kryta vrstevnatým dlaždicovým epitelem, který přechází do okolní kůže.

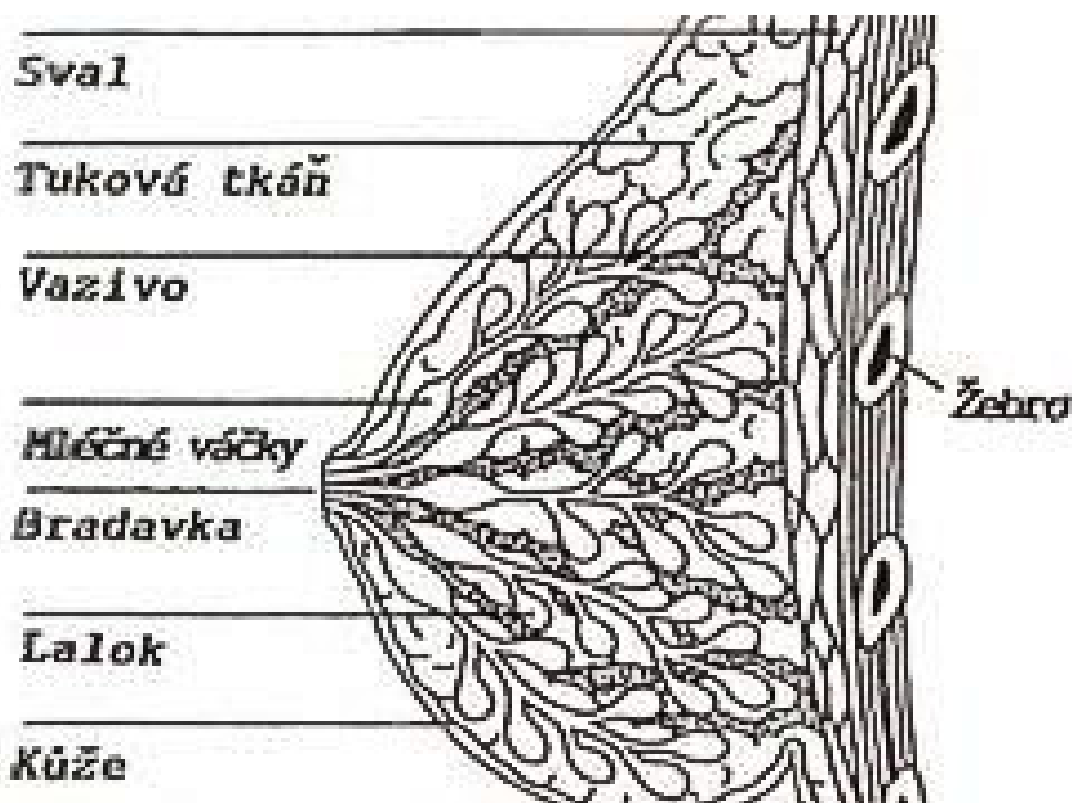
Tukový plášť je všude, kromě prostoru pod dvorcem a tvoří tak vrstvu premamární a retromamární. Z podkožního vaziva jdou premamárním tukem mezi lalůčky žlázy a pak retromamárním tukem až k fascii m. pectorallis major ohraničené vazivové pruhy - ligg. suspensoria mammaria.

Žláza mléčná tvoří tzv. corpus mammae, což je laločnaté šedobílé těleso s nervovým povrchem. Mléčná žláza se skládá z 15 až 20 laloků, které se člení v lalůčky. Každý lalok představuje samostatnou jednotku opatřenou vlastním exkrecním mlékovodem – ductus lactifer, který je tvořen spojujícími se vývody z jednotlivých lalůček.

Tepenné zásobení je z větví a. thoracica interna v oblasti prvních pěti mezižebří, a. thoracica lateralis, a. thoracica superficialis a z větví druhé až čtvrté a. intercostales. Povrchové žíly mají dva směry toku - jeden transverzální směrem ke sternu a druhý longitudinální směrem k fossa jugularis. Hluboké žíly následují svým průběhem arterie. Povrchový a hluboký žilní systém spolu navzájem anastomozují a mají společnou drenáž. Žíly, které odvádějí krev do v. thoracica interna, mají přímé kolaterály s plicním řečištěm a tím je umožněna eventuelní diseminace karcinomu prsu krevní cestou přímo do plic. Další spojení je se žilami interkostálními a dále pak se žilami vertebrálního plexu a systému v.

azygos, což má význam pro vznik metastáz přímo v páteři a pánvi bez prvotního metastatického postižení plic.

Mízní cévy jsou široké a rozebíhají se čtyřmi směry, pod dvorcem vytvářejí plexus. První cesta jde přes nodi lymphatici paramammarii nebo přímo podél axilárních cév do nodi lymphatici axillares a odtud až do angulus venosus. Druhá odtoková cesta je přes nodi lymphatici paramammarii přímo do nodi lymphatici infraclaviculares a dále přes nodi lymphatici supraclaviculares do angulus venosus. Třetí odtoková cesta je přes nodi lymphatici interpectoriales do nodi infra a supraclaviculares. Čtvrtá cesta jde z mediálních částí přes nodi lymphatici parasternales podél vasa thoracica interna přímo do angulus venosus. Tento průběh mízních cév je obzvlášť nebezpečný pro šíření nádorů do hloubky. Senzitivní nervy pocházejí z 2. až 6. nn. intercostales a při horním okraji prsu z nn. supraclaviculares. Autonomní nervy přicházejí podél krevních cév.<sup>(3)</sup>





## 2. KARCINOMA MAMMAE

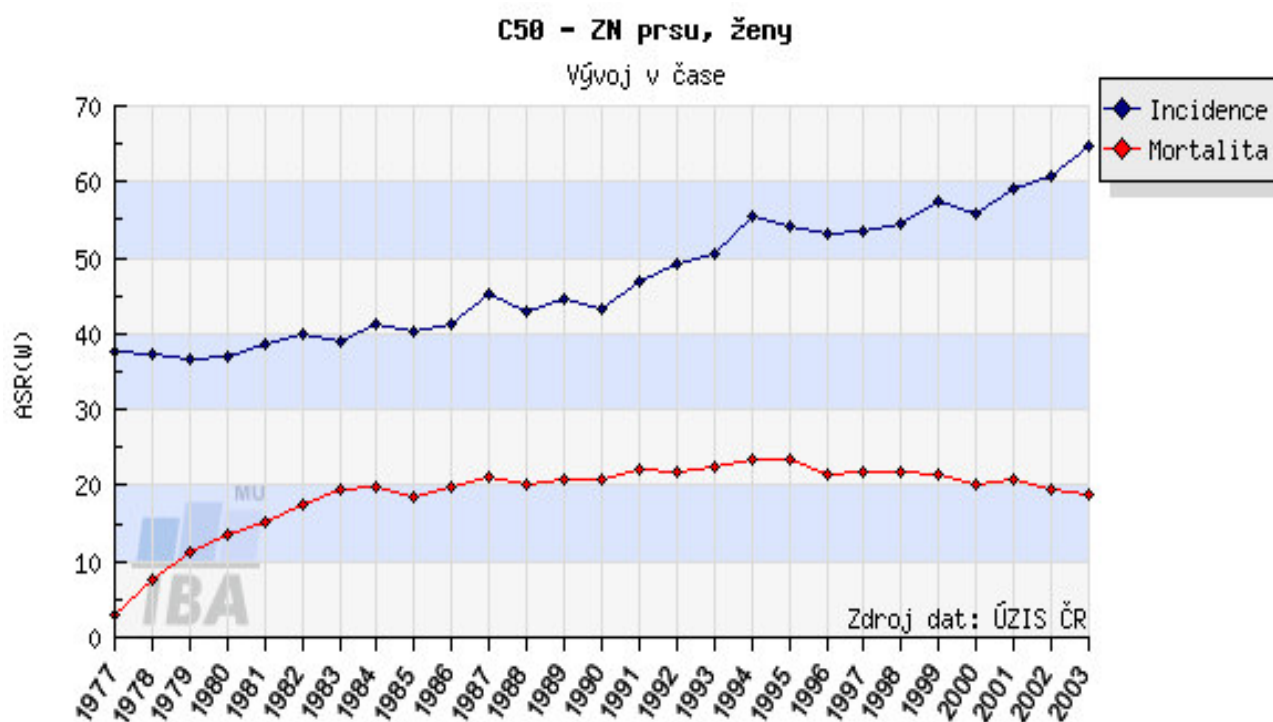
### 2.1 Historie rakoviny prsu

První popis rakoviny prsu se dochoval z roku 1600 před Kristem v Egyptě. Galén ve starověkém Římě přirovnal rozšířené lymfatické a krevní cévy u pokročilého karcinomu prsu ke krabím nohám a od té doby pochází název „cancer“. Až v roce 1840 Virchow vyslovil teorii o vzniku nádoru z epitelových buněk prsu a Halsted roku 1894 referoval v nemocnici Johna Hopkinse o svých výsledcích s radikální mastektomií jako metodou léčby karcinomu prsu. Od třicátých let se datují práce, které popírají teorii karcinomu prsu jako lokální nemoci, která se šíří lymfatickou cestou. Onemocnění začíná být chápáno jako systémové a postižení lymfatických uzlin není obligatorní. G. Keines začal již v roce 1924 provádět tumorektomii s inzercí radiových jehel jako počátek brachyterapie. Pětileté výsledky přežití byly srovnatelné s výsledky dosaženými radikální mastektomií. V roce 1948 vyvinul dr. Patey tzv. modifikovanou radikální mastektomii, která šetří velký prsní sval. V šedesátých letech našeho století bylo provedeno mnoho srovnávacích i experimentálních studií, které potvrdily hypotézu karcinomu prsu jako systémového onemocnění.

Karcinom prsu je za hormonálně dependentní nádor přijímán od roku 1896, kdy Tomas Beatson prokázal regresi metastatického procesu po oboustranné ovairektomii. Od poloviny sedmdesátých let byl zkoušen antiestrogen tamoxifen, který byl na začátku sedmdesátých let zaveden do praxe. V roce 1973 byla vyvinuta estrogen receptor pozitivní (ER +) buněčná linie lidského karcinomu prsu. Karcinom prsu je v současné době považován za genetickou aberaci somatických buněk, kterou získávají mnohočetnými mutacemi v průběhu své klonální expanze a výsledkem je nekontrolovatelný, invazivní a metastatický růst. <sup>(17)</sup>

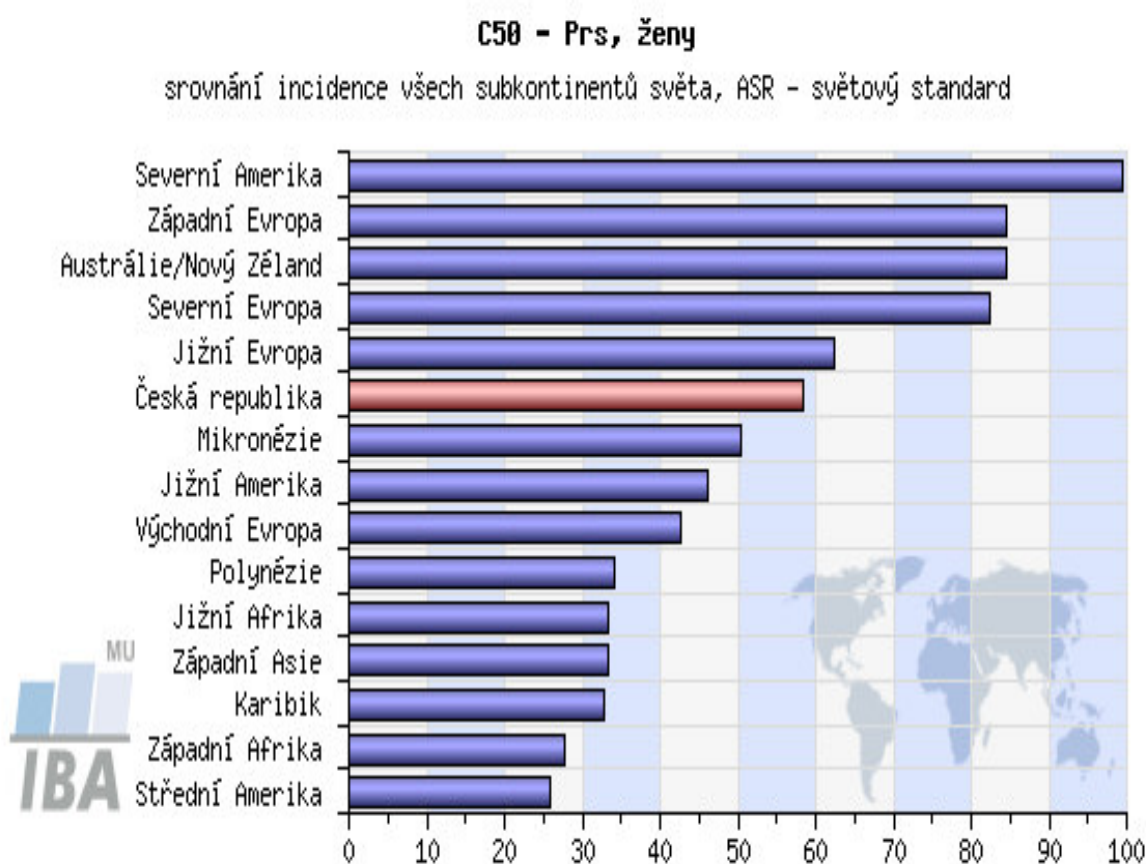
## 2.2 Epidemiologie rakoviny prsu

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen a jeho incidence v rozvinutých zemích světa stále stoupá. Podle posledních údajů každá 8.- 9. žena v naší republice v průběhu života onemocní. Strmý růst incidence v několika posledních letech je dán zejména fungováním mamografického screeningu (o kterém pojednávám v jedné z dalších kapitol), potěšitelný je lehký pokles mortality, který je připisován nižším stadiím choroby v době diagnózy po zavedení screeningu a systémové adjuvantní léčbě.<sup>(19)</sup>



Nádory prsu dominují v příčinách mortality žen západní Evropy do 60. roku života. Pak převládají v příčinách mortality kardiovaskulární nemoci. To působí i relativní pokles incidence karcinomu prsu po 80. roce života, protože ženy této věkové kategorie umírají z jiných příčin.

Následující graf dokládá, že rakovina prsu je civilizační nemoc, nejvyšší výskyt je ve vyspělých zemích, nejnižší v ekonomicky zaostalých - jistě se na tom podílí i nízká úroveň zdravotnictví, špatná diagnostika i evidence této choroby a nízká délka života.<sup>(19)</sup>



### **2.3 Rizikové faktory**

To, že se o nádorech v poslední době mluví jako o civilizační chorobě, není důsledkem toho, že by se nádory objevily s rozvojem lidské společnosti, ale toho, že jejich vlivem negativních civilizačních faktorů nesmírně přibylo. Nádorová onemocnění jsou známa již z doby kamenné, jsou známa u zvířat a dokonce i u rostlin. Explozivní nárůst nádorů v poslední době souvisí s rozvojem civilizace a jejich negativních vlivů na životní prostředí i na život jedince.

Stoupá koncentrace nebezpečných chemických iniciátorů zhoubného bujení, tzv. karcinogenů, které přímo způsobují genetickou změnu buňky, v ovzduší, ve vodě, v potravě. Projevuje se negativní vliv nebezpečných návyků, jako je kouření a konzumace alkoholu. V poslední době stoupá i negativní vliv UF záření nedostatečně stíněného oslabenou ozónovou vrstvou vysoko v atmosféře, tzv. ozónovou dírou.<sup>(17)</sup>

Rizikové faktory jsou heterogenním souborem vlivů vnitřního i vnějšího prostředí, které různými mechanismy zvyšují riziko rozvoje karcinomu prsu. Působí jako promotory ve složitém procesu kancerogeneze. Můžeme je rozdělit na dvě základní skupiny - faktory behaviorální a dispoziční.

**Behaviorálními faktory** se rozumí taková rizika, jejichž eliminace nebo snížení je plně v rukou každé ženy. Patří sem např. kouření, alkohol, stravovací návyky, fyzická aktivita apod.

**Dispoziční rizikové faktory** jsou naproti tomu dědičné a tudíž obtížně modifikovatelné aktivní změnou životního stylu. Patří sem např. mutace ve specifických genech, věk menarche apod.

Na druhou stranu 70% žen s diagnostikovaným karcinomem prsu nemá v anamnéze žádný z rizikových faktorů.

### ***2.3.1 Dispoziční rizikové faktory***

#### ***2.3.1.1 Vliv pohlaví***

Estrogeny patří mezi promotory kancerogeneze. Karcinom prsu se nevyskytuje před pubertou, u mužů je vzácný - uvádí se 1 případ na 135 - 150 postižených žen. Jeho frekvence je též nízká v případech, kdy ovaria neprodukují sexuální hormony.

#### ***2.3.1.2 Věk***

Pro 50 letou ženu představuje celoživotní riziko onemocnění 7 - 10 %. Jak již bylo uvedeno, se stoupajícím věkem incidence stoupá, příčinou úmrtí jsou ale kardiovaskulární choroby, některé ženy svou nemoc tají, nejsou ochotné podstupovat vyšetření. Nejvyšším rizikem je stoupající věk.

#### ***2.3.1.3 Rodinná anamnéza výskytu karcinomu prsu***

Pozitivní rodinná anamnéza karcinomu prsu je závažným rizikovým faktorem pro vznik tohoto onemocnění. Již od dávných dob se vědělo, že v některých rodinách se nádory prsu objevují ve více generacích. Zřejmý vztah mezi zárodečnými mutacemi specifických genů a rizikem vzniku karcinomu prsu byl potvrzen řadou epidemiologických studií. Analýza rodinné anamnézy je tedy základním indikátorem možné hereditární formy nádoru prsu. Na základě rizikové rodinné anamnézy, která musí posuzovat nejméně tři generace, věk při výskytu nádorového onemocnění a potvrzení dané diagnózy v dokumentaci, je možné indikovat molekulárně genetické testování dnes známých dispozičních genů BRCA 1 a BRCA 2, a tím přispět k včasnému zachytu případně léčbě tohoto onemocnění. Tyto geny totiž patří do skupiny tumorsupresorových genů a nosičství této zárodečné mutace u

ženy znamená vysoké riziko jejího onemocnění karcinomem prsu během života. Genetické vyšetření proto umožňuje predikci rizika u dalších zatím zdravých příbuzných, což má pozitivní vliv na správně vedenou primární i sekundární prevenci nádoru. Mutace v BRCA 1 nebo BRCA 2 genu jsou dědičné autosomálně dominantně a potomek nosiče mutace má 50% riziko stejnou mutaci zdědit. Výskyt karcinomu prsu u přímého příbuzného (matka, sestra, dcera) zvyšuje riziko 2-3 násobně. Přítomnost nádorů prsu u nepřímých příbuzných (babička, teta) zvyšuje riziko nepatrně, epidemiologické studie uvádějí relativní riziko kolem 1,5. Při nezatížené RA hovoříme o sporadickém výskytu. Familiární karcinom znamená, že se onemocnění vyskytlo u jednoho nebo více příbuzných v první linii, onemocnění je však polygenní. Vyskytuje se mezi 10-15% všech případů a žena z této rodiny má riziko kolísající od rizika sporadického karcinomu (7-10%) až po absolutní riziko 28% při kombinaci s dalšími rizikovými faktory.

Výše rizika závisí :

- na úrovni příbuzenského vztahu
- na věku, ve kterém byl karcinom u příbuzné diagnostikován
- na lateralitě - postižení jednoho nebo obou prsů

Výskyt karcinomu u matky před jejím 45. rokem znamená 3 násobné zvýšení rizika pro dceru, při současném postižení matky a sestry stoupá relativní riziko na téměř 14%. Postižení první linie příbuzných karcinomem ovaria zvyšuje riziko karcinomu prsu podobně jako výskyt karcinomu prsu ve druhé linii příbuzných. Při postižení obou prsů karcinomem dosahuje riziko pro dceru 5,5 násobku a kombinace bilaterálního karcinomu u matky před jejím 45. rokem života již dosahuje relativního rizika 8,8.

Tyto kalkulace však platí pouze pro premenopauzální karcinom v rodinné anamnéze a jejich přehled je uveden v následující tabulce:

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

\* Riziko karcinomu prsu v populaci závisí na určitém regionu, životním stylu a vlivu zevního prostředí a u nás se pohybuje okolo 7% - 8%.<sup>(17)</sup>

#### ***2.3.1.4 Menarche a menopauza***

Nástup menstruace před dvanáctým rokem lze klasifikovat jako její dřívější nástup. V tomto případě patří k opakovaně validovaným významným rizikovým faktorům vzniku karcinomu prsu. Zřejmým mechanismem účinku tohoto jevu je prodloužení expozice prsní tkáně účinkům endogenních sexuálních hormonů. Bylo také zjištěno vyšší riziko vzniku karcinomu prsu u žen s vyšším počtem menstruačních cyklů. Věk ženy při menopauze ovlivňuje délku expozice organismu estrogenům a je tak interpretovatelným prediktivním rizikovým faktorem. Věk nástupu menopauzy je při kvantifikaci rizika významný i pro interaktivní působení s jinými rizikovými faktory jako jsou např. obezita a hormonální terapie.

#### ***2.3.1.5 Počet porodů***

U bezdětných žen a u žen s prvním těhotenstvím po 30. roce života je hodnoceno výrazně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu v důsledku absence nebo opožděné diferenciaci prsní tkáně.



## **2.3.2 Behaviorální rizikové faktory**

### **2.3.2.1 Kouření**

Tabákový kouř obsahuje řadu chemických látek, jejichž karcinogenita byla opakovaně prokázána v řadě in vitro studií a experimentálně i s laboratorními zvířaty. Mezi nejvýznamnější patří:

- polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH)
- heterocyklické aminy
- aromatické aminy
- nitro-PAH

Tyto sloučeniny, vesměs lipofilní povahy, jsou ve tkáních teplokrevných živočichů transformovány na vysoce reaktivní látky, schopné poškodit DNA. K jejímu poškození dochází chemickými reakcemi za vzniku tzv. DNA duktů. Pokud jsou takto poškozeny ty úseky DNA, které nesou informace o strukturách řídících buněčný cyklus nebo o strukturách zodpovědných za reparaci již poškozené DNA, může dojít až k rozvoji nádorového bujení. Při experimentálním vystavení tkáně tabákovému kouři dochází k poškození stejných úseků DNA, jako u žen s hereditární formou karcinomu prsu. V obou případech se jedná o geny BRCA 1 a BRCA 2, nesoucí informace o strukturách zodpovědných za reparaci poškozené DNA. Proces přeměny lipofilních a málo reaktivních prokarcinogenů z tabákového kouře na vysoce reaktivní sloučeniny, schopné vytvářet chemické vazby s DNA se nazývá biotransformace. Probíhá za katalýzy specifických enzymů, jejichž přítomnost v prsní tkáni byla již prokázána. Navzdory jednoznačným důkazům o karcinogenitě tabákového kouře z laboratorních studií a experimentů na zvířecích modelech tyto studie neprokázaly jednoznačnou souvislost mezi kouřením a výskytem karcinomu prsu u žen. Vysvětlením těchto závěrů jsou zřejmě metodické chyby studií, kde skupiny aktivních kuřáků jsou srovnávány s nekuřáky a je v nich opomíjen efekt pasivního kouření. Experimentálně bylo totiž zjištěno, že v tabákovém kouři vdechovaném pouze pasivně jsou karcinogeny obsaženy v mnohonásobně vyšších koncentracích a to

v důsledku nižší teploty tabákového kouře a absence zachytu karcinogenů cigaretovým filtrem. Důležitou roli při hodnocení tohoto rizika hraje věk při začátku kouření. Několika studiemi byla testována i hypotéza zvýšení rizika vzniku onemocnění u žen, které aktivně kouřily v průběhu těhotenství. V současné době souvislost kouření v průběhu těhotenství se zvýšením rizika onemocnění karcinomem prsu není u žen prokázána.<sup>(13)</sup>

### **2.3.2.2 Alkohol**

Přestože dosud nebyl přesný mechanismus karcinogenního účinku alkoholu na prsní žlázu spolehlivě popsán, za nejpravděpodobnější je však považováno jeho negativní působení prostřednictvím:

- zvýšení koncentrace volných estrogenů
- snížení koncentrace melatoninu
- oxidativního stresu a poškození DNA

#### **Zvýšení koncentrace volných estrogenů**

U žen, které pravidelně konzumují alkohol bylo zjištěno až 18% zvýšení hladiny estradiolů v krevním séru ve srovnání s abstinentkami.

#### **Snížení koncentrace melatoninu**

Snížení hladiny melatoninu a zvýšení hladiny volných estrogenů v důsledku konzumace alkoholu mohou na riziko vzniku karcinomu prsu působit aktivně. Snížení hladiny melatoninu v noci vede ke zvýšené produkci gonadotropních hormonů, které mohou následně stimulovat produkci estrogenů vaječníky.

#### **Oxidativní stres a poškození DNA**

Metabolické přeměny alkoholu v lidském organismu mohou vést ke vzniku volných kyslíkových radikálů a peroxidaci lipidů. V důsledku těchto procesů může docházet k tzv. oxidativnímu stresu a následnému poškození specifických úseků DNA vedoucímu k rozvoji nádorového bujení. Mnoho studií předpokládá, že i mírné pití alkoholu zvyšuje riziko karcinomu prsu. Avšak riziko mírného pití alkoholu ve vztahu k nádorům prsu je vyváжено jeho příznivým účinkem vůči kardiovaskulárním (KV) onemocněním. Ženy ve výrazném

riziku karcinomu prsu (rodinná anamnéza, atypická hyperplazie nebo LCIS v biopsii) a běžném riziku pro KV nemoci by pít alkohol neměly.

### **2.3.2.3 Strava ( tuky a mastné kyseliny, fytoestrogeny, foláty, karotenoidy, ovoce a zelenina, ostatní významné dietární faktory).**

Stravovací návyky jsou ovlivnitelné individuální změnou životního stylu a mohou tak tvořit významnou základnu individuální prevence onemocnění.

#### **Tuky a mastné kyseliny**

Obecné mechanismy vícestupňového působení tuků, především jednotlivých mastných kyselin v procesu karcinogeneze, jsou dnes dobře popsány například u kolorektálního karcinomu. U karcinomu prsu se uplatňují stejné mechanismy, ale účinek tuků je dále ovlivňován působením endogenních sexuálních hormonů. Mechanismus účinku tuků a mastných kyselin na vzniku karcinomu prsu byl zkoumán na mnoha zvířecích modelech a studiích s různými, ne příliš prokazatelnými výsledky. Ani později provedené studie neprokázaly přímou souvislost nadměrné konzumace tuků se vznikem karcinomu prsu.

#### **Fytoestrogeny**

Fytoestrogeny jsou látky přirozeně se vyskytující v některých druzích rostlin a z hlediska chemických a biologických vlastností jsou to sloučeniny velmi podobné endogenním savčím hormonům. Dělí se na tři nejvýznamnější skupiny, a to izoflavony, kumestany a ligniny, nejvíce zastoupené např. v sóji a některých dalších luštěninách. U fytoestrogenů byly opakovaně prokázány antikarcinogenní látky. Doposud provedené analýzy potvrzují, že riziko může být prokazatelně sníženo jen při extrémně vysokém příjmu těchto látek (např. sójových produktů) a nebo při jejich zvýšené konzumaci v období dospívání.

#### **Foláty**

Vliv zvýšeného příjmu folátů na snížení rizika vzniku karcinomu prsu byl již prokázán v řadě epidemiologických studií. Za hlavní mechanismus účinku je považována

klíčová úloha folátů při procesech syntézy DNA. Experimentálně byly opakovaně prokázány poruchy syntézy DNA vedoucí k nestabilitě genomu a chromozomovým aberacím v důsledku nedostatečného příjmu folátů.

### **Karotenoidy**

Mechanismus antikarcinogenního účinku karotenoidů spočívá především v jejich antioxidantním působení a tedy ve schopnosti neutralizovat volné kyslíkové radikály schopné poškodit DNA. V současné době převažuje názor, že jednotlivé karotenoidy působí komplexně a synergicky a pro výsledný efekt je důležitá především jejich suma a ne zastoupení jednotlivých sloučenin. Analýzou vlivu karotenoidů na riziko vzniku karcinomu prsu se v posledních letech zabývalo několik autorů mnoha studií. I přesto, že ve většině případů byl hodnocen jen vliv beta karotenoidu, výsledky prokázaly při zvýšeném příjmu těchto látek pokles rizika onemocnění karcinomem prsu.

### **Ovoce a zelenina**

Za protektivní účinek ovoce a zeleniny jsou zodpovědné jen určité látky, obsažené v určitých druzích ovoce a zeleniny. Těmito látkami jsou antioxidanty a to především karotenoidy. Dalším možným mechanismem účinku ovoce a zeleniny může být zvýšený obsah inhibitorů enzymu aromatázy, zodpovědné za konverzi androgenů na estrogenu a tedy potenciální snížení hladiny volných estrogenů.

### **Ostatní významné dietární faktory**

#### **Karcinogeny**

Strava může být významným zdrojem karcinogenních látek vznikajících při nevhodné kuchyňské úpravě určitých druhů potravin. Především dlouhodobé vysokoteplotní zpracování masa formou smažení, pečení, grilování apod., má za následek produkci řady chemických látek s prokázaným mutagenním účinkem.<sup>(13)</sup>

#### **2.3.2.4 Obezita**

Souvislost mezi zvýšeným obsahem tělesného tuku a rizikem vzniku rakoviny prsu byla opakovaně prokázána v mnoha epidemiologických studiích. Za hlavní mechanismy působení jsou považovány:

- obezita vede ke zvýšené produkci endogenních sexuálních hormonů
- obezita je doprovázena zvýšením koncentrace inzulínu a růstových faktorů
- v tukové tkáni se mohou ukládat lipofilní karcinogenní látky

#### **Obezita a endogenní sexuální hormony**

Zvýšená hladina volných endogenních sexuálních hormonů (především estrogenů a androgenů) může zvyšovat riziko vzniku karcinomu prsní žlázy. Dalším důkazem podporujícím tuto hypotézu je opakovaně pozorované riziko u žen s dřívějším nástupem menstruace a pozdějším věkem menopauzy. Riziko vzniku onemocnění roste rovněž v závislosti na věku méně významně po menopauze, kdy je ukončena produkce estrogenů vaječníky, a incidence je výrazně nižší po provedené bilaterální ovariectomii a u žen užívajících antiestrogenní farmaka.

#### **Inzulín a „inzulín-like“ růstový hormon**

Inzulín je jedním z hormonů, u kterých byla jednoznačně prokázána schopnost stimulace růstu maligních buněk prsní tkáně. Bylo zjištěno, že zvýšená hladina inzulínu v krvi premenopauzálních žen bývá také spojována s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu. Rovněž byla prokázána souvislost s obezitou a vyšší hladinou inzulínu.

#### **Ukládání karcinogenních látek v tukové tkáni**

Vzhledem k tomu, že většina karcinogenních látek jsou lipofilní sloučeniny, ukládají se v těle v tukové tkáni procesem, který se nazývá bioakumulace. Ukládání karcinogenů v tukové tkáni a jejich následné uvolňování biotransformací se podílí na zvýšení rizika vzniku onemocnění karcinomem prsu. Tato skutečnost může být rizikově významná především u žen, které jsou vystaveny vysokým koncentracím těchto látek v okolním prostředí.

### **2.3.2.5 Fyzická aktivita**

Fyzické aktivity ženy jako jsou vrcholový a rekreační sport, denní režim, typ zaměstnání a další, představují významný komplexní faktor s epidemiologicky potvrzeným přímým vztahem k riziku vzniku karcinomu prsu. Komplexní vliv fyzické aktivity zahrnuje odlišné mechanismy působení spojené s energetickým metabolismem organismu. Zvýšená fyzická námaha inhibuje produkci steroidních hormonů v ovariích a snižuje hladinu krevního inzulínu. Pozitivní vliv fyzické aktivity na snížení rizika vzniku onemocnění karcinomem prsu může být dále zprostředkováno stimulací imunitního systému a to především v posílení jeho role při rozpoznání a likvidaci neoplastických buněk. Největší vliv má celoživotní fyzická aktivita nebo aktivita vykonávaná po menopauze. Bylo prokázáno zvýšení rizika vzniku onemocnění u žen se sedavým zaměstnáním.

### **2.3.2.6 Hormonální a gynekologické faktory( hormonální substituční léčba, hormonální antikoncepce)**

#### **Hormonální substituční léčba**

Cílem hormonální substituční léčby po menopauze (HRT) je dosažení zmírnění negativních účinků deficience estrogenů v souvislosti s poklesem funkce vaječnicků. Na jedné straně bylo prokázáno, že užívání HRT snižuje riziko zlomenin v důsledku osteoporózy a progresi Alzheimerovy choroby, na druhé straně však existuje hypotéza, že užívání HRT vede k prodloužení expozice prsní tkáně hormonům, čímž se zvyšuje riziko vzniku onemocnění karcinomem prsu u postmenopauzálních žen. Provedené a prováděné studie se zaměřují na potvrzení či vyvrácení hypotézy při užívání kombinované HRT (estrogen a progesterin) a HRT pouze s estrogenem. Bylo zjištěno, že riziko vzniku onemocnění výrazně klesá po ukončení HRT a po 5 letech od ukončení HRT nebyl zjištěn signifikantní nárůst vzniku onemocnění. U žen užívajících kombinovanou HRT bylo riziko vzniku karcinomu víc jak trojnásobně vyšší oproti ženám, které užívaly jiný druh HRT. Prokazatelně bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko vzniku onemocnění u žen užívajících kombinovanou HRT pouze s estrogenem.

### **Hormonální antikoncepce**

Současné poznání v tomto směru doposud provedené studie nepřinesly závěry o významu užívání hormonální antikoncepce jako rizikového faktoru karcinomu prsu. Přesto, že jednoznačná souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a vznikem karcinomu prsu prokázána není, za rizikové faktory lze považovat zahájení užívání před 18 rokem života a délku jejich užívání.

#### **2.3.2.7 Kojení**

Biologický mechanismus účinku kojení nebyl dosud spolehlivě objasněn. Předpokládá se, že kojení může na riziko vzniku onemocnění působit několika odlišnými mechanismy:

- hormonálními změnami
- snížením koncentrace karcinogenů
- biologickými změnami prsní tkáně

Bylo zjištěno signifikantně nižší riziko vzniku onemocnění u dlouhodobě kojících žen, definovaných jako matky kojící alespoň 5 let v průběhu života.

### 3. VYŠETŘOVACÍ METODY PRSNÍ ŽLÁZY

#### 3.1 *Klinické vyšetření*

Důkladné klinické vyšetření prsu je časově náročné. Začíná aspekci, kdy se snažíme rozpoznat kožní změny – jak barevné, tak i kvalitativní (jako jeden z příznaků ca prsu nacházíme kůži vzhledu pomerančové kůry), dále i diskrétní vtahování kůže nad případným minimálním ložiskem, asymetrii prsů.

Dále změny bradavky – krvavý sekret dnes bývá spíše známkou duktálního papilomu. Pak přistupujeme k palpačnímu vyšetření, kdy se snažíme vyhmatat patologické rezistence. To bývá někdy velkým úskalím kliniků, kteří za patologii považují i zhrubění žlázy – fyziologické při typech žlázy T IV a V...

V současné době klinické vyšetření prsů u asymptomatické ženy ztrácí na významu – je spíše časovou ztrátou, neboť v rámci MG screeningu se u asymptomatických žen snažíme o průkaz tumoru v preklinickém stadiu – a nehmatný nádor vyhmatat nelze.

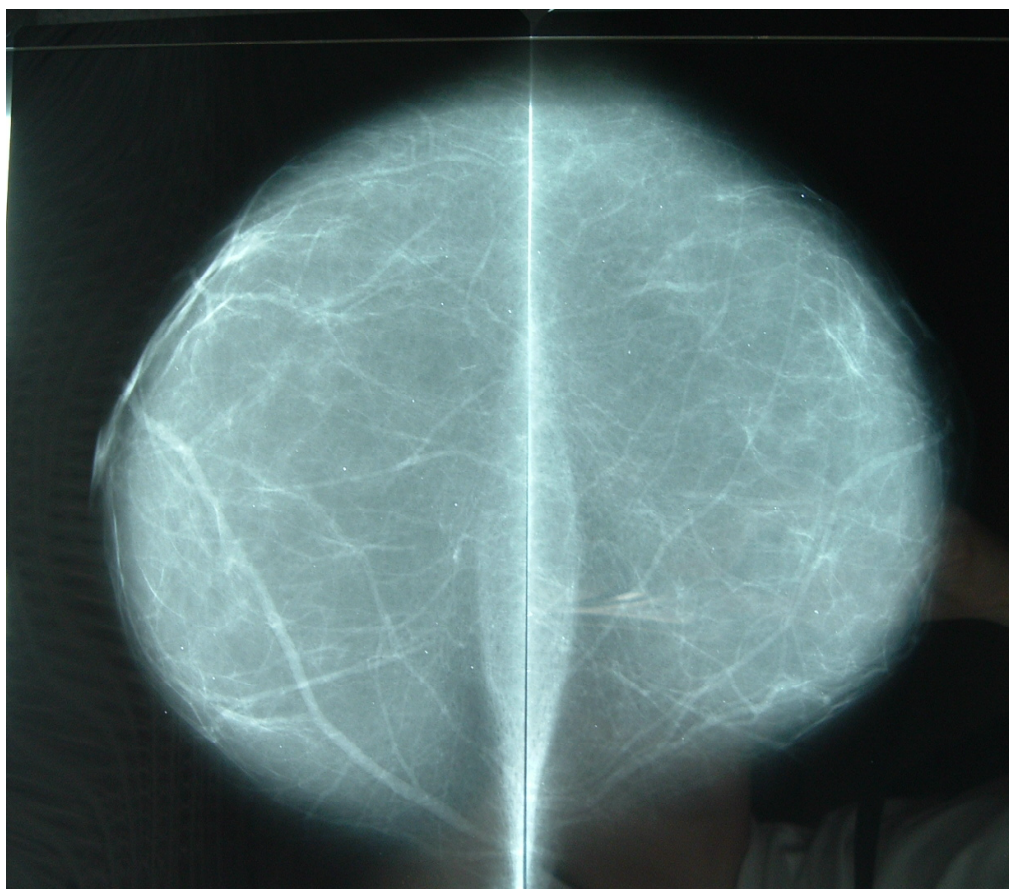
#### 3.2 *Mamografie*

Mamografie je na celém světě uznávána jako základní a prioritní metoda screeningového i diagnostického vyšetření prsní žlázy. Mamograf pracuje na principu denzitometrie, tedy vyhodnocení změn v hustotě tkáně, prozařované relativně měkkým rentgenovým (X) zářením s energií 25-30 keV. Oblasti se zvýšenou hustotou a nehomogenitami jsou specifické pro nádorový proces. Pro zvýšení citlivosti metody se vyšetřovaná tkáň stlačuje na vrstvu cca 7-10 cm pomocí speciálních kompresních desek, které jsou součástí zařízení. Metoda využívá odlišnosti činitele zeslabení pro zdravou tkáň prsu a pro kalcifikace doprovázející léze.

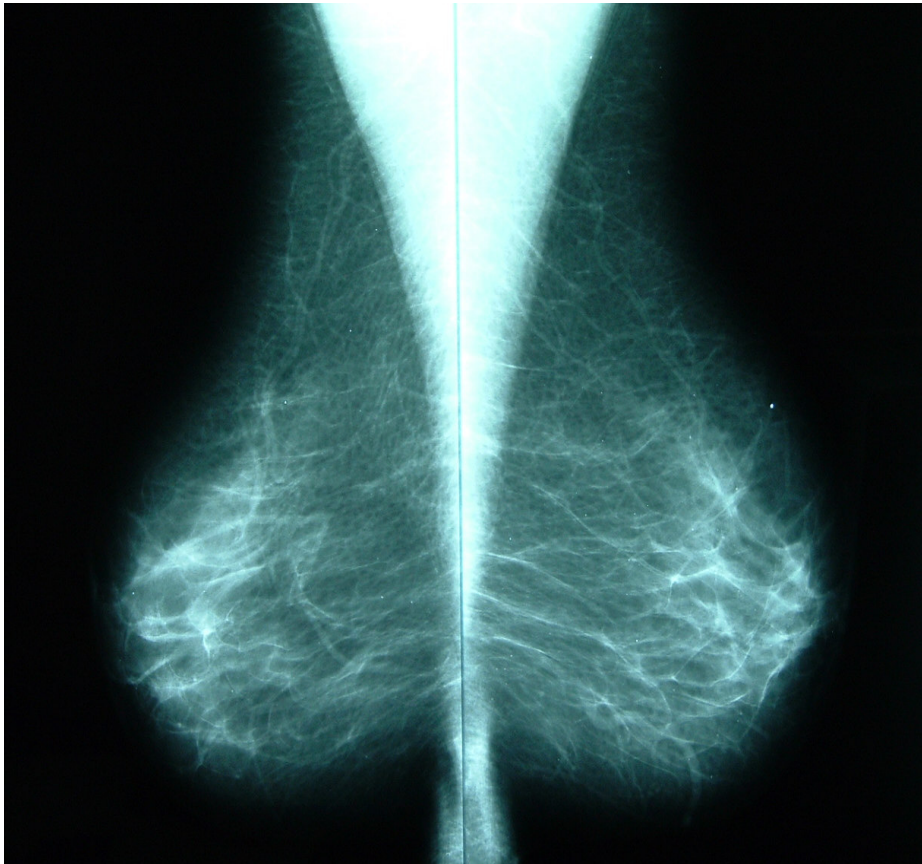
Při běžném vyšetření se provádí snímkování v kраниokaudální projekci (CC), tedy shora dolů a v šikmé mediolaterální projekci (MLO) pro oba prsy. V případě potřeby přesnějšího vyšetření se provádí snímkování s bodovou kompresí, případně další speciální druhy snímků (mediolaterální ML a lateromediální LM, tangenciální, mediálně nebo



laterálně rozšířená).<sup>(14)</sup>



Kraniokaudální projekce – snímek je pořízen v mamocentru v Havlíčkově Brodě na Vrabčím trhu.



Šikmá projekce

V případě nejednoznačného, podezřelého či pozitivního nálezu zahrnuje diagnostický proces další metody, zejména ultrasonografii, cílené klinické vyšetření, cílenou mamografii s bodovou kompresí, mamografii se zvětšením, cílenou punkční či otevřenou (operační) biopsii. Vhodnost provedení jednotlivých vyšetřovacích metod a jejich kombinace s ohledem na nález a věk ženy určuje radiodiagnostik, který plně zodpovídá za kvalitu provedených vyšetření i diagnostického závěru screeningového vyšetření prsu.

### **3.3 Ultrasonografie**

Sonografie ovlivnila mamodiagnostiku teprve v posledním desetiletí. Není tomu tak dávno, kdy se zdálo, že UZ bude při vyšetřování měkkých částí nepraktický nebo úplně nepoužitelný. Zlom využití nastal s vyvinutím lineární sondy 7,5MHz. Vývoj přinesl sondy 15MHz, dokonce 20MHz. Ultrazvuk zobrazí všechny vrstvy prsu. Prokreslení ve vrstvě žlázy je mnohem detailnější než v sumačním MG snímku. V části tukové, kde se ultrazvukové signály šíří rychleji, však schopnost detailního prokreslení klesá.

Ultrasonografie není limitována statickou projekcí. Může se libovolně snižovat nebo zvyšovat komprese sondou. Polohováním prsu v kombinaci s kompresí je možné prohlédnout ze všech stran každý okrsek žlázy. Diagnosticky je třeba využít doplňující se vlastnosti obou základních vyšetřovacích modalit. Mamografie s ultrazvukem je ideálně komplementární dvojice vyšetření, která by nikdy neměla v mamodiagnostice fungovat odděleně a na různých pracovištích. Využití sonografie spočívá hlavně v diagnostice podezřelých nedostatečně přehledných okrsků žlázy nebo hmatných ložisek. Vyšetření prsu sonografií je možno provést bez předchozí mamografie jen u mladých žen. Pro vyšetření prsu je přípustná lineární sonda minimálně 7,5MHz.<sup>(4)</sup>

### **3.4 Intervenční výkony**

Cílený odběr tkáně posouvá diagnostický proces do roviny definitivní histologické diagnózy již předoperačně. Tak je možno dosáhnout významné redukce počtu otevřených biopsií, a tak početného omezení zbytečných chirurgických výkonů na prsní žláze, sníží se procento nadhodnocených (falešně pozitivních) i podhodnocených (falešně negativních) nálezů. Znalost etiologie ložiska před započatím léčby zásadně ovlivňuje terapeutický přístup a dovoluje nastavit léčbu pro každou pacientku "na míru".

#### **Core cut biopsie (tkáňová biopsie)**

Cílený odběr kvalitního tkáňového bloku z podezřelého místa se stal

v mamodiagnostických centrech diagnostickým standardem. Negativní diagnózy ověřené biopticky přinesly významné snížení počtu diagnostických chirurgických exstirpací. Vedle medicínského přínosu mají pozitivní aspekt psychosociální. Jde o výkony prováděné ambulantně a po bioptickém odběru tkáně není žena vyloučena z běžných aktivit. Bioptická ověřování pozitivních nálezů zhoubného nádoru umožní nejen histologickou analýzu typu nádoru, ale i histologický grading, analýzu cévní a lymfatické invaze, přítomnost receptorů steroidních hormonů, exprese HER2 onkoproteinu, proliferační aktivity a dalších prognostických či prediktivních parametrů. Znalost histologie předoperačně často umožní chirurgovi lépe stanovit ještě před operací rozsah chirurgického výkonu.

### **3.5 Samovyšetření prsou**

U žen do 40 let je stěžejní vyšetřovací metodou, ve "screenovatelném" věku je výborným doplněním v období mezi preventivními mamografiemi. Víme, že zhoubné nádory v prsu rostou velice dlouho a 2 letý interval by měl být dostačující pro zachycení v asymptomatickém stadiu. Přesto se občas setkáme s tumory nepříznivé histologické struktury (většinou G3), které se naším pravidlům vymykají a objeví se mezi 2 screeningovými mamografiemi hmatným tumorem. Pak hovoříme o intervalových karcinomech. A to je důvod, proč by každá žena i po negativní mamografii měla pravidelně 1x měsíčně své prsy vyšetřovat.

Samovyšetření by mělo být prováděno v období, kdy jsou v prsech co nejmenší hormonální změny. Taková situace nastane vždy po skončení menstruace. Samovyšetření vyžaduje určitý cvik, proto každá žena při odchodu z naší ordinace dostává instruktivní letáček (viz příloha). Při vyšetření je nutné všimnout si jakékoliv bulky v prsu, neobvyklých útvarů i tvarových a barevných změn prsů. Prsy každé ženy jsou jiné, pohmatový vjem závisí na struktuře mléčné žlázy a podílů tukové tkáně. Samovyšetření je důležitým návykem, mělo by být zcela běžnou součástí osobní hygieny každé ženy.

## Postup při vyšetřování prsní žlázy:

1. Postavte se před dostatečně velké zrcadlo s volně spuštěnými pažemi a pečlivě si prohlížejte obě prsa. Všimněte si nepravidelností, změn jejich velikosti, tvaru, důlkovitění, změn na kůži, zarudnutí, změny připomínající jizvy, případného výtoku z bradavky. Prohlížejte se nejdříve ze předu, potom z pravého i levého boku. Poté vzpažte, založte paže za hlavu a tlačte je dopředu. V této poloze zopakujte celou prohlídku.

2. Pokračujte v lehkém předklonu, založte ruce v bok, svěste nepatrně ramena a hlavu, lokty tlačte mírně dopředu. Pozorujte, zda se některé změny neprojeví v této poloze.

3. Zvedněte jednu paži za hlavu a druhou ruku postupně vyšetřete tlakem celý protilehlý prs bříšky tří prostředních prstů. Postupujte v malých soustředěných a stále se zvětšujících kruzích od prsního dvorce až do okolí celého prsu. Hledejte nepravidelnost, zatvrdnutí nebo bulku. Totéž opakujte na druhé straně.

4. Prohmatejte každý prs oběma rukama proti sobě a hledejte opět nepravidelnost, zatvrdnutí nebo bulku. Stiskem bradavky zkontrolujte, zda nedochází k výtoku.

5. Další část samovyšetření provádějte vleže na zádech s mírně podloženou lopatkou a paží zvednutou nad hlavu. V této poloze dojde ke zploštění prsu a tím se zjednoduší prohmatání. Položte se s hlavou na polštáři, levé rameno si podložte složeným ručníkem, levou ruku si dejte nad hlavu. Pravou rukou se vyšetřujte. Prsty držte natažené a u sebe, používejte celé plochy prstů, ne pouze bříšek, abyste cítila lépe tkáň prsní žlázy. Představte si prs jako by byl rozdělen do čtyř částí. S vyšetřením začněte v horní vnitřní části, začněte u hrudní kosti, jemně ale pevně zmáčkněte a malými krouživými pohyby vyšetřete celou horní vnitřní část. Všimněte si jakékoliv bulky nebo neobvyklých útvarů a zvolna postupujte pohmatem až k bradavce. Vyšetřete okolí dvorce, dvorec a bradavku. Po stisknutí dvorce pozorujte, neukáže-li se výtok či krvácení.

6. Stejným způsobem vyšetřete dolní vnitřní část. Začněte od hrudní kosti a od žeber a zvolna pokračujte k bradavce

7. Přesuňte levou ruku podél těla a vyšetřujte dolní zevní část prsu. začněte od žeber na straně a pod prsem a zvolna postupujte krouživými pohyby k bradavce. Stejným způsobem vyšetřete zevní horní část levého prsu.

8. Na závěr použijte celou plochu prstů a prohmatejte si podpaží.

9. Než začnete s vyšetřováním pravého prsu, přendejte si složený ručník pod pravé rameno a pravou ruku si dejte nad hlavu. Levou ruku si vyšetřujte pravý prs postupně tak, jak bylo popsáno výše.

10. Nevynechávejte žádnou polohu, některé změny mohou být objeveny ve svých počátcích právě jen v jedné z nich.<sup>(19)</sup>

## **4. MAMOGRAFICKÝ SCREENING**

Opakované vyšetřování asymptomatických žen s cílem zachytit ca prsu v preklinické fázi, kdy stoupá šance nemocné ženy na úplné vyléčení. Incidence ca prsu neustále stoupá – bohužel neumíme najít vyvolávající faktor, jehož odstraněním by došlo k poklesu výskytu rakoviny prsu. Proto se v rámci sekundární prevence snažíme o zachycení časných – někdy i preinvazivních stadií (ca in situ), kdy je terapie účinná a méně nákladná. Z výsledků severského screeningu z 80. a 90. let je zřejmé, že úmrtnost na zhoubné onemocnění prsu klesá s velikostí nalezených ložisek.<sup>(14)</sup>

### ***4.1 Požadavky WHO na sekundárně preventivní vyšetření***

Latentní stadium nemoci má být známo a jasně definováno, jakož i průběh nemoci z latentní do symptomatické fáze.

### ***4.2 Požadavky na vyšetřovací metodu***

- bezpečná a bez rizika
- přesná, správně provedená a spolehlivá
- přijatelná pro pozvané – časově, finančně i z hlediska sociálně kulturního
- levná

### ***4.3 Mamografický screening a jeho význam***

Na faktu, že karcinomy prsu jsou zobrazitelné již v časných - preklinických stadiích, byly postaveny celonárodní screeningové programy různých zemí, které přinesly své dobré výsledky. Screeningem zhoubných nádorů prsní žlázy se míní pravidelná mamografická vyšetřování bezpříznakových žen v určité věkové skupině. Při nejasném nálezů na mamografu se doplňují další vyšetření.

Přístupy k vyšetřování prsu se budou zásadně lišit, budeme-li vyšetřovat ženy s klinickými příznaky nebo ženy bezpříznakové. U mnohých symptomatických žen jde

v zásadě jen o zobrazení a histologickou verifikaci nádorového ložiska, které se předpokládá nebo je již zcela zřejmé. Obecně platí pravidlo, že palpací se obvykle nacházejí ložiska o velikosti 15 – 20 mm. Menší pak jen tehdy, jde-li o prs nevelký, dobře prohmatný, nebo je-li ložisko umístěno blíže povrchu. Princip fungování mamografického screeningu vychází z předpokladu, že onemocnění zachycené v časně fázi je snáze léčitelné a vede k vyšší kvalitě a vyšší délce života pacientek. Dalšími cíli jsou redukce ablačních operací, dosažení vyššího podílu operací prs zachovávajících, širší uplatnění cílených operací na lymfatických uzlinách umožňujících zachování lymfatické drenáže horní končetiny (biopsie sentinelové uzliny), redukce aplikací a intenzity cytotoxické chemoterapie.

Vyšetření hrazené ze všeobecného zdravotního pojištění se provádí ve dvouletých intervalech od 45. do 69. roku věku ženy. Kromě indikace na základě věku může být screeningové vyšetření prsu doporučeno lékařem také z důvodu vysokého rizika vzniku karcinomu prsu při výskytu alespoň jednoho případu karcinomu prsu u ženských příbuzných klientky v přímé linii, u klientek, jimž byly diagnostikovány mutace genů BRCA 1 a BRCA 2 na specializovaných pracovištích nebo na základě jiného specifického doporučení pracoviště nádorové genetiky.

V České republice byl mamografický screening oficiálně zahájen v září roku 2002. Legislativní rámec projektu je dán vyhláškou Ministerstva zdravotnictví č.372/2002Sb. Průběh programu, dodržování stanovených pravidel a vědecký rozvoj projektu je v České republice garantován dvěma nezávislými komisemi a to Komisí pro screening nádorů prsu MZČR a Komisí odborníků pro mamární diagnostiku KOMD. V současnosti je program provozován na 59 pracovištích, která prošla procesem akreditace a jejichž činnost je průběžně monitorována a kontrolována.<sup>(18)</sup>

#### ***4.4 Mamografické pracoviště v Havlíčkově Brodě***

Pracuji jako rad. asistentka v akreditovaném mamografickém centru v Havlíčkově Brodě na Vrabčím Trhu. Toto zařízení funguje od prosince 2002. Do dnešních dnů jsme



vyšetřili 17500 žen, přičemž některé z nich byly vyšetřeny opakovaně. Zařízení je soukromé, nachází se mimo zdravotnické instituce. Ženy jsou objednávány průběžně po 10 minutách, proto se jich v čekárně obvykle neschází větší množství . Tuto intimitu domácího prostředí naše klientky vítají. Z hlediska psychologického se i tímto přístupem minimalizuje stres z vyšetření.V souladu s akreditačními podmínkami provádíme vyšetření screeningová i diagnostická - MG, US, biopsie a duktografie. V rámci screeningu je při suspektním MG nálezu US doplněna ihned, pokud je v dalším sledu indikována biopsie, provádíme ji ještě týž den odpoledne nebo v nejbližším možném termínu. Histologická zpráva je k dispozici v ideálním případě 3. pracovní den po odběru, nejdéle do týdne. Prováděním jednodenní diagnostiky se snažíme v co největší míře zkrátit dobu od vyslovení podezření až k histologické diagnóze a tím i omezit stresující dobu nejistoty pro naše klientky.

## 5. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

Cílem mé práce je na základě rozboru rizikových faktorů ukázat na ty faktory, které se mohou významně podílet při vzniku karcinomu prsu. Dále pak vyhodnocením dotazníků vybraných skupin žen, vyšetřených na našem pracovišti, najít ty faktory, které zvyšují individuální riziko tohoto onemocnění u screeningově vyšetřovaných žen.

Zaměřila jsem se na tyto faktory:

- věk 1. menstruace
- počet porodů
- věk při 1. porodu
- výskyt nádorového onemocnění v rodině

**Hypotéza – základní otázkou mé práce je, zda rizikové faktory zkoumané v této studii jsou statisticky významné pro vznik karcinomu prsu.**

## 6. METODIKA

Základní skupinu tvoří 173 žen s karcinomem prsu, které jsou v péči našeho zařízení, jako kontrolní skupinu jsem zvolila prvních 173 žen, které se účastní screeningů (a nemají známky onemocnění) v abecedním pořadí počínaje písmenem K. Výsledné hodnoty u obou skupin jsem vyjádřila v tabulce a následně i v přehledných sloupcových grafech, kde jsou i názorně porovnány.

X1 – skupina žen, které se účastní screeningového programu na našem pracovišti a nebyl u nich prokázán karcinom prsu

X2 – skupina žen s karcinomem prsu – v anamnéze i čerstvě zachycené

Při příchodu na naše pracoviště vyplní každá žena následující dotazník, jehož smyslem je podle vyplněných údajů zařadit klientku do skupiny rizikovějších žen, které mohou být sledovány častěji či komplexněji než udává screeningový protokol.<sup>(10)</sup>

- 
1. Vyskytl se ve Vaší rodině nádor (rakovina) prsu? ano  ne
- 1a) jestliže ano: u koho? matka  sestra  babička  jiná
- 1b) jestliže ano: věk příbuzné při zjištění nádoru prsu
2. Vyskytl se u Vás nebo ve Vaší rodině nádor (rakovina) vaječníku? ano  ne
- 1a) jestliže ano: u koho? Vy  matka  a  ba  a  ji  příbuzná
- 1b) jestliže ano: věk při zjištění nádoru vaječníku

- 
3. Vyskytl(-y) se jiné zhoubné nádory (rakovina) v rodině? ano  ne
- 3a) jestliže ano, udejte o jaký orgán se jednalo (např. nádor střeva, mozku, slinivky atd.)
4. Nahmatala jste si v poslední době nějaký tužší útvar v prsu (bulku)? ano  ne
- 4a) jestliže ano: datum
5. Váš věk při prvním menstruačním krvácení (tzv. menarche)
- a při zániku menstruace v přechodu (tzv. menopauza)
6. Váš věk při prvním porodu  počet porodů
7. Užívala jste nebo užíváte náhradní hormonální léčbu (jinou než hormonální antikoncepci)  
ano  ne
- 7a) jestliže ano: doba užívání hormonální léčby  
1 – 5 let   
6 – 10 let   
více než 10 let
8. Měla jste někdy úraz prsu? ano  ne
- 8a) jestliže ano: v kolika letech věku jste  úraz prsu?
9. Byl u Vás někdy proveden odběr vzorku z prsu? (tzv. biopsie) ano  ne
- 9a) jestliže ano: kolikrát
10. Byla jste někdy v minulosti léčena zářením na oblast hrudníku? ano  ne

**!!! Správnou odpověď zaškrtněte !!!**

Po vyplnění před nebo po vyšetření preventivní mamografií, eventuálně dalšími vyšetřovacími metodami, bude dotazník odevzdán v mamodiagnostickém centru a v písemné podobě zůstává součástí mamografické dokumentace klientky v centru. Zjištění dvou a více nádorů prsu nebo ovaria v rodině nebo výskyt zhoubného nádoru prsu u příbuzné ve věku pod 40 let je indikací ke genetickému vyšetření klientky.

**SOUHLAS S POSKYTNUTÍM OSOBNÍCH  
ÚDAJŮ PRO ÚČELY KORESPONDENCE**

---

*Jméno a příjmení ..... Datum narození .....*

*Ulice a číslo popisné:*

.....

*PSC: ..... Město/Obec:*

.....

*Souhlasím s poskytnutím osobních údajů (jméno, příjmení, adresa bydliště) k účelu zaslání pozvánky na další preventivní vyšetření.*

**V ..... dne ..... Podpis .....**

---

**PROHLÁŠENÍ O PŘEDCHOZÍM VYŠETŘENÍ VE SCREENINGU**

**Byla jste v průběhu uplynulých 24 měsíců na screeningovém (preventivním) vyšetření prsů (např. mamografie, ultrazvuk,..)?**

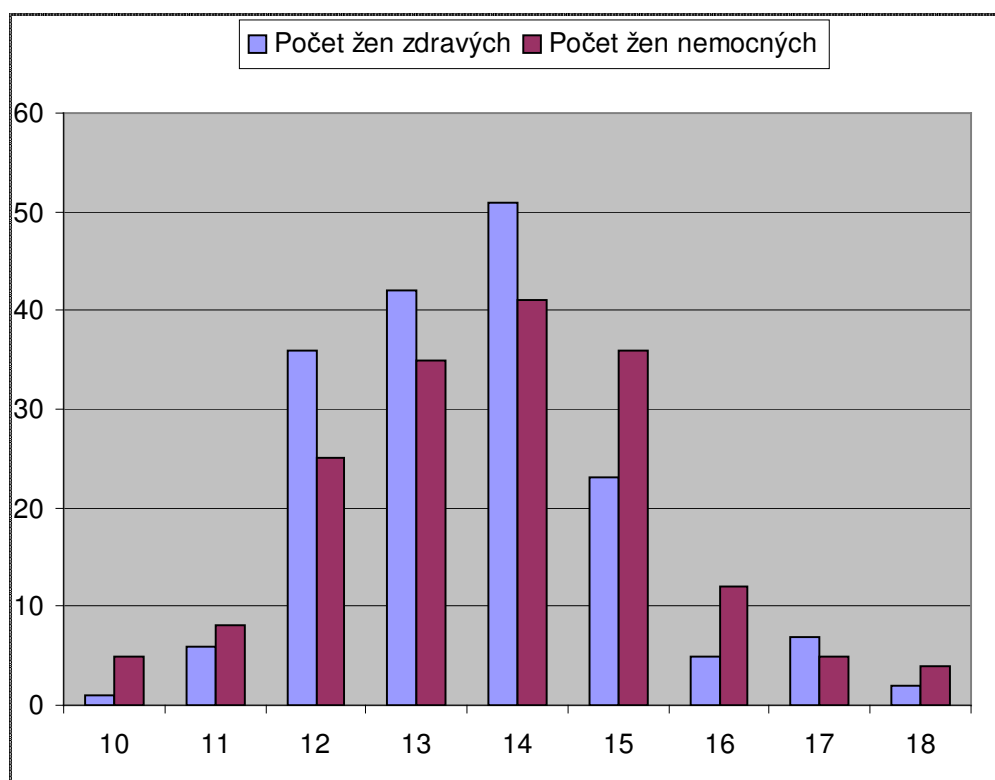


## II. VÝZKUMNÁ ČÁST

### 7. VÝSLEDKY

#### 7.1 Věk při první menstruaci

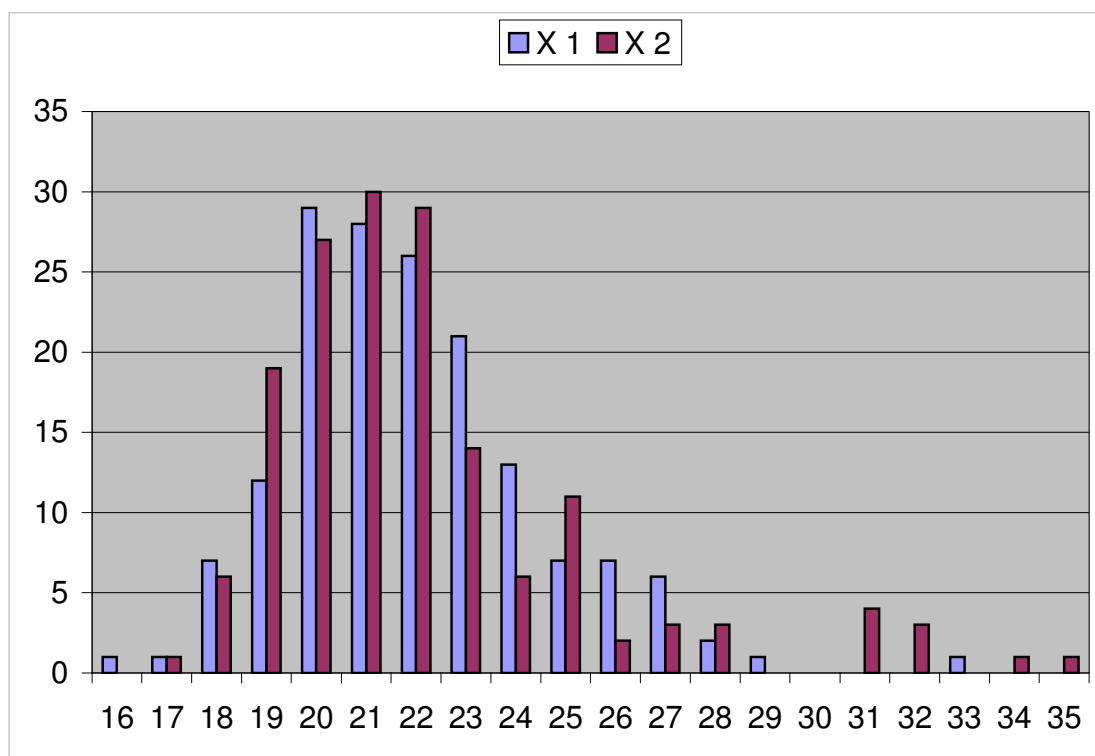
Za časný nástup menstruace je považován věk před 12. rokem. Předpokládá se vliv prodloužení expozice prsní žlázy účinkům endogenních sexuálních hormonů.



Studii bylo zjištěno, že ve skupině nemocných žen je výrazněji vyjádřen časný nástup menstruace, na druhou stranu nutno konstatovat, že v této skupině byl i vyšší podíl žen s nástupem opožděným.

## 7.2 Věk při prvním porodu

U žen s prvním těhotenstvím po 30 roku života je výrazně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu v důsledku opožděné diferenciaci prsní tkáně.

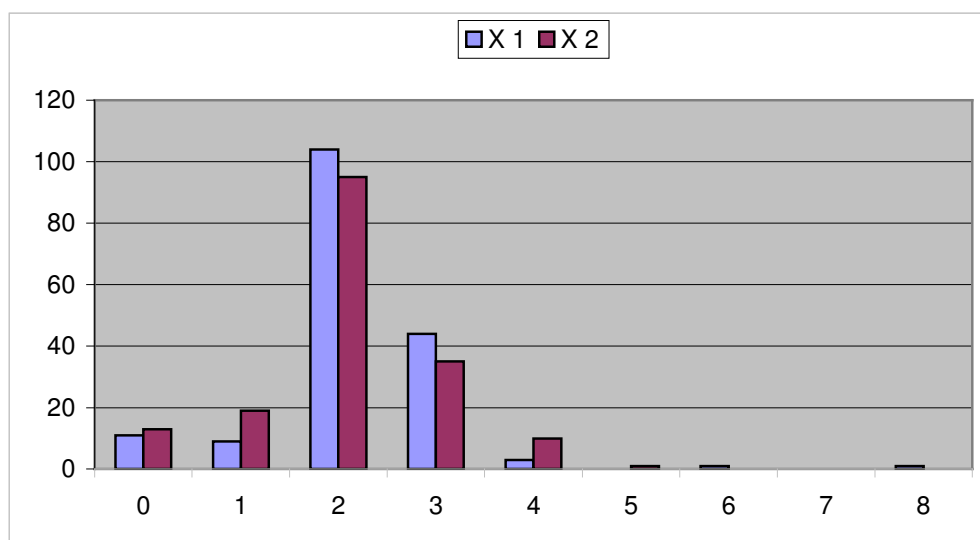


V mém sledování se skutečně potvrzuje hypotéza o rizikovosti prvního porodu po 30. roce věku ženy – 9 ze skupiny nemocných poprvé rodilo po 30. roce, oproti tomu ve skupině zdravých žen pouze 1.



### 7.3 Počet porodů

U bezdětných žen bývá uváděno výrazně vyšší riziko vzniku karcinomu prsu v důsledku absence diferenciacie prsní tkáně.

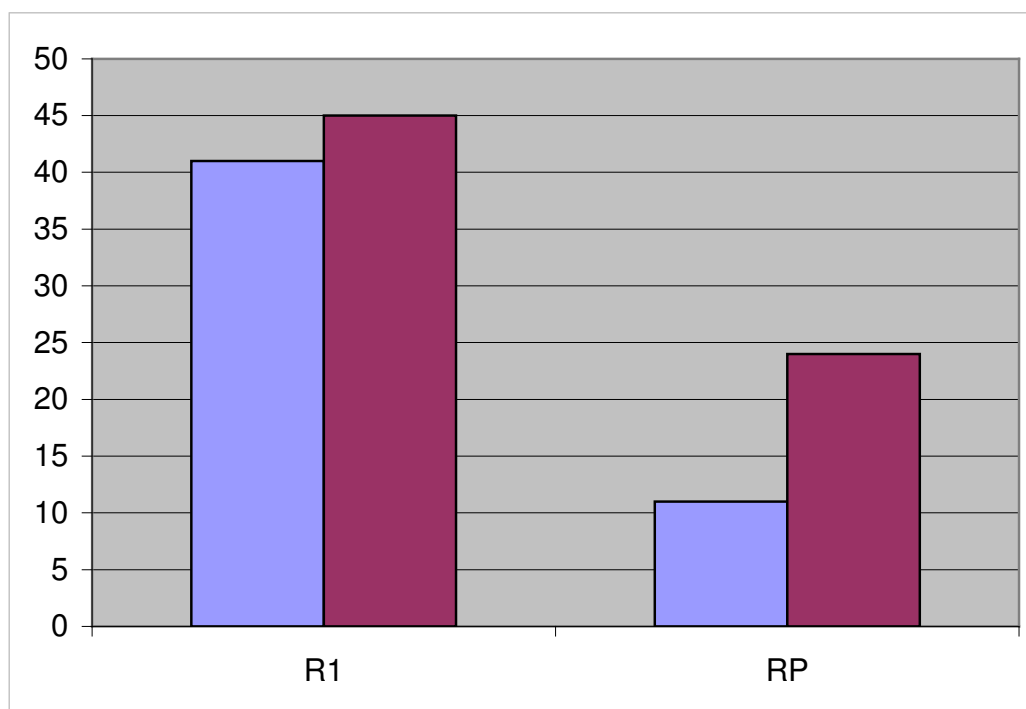


V mém souboru se hodnoty u obou skupin téměř shodovaly, nedošlo k vyššímu výskytu nerodivších žen ve skupině X2.

#### 7.4 Výskyt nádorového onemocnění v rodině

Následující graf znázorňuje důležitost vyjádření rizikových faktorů.

41 žen ze skupiny X1 udávalo výskyt nádorového onemocnění v rodině, z toho v 11 případech se jednalo o rakovinu prsu, ze skupiny X2 udávalo zatíženou rodinnou anamnézu 43 žen, z toho 24x se jednalo o rakovinu prsu.

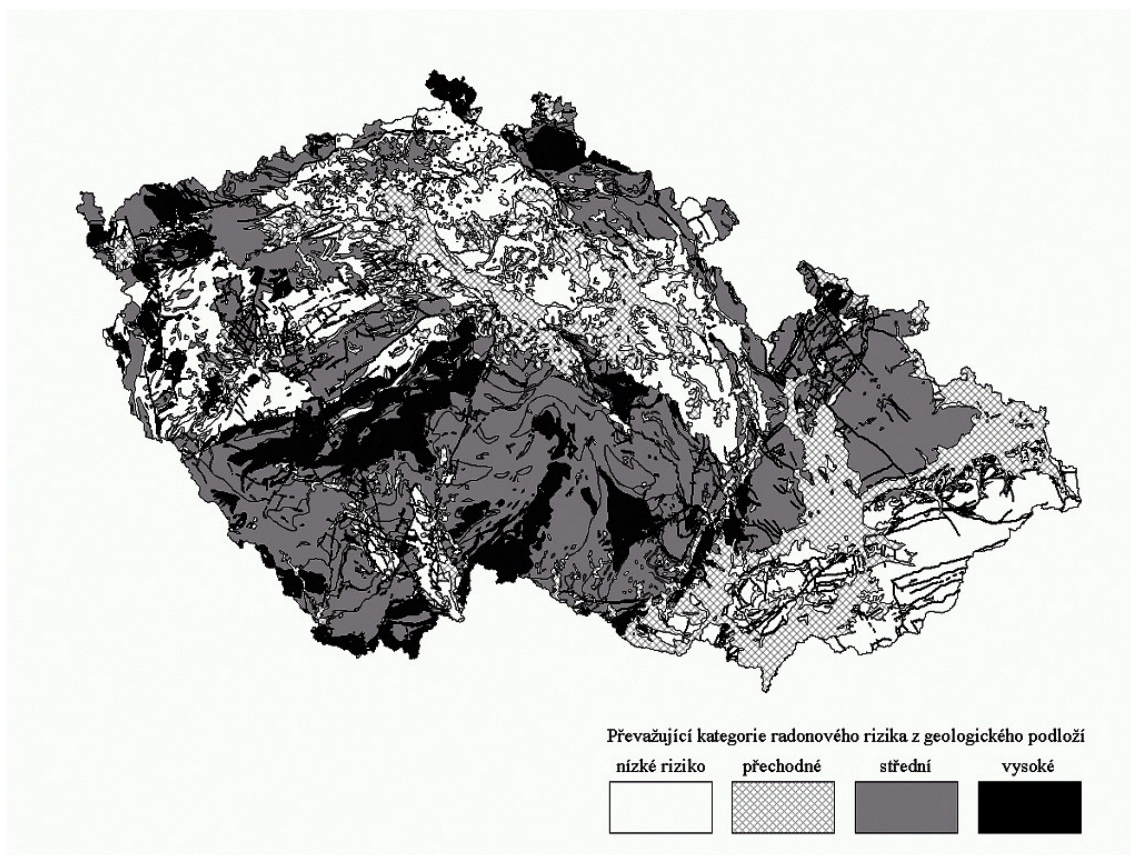


Jak je na první pohled patrné, rodinnou zátěž nádorovým onemocněním udává obdobný počet žen v obou skupinách, výskyt rakoviny prsu je však u skupiny X2 dvojnásobný.

### 7.5 Vztah koncentrace radonu k rozvoji rakovinného onemocnění

A na závěr pár slov o radonovém riziku.

Pokud se zaměříme na bydliště nemocných žen, je na první pohled zřejmé, že nejvyšší výskyt onemocnění na 10000 obyvatel je v Chotěboři a okolí (25/10000), která patří k oblastem s nejvyšší koncentrací radonu.



Z naší studie vyplynulo, že dlouhodobý pobyt v prostředí se zvýšenou koncentrací radonu zvyšuje riziko rakoviny. Obavy obyvatelstva z radioaktivity jsou dnes soustředěny zejména na umělé zdroje záření. Většina lidí ani netuší, že zdaleka největší ozáření obyvatelstva je způsobeno zdroji přírodními. Radon a jeho produkty v ovzduší bytů, školských zařízení a pracovišť mají na svědomí více než 70% veškeré dávky ozáření obyvatelstva. Česká republika s průměrnou koncentrací objemové aktivity radonu

140Bq/m<sup>3</sup> patří k zemím s průměrnou koncentrací radou na světě.V současné době jsou základní otázky o radonovém riziku upraveny atomovým zákonem č.18/1997 Sb. , vyhláškou SÚJB č. 307/2002Sb.<sup>(18)</sup>

## 8. DISKUSE

Rakovina prsu je onemocnění se stále stoupající incidencí. Příčina vzniku není přesně známa, ale existují rizikové faktory, které pravděpodobnost vzniku rakoviny prsu zvyšují.

Na toto téma byla ve světě provedena řada epidemiologických studií, které se zabývaly: věkem žen - čím starší žena, tím vyšší riziko, rodinná zátěž - pokud někdo z blízkých příbuzných měl rakovinu prsu (tato rizika jsou vyšší, pokud tyto ženy měly karcinom prsu ještě před menopauzou), genetické mutace BRCA1 a BRCA2 vysoce zvyšují riziko rozvoje rakoviny prsu a vaječníků, výskyt jiných nádorů v rodině porod prvního dítěte po 30. roce věku nebo bezdětnost, časný nástup menstruace (před 12 rokem) a pozdní menopauza (po 55 roku věku), ozařování prsu, dlouhodobé užívání hormonální substituční terapie nadváha a ukládání tuku hlavně kolem pasu, alkohol, a další stravovací zvyklosti, kouření.

Cílem i této studie bylo ověření vlivu rizikových faktorů na vznik karcinomu prsu v populaci žen. Ve studii byly ověřeny hypotézy o negativním vlivu časného nástupu menstruace, prvního porodu po třicátém roce života, byl potvrzen význam výskytu nádorového onemocnění prsu u nejbližších příbuzných. Nezanedbatelný vliv je také u zvýšené koncentrace radonu v místě bydliště pacientek. Naproti tomu bylo v této studii zjištěno, že na vzniku karcinomu prsu se nepodílí počet porodů - nuliparita

Objektivnější výsledky je možné nalézt až při dlouhodobém zpracování souboru žen, u kterých se už toto onemocnění projevílo. Jsem si vědoma toho, že výsledky mé studie jsou ovlivněny chybou malých čísel – skupiny mnou sledovaných žen jistě nebyly dostatečně reprezentativní.

## 9.ZÁVĚR

### *9.1 Praktický význam mého výzkumu*

Pokud při pohovoru s klientkou nebo dle dotazníku rizikových faktorů zjistíme v anamnéze rakovinu prsu, důsledně doporučíme opakování screeningové mamografie po roce (pojišťovna hradí ve dvouletých intervalech, obecně se doporučuje každoroční vyšetřování - žena si jej ale musí uhradit).

Při zvýšeném výskytu rakoviny prsu v rodině má žena možnost konzultovat genetickou poradnu, kde jí stanoví míru rizika. Jak jsem si ve své praxi všimla, ženy o tuto službu nemají velký zájem - lze vyloučit nebo potvrdit nosičství genů BRCA1 a 2, odborník přesně stanoví výši rizika a doporučí další sledování - t.j. MG v ročních intervalech, případně v mezidobí UZ a dále obecná doporučení ovlivnění životního stylu - omezení příjmu živočišných tuků, alkoholu, zvýšení příjmu zeleniny, fyzická aktivita atd.

Závěrem několik poznatků :

- musíme se neustále snažit podávat více informací o zhoubných onemocněních pacientům
- zaměřit se na prevenci v řadách široké veřejnosti, protože včasný záchyt nádorového onemocnění dává pacientům šanci na uzdravení a kvalitní život, a navíc léčba onkologického onemocnění v raném stadiu je z hlediska ekonomického výhodnější.

**Specifická léčba, která by ženu navzdory riziku ochránila, však neexistuje a mnohé z žen znalost individuální výše rizika spíše stresuje.**

## 10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

### Bibliografie

1. ABRAHÁMOVÁ, J., DUŠEK, L., et al. Možnost včasného záchytu rakoviny prsu. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2003 ISBN 80-247-0499-4.
2. DANEŠ, J., et al. Základy mamografie. 1. vyd. Praha: X-Egem s.r.o., 2002 ISBN 80-7199-062-0.
3. SINĚLNIKOV, R., D., Atlas anatomie člověka II. Díl., přeložil kolektiv překladatelů, 3. vyd. Praha: Avicenum, 1981, ISBN 08-040.
4. SKOVAJSOVÁ, M., et al. Mamodiagnostika, Integrovaný přístup. 1. vyd. Praha: Galén, 2003 ISBN 80-7262-220-X.
5. SVOBODNÍK, A.; Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu. Masarykova univerzita v Brně. Disertační práce. Brno 2003.
6. SVOBODNÍK, A., et al. Projekt Carmen- iniciativa v oblasti výzkumu, edukace a prevence karcinomu prsu.
7. ŽALOUNNÍK, J., VYZULA, R., Cesty ke snižování úmrtnosti na karcinom prsu. Onkologická péče 1/2001

### Citace z internetu

8. <http://aktualne.centrum.cz/hledani.phtml>, 5.12.2006
9. <http://www.cba.muni.cz/projekty/masc>, 5.12.2006
10. <http://www.crs.cz/index.php?aID=281>, 5.12.2006
11. [http://www.koc.cz/pro\\_lekare/](http://www.koc.cz/pro_lekare/), 18.12.2006, 7.12.2006
12. <http://www.kojeni.cz/texty.php>
13. <http://www.linkos.cz/vzdelavani/401/06php>, 9.11.2006
14. <http://www.mamo.cz/>, 7.12.2006

15. <http://www.mou.cz/>, 15.1.2007
16. <http://www.nlk.cz/nlkcz/casopis/>, 15.1.2007
17. <http://www.senologie.cz/cinnost/atestace-02html>, 15.1.2007
18. <http://www.sujb.cz/>, 15.1.2007
19. <http://www.svod.cz/>, 12.12.2006
20. <http://www.srl.cz/files/nastenka/page/3894>, 12.12.2006
21. [http://www.suro.cz/cz/prirodnioz/rnprogram/statistiky/vysocina/document view](http://www.suro.cz/cz/prirodnioz/rnprogram/statistiky/vysocina/document_view), 15.1.2007
22. <http://www.uoc.muni.cz/>, 12.2.2007
23. <http://www.uzis.cz/>, 1.2.2007



## **11.KLÍČOVÁ SLOVA**

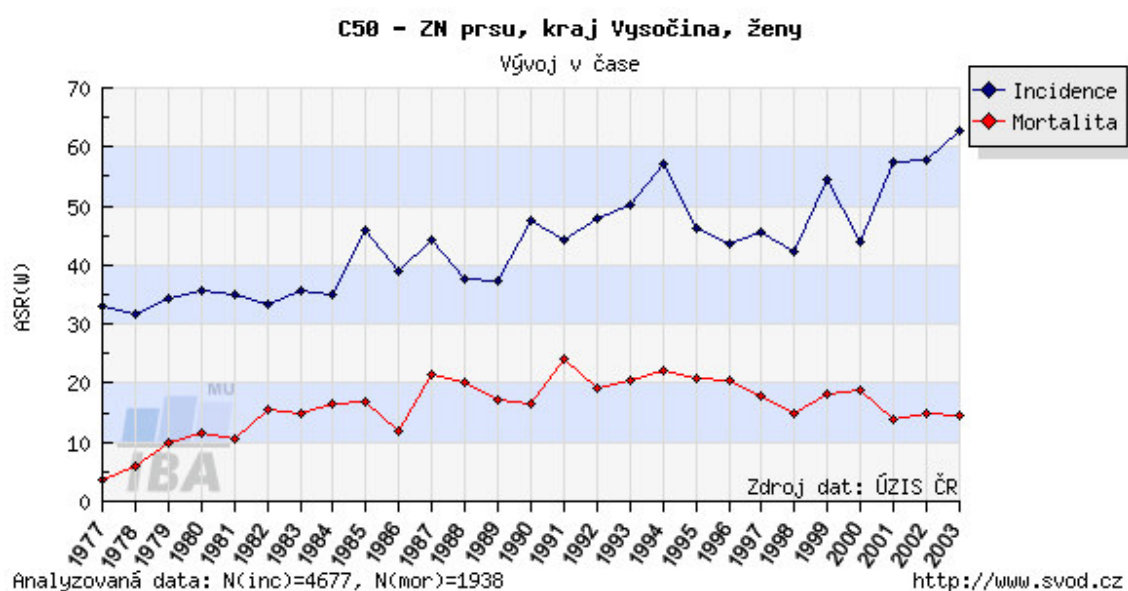
karcinom prsu, mamografický screening, rizikové faktory, dotazník, prevence

## OBSAH

ÚVOD .....	5
<b>I. TEORETICKÁ ČÁST</b>	
<b>1. ANATOMIE PRSNÍ ŽLÁZY.....</b>	<b>6</b>
<b>2. KARCINOMA MAMMAE.....</b>	<b>9</b>
2.1 Historie rakoviny prsu.....	9
2.2 Epidemiologie rakoviny prsu.....	10
2.3 Rizikové faktory.....	12
2.3.1 Dispoziční rizikové faktory.....	13
2.3.1.1 Vliv pohlaví.....	13
2.3.1.2 Věk.....	13
2.3.1.3 Rodinná anamnéza výskytu karcinomu prsu.....	13
2.3.1.4 Menarche a menopauza.....	16
2.3.1.5 Počet porodů.....	16
2.3.2 Behaviorální rizikové faktory.....	17
2.3.2.1 Kouření.....	17
2.3.2.2 Alkohol.....	18
2.3.2.3 Strava (tuky a mastné kyseliny, fytoestrogeny, foláty, karotenoidy, ovoce a , ostatní významné dietární faktory).....	19
2.3.2.4 Obezita.....	21
2.3.2.5 Fyzická aktivita.....	22
2.3.2.6 Hormonální a gynekologické faktory ( hormonální substituční léčba, hormonální antikoncepce).....	22
2.3.2.7 Kojení.....	23
<b>3. VYŠETŘOVACÍ METODY PRSNÍ ŽLÁZY.....</b>	<b>24</b>
3.1 Klinická vyšetření .....	24
3.2 Mammografie.....	24
3.3 Ultrasonografie.....	27
3.4 Intervenční výkony.....	27
3.5 Samovyšetřování prsou.....	28

<b>4. MAMOGRAFICKÝ SCREENING.....</b>	<b>31</b>
4.1 Požadavky WHO na sekundárně preventivní vyšetření.....	31
4.2 Požadavky na vyšetřovací metodu.....	31
4.3 Mamografický screening a jeho význam.....	31
4.4 Mamografické pracoviště v Havlíčkově Brodě.....	32
<b>5. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY.....</b>	<b>34</b>
<b>6. METODIKA.....</b>	<b>35</b>
<b>II. VÝZKUMNÁ ČÁST.....</b>	<b>39</b>
<b>7. VÝSLEDKY.....</b>	<b>39</b>
7.1 Věk při první menstruaci.....	39
7.2 Věk při prvním porodu.....	40
7.3 Počet porodů.....	42
7.4 Výskyt nádorového onemocnění v rodině.....	43
7.5 Vztah koncentrace radonu k rozvoji rakovinného onemocnění.....	44
<b>8. DISKUSE.....</b>	<b>45</b>
<b>9. ZÁVĚR.....</b>	<b>46</b>
9.1 Praktický význam mého výzkumu.....	46
<b>10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>47</b>
<b>11. KLÍČOVÁ SLOVA.....</b>	<b>49</b>
<b>12. OBSAH.....</b>	<b>50</b>

**Příloha č.1: Rakovina prsní žlázy v kraji Vysočina**



**Příloha č.2 : mamografický přístroj na pracovišti v Havlíčkově Brodě**



**Příloha č.3 – UZ přístroj na pracovišti v Havlíčkově Brodě**



#### **Příloha č. 4: Informovaný souhlas s biopsií a bioptické dělo**

Informovaný souhlas s provedením perkutánní biopsie pod kontrolou zobrazovací metody (nejčastěji CT nebo UZ).

Pacient: \_\_\_\_\_ r.č.: \_\_\_\_\_

Zákonný zástupce pacienta: \_\_\_\_\_ r.č.: \_\_\_\_\_

Tímto se potvrzuje, že MUDr. .... ( jméno indikujícího lékaře ) si pro Vás vyžádal provedení výše uvedeného speciálního intervenčního výkonu pod kontrolou zobrazovací metody. Výkon provádí kvalifikovaný rentgenolog.

##### Informace o povaze onemocnění:

Pacient prohlašuje, že byl svým indikujícím (ošetřujícím) lékařem informován o povaze svého onemocnění, a že mu byly vysvětleny důvody, proč má vyšetření podstoupit. Pacient dále prohlašuje, že eventuelní další dotazy mu zodpověděl lékař provádějící výkon.

##### Povaha výkonu:

*Perkutánní (přes kůži provedená) biopsie ( vpich s odebráním vzorku tkáně ) pod kontrolou zobrazovacích metod (CT- počítačová tomografie či UZ - ultrazvuk ) je u vybraných pacientů s podezřením na patologii efektivní a bezpečná metoda. Je to minimálně invazivní diagnostická metoda, při níž se umístí jehla do místa patologické tkáně za účelem získu tkáně či buněk pro další diagnózu. Poté, co je dostatečné množství tkáně odebráno se jehla odstraní.*

##### Očekávaný přínos výkonu:

Je získání uspokojivého množství tkáně či buněk ke stanovení diagnózy pro speciální patologické vyšetření, které se provádí pod mikroskopem po vhodném zpracování vzorku.

##### Postup, jak se výkon provádí:

*Procedura zahrnuje lokalizaci patologického ložiska zobrazovací metodou, stanovení přístupné cesty, poté cílené umístění bioptické ( punkční ) jehly či speciálního*

*instrumentaria do ložiska a odběr materiálu. Výkon se provádí v lokálním znecitlivění a popřípadě po celkovém zklidnění pacienta ( pokud to stav a povaha výkonu vyžaduje ), zcela výjimečně lze použít i celkovou anestezii.*

#### Rizika a komplikace při výkonu:

Závažné komplikace vyžadují hospitalizaci pacienta a zapříčiňují neplánované prodloužení pobytu v nemocnici, vzácně též trvalé následky. Lze je rozdělit na obecné ( krvácení, zánět a nezamýšlené poranění orgánu ) a na specifické ( pneumothorax- kolaps plic- při intarvencích na hrudníku či v blízkosti bránice, krev v moči po biopsii ledvin, zánět slinivky břišní po její biopsii, vykašlávání krve po biopsii plic...) Vyskytují se v cca 2 až 10% v závislosti na typu výkonu ( 10% pro biopsie plic ).

Nezávažné komplikace , například bolest v místě vpichu, lehké krvácení v místě vpichu, které nevyžadují specializovanou ošetrovatelskou a lékařskou péči.

Komplikace spojené s aplikací jodové kontrastní látky přicházejí v úvahu při biopsii pod CT (počítačová tomografie ) kontrolou, , kdy se v některých případech kontrastní látka podává do žíly. Tyto komplikace jsou vysvětleny v příslušném informovaném souhlasu.

#### Těhotenství:

Ženy ve věku 15-45 let, stvrzují zde svým podpisem, že nejsou těhotné či není pravděpodobné, že by těhotné být mohly , neboť při biopsii pod kontrolou výpočetní tomografie se jedná o výkon spojený s ionizujícím (rentgenovým) zářením, které může vážně poškodit plod.

#### Alternativní postupy:

Alternativní možností je výkon neprovést a tedy nezískat materiál pro patologické zpracování, tedy nestanovit správnou diagnózu která je potřebná pro správnou následnou léčbu či postup. Může dojít k časovému prodlení při stanovení diagnózy a oddálení vhodné léčby. Toto je významnou nevýhodou neprovedení výkonu. Patologickou tkáň lze vyjmout taktéž klasickými chirurgickými metodami a teprve poté vzorek nechat zpracovat. Chirurgický zákrok však s sebou nese výraznou celkovou zátěž a je zatížen výraznějšími komplikacemi. Pacient prohlašuje, že byl o výhodách a nevýhodách alternativních postupů



informován svým ošetřujícím lékařem. Konkrétní dotaz zodpoví provádějící lékař. ější nežádoucí reakce. Po vyšetření, pokud nenastanou komplikace, pacient setrvá cca 15 minut v čekárně a poté může odejít.

Doplňující otázky pacienta:

Právo odmítnout navrhované vyšetření:

Výkon je minimálně invazivní a minimálně zatěžující, rychlý, často s rychlým efektem. Po rozhovoru s lékařem, který Vám dopodrobna vysvětlí možné následky odmítnutí, máte právo nesouhlasit s výše uvedeným výkonem. Pokud souhlas nebude dán, budete požádán/a potvrdit tuto skutečnost podpisem.

Pacientův souhlas:

Prohlašuji, že jsem byl/a výše uvedeným lékařem poučen/a o charakteru a o očekávaném výsledku vyšetření. Dostal/a jsem příležitost klást otázky, všechny byly zodpovězeny k mé spokojenosti. Na základě rozhovoru a tohoto poučení prohlašuji, že jsem plně porozuměl/a navrženému výkonu. .

Souhlasím s provedením perkutánní biopsie pod kontrolou zobrazovací metody a byl/a jsem poučen/a o možných rizicích, která může přinášet.

Byl/a jsem informován/a o skutečnosti, že při navrženém způsobu léčení může dojít ke vzniku zdravotních komplikací, popřípadě následků.

Souhlasím s uveřejněním údajů, které byly léčením získány, ve vědeckých publikacích a to výlučně v anonymní formě.

Souhlasím, pokud to moje následující léčení vyžaduje, s předáváním nálezů a dat dalším lékařům, zdravotnickým zařízením, zdravotním pojišťovnám v rozsahu, který povoluje zákon na ochranu dat.

Na základě tohoto poučení prohlašuji, že jsem plně srozuměn/a s navrženým vyšetřovacím postupem. Volbu diagnostického postupu, který má vést k dokonalejšímu stanovení diagnózy ponechávám na lékaři – radiologovi a spolupracujícím personálu.

V ..... dne ..... podpis pacienta .....

(příp. zákonného zástupce)

Prohlášení indikujícího (ošetřujícího) lékaře:

Prohlašuji, že jsem výše uvedeného pacienta (popřípadě jeho zákonného zástupce) srozumitelným způsobem informoval o povaze onemocnění, o očekávaném přínosu daného výkonu včetně alternativních možností a jejich výhodách i nevýhodách. Pacient byl též seznámen s plánovaným způsobem anestezie.

V..... ..

Jméno, příjmení a podpis lékaře

Prohlášení lékaře provádějícího výkon:

Prohlašuji, že jsem výše uvedeného pacienta (popřípadě jeho zákonného zástupce) srozumitelným způsobem poučil o plánovaném výkonu a to včetně upozornění na možné komplikace. Případné otázky byly zodpovězeny.

Dne:..... ..

Jméno, příjmení a podpis lékaře



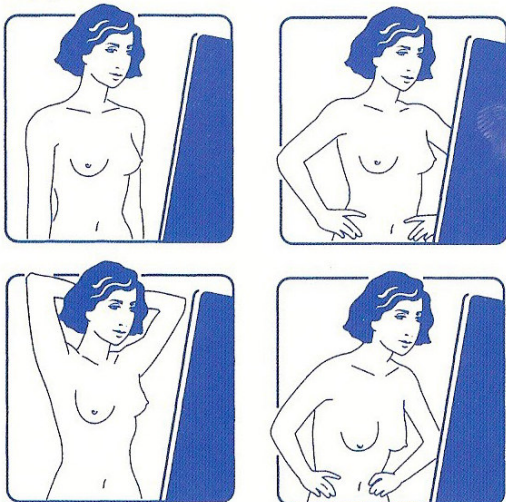
## Příloha č.5: – Samovyšetření prsou



*Jak provádět*

### Pravidelné měsíční samovyšetřování prsů

Samovyšetřování prsů provádějte jednou za měsíc, přibližně týden po začátku menstruace. Pokud už nemenstrujete, provádějte samovyšetřování každý měsíc ve stejný den.

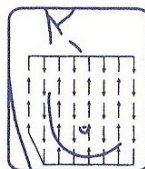


### Pozorně se dívejte, zda na vašich prsech nejsou patrné nějaké změny

Postavte se před zrcadlo v každé z výše uvedených pozic. Dobře si prohlédněte zda:

- Nejsou patrné změny ve velikosti nebo tvaru prsů nebo prsních bradavek.
- Nejsou patrné změny na kůži prsů; zda se na ní například netvoří dolíčky, nesvráští se, nebo se nějak nemění.
- Když jemně zmáčknete bradavku, může z ní vytékat sekret. Může jít o normální jev, ale v každém případě se o tom poradte se svým lékařem.

### Pečlivě pátrejte po změnách



Metoda "mřížky"



Metoda "kruhu"

Vyberte si jednu z metod znázorněných na obrázcích vlevo. Prohmatávejte si celý prs směrem od klíční kosti k podprsni rýze a od hrudní kosti ke středu podpaží.

- Pravou rukou si dejte za hlavu.
- Levou rukou si prohmatávejte pravý prs. Bříšky prstů tlačte na prs kruhovým pohybem. Sílu tlaku měňte.
- Bedlivě si všimněte, zda se někde nevytvorily bulky nebo nejsou patrné nějaké změny.
- Po skončení samovyšetření pravého prsu si prohmatejte pravou rukou levý prs.



Samovyšetřování provádějte napřed pod sprchou a potom znovu vleže.

Při nálezu jakýchkoliv změn se poradte se svým lékařem, který vás v případě potřeby doporučí k dalšímu odbornému vyšetření.

#### Kontaktní adresa:

Rhône-Poulenc s.r.o.

Chrudimská 2a, 130 00 Praha 3

Telefon: 02 7217 6202, Fax: 02 7217 6201



© 2000 The SinoWell Company, USA  
Všechna práva vyhrazena