Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Disertační práce

Říjen 2013 **MUDr. Vlastislav Šrámek**

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s karcinomem prsu

Disertační práce

MUDr. Vlastislav Šrámek

Olomouc, říjen 2013

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že disertační práce byla vypracována samostatně pod vedením prof. MUDr. Bohuslava Melichara, Ph.D., přednosty Onkologické kliniky FNOL. Všechny citace, použité literární i odborné zdroje jsou uvedeny v seznamu literatury.

V Olomouci dne 22. Října 2013 **MUDr. Vlastislav Šrámek**

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, Ph.D. za odborné vedení disertační práce a mnoho cenných rad a postřehů v průběhu její přípravy a hlavně při tvorbě závěrečné textové podoby.

Děkuji všem spolupracovníkům na klinice, kteří mi pomohli při vyhledávání žen k zařazení do studie a nelékařskému personálu s prováděním odběrů.

Dále děkuji všem spolupracovníkům v rámci FNOL, kteří se mnou spolupracovali na jednotlivých vyšetřeních v laboratořích.

Jmenovité poděkování patří MUDr. Indrákové Jarmile z I. Interní kliniky - kardiologické za spolupráci při provádění duplexní sonografie karotid.

Obsah

Úvod

Nádorová onemocnění 2010 ve statistice

Cíl disertační práce

Karcinom prsu

- **Epidemiologie**
- **Program mamografického screeningu České republiky**
- **Rizikové faktory karcinomu prsu**
- **Diagnostika a staging**
- **Histopatologická klasifikace**
- **Terapie karcinomu prsu**
- **Vývoj terapie karcinomu prsu**
- **Radioterapie a její vliv na srdce a cévní systém**
  - **Poradiační změny srdce, perikardu a cév**
- **Chirurgická terapie**
- **Hormonální terapie**
  - **Nežádoucí účinky hormonální terapie na kardiovaskulární systém**
- **Chemoterapie**
  - **Nežádoucí účinky cytostatik na oběhový systém**
- **Cílená léčba**

Ateroskleróza

- **Kardiovaskulární nemoci**
- **Rizikové faktory**

Soubor pacientů

Metody

Výsledky

Diskuse

Závěr

Přílohy - tabulky

Seznam zkratek

Seznam literatury (?reference?)

Publikované práce

Seznam zkratek

ASR-W	incidence zhoubných nádorů přepočtená na světový standard
BMI	body-mass index
BRCA1, BRCA2	geny, „breast cancer susceptibility gene“ (gen náchylnosti k rakovině prsu)
CA 15-3	nádorový markr
CEA	nádorový markr
ČR	Česká republika
DCIS	duktální karcinoma in situ
ER	estrogenní receptory
HE	typ barvení (Hematoxylin-eosin)
HER2/NEU	Gen HER2/neu (human epidermal growth factor receptor-2)
HPLC	high performance liquid chromatogramy vysokoúčinná kapalinová chromatografie
ICT	izolované nádorové buňky
Ki67	proliferační faktor
LCIS	lobulární karcinoma in situ
mRNA	typ ribonukleové kyseliny
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
PR	progesteronové receptory
PS	performance status
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
ZN	zhoubný nádor

Úvod

Kardiovaskulární choroby a nádorová onemocnění tvoří nejčastější příčiny úmrtí v současné populaci. Tato onemocnění spadají do skupiny tak zvaných civilizačních chorob. Mezi nejčastější patří cévní onemocnění jako je srdeční infarkt, cévní mozkové příhody, hypertenze nebo ateroskleróza. Mezi civilizační choroby dále patří poruchy příjmu potravy, hlavně obezita, se kterou se setkáváme jak v dospělosti, tak i v stále častěji v dětském věku. Velmi rozšířeným onemocněním souvisejícím s životním stylem, způsobem stravování, sedavým zaměstnáním a snížením pohybových aktivit je diabetes mellitus, a v neposlední řadě nádory, u kterých je prokazatelná narůstající incidence. K dalším civilizačním chorobám, charakteristickým pro současnou vyspělou společnost, patří i onemocnění, na jejichž vzniku se podílí jednak neovlivnitelné faktory, v čele s pozitivitou rodinné zátěže nebo vazbou na pohlaví, a na druhé straně faktory ovlivnitelné, které jsou podmíněny moderním stylem života s nadměrnou konzumací vysoce kalorických potravin s velkým obsahem solí, tuků, cukrů, stále výraznějším nedostatkem pohybu, nekvalitním spánkem, stresem, alkoholem, kouřením a také i znečištěným životním prostředím. Mezi ně patří psychické potíže jako jsou deprese, únavový syndrom, syndrom vyhoření, k dalším chorobám patří alergie, astma, lupénka, syndrom selhání imunity, předčasné stárnutí, zánětlivá revmatická onemocnění kloubů, předčasné porody a potraty, některé vrozené vývojové vady nervového systému novorozenců, demence, Alzheimerova choroba.

Nádorová onemocnění v roce 2010 ve statistice

Za rok 2010 bylo do Národního onkologického registru České republiky nahlášeno 82 606 nových případů zhoubných novotvarů a novotvarů in situ, přičemž bylo zaregistrováno 42 933 případů u mužů a 39 673 u žen. Počet nově zjištěných novotvarů stoupl oproti roku 2009 o přibližně 4% (1,s.21).

Úmrtnost na zhoubné novotvary vykazuje v současnoti trend opačný. Pokles úmrtnosti je sledovatelný u obou pohlaví zhruba od druhé poloviny devadesátých let. Do tohoto období je spíše hodnocena jako stacionární. Na poklesu úmrtnosti se podílejí nemalou měrou také zlepšená organizce onkologické léčby v České republice, ke které přispělo i založení Komplexních onkologických center v roce 2005, stále lepší dostupnost nových diagnostických metod, rozvoj terapeutických možností. Současně je diagnostikováno stále větší procento případů zhoubných onemocnění v I. a II. klinickém stadiu, která jsou prognosticky příznivější (1,s.23). Zhoubné nádory jsou již dlouhou dobu u obou pohlaví druhou nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Na prvním místě jsou stále onemocnění kardiovaskulárního systému.

Rostoucí počet hlášených případů zhoubných nádorů velmi pravděpodobně souvisí se stárnutím populace České republiky. Statistiky tento fakt udávají v souvislosti s nárůstem průměrného věku, s vyšším výskytem fyzikálních i chemických kancerogenů v ovzduší a současně zvýšené expozici těmto kancerogenům, zhoršenému životnímu prostředí i špatnému životnímu stylu. K vyššímu záchytu maligních onemocnění dochází také proto, že se zlepšuje osvěta, rozšiřují se preventivní programy a stále se zdokonalují vyšetřovací postupy při diagnostice nádorových onemocnění. Obecně je také zlepšena kvalita lékařské péče, která vede k prodlužování života obyvatelstva. Léčení nemocní se dožívají vyššího věku, který ale na druhé straně přináší vyšší riziko vzniku maligních chorob. V souvislosti s vyšším výskytem nádorových onemocnění je uváděn i rozvoj preventivních programů v České republice. V současné době jsou preventivní programy zaměřeny na vyhledávání časných stadií onemocnění a přednádorových stavů v oblasti nádorů prsu, nádorů kolorektálních a gynekologických nádorů, zejména nádorů čípku děložního.

Cíl disertační práce

Kardiovaskulání choroby a nádorová onemocnění jsou na prvních dvou místech úmrtnosti nejen u nás, ale i v celém světě. Bylo zjištěno, že tyto dvě skupiny chorob velmi úzce souvisí. V mnohých směrech mají obdobné i společné rizikové faktory, k nimž patří kouření, alkohol, věk, stres, nezdravý styl života spojený s vysokým příjmem tuků v potravě, nedostatečnou pohybovou aktivitou a s tím souvisejícím rozvojem obezity a další. Dle evropských i světových odborníků se lidský věk v zásadě neprodlužuje, ale zvyšuje se pravděpodobnost dožití vyššího věku, střední délka života. Přibývá tedy lidí, kteří se dožívají vysokého stáří. Tím vzrůstá pravděpodobnost zvýšeného výskytu nádorových onemocnění. V terapii nádorů obecně, tím také u nádorů prsu, se objevují stále účinnější léčebné přípravky, včetně cílené terapie, zavadí se nové kombinované léčebné postupy, které výrazně prodlužují celkové přežití. Pozitivní léčebné výsledky terapie nádorových onemocnění mohou přinášet i negativní vlivy, k nimž může patřit vyšší pravděpodobnost výskytu sekundárních malignit i zvýšená pravděpodobnost rozvoje komplikací v souvislosti s rozvojem pozdních nežádoucích účinků léčiv. I z tohoto důvodu se častěji můžeme setkávat u pacientek po aplikované léčbě s možností rozvoje chorob kardiovaskulárního systému se všemi důsledky na délku a kvalitu života.

Cílem práce bylo zjistit výskyt a případné projevy rizikových faktorů pro rozvoj aterosklerózy u žen po protinádorové léčbě pro karcinom prsu na skupině pacientek, léčených a sledovaných na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc.

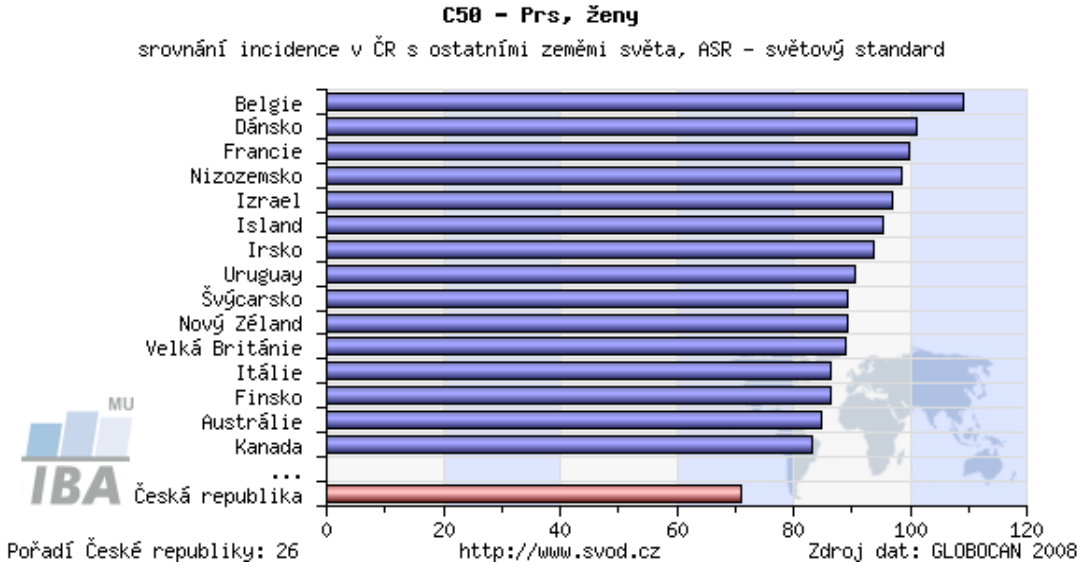
Karcinom prsu

Epidemiologie

Nejčetnějším onkologickým onemocněním žen, mimo nemelanomové nádory kůže je zhoubný novotvar prsu.

Nádory prsu nevíce vyskytují ve vyspělých státech Evropy a Ameriky. V Evropě je výrazně vyšší incidence v západních zemích. Česká republika je na 26. místě ve světě, srovnáme-li naši republiku s ostatními zeměmi světa přepočtem na světový standard. Z těchto dat je zřejmé, že nádorová onemocnění ve světě jsou výrazně častější, než u nás. Na prvním místě je Belgie s výskytem 109,2 případů, v České republice je to 70,9 případů(graf č. 1- výskyt karcinomu prsu ve světě).

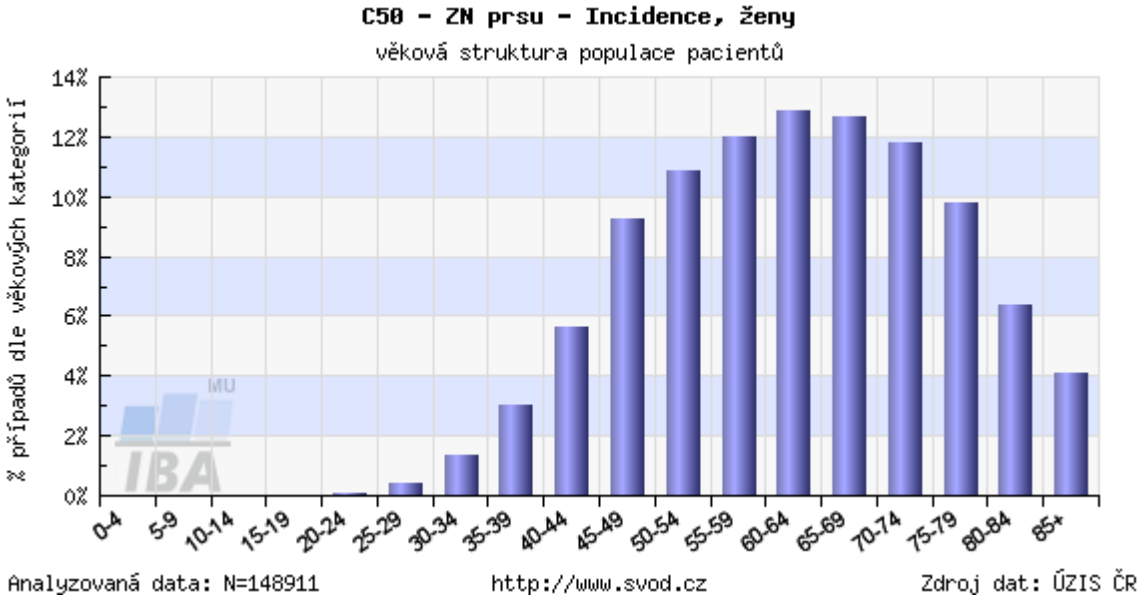
Graf č. 1 Incidence nádorů prsu ve světě a v ČR



Velmi důležitý a rozhodující pro vznik nádorů prsu je věk. Zde se projevuje vliv hormonů, estrogenů. Tím se dá vysvětit i narůstající výskyt zhoubných nádorů prsu s věkem. Před 20-tým rokem věku je karcinom prsu vzácností, postupně dochází k nárůstu výskytu a maximum dosahuje po 50-tém roku věku ženy, jak ukazuje graf č. 2," Věková struktura pacientek**",** který zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientek s dg ca prsu, vyjádřenou v %. S incidencí karcinomu prsu v souvislosti s věkem úzce souvisí i menarche a menopausa. Z mnohých studií, probíhajících v evropských zemích vyplývá, že u žen starších s nástupem menopauzy

po 55. roku věku je až dvakrát vyšší riziko vzniku karcinomu prsu než je tomu u žen, u kterých nastala menopauza před 45. rokem věku.

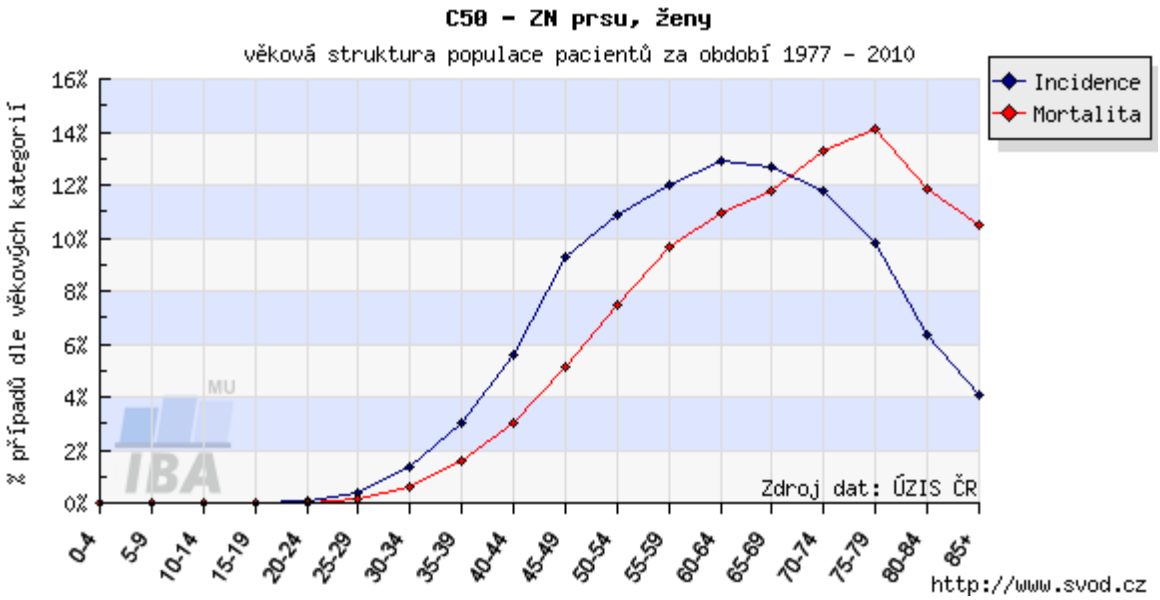
Graf č. 2 Věková struktura pacientek – incidence (ČR)



Na třetím grafu je znázorněna úmrtnost na karcinom prsu ve vztahu k věkové struktuře nemocných. Výskyt nádorového onemocnění je rovněž rozdělen podle věku výskytu.

Graf č. 3: Věková struktura pacientů

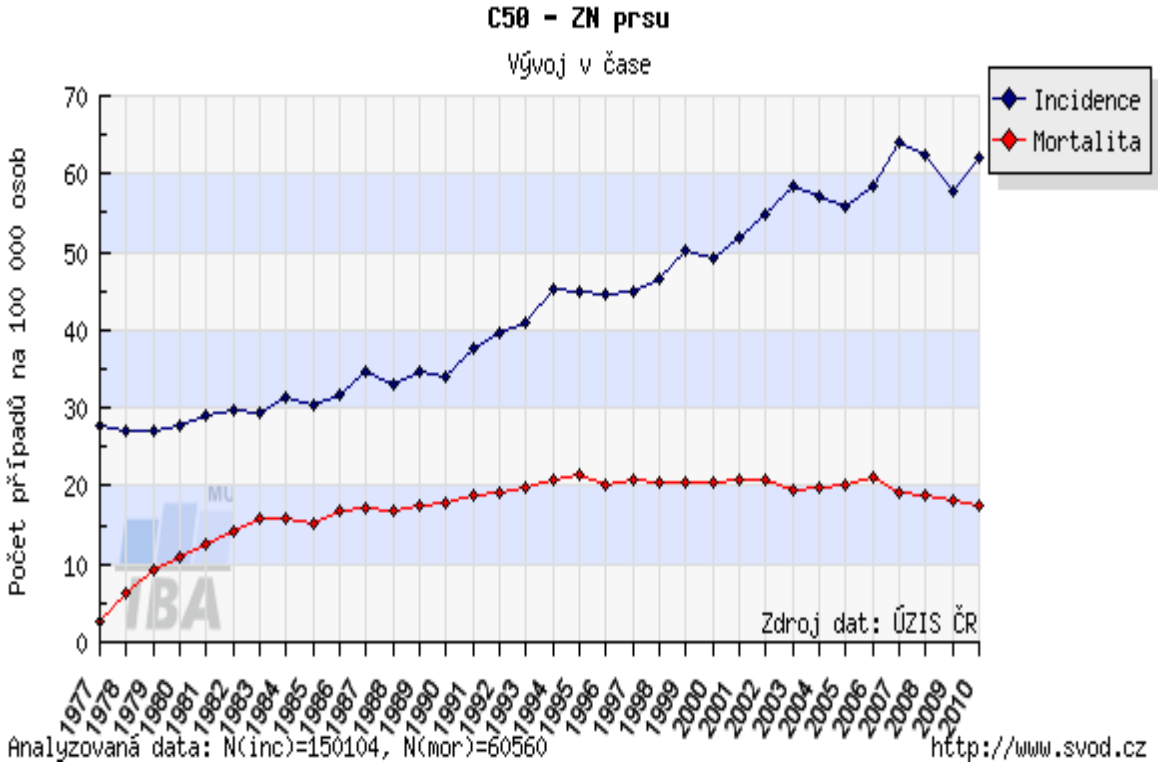
Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



V roce 2010 bylo zjištěno 6 498 případů nádorů prsu. Proti roku 2009 se jedná o nárůst o 8,8 %, což v přepočtu na 100 tisíc žen představovalo 121,3 případů a zároveň téměř 16 % ze všech hlášených zhoubných novotvarů. Je obecně známo, že léčba karcinomu prsu zvláště v raných stadiích je velmi úspěšná. Pohybující se nad hladinou 90%, ale i přesto, zůstává zhoubný novotvar prsu i nadále nejčastější onkologickou příčinou smrti u žen. V roce 2010 zemřelo na karcinom prsu 1 655 žen, tj. o 48 žen více než před rokem, viz graf 4 (1,s.26).

Graf 4 incidence a úmrtnost - vybrané diagnózy – ženy

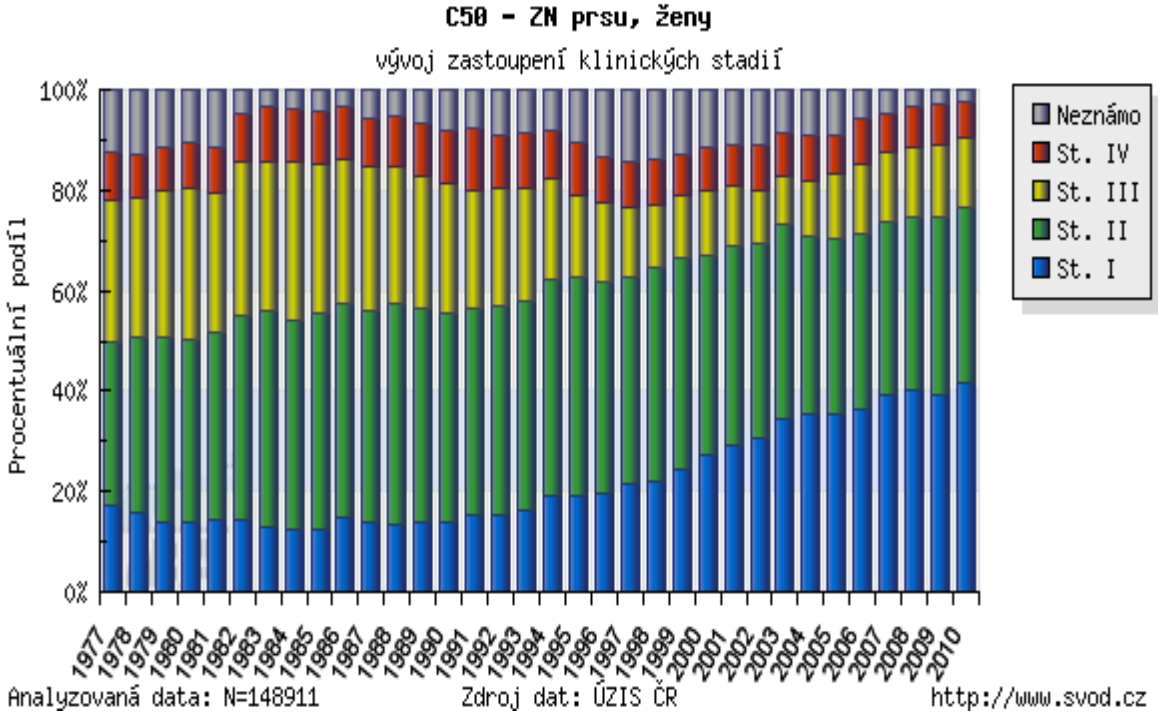
Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci.



Hrubá incidence tj. počet nových případů karcinomu prsu na 100 000 žen, je v Olomouckém kraji 77. V Praze je tato hrubá incidence nejvyšší a představuje hodnotu 107, a naopak nejnižší hrubá incidence je v kraji Zlínském, kde představuje 72 případů na 100 000 žen.

Graf č. 5: Zastoupení klinických stadií v čase

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



Z grafu č. 5 je viditelný vývoj zastoupení jednotlivých klinických stadií karcinomu prsu v čase. Narůstá podíl diagnostiky časných stadií onemocnění proti nádorům v pokročilém stadiu onemocnění, tj. stadiím III a IV – lokálně pokročilém a metastatickém. Tento fakt je velmi důležitý pro objasnění klesající mortality na zhoubná onemocnění prsu. I zde platí obecná zásada, že časná stadia onemocnění jsou lépe léčitelná a mají podstatně lepší prognózu, zvyšuje se procento celkového přežití . Karcinomy prsu patří k tzv. preventabilním chorobám. Z tohoto důvodu byl v České republice od roku 2002 zaveden preventivní screeningový program (opakované vyšetření žen bez příznaků zhoubné nemoci). Do screeningového programu se zapojila i Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc.

Mamografický screening v České republice

Projekt screeningové mamografie je v České republice vymezen rámcově vyhláškou Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR) č. 3/2010 Sb. o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek a doporučeným standardem, uveřejněným ve Věstníku MZ ČR 4/2010 (2).

1. „Screeningem karcinomu prsu (dále jen screening) se rozumí organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu prováděním screeningového mamografického vyšetření a doplňujících diagnostických metod u populace žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti karcinomu prsu.

2. Záměrem screeningového programu je zaručit ženám v České republice kvalifikovaná screeningová vyšetřeni prsu na pracovištích splňujících kriteria moderní specializované, efektivní a komplexní mamární diagnostiky.

3. Cílem screeningu je zvýšení časnosti záchytu zhoubných nádorů prsu a přednádorových stavů a tím zvýšeni podílu časných stádii na úkor stádii pokročilých, což povede k poklesu úmrtnosti na toto onemocněni“.(3)

V současné době zhruba ze šesti a půl tisíce nových nádorů prsu u žen je asi jedna třetina diagnostikována v rámci screeningu. Nádory jsou zjištěny v počátečních stádiích nemoci, tj v prvním a druhém stádiu a s tím je spojena i lepší prognóza. Bohužel tím pádem zbývající dvě třetiny žen jsou diagnostikovány mimo screening a přicházejí velmi často s lokálně pokročilým nálezem nebo v době stanovení diagnózy s generalizovaným onemocněním. Od roku 2002 do roku 2008 bylo provedeno více jak 2 milióny vyšetření a v letech 2007 - 2008 bylo zapojeno do programu více jak 50% žen ve věku 45 – 69 let(4). Při hodnocení výsledků screeningového programu bylo konstatováno, že za 10 let trvání programu bylo provedeno celkově více jak 3 milióny mamografických screeningových vyšetření a bylo zachyceno 14 914 zhoubných nádorů prsu, přičemž 70% bylo zachyceno v časných stádiích (5).

Dalšími cíli preventivního programu jsou redukce mastektomií, dosažení vysokého podílu operací zachovávajících prs, širší uplatnění cílených operaci na lymfatických uzlinách, které nenaruší lymfatickou drenáž horní končetiny a redukce aplikací intenzivní cytotoxické chemoterapie.

V České republice je stanoven přesný výčet akreditovaných pracovišť, která mohou provádět, za dodržení všech nařízení, vyhlášek a standardů, pravidelná

screeningová vyšetření. V současné době je v České republice 70 takových pracovišť. V Olomouckém kraji je stanoveno příslušnou vyhláškou 6 těchto center. 3 centra jsou přímo v Olomouci, další v Přerově, Prostějově a Šumperku. Screeningová vyšetření se provádí od 45 let výše. Dříve určená horní věková hranice 69 let byla v roce 2010 zrušena.

Na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc je v rámci ambulancí organizována péče o klientky asymptomatické, s nenádorovým onemocněním prsu, rizikové skupiny žen s benigními nálezy, s pozitivní rodinnou anamnézou nebo ženy s kancerofobií. Vyšetřujeme i ženy v běžném screeningovém programu.

Při pohledu na statistické údaje je patrné, že do roku 2008 lze vysledovat růst novotvarů in situ prsní žlázy s diagnózou D05. V roce 2008 to bylo 385 případů, zatímco v letech předchozích 350 případů v roce 2007 a 301 případů v roce 2006. V roce 2009 nepatrně poklesl počet zachycených novotvarů in situ na počet 346, ale již v následujícím roce 2010 bylo evidováno 457 případů, což představuje nárůst proti roku 2009 o 31,2 % (1,s.26). Dle nejnovějších aktualizací měla incidence carcinoma in situ následující vývoj v čase:

D05 - Carcinoma in situ prsu, ženy

Časový vývoj, ASR(W)

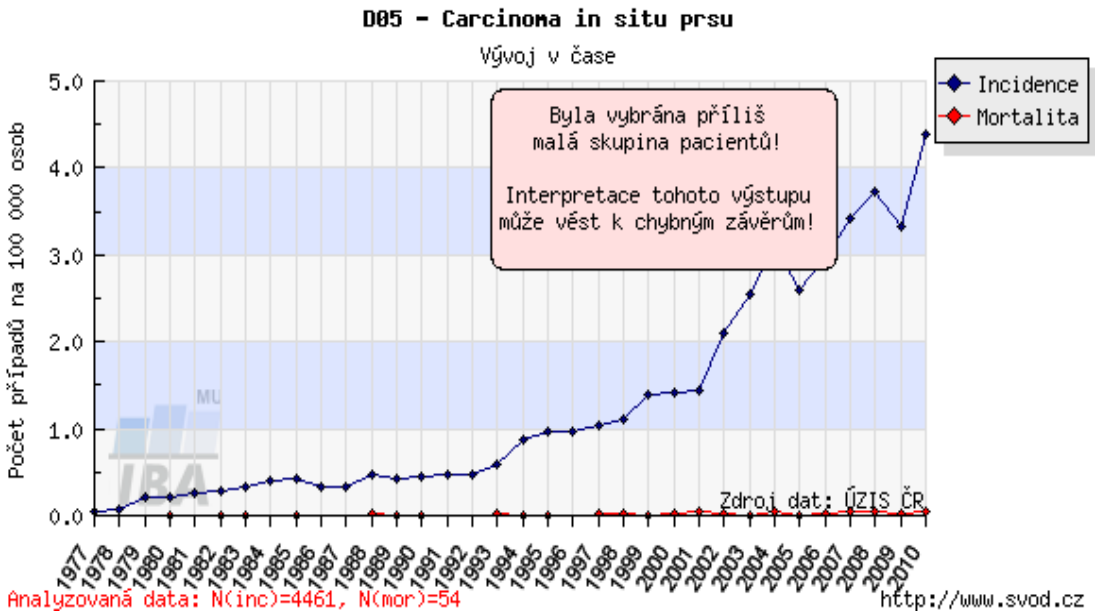
Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
Incidence	0.06	0.14	0.34	0.33	0.41	0.5	0.56	0.62	0.66	0.42	0.53	0.76	0.7	0.64	0.73	0.7	0.84
Mortalita	0	0	0	0.02	0	0.01	0.01	0	0.01	0	0	0.03	0	0.01	0	0	0.03
Rok	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Incidence	1.3	1.38	1.37	1.43	1.55	1.89	1.86	1.88	2.75	3.28	4.01	3.31	3.81	4.24	4.5	4.24	5.2
Mortalita	0	0.01	0	0.03	0.03	0.01	0.01	0.05	0.02	0.01	0.05	0	0.03	0.04	0.02	0.02	0.04

Zdroj dat: ÚZIS ČR

Srovnáním maximálního výskytu a věku žen docházíme ze statistických dat k závěru, že nejvyšší záchyt karcinoma in situ je ve věkové hranici 45-49let, kde je výskyt zaznamenán ve výši přes 6 případů na 100 000 žen. Zhruba stejná úroveň je sledována do 59. roku věku žen, pak pomalu věkově specifická incidence klesá.

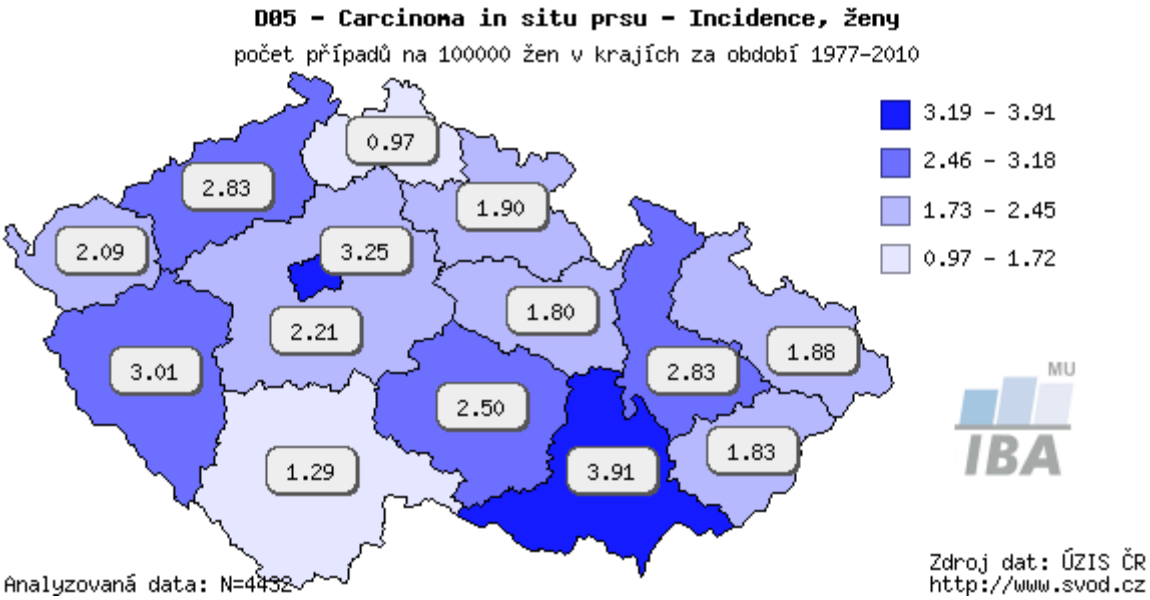
Graf č. 6 znázorňuje výskyt carcinoma in situ v čase a současně je uvedena i mortalita v souvislosti s touto chorobou.

Graf č. 6:



Sledujeme-li výskyt v rámci České republiky, můžeme vytvořit mapu incidence karcinoma in situ v jednotlivých krajích v přepočtu na 100 000 žen. Dle tohoto grafického znázornění je patrný nejvyšší výskyt karcinoma in situ v Jihomoravském kraji s téměř 4 případy (3,91) na 100 000 žen, na druhém místě je Praha 3,25 případů na 100 000 žen a nejmenší výskyt hlášených karcinoma in situ je v Libereckém kraji se zhruba jedním případem na 100 000 žen. (Obr.1)

Obr. 1



Rizikové faktory karcinomu prsu

Karcinom prsu je řazen k tzv. hormonálně dependentním typům nádorů. Rizikové faktory, které se spolupodílejí na vzniku nádorů prsu, byly studovány na velmi početných souborech nemocných. K těmto faktorům patří různé genetické abnormality, výskyt karcinomů v rodině. Největší vliv se přičítá dlouhodobé expozici estrogenů, časné menarche, pozdní menopauze a nuliparám. Menopauza nastává u žen obvykle mezi 38 a 55 rokem a ženy, u kterých proběhla menopauza později, tedy po 55. roce věku, mají podstatně vyšší riziko vzniku nádoru prsu, než-li ženy, u kterých se menopauza dostavila před 45. rokem věku. V průběhu gravidity dochází ke změnám v hormonálním statusu u žen a tomto období se riziko vzniku karcinomu prsu snižuje. Současně bylo také zjištěno, že první porod po 35. roce věku ženy představuje vyšší riziko než riziko u žen, které vůbec nerodily. (6,s.497).

K dalším rizikovým faktorům patří i nezhoubná onemocnění prsu. Některá benigní onemocnění nezvyšují riziko vzniku karcinomu jako např. adenóza nebo fibrocystická choroba, označována někdy také jako tzv. „mamární dysplazie“ . (7,s.43). Větší riziko představují jak mezenchymové tak i benigní epitelové a fibroepiteliální nádory.

Dalším poměrně závažným rizikovým faktorem, který se může podílet na rozvoji nádorů prsu je ionizující záření. Ionizující záření je řazeno mezi tak zvané fyzikální kancerogeny. Tento mechanismus účinku se projevuje u žen, které byly v dřívějším období života léčeny pro nějaká zánětlivá nebo nezhoubná onemocnění v oblasti prsu, nebo byl prs zavzat do ozařovaného objemu v souvislosti s léčbou

jiného nádorového onemocnění v dřívějších letech, např. v dětství. Při základním screeningovém vyšetření, mamografii, je využíváno ionizující záření. Proto se objevuje otázka, zda opakovaná vyšetření mamografická nepůsobí také na možný rozvoj nádorového bujení v prsu. Tyto úvahy vedly k vytvoření stochastických modelů efektivity screeningových programů. Jejich hlavní snahou je tvorba modelů, které v součinnosti s metodami matematiky a statistiky sjednocují spolu s ekonomickými informacemi i informace genetické, biologické a epidemiologické. (8). Již v roce 1998 Beemwterboer a kol. uvedli ve své simulační studii, že při dvouletém intervalu mezi screeningovými vyšetřeními ve věkové kategorii 50-69 let je poměr mezi úmrtím na zhoubné onemocnění, jež byly diagnostikovány v rámci včasné diagnostiky k počtu indukovaných karcinomů prsu 242 : 1. V této simulační studii považovali za průměrnou dávku záření, která je aplikována při mamografickém vyšetření asi 4 mGy. (9). Vliv záření byl prokázán, jak již zmiňuji výše, spíše po předchozí kombinované terapii jiného nádorového onemocnění, při kterém bylo součástí léčby užití ionizujícího záření a do ozařovaného objemu byla zavzata i prsní žláza.

Mezi další rizikové faktory patří obezita, zejména v době menopauzy, poruchy lipidového metabolismu spojené s nadměrným příjmem tuků, nedostatečnou fyzickou aktivitou.

Velmi diskutovanou otázkou je rovněž i kouření a abusus alkoholu, u kterých však nebyl prokázán jednoznačný vliv na rozvoj nádorového onemocnění prsu.

Hormonální antikoncepce i vlivy hormonální terapie při umělém oplodnění byly zkoumány několika studiemi. Obecně lze říci, že žádná s provedených studií jednoznačně neprokázala velký význam vlivu hormonální antikoncepce na rozvoj nádoru prsu. Zvýšené riziko může přinášet dlouhodobá hormonální antikoncepce – více jak pět let, a také věk, kdy byla zahájena tato léčba. Riziková věková hranice je pod dvacátým rokem věku. Metaanalýzy, které byly provedeny zhruba před deseti lety, neprokázaly signifikantní souvislosti mezi in vitro fertilizací a karcinomem prsu. K těmto rozborům vedla skutečnost, že při umělém oplodnění jsou podávány opakovaně vysoké dávky estrogenů a progesteronu (10).

Velmi významným rizikovým faktorem je pozitivní rodinná anamnéza. Při zjištění pozitivity doporučujeme těmto ženám zvážení genetického vyšetření. V populaci se výskyt hereditární karcinom prsu pohybuje mezi 5 a 10%. U této skupiny nemocných je převaha mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. Tyto mutace genů přivádějí ženy do poraden pro choroby prsu. U nositelek mutací jsou stanovena

přísná pravidla pro vyšetřování a pravidelné kontroly v rámci specializovaných pracovišť. Genetická vyšetření pomáhají určit ženy s vyšším rizikem možného vzniku nejen karcinomu prsu, ale i karcinomu vaječníků. Antoniou s kolektivem v roce 2003 publikoval závěry dvacetidvou studií, ze kterých vyvodili, že mutace BRCA 1 a BRCA 2 jsou spojeny s určitým rizikem vzniku nádorů vaječníků a prsu. Jejich snahou bylo zjištění průměrného rizika pro ženy do sedmdesáti let. Výsledkem rozborů bylo zjištění, že ženy s mutací BRCA 1 mají riziko možného vzniku nádoru prsu až 65 % a nádoru vaječníků 39 %. U žen s mutací BRCA 2 je riziko vzniku karcinomu prsu 45 % a vaječníku 11 % (11). Přitomnost mutací genů je spojena jednoznačně s vyšším rizikem vzniku nádorového onemocnění prsu. Proti běžné populaci žen, kde se riziko pohybuje kolem 11 %, je uváděno, že u žen s mutacemi BRCA 1,2 je pětktát až dvacetkrát vyšší riziko vzniku karcinomu prsu a ovaria (12). Se zjištěnými riziky souvisí i další postup při dispenzarizaci těchto žen. U geneticky podmíněného (hereditárního) karcinomu se posunuje možná hranice vzniku nádoru prsu proti sporadickým formám o 10 – 15 let dříve (13). U žen s mutací těchto dvou genů je nutné kromě pravidelných kontrol zajistit i dostatečnou informovanost o možných preventivních invazivních zákrocích, jako jsou preventivní subkutánní mastektomie nebo ovarektomie.

Diagnostika a staging

Základem vyšetření u nádorů prsu je klinické vyšetření, odběr anamnézy, rodinná zátěž, dále vyšetření pohledem, pohmatem a nezbytnou součástí jsou zobrazovací metody. Převažuje rentgenové vyšetření - mamografie při velmi dobré výtěžnosti této vyšetřovací metody, a pohybuje se kolem 90%. Hodnocení rentgenových nálezů vyžaduje zkušený personál hlavně při posuzování neurčitých nebo sporných nálezů. V mladším věku je preferováno vyšetření ultrazvukem. Od 45 let jsou ženy zařazeny do screeningového programu. V posledních letech je stále více využíváno vyšetření magnetickou rezonancí, které je preferováno především díky tomu, že nezatěžuje vyšetřovanou ženu ionizujícím zářením a navíc je pozorována větší rozlišovací schopnost v prsní žláze. Slouží především k vyloučení multifokálního karcinomu.

Nezbytnou součástí základního vstupního vyšetření je krevní obraz

s diferenciálním rozpočtem, dále provádíme biochemická vyšetření se zaměřením na hladiny minerálů, funkci ledvin a jater, lipidy, koagulační parametry. Tyto parametry slouží především ke zhodnocení celkového stavu nemocných a spolurozhodují o tom, zda je vůbec možné plánovat pacientku k podání náročné onkologické terapie. Při hodnocení celkového stavu je nutné určit rovněž tzv. performance status (PS 0 – 4) nebo hodnotit Karnovského index (skóre), který je uváděn v procentech. Obě metody hodnocení celkového stavu jsou akceptovány, ale plátci preferují uvedení performance status. Při vstupním vyšetření jsou provedeny odběry i na tzv. onkomarkry nebo-li tumormarkry. K nejvíce sledovaným tumormarkrům patří CEA (karcinoembryonální antigen), jež je stanovován u mnoha nádorových onemocnění, nejen u karcinomů prsu. Je to onkofetální protein, jehož hlavní role spočívá v procesech buněčné adheze. Další vyšetřovaným onkomarkrem je CA 15-3, což je glykoprotein. Jeho hladina, stejně tak jako hladiny jiných onkomarkerů, slouží především k sledování jejich dynamiky v průběhu terapie. Markry nejsou užívány k přímé diagnostice, ale spíše nás jejich zvýšené hladiny mohou upozornit na možnost lokální recidivy nebo počínající diseminaci základního onemocnění.

Ke zjištění rozsahu onemocnění jsou standardně prováděna ještě další vyšetření k vyloučení metastatického postižení kostí – scintigrafie skeletu, ultrazvukové vyšetření břicha k vyloučení metastatického procesu jater a samozřejmě rentgenové vyšetření srdce a plic, především, a mimo jiné, k vyloučení metastatického postižení plic.

Histopatologické vyšetření

Nejdůležitější součástí diagnostiky maligního onemocnění je histopatologické vyšetření. Ryška uvádí, že morfologické vyšetření a z něho vycházející histopatologická diagnóza, v sobě zahrnují určení biologické povahy nádoru, typ nádoru, jeho diferenciaci. Toto vyšetření tvoří nejdůležitější základ, který spolurozhoduje při tvorbě léčebného postupu u nemocných s jakýmkoliv nádorovým onemocněním. U mnohých maligních nádorů jsou v posledních letech tyto základní parametry rozšířeny o výsledky speciálních doplňkových vyšetření, zejména z oblasti imunohistochemie a molekulární biologie. Dále Ryška při diagnostice karcinomů prsu uvádí, že je bezpodmínečně nutné do diagnostického standardu zahrnout ta vyšetření, která mohou být při volbě optimálního léčebného postupu

zásadní a rozhodující. Jsou to především vyšetření exprese hormonálních receptorů (ER – estrogenových, PR – progesteronových), dále proliferačního markru (Ki67) a některých onkoproteinů jako p53 nebo HER2/neu. Dnes je vyšetření HER2 prováděno automaticky jako základní vyšetření v rámci diagnostiky nádorů prsu (14). V literatuře se v posledním období setkáváme s pracemi, které pomocí tzv. čipových technologií, k nimž počítáme mRNA microarray, doporučují rozdělení karcinomů prsu do 4 hlavních kategorií. První skupinu tzv. luminálních karcinomů tvoří nádory, které jsou charakteristické tím, že exprimující estrogenové (ER) a progesteronové (PR) receptory. Tato skupina nádorů je ještě rozdělena na podskupinu nádorů luminálních typu A s menší agresivitou a podskupinu luminálních B, které se vyznačují vyšší agresivitou nádorového bujení. Třetí skupinou nádorů prsu jsou nádory charakterizované pozitivitou HER2.

Poslední skupinu tvoří bazální, které jsou označeny také jako jako triple negativní nádory prsu. Do této skupiny jsou zařazovány nádory, u kterých neprokazujeme ani pozitivitu hormonálních receptorů ani pozitivitu HER2. S touto novou klasifikací je úzce spojena i léčba. U luminálních karcinomů se léčba opírá především o blokaci steroidní osy. Současně bylo zjištěno, že je zde menší účinnost neoadjuvantní chemoterapie. Skupina nádorů s HER2 pozitivitou je indikována k léčbě anti-HER2 cílenou terapií. U triple-negativních nádorů prsu nejedinou možností podání chemoterapie (14). U této skupiny žen je snaha o nalezení jiné účinné terapie, včetně terapie bevacizumabem. Při správné diagnostice je nutné dbát na automatické vyšetření hormonálních receptorů i HER2. Vyšetření hormonálních receptorů i HER2 je dnes prováděno zcela automaticky. U HER2 se provádí nejprve pomocí imunohistochemie. Tato metoda v podstatě určuje protein, receptor na povrchu buňky. U sporných nebo pozitivních výsledků pak následuje vyšetření pomocí in situ hybridizace, která představuje detekci kopií genu v jádře. V současné době je již vyšetřování HER2 rovněž automatickou záležitostí. Vyšetření musí být buďto přímo provedena nebo ověřena v referenčních laboratořích pomocí certifikovaných kitů. V České republice je stanoven přesný počet těchto certifikovaných laboratoří, které jsou oprávněny vyšetření provádět. Soubor referenčních laboratoří byl vytvořen na základě dohody odborných společností s plátci, tzn. České onkologické společnosti a Společnosti českých patologů se zdravotními pojišťovnami. Referenční laboratoře jsou stanoveny na základě plnění definovaných kvalitativních kritérií. Musí splňovat jak přístrojové tak i personální vybavení pracovišť, musí mít zavedeny systémy kontroly kvality.

Při vyhodnocování histopatologických nálezů se dnes již nespokojíme jen s konstatováním o jaký typ nádoru se jedná, zda jde o nádor benigní nebo maligní, ale díky pokrokům v molekulární diagnostice požadujeme stále větší upřesnění histopatologického obrazu daného nádorového procesu. Jedná se o informace o velikosti nádoru, požadujeme uvedení vzdálenosti okrajů resekce, potřebujeme znát další podrobnější biologické parametry a charakteristiky nádorového procesu. Na základě těchto informací jsou zvažovány nejvhodnější léčebné postupy. Tyto informace jsou nutné jak pro určení dalších vyšetřovacích metod, tak pro určení rozsahu chirurgické intervence, a dále slouží také k navžení postupů v radiační a klinické onkologii. Vlastní nádorový proces vzniká buď v lalůčcích prsní žlázy nebo vychází z vývodů.Vývoj vlastního nádoru prsu je dlouhodobý a vícestupňový proces. Zdvojovací čas u nádoru prsu se pohybuje od 20 do 300 dní. Do detekovatelné velikosti může nádor růst od 2 do 17 let (6,s.496 - 497).

Neinvazivní formy karcinomů prsu

Neinvazivní formy karcinomů prsu jsou charakterizovány tím, že nemají schopnost metastazovat. Nejsou schopny invaze přes bazální membránu. Největší komplikací jsou lokální recidivy nádorů.

Duktální karcinoma in situ (DCIS) je lépe zachytitelný na rentgenovém snímku, kde jsou diagnostikovatelné kalcifikace i nekrózy. Při histologickém vyšetření se určuje zpravidla třístupňový grading. Lze je také zjednodušeně klasifikovat jako high grade a non-high grade léze (7,s.48). Jsou spíše spojovány s výskytem u postmenopauzálních žen, a jejich další charakteristikou je častější recidiva. Poměrně velký problém může nastat u nehmatných a neviditelných lézí, kde nelze zcela spolehlivě rozhodnout o resekčních okrajích. Při histopatologickém vyšetření má být určení hormonálního statusu prováděno rutinně, vyšetření HER-2 nemá takový význam jako u jiných typů karcinomů prsu.

Lobulární karcinoma in situ (LCIS) je méně častou lézí, která vychází z buněk lobulů, ale charakteristická pro něj je multicentricita a poměrně často se také setkáváme s bilateralitou, která je popisována v literatuře mezi 10 – 20 %. Na rozdíl od DCIS se grading u LCIS rutinně nestanovuje.

Invazivní formy karcinomů prsu

Invazivní formy karcinomu již pronikají do okolních tkání, následně prorůstají do lymfatických i krevních cév, a tím je dána jejich schopnost

metastazování. Nejčastější formou invazivních karcinomů jsou duktální invazivní karcinomy, představující asi 70 -80% invazivních karcinomů. 10 - 15% invazivních karcinomů pak tvoří lobulární invazivní karcinomy. Z dalších histologických typů se u nádorů prsu setkáváme se vzácnějšími podtypy karcinomů jako typ medulární, mucinosní, metaplastický aj.

Zcela zvláštní postavení má nejagresivnější forma karcinomů prsu, tzv. zánětlivý neboli erysipeloidní karcinom. Je to samostatná klinická jednotka, která je charakterizována výraznou infiltrací celého prsu spojenou se zarudnutím a edémem kůže. Povrch kůže je typický pro tuto nádorovou variantu a je popisován jako „peau d´orange" – vzhled pomerančové kůže. Velmi často se setkáváme s tím, že již v době stanovení diagnózy se jedná o metastatické onemocnění. V lymfatických uzlinách jsou metastázy ve více jak polovině diagnostikovaných případů (55 – 85 %). Výjimkou nejsou současná postižení druhostranného prsu. Histologicky se může jednat o špatně diferencované duktální karcinomy.

TNM Klasifikace

Stanovení stupně rozsahu karcinomu prsu, vychází z UICC (International Union Against Cancer) TNM klasifikace zhoubných novotvarů (sedmé vydání z roku 2009). Klasifikace se užívá pro karcinomy jak mužského tak ženského prsu.

Onemocnění musí být histologicky verifikováno. Při výskytu vícečetných současně se vyskytujících primárních nádorů v jednom prsu by se měl pro klasifikaci použít nádor s nejvyšší kategorií T, současně se vyskytující oboustranné nádory prsu se klasifikují samostatně, aby bylo možno případy rozdělit podle histologického typu.

V sedmém vydání TNM klasifikace jsou definovány regionální lymfatické uzliny. Tato definice je převzata z AJCC –American Joint Committee on Cancer, Cancer Stading Manual – 7. vydání 2009. (15)

Regionální mízní uzliny jsou:

1. Axilární (stejnostranné): interpektorální (Rotterovy) uzliny a mízní uzliny podél vena axillaris a jejich přítoků, které mohoubýt rozděleny do následujících etáží:

   a/ I. etáž (dolní axila): mízní uzliny laterálně od zevního okraje m.

pectoralis minor

b/ II. etáž (střední axila): mízní uzliny mezi vnitřním a zevním okrajem m. pectoralis minor a mízní uzliny interpektorální (Rotterovy)

c/ III. etáž (vrchol axily): mízní uzliny mediálně od vnitřního okraje m. pectoralis minor a uzliny pod klíční kostí, které bývají rovněž označovány jako apikální nebo infraklavikulární. Metastázy do těchto uzlin představují horší prognózu. Označení infraklavikulární je proto použito k odlišení od zbývajících axilárních mízních uzlin.

2. Vnitřní mammární (stejnostranné): mízní uzliny v mezižeberním prostoru podél okraje sterna v nitruhrudní fascii.

3. Supraklavikulární (stejnostranné): mízní uzliny ve fossa supraclavicularis, v trojúhelníku vymezenou svalovinou a šlachou m. omohyoideus (laterální a horní hranice), v. jugularis int. (mediální hranice), klíční kostí a v. subclavia (dolní hranice). Okolní uzliny mimo tento trojúhelník jsou považovány za dolní krční mízní uzliny (M1).

4. Intramammární: mízní uzliny uvnitř prsu; pro účely klasifikace N a staging jsou považovány za mízní uzliny axilární (1.etáž).

T – primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ

Tis (DCIS) duktální karcinom in situ

Tis (LCIS) lobulární karcinom in situ

Tis (Paget) Pagetova choroba bradavky bez spojení s invazivním karcinomem a/nebo s karcinomem in situ.

T1 nádor do 2 cm v největším rozměru

T1mi mikroinvaze 0,1 cm v největším rozměru

Poznámka: Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk přes bazální membránu do okolních tkání s ložiskem ne větším než 0,1 cm v největším rozměru. Je-li více ložisek mikroinvaze, použije se ke klasifikaci pouze velikost největšího ložiska mikroinvaze. (Nepoužívá se součet všech jednotlivých ložisek). Přítomnost více ložisek mikroinvaze by měla být zaznamenána, obdobně jako u vícečetných větších invazivních karcinomů.

T1a větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru

T1b větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru

T1c větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru

T3 nádor větší než 5 cm v největším rozměru

T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní a/nebo do kůže, (ulcerace nebo kožní uzly)

Poznámka: Šíření pouze do dermis se jako T4 nehodnotí. Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis.

T4a šíření do stěny hrudní (nezahrnuje invazi pouze do m. pectoralis)

T4b stejnostranné ulcerace, satelitní kožní uzly, nedbo edém kůže (včetně peau d'orange)

T4c současně obě výše uvedená kritérie 4a a 4b

T4d inflamatorní karcinom

Poznámka: Inflamatorní karcinom prsu je charakterizován difuzní výraznou indurací kůže s erysipeloidním okrajem, obvykle bez nádorové masy pod kůží. Klinicky inflamatorní karcinom (T4d), u nějž je biopsie negativní a není žádný měřitelný lokalizovaný primární karcinom, se histopatologicky klasifikuje jako pTX. Vtažení kůže, retrakce bradavky nebo jiné kožní změny - kromě změn uvedených u T4b a T4d - se mohou objevit u T1, T2 nebo T3, aniž ovlivňují klasifikaci.

N - Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné)

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže

N2 metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) I. a II. etáže, které jsou klinicky fixované; nebo metastázy klinicky zřejmé v stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N2a metastázy v axilárních mízních uzlinách, fixovaných mezi sebou navzájem nebo k jiným strukturám

N2b metastázy pouze klinicky zřejmé ve vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách), bez přítomnosti klinicky evidentních metastáz v axilárních mízních uzlinách

N3 metastázy ve stejnostranné infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách) (III. etáž) s nebo bez postižení I. a II. Etáže axilárních mízních uzlin; nebo metastázy klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách) s klinicky evidentními metastázami v I. a II. etáži axilárních mízních uzlin; nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních či vnitřních mamárních mízních uzlin

N3a metastázy v infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

N3b metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách

N3c metastázy v supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

Poznámka: Postižení klinicky zřejmé je definováno jako postižení zjištěné klinickým vyšetřením nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie) a mající charakter vysokého podezření na malignitu nebo předpokládané makroskopické metastázy patologicky, podložené tenkojehlovou aspirační biopsií s cytologickým vyšetřením. Potvrzení klinicky zjištěného metastatického onemocnění tenkojehlovou aspirační biopsií bez biopsie z excise je označováné přiřazením písmene (f), např. cN3a(f).

Není-li stanoveno pT, pak se samotná biopsie excidované mízní uzliny nebo biopsie sentinelové nízní uzliny klasifikuje v klinické kategorii N, např. cN1. Klasifikace v histopatologické kategorii pN se u biopsie excidované mízní uzliny nebo biopsie sentinelové mízní uzliny používá pouze v kombinaci se stanoveným pT

M - Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

pTNM patologická klasifikace

pT - Primární nádor

Patologická klasifikace vyžaduje vyšetření primárního karcinomu bez makroskopické přítomnosti nádoru v okrajích resekátu. Případ může být klasifikován pT, je-li nádor v okrajích resekátu pouze mikroskopicky.

Kategorie pT odpovídají kategoriím T.

Poznámka: Při pT klasifikaci se velikost nádoru řídí měřením invazivní složky nádoru. Je-li složka in situ rozsáhlá (např. 4 cm) a složka invazivní malá (např. 0,5 cm), nádor se klasifikuje jako pT1a.

pN - Regionální mízní uzliny

Patologická klasifikace vyžaduje resekci a histologické vyšetření alespoň dolních axilárních mízních uzlin (I. etáže). Takováto resekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin.

Jsou -li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

pNX regionální mízní uzliny nelze hodnotit (byly odstraněny dříve nebo nebyly k vyšetření odstraněny)

pN0 regionální mízní uzliny bez metastáz

Poznámka: Shluky izolovaných nádorových buněk (ITC), označované také jako submikrometastázy, jsou jednotlivé nádorové buňky nebo malé shluky buněk, ne větší než 0,2 mm v největším rozměru, které mohou být detekovány běžným HE barvením nebo imunohistochemicky. Jako doplňující kritérium bylo navrženo zahrnout shluky méně než 200 buněk v jednom histopatologickém řezu. Pro účely klasifikace N se uzliny obsahující pouze ITC do počtu pozitivních uzlin nezapočítávají a měly by být zahrnuty jen do celkového počtu vyšetřených uzlin.

pN1 mikrometastázy nebo metastázy v 1- 3 stejnostranných axilárních mízních uzlinách; a/nebo v stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách s mikroskopickými metastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprokazatelné

pN1mi mikrometastázy (větší než 0,2 mm, a/nebo více než 200 buněk, ne však větší než 2,0 mm v největším rozměru)

pN1a metastázy v 1-3 axilární mízní uzlině (uzlinách), z nichž alespoň jedna metastáza je větší než 2 mm v největším rozměru

pN1b vnitřní mamární mízní uzliny s mikro- nebo makrometastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprokazatelnými

pN1c metastázy v 1-3 axilárních mízních uzlinách a vnitřních mamárních mízních uzlinách, s mikro nebo makrometastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, klinicky neprokazatelnými

pN2 metastázy v 4 - 9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách, nebo v klinicky zjevných stejnostranných vnitřních mammárních mízních uzlinách (uzlině) bez metastáz v axilárních mízních uzlinách

pN2a metastázy v 4 - 9 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna metastáza je větší než 2 mm

pN2b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách), při nepřítomnosti metastáz v axilárních mízních uzlinách

pN3 metastázy dle níže uvedeného popisu:

pN3a metastázy v 10 a více axilárních mízních uzlinách (alespoň jedna metastáza je větší než 2 mm), nebo metastázy v infraklavikulárních mízních uzlinách

pN3b metastázy v klinicky zjevné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností pozitivní axilární mízní uzliny (uzlin); nebo metastázy ve více než 3 axilárních mízních uzlinách a s mikro nebo makrometastázami ve vnitřních mamárních uzlinách zjištěných při biopsii sentinelové uzliny, klinicky neprokazatelných

pN3c metastázy v stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách)

Poznámka: Jako klinicky zjevné je definováno postižení zjištěné klinickým vyšetřením nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie), a mající charakter vysokého podezření z malignity nebo předpokládané makroskopické metastázy patologicky podložené tenkojehlovou aspirační biopsií s cytologickým vyšetřením. Jako klinicky neprokazatelné je definováno postižení, které nebylo zjištěno zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie) nebo klinickým vyšetřením.

Poléčebná klasifikace ypN:

Poléčebná klasifikace ypN by měla být hodnocena podle stejných výše uvedených pravidel jako kolinická (předléčebná) klasifikace N.

Přídatné označení sn se používá pouze tehdy, bylo-li hodnocení sentinelové mízní uzliny provedeno po léčbě. Pokud není přídatné označení sn uvedeno, předpokládá se, že hodnocení axilárních mízních uzlin bylo provedeno na základě axilární dissekce.

Klasifikace X (ypNX) bude použita tehdy, nebylo-li poléčebné histopatologické vyšetření sentinelové mízní uzliny nebo uzlin z axilární dissekce provedeno.

Kategorie ypN jsou totožné s kategoriemi pN.

pM - Vzdálené metastázy

Kategorie pM odpovídají kategoriím M.

Rozdělení do stadií

Stadium 0:	Tis	N0	M0	
Stadium IA:	T1	N0	M0	T1 vč.T1mi
Stadium IB:	T0, T1	N1mi	MO	
Stadium IIA:	T0, T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
Stadium IIB:	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
Stadium IIIA:	T0, T1, T2	N2	M0	
	T3	N1, N2	M0	
Stadium IIIB:	T4	N0, N1, N2	M0	
Stadium IIIC:	jakékoliv T	N3	MO	
Stadium IV:	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	

Terapie karcinomu prsu

Léčba karcinomu prsu je komplexní léčbou zahrnující všechny dostupné léčebné modality. Po stanovení přesné diagnózy včetně histopatologické, určení stadia onemocnění, je rozhodování o léčebném postupu přeneseno do multidisciplinárního týmu odborníků, který tvoří klinický onkolog, radiační onkolog, onkochirurg, radiolog, patolog. Dalším odborníky mohou být gynekolog, plastický chirurg, lékař nukleární medicíny, psycholog i rehabilitační pracovník. Při volbě správné strategie léčby je přihlíženo k prediktivním a prognostickým faktorům, celkovému stavu pacientky a v neposlední řadě i k přání pacientky.

Významné prognostické a prediktivní faktory karcinomu prsu shrnuje následně Dolečková takto: Klinické stadium má nepopíratelný vztah k délce přežití. Postižení uzlin, další faktor, mající významný vztah k délce přežití. Prognóza se zhoršuje při postižení více jak tří uzlin, anebo při prorůstání metastázy přes pouzdro uzliny, event. při velikosti postižené uzliny 2,5 cm a větší. Velikost nádoru – s větší

velikostí nádoru se zvětšuje pravděpodobnost postižení spádových lymfatických uzlin. Věk a ovariální funkce – u žen jeden rok a více po menopauze je větší citlivost k hormonální léčbě než u žen před menopauzou a u perimenopauzálních žen. Hormonální receptory – při negativitě ER a PR můžeme očekávat špatnou odpověď na hormonální léčbu. Histologický typ nádoru, jeho grading a způsob šíření – špatnou prognózu má inflamatorní karcinom a prognóza se také zhoršuje se stupněm malignity (G1 - 4) a při šíření nádorových buněk do cév a podél nervově cévních svazků. EIC – extenzivní intraduktální karcinom – 25% primárního tumoru nebo více je intraduktálně, další intraduktální karcinom je vidět mimo přilehlé hranice infiltrace. Někteří autoři (Clarke et al., 1985, Fisher et al., 1986, van Limbergen et al., 1987) popisují spojení extenzivního intraduktálního karcinomu s vyšší incidencí recidivy tumoru. Zvýšená exprese HER-2/neu je spojena se špatnou prognózou i nižší odpovědí na chemoterapii. Aneuploidie desoxiribonukleové kyseliny je považován za negativní prognostický faktor (16*,s.209*)

Vlastní terapii karcinomů prsu můžeme rozdělit na terapii neinvazivních a invazivních karcinomů.

Neinvazivní formy nádorů prsu a jejich terapie se odvíjí z histopatologické klasifikace. U duktálního karcinoma in situ je základní terapií chirurgická léčba, po které následuje adjuvantní radioterapie prsu. Dle studie Vargase (17) dochází sice při kombinaci radikální chirurgické léčby a ozáření celého prsu k významnému snížení rizika lokální recidivy, ale nebyl zjištěn signifikantní vliv na celkové přežití. U mladších žen je zvažován i radiační boost po základním ozáření celého prsu ke zvýšení lokální kontroly. U tohoto typu nádoru se stále diskutuje šíře okraje při resekcích tumorů. Obecně se uvádí, že okraje nad 10 mm jsou jednoznačně bezpečné stran radikality operačního řešení a významně snižují riziko lokální recidivy. Okraje pod 1 mm jsou naopak jednoznačně považovány za okraje pozitivní. Exenterace axily u duktálního karcinoma in situ se rutinně neprovádí. Při konečném vyšetření resekátu se u menší skupiny žen setkáváme s tím, že proti biopsii je zjištěna v resekátu při podrobnějším histopatologickém vyhodnocení i složka invazivního karcinomu. Z tohoto důvodu pak musí následovat staging axilárních lymfatických uzlin.

U skupiny žen s lobulárním karcinomem in situ je doporučena v indikovaných případech hormonální terapie tamoxifenem s následnými pravidelnými kontrolami klinickými a zobrazovacími metodami.

Invazivní formy nádorů jsou léčeny, jak již bylo zmíněno výše, podle

histopatologických subtypů. Léčebný postup je závislý na stadiu nemoci, velikosti tumoru, postižení lymfatických uzlin, věku a s tím souvisejícím hormonálním statusem. Je rozdílný přístup k terapii dle jednotlivých stádií choroby. Hormonální terapie je podávána na základě vyšetření hormonálních receptorů, chemoterapie a cílená léčba je podávána s ohledem na charakteristiku nádoru. Systémová chemoterapie je podávána na základě řady prognostických a prediktivních faktorů. Patří sem věk, velikost nádoru, histologický typ, počet postižených regionálních lymfatických uzlin a v neposlední řadě i komorbidity.

Invazivní karcinomy stadií I, II, IIIA a IIIB s pozitivními receptory pro HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů jsou směrovány k terapii podle podle pozitivity nebo negativity postižení lymfatických uzlin, dále pak podle velikosti nádoru. Karcinomy bez postižení lymfatických uzlin a s tumorem do velikosti 0,5 cm lze podat jen hormonální terapii. Při zjištění mikrometastáz v uzlinách lze zvážit adjuvantní hormonální terapii s ± adjuvantní chemoterapií a trastuzumabem. Od velikosti tumoru 0,6 cm je doporučována adjuvantní hormonální terapie s následnou adjuvantní chemotepií a trastuzumabem. U nádorů do 1 cm lze navíc k předchozí terapii přidat i neoadjuvantní terapii. Při nálezu pozitivity lymfatických uzlin postupujeme tak, jako je tomu v doporučeních u tumorů předchozí skupiny. To znamená, že zahájíme léčbu neoadjuvancí, a po operaci adjuvantním podáním jak hormonální terapie, tak adjuvantní chemoterapie a trastuzumab.

Adjuvantní léčba u HER2 pozitivních a hormonálně independentech tumorů s negativními lymfatickými uzlinami a tumorem pod 0,5 cm lze jen dispenzarizovat. Při pozitivitě mikrometastáz v lymfatických uzlinách lze zvážit adjuvantní chemoterapii se současným podáním trastuzumabu. Ke zvážení chemoterapie a trastuzumabu přistupujeme také u tumorů do velikosti 1,0 cm. Od velikosti tumorosních změn nad 1,0 cm je ke zvážení neadjuvantní chemoterapie a následuje další léčba, adjuvantní, s podáním trastuzumabu. Adjuvantní chemoterapie společně s trastuzumabem je také podávána u pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami s možností zahájení neoadjuvantní terapie. Zvážení adjuvantní chemoterapie závisí na histologickém typu nádorů, na přidružených chorobách a s ohledem na další rizikové faktory, které by mohly podpořit zvýšení projevů nežádoucích účinků podávané léčby.

Samostatná skupina tzv triple negativních karcinomů je charakterizována neúčinnou hormonální terapií při negativních hormonálních receptorech a při negativitě HER2 nelze podávat ani trastuzumab. Proto je prakticky jediným možným

terapeutickým postupem podání adjuvantní chemoterapie. Zde se doporučuje jednoznačné podání chemoterapie od tumorů s velikostí nad 1 cm, u menších tumorů je tato chemoterapie ke zvážení.

V adjuvanci lze podávat hormonální terapii prakticky u všech žen s invazivním karcinomem s prokázanými hormonálními receptory. Je rozdílný přístup k podání hormonální terapie u premenopauzálních a postmenopauzálních žen. U premenopauzálních žen je doporučován tamoxifen po dobu 2 – 3 let se současnou ovariální supresí goserelinem po dobu minimálně 2 let a následně dokončení do celkové dávky podávání tamoxifenu do 5 let. Optimální délka podávání LH-RH analog není zcela známa. Proto vycházíme z ESMO guidelines 2013, kde je právě uvedena doporučená doba podávání 2 – 5 let (18).

U postmenopauzálních žen je doporučena také léčba tamoxifenem. Obvykle je zahájena tato terapie po dobu minimálně 2 – 3 let. U žen s nízkým rizikem pokračujeme do celkové doby pěti let. Pacientkám se střením nebo vysokým rizikem je po 2 – 3 letech provedena změna na inhibitory aromatáz (switch) a dokončuje se pětiletý cyklus celkové adjuvantní hormonální léčby. U některých nemocných je po pětiletém cyklu adjuvantní hormonální terapie tamoxifenem zvažováno prodloužení doby adjuvance podáním inhibitorů aromatáz v následujících dalších pěti letech (up-front). Toto prodloužení adjuvantní léčby je zvažována ve skupině žen s vyšším nebo středním rizikem. Při kontraindikacích užívání tamoxifenu je ihned zahájena léčba inhibitory aromatáz. Délka podání je rovněž doporučována po dobu 5 let.

Celková doba podávání adjuvantní hormonální terapie byla ověřována v několika studiích, jako např. studie ATAC, MA-17 nebo BIG 1-98, které porovnávaly vliv délky podávání tamoxifenu a třetí generace inhibitorů aromatáz a rovněž měly za úkol posoudit přínos a bezpečnost v terapii. Studie ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination), srovnávala pětiletou adjuvantní terapii tamoxifenem s adjuvantní léčbou tamoxifenem a inhibitory aromatáz podávaných sekvenčně, rovněž 5 let, a léčbu inhibitory aromatáz jako prodlouženou adjuvanci po terapii tamoxifenem v délce pěti let. Prokázána vyšší účinnost anastrozolu proti tamoxifenu v redukci rizika recidivy. Ve studii BIG 1-98 vyšší signifikantní účinnost letrozolu nad tamoxifenem v bezpříznakovém období. Ve studii MA-17 byl sledován účinek letrozolu porti placebu po předchozí léčbě tamoxifenem. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn v oblasti bezpříznakového období ve prospěch letrozolu vůči placebu (19). V dalších studiích byl srovnáván účinek a bezpečnost anastrozolu vůči tamoxifenu, přičemž se ukázalo, že menší, statisticky významný počet

nežádoucích účinků byl registrován u léčby anastrozolem proti tamoxifenu, a rovněž statisticky významný výsledek byl zjištěn při sledování velmi závažných nežádoucích účinků, které by v případě manifestace mohly vézt k ukončení terapie. V těchto studiích byla prokázáno zlepšení přežití u žen, u kterých byla provedena změna tamoxifenu na inhibitory aromatáz.

Při léčbě tamoxifenem je nutné mít na paměti popisované nežádoucí účinky, kterým dominuje možný vznik hluboké žilní trombozy a její existence je kontraindikací této terapie a nezanedbatelný je rovněž vliv na sliznici těla dělohy s možnou iniciací karcinomu endometria.

Při posuzování rizikových skupin pacientek se řídíme dle závěrů ze St Gallen z roku 2007, kde jsou posuzovány lymfatické uzliny a stupeň jejich postižení, dále velikost tumoru pod 2 cm anebo nad 2 cm, další prognostický faktor je grading (G1 nebo G2-3), pozitivita nebo negativita hormonálních receptorů, pozitivita nebo negativita HER 2 a nakonec je rozhodující věk pod a nad 35 let.

Vývoj terapie karcinomu prsu

Mezi nejstarší a stále užívané léčebné modality patří ozařování, chirurgická léčba a hormonální terapie. Další terapeutické modality jsou chemoterapie a cílená (biologická) léčba. Rozdílný je přístup k léčbě karcinomu prsu časného stádia a jiný postup je u lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu. Každý z těchto léčebných postupů má nežádoucí účinky, které se projevují subjektivními pocity a objektivnímu změnami orgánů. Proto je nedílnou součástí komplexní terapie i léčba podpůrná. Velmi závažné jsou změny, které pozorujeme na kardiovaskulárním systému. V následující části se věnuji jednotlivým léčebným metodám, které jsou dnes standardně využívány v terapii karcinomu prsu a jejich následným možným změnám na kardiovaskulárním systému.

Radioterapie a její vliv na srdce a cévní systém

Radioterapie byla u diagnózy karcinomu prsu poprvé užita již velmi krátce po objevu ionizujícího záření Wilhelmen Conradem Röntgenem v listopadu 1895 a je nedílnou součástí komplexní terapie této diagnózy dodnes. První užití X paprsků v léčbě lokálně recidivujícího karcinomu prsu bylo zaznamenáno v únoru 1896 v Chicagu, kdy Emil Grubbe zahájil lokální léčbu zářením u recidivujícího nádoru prsu. Byl zaznamenán dobrý lokální efekt. Emil Grubbe byl vlastně prvním

radiačním onkologem. Jako každá onkologická terapie, tak i léčba zářením má mnoho vedlejších – nežádoucích účinků. Některé se projevují jako akutní změny, které jsou poměrně snadno zvládnutelné. Mnohem závažnější jsou projevy tak zvané pozdní radiační morbidity. Pozdní změny po ozáření, také nazývaná pozdní morbidita, se neprojevuje ani během ozařovacího cyklu, ani těsně po ukončení léčebné série, ale nastává až po několika týdnech až měsících, v řadě případů i po mnoha letech. (20). Ve spojitosti s možnými projevy aterosklerózy při užití radioterapie jsou to u karcinomu prsu především pozorovatelné změny na periferních cévách, a hlavně na myokardu při ozáření stěny hrudní vlevo, nebo radioterapii levého prsu. I když se techniky radioterapie neustále zdokonalují, jsou propracovávány stále přesnější metodiky pro plánování radioterapie, přesto se nelze těmto projevům pozdní morbidity zcela vyhnout. Metaanalýza provedená EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists´ Collaborative Group) prokázala, že radioterapie snižuje výskyt lokoregionální recidivy o 70% u všech pacientek, přičemž největší přínos byl prokázán u žen s vysokým rizikem lokální recidivy (T3,T4,N+, invaze do pektorálního svalu). Jelikož byly zahrnuty staré radioterapeutické techniky, metaanalýza ukázala i signifikantní zvýšení výskytu karcinomu kontralaterálního prsu a zvýšenou úmrtnost v důsledku onemocnění srdce a plic. (21,22).

Poradiační změny srdce, perikardu a cév

Poškození cévního systému, srdce i perikardu radioterapií je závislé na velikosti aplikované dávky, velikosti ozářeného objemu, časovém rozložení dávky a doby po ukončení ozáření. Klinicky významná je pozdní kardiotoxicita, která vzniká s časovým odstupem po ozáření (6 a více měsíců). Projevuje se změnami prakticky ve všech srdečních strukturách, nejčastěji bývá postižen perikard. Ozáření srdce je považováno za významný kofaktor rozvoje koronární aterosklerózy a ischemické choroby srdeční (23). J.M. Horáček dále uvádí, že je nutné v současné době plně využít všech dostupných metod vyšetření jak před zahájením kardiotoxické léčby, tak v jejím průběhu, ale i po ukončení léčebné série. Při těchto vyšetřeních je cílem hlavně detekovat možné poškození myokardu, kterése snažíme zachytit ještě ve fázi bez zřetelných subjektivních i klinických projevů postižení myokardu, to znamená ještě ve fázi subklinické. Současně jsou také uváděny doporučované vyšetřovací metody, které lze využít a jsou běžně dostupné ve zdravotnických zařízeních, ukazuje jejich senzitivitu, specifitu i výhody. K nejčastěji užívaným pro svou dostupnost je rentgenové vyšetření hrudníku (srdce a plic) a elektrokardiografický

záznam, které ale mají velmi nízkou senzitivitu i nízký klinický dopad. Podstatně vyšší senzitivitu má echokardiografie se střední až vysokou specifitou a navíc je to metoda, která je relativně snadno dostupná. Náklady na všechny dosud jmenované vyšetřovací metody jsou poměrně nízké. Další metody jako imunoscintigrafie, vyšetření biochemických markerů a vysoce invazivní endomyokardiální biopsie mají sice vysokou senzitivitu i specifitu, ale nejsou to metody (kromě biochemických markerů), které by se prováděly zcela běžně. Při kombinační léčbě, tj. radioterapie, chemoterapie a cílená léčba, je provedení echokardiografie s určením ejekční frakce levé komory za standardní vyšetření. Snížená ejekční frakce, zvláště při aplikaci cílené léčby může vézt k předčasnému ukončení terapie.

Na možnost poškození srdce i perikardu je nutno pamatovat při radioterapii v oblasti hrudníku, mediastina, parasternálních uzlin, při ozařovaní hrudní stěny po ablaci nebo ozáření prsu s tumorem či po provedení prs zachovné operaci. Ve všech těchto případech je radioterapie nedílnou součástí komplexní léčby. S akutními vedlejšími účinky se setkávání v běžné praxi poměrně vzácně, protože vlastní srdeční svalovina patří mezi radiorezistentní tkáně. Následkem poškození srdce mohou být hemoragie, při vyšších dávkách dochází k poškození svalových vláken a následuje jejich fibrotizace. Závažnější je, jak jsem již uvedl výše, tzv. pozdní kardiotoxicita. Tyto změny se popisují po samostatné frakcionované radioterapii dávkou 40 – 55 Gy u zdravých jedinců, u kardiaků se hranice tolerance výše dávky snižuje až ke 40 Gy. Klinicky se radiační kardiomyopatie může výrazněji projevovat při současné aplikaci chemoterapie s kardiotoxickými cytostatiky v monoterapii i v kombinační léčbě. Nejčastěji užívané jsou antracykliny, 5-fluorouracil, cyklofosfamid), ale s kardiomyopatií se setkáváme i po aplikaci trastuzumabu. Výjimečně jsou po radioterapii popisovány sekundární nádory srdce, jako např. uvádí portugalští autoři (24), kdy ve svém kazuistickém sdělení přednesli diagnostikovaný sarkom středního stupně diferenciace v levé síni po 12 letech od primární terapie karcinomu prsu vlevo. Po operačním řešení sarkomu následovala další terapie a pacientka přežívala 3 roky po léčbě bez známek choroby. Poradiační sarkomy jsou v literatuře nejčastěji popisovány u pacientů s nádory prsu a hlavy a krku.

Perikarditida

V průběhu radioterapie hrudní stěny vlevo, levého prsu, se můžeme setkat s radiační perikarditidou, která se projevuje bolestí za hrudní kostí, dušností, únavou a charakteristickým průvodním jevem je tvorba zánětlivého výpotku, následovaná

fibrózní přestavbou. Ve srovnání se srdeční svalovinou je perikard citlivější na záření. Na elektrokardiogramu jsou pozorovatelné změny QRS komplexu ve smyslu snížené voltáže i změny ST úseku. Chronická perikarditida se také projevuje dušností, únavou, případně známkami chronického srdečního selhávání v závislosti na velikosti aplikované dávky i na ozářeném objemu. Toleranční dávky jsou kolem 45 Gy. (20).

Změny na cévách po ozáření

U velkých cév je výstelka citlivější vůči ionizačnímu záření než zbývající část cévní stěny. Nejvíce radiosenzitivní je výstelka kapilár. Následkem ozáření může být omezení, případně úplné uzavření průtoku krve cévou, resp. kapilárou s ischemií tkáně, která je arterií zásobena. Cévní postižení v důsledku radiačního poškození hraje klíčovou roli v poradiační orgánové patologii. V oblasti radioterapie dochází v průběhu minulého století ke změnám v náhledu na aplikaci záření v adjuvanci. Do konce 70. let byla radioterapie po radikální mastektomii indikována u všech pacientek. Tato indikace se dramaticky změnila v 80. letech, kdy byly publikovány výsledky metaanalýzy ukazující nepříznivý vliv radioterapie na přežití v souvislosti se zvýšenou kardiotoxicitou (22,25).

Kromě lokálních změn po účinku ionizujícího záření se setkáváme v naší i zahraniční literatuře s popisovaným vznikem sekundárních nádorů při komplexní léčbě pro karcinom prsu. Sekundární nádory po užití radioterapie se vyskytují po několika letech, hovoříme o tzv. decenálním poškození, tj. pozdní následky v řádu několika desítek let. Výskyt těchto sekundárních malignit se zvyšuje v posledních letech s ohledem na výrazné prodloužení života spojené s rozvojem léčebných postupů a zaváděním nových léčebných přípravků do běžné praxe. Raissouni a sol. (26) popisují nádor jícnu u 56-leté pacientky léčené v roce 1999 nejprve pro karcinom prsu chirurgicky, modifikovanou radikální mastektomií, následně chemoterapií na bázi CMF (Cyklofosfamid, metotrexat a 5-fluorouracil), šesti cykly a po té pooperační radioterapií a následnou kastrací. Po roce zjištěn světlobuněčný nádor ledviny, léčený chirurgicky. V roce 2007 lokální progrese a generalizace. Léčeno 2 liniemi chemoterapie a hormonoterapie, po té dosaženo stabilizace choroby. Po 12 letech od primární terapie zjištěn sekundární, radiací indukovaný adenokarcinom jícnu. Di Thomasso L. (27) publikuje v roce 2003 výskyt kožního angiosarkomu na kůži u 74 leté nemocné s T1N0M0 karcinomem prsu po konzervativním chirurgickém zákroku a následné radioterapii pro infiltrující duktální

karcinom vlevo. Po 9-ti letech od primární terapie zjištěna susp. lokální recidiva, která však histologicky z první histologie negativní, jen atypické vaskulární změny. Po dalších sedmi měsících prokázán high-grade iradiační angiosarkom kůže prsu vlevo.

Obdobně je popisován low-grade angiosarkom u pacientky, která byla léčena pro infiltrující duktální karcinom a angiosarkom se vyskytnul za 10 let po primární terapii, která zahrnovala operační řešení s parciální mastektomií, pooperační radioterapií (28).

Radioterapie v oblasti terapie nádorů prsu prodělala velmi významný technický pokrok jak v rámci plánování, tak v oblasti vymezení svazku záření. Současné metody jsou zaměřeny nejen na přísné a přesné stavení ozařovaných objemů, které jsou, díky časné diagnostice a propracovanější chirurgické léčbě, stále menší, ale také na přísnější stanovení kritických struktur a dodržení tolerančních dávek záření.

Chirurgická terapie karcinomu prsu

Další léčebnou modalitou, nepostradatelnou v průběhu radikální léčby karcinomu prsu, je chirurgická léčba. I tato modalita prošla velmi významným rozvojem, zvláště po zavedení celkové anestezie. V roce 1882 William Steward Halsted poprvé provedl radikální mastektomii, která se stala standardem na dlouhá desetiletí. Po řadu let byla považována za standard, později byl rozsah operace modifikován až do superradikálních zákroků, které měly za úkol odstranění všech dostupných lymfatických uzlin. Následné zkušenosti vedly ke změně v tzv. radikální modifikovanou mastektomie s menším rozsahem operace na svalech a v oblasti axilárních uzlin. Od padesátých letech minulého století se do popředí chirurgické léčby u nádorů nižších stadií dostává parciální mastektomie v kombinaci s radioterapií. (7,str.121). Teprve poznání, že karcinom prsu je spíše systémové onemocnění, postupné zavádění moderní systémové léčby v kombinaci s radioterapií tuto metodu z chirurgických postupů vyřadily. V současné době se v chirurgické léčbě nejvíce uplatňuje modifikovaná radikální mastektomie. Tato je doplněna axilární lymfadenektomií. Některá erudovaná chirurgická pracoviště provádějí vyšetření a následnou exstirpaci sentinelové uzliny. Záchovná nebo také prs šetřící operace je v poseldní době nejrozšířenějším typem operačního zákroku. U kvadrantektomie jde o odstranění příslušného kvadrantu s nádorem. Při lumpektomii, odstraňujeme samotný nádor s minimálně jednocentimetrovým okrajem zdravé

tkáně. K tomuto výkonu je potřeba společné indikace chirurga a onkologa (29).

Coufal a kolektiv uvádí ve své knize Chirurgická léčba karcinomu prsu, žě velko většinu nádorů prsu v současnosti řešíme záchovnou oeperací – parciální mastektomií. Počet parciálních mastektomií k totálním mastektomiím se pohybuje ve vyspělých státech v neselektovaných souborech pacientek v poměru asi 7 : 3 či 6 : 4. Současně se změnami v rozsahu operace na prsech dochází i ke změnám v rozsahu zákroků na lymfatických uzlinách. Disekce axily je velmi důležitým krokem ve stagingu karcinomu prsu. Patřila k tradičním zákrokům na regionálních uzlinách a zahrnovala odstranění uzlin I. a II. axilární etáže. Od 90. let minulého století se začala u karcinomů prsu uplatňovat a rozvíjet metoda lymfatického mapování spojená s biopsií sentinelové uzliny (sentinel lymph node biopsy – SNB)(7,s.207). Je to první uzlina v cestě přirozeného lymfatického odtoku z místa primárního nádoru (7,s.208). Coufal a kolektiv ve své monografii dále uvádí, že biopsie sentinelové uzliny je z onkologického hlediska stejně bezpečná jako disekce axily, ale velkým přínosem je výrazně nižší morbidita. U pacienteku kterých nebyly při vstupním vyšetření prokázány žádné zvětšené uzliny, považujeme SNB za chirurgický výkon první volby (7,s.208). Z většiny pracovišť je referována úspěšnost detekce vysoko nad 90%.

Hormonální léčba

Hormonální léčba byla bezesporu první a na dlouhou dobu jedinou systémovou léčbou zhoubných nádorů a jistě i první léčebnou metodou, která splňuje definici cílené léčby. Prvním mezníkem je rok 1896. B této době Georg Beatson publikoval svoji zprávu o třech nemocných s karcinomem prsu, u kterých provedl ovarektomii, na základě předpokladu, že existuje „ne-nervového spojení mezi vaječníky a prsem“. Chirurgická ablační léčba si svůj význam podržela téměř sto let. Za revoluční změnu v hormonální léčbě je považováno zavedení tamoxifenu do širokého užití. V roce 1962 byly objeveny estrogenních receptorů Jensenem a Jakobsonem. V roce 1973 byl tamoxifen zaveden do léčby pokročilého karcinomu prsu.

V současné době jsou užívána v terapii karcinomu prsu léčiva ze skupin antiestrogenů, inhibitorů aromatázy, agonisté GnRH (gonadotropin-releasing hormone) a kortikosteroidy.

Antiestrogeny (selective estrogen receptor modulators – SERM) působí zejména kompetitivním mechanismem. Naváží se na estrogenové receptory a tím znemožní vazbu estrogenům, které působí jako růstové faktory nádorových buněk. Vazbou

těchto látek na cytoplasmatické receptory dochází ke změně prostorové konformace komplexu antiestrogen-estrogenový receptor. Ten již není účinný a po přechodu do jádra buňky nestimuluje expresi proliferačních faktorů. Tím je inhibována zvýšená proliferace, stimulovaná přirozenými estrogeny. Proliferační cyklus se zastavuje v časné G1 fázi, klesá počet buněk v S-fázi a tedy klesá i jejich proliferace. (30,s.149).

Nejdéle používaným lékem jak již bylo zmíněno je tamoxifen. Má dvojí účinek – agonistický podobný účinkům estrogenů a současně působí i jako antagonista. Není tedy čistý antiestrogen. V léčbě je doporučován u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory, ale i u žen premenopauzálních. K tzv. „čistým antiestrogenům“ patří mimo jiné fulvestrant, který je doporučen u metastatického karcinomu prsu, po selhání léčby tamoxifenem nebo inhibitory aromatáz. V původních studiích byl fulvestrantn dávkován 250mg. Studie fáze III - CONFIRM (31) jejíž závěry byly publikovány v roce 2010, srovnávala účinnost podávání antiestrogenu fulvestrant v dávce 500 mg proti původně doporučované dávce 250 mg u hormonálně pozitivních žen s pokročilým nádorem prsu po selhání předchozí hormonální terapie. Závěry studie potvrdily, že podávání vyšší dávky fulvestrantu statisticky signifikantně zvýšily PFS o 20% a to nebyl spojeno s nárůstem toxicity. V roce 2010 byly představeny Robertsonem v San Antoniu výsledky studie fáze II porovnávající úspěšnost terapie fulvestrantu proti anatrozolu v 1. linii hormonálně dependentních metastatických nádorů prsu(32). Hlavním cílem této studie bylo určení času do progrese (TTP). U fulvestrantu představovala dávka 500 mg TTP 23,4 měsíce a u anastrozolu s klasickým dávkováním 13,1 měsíce. V roce 2011 podali další autoři sdruženou analýzu bezpečnosti a účinnosti dávky 500 mg fulvestrantu, která potvrdila jak dostatečnou účinnost, tak i dobrou toleranci. Poměr rizik a přínosů pro terapii 500 mg preparátu vyzněl jednoznačně pro tuto dávku ve srovnání s dávkou 250mg a naznačují, že toto dávkování lze považovat do budoucna za prvotní terapii pro pokročilý nádor prsu. (33).

V současné době jsou nejužívanějšími inhibitory aromatáz anastrozol, letrozol a exemestan. Jejich hlavním úkolem je snížení hladiny cirkulujícího estrogenu. S tím souvisí i častější výskyt osteoporotických změn (snížení denzity kostní hmoty) a současně je zvýšené riziko fraktur. Proto je pravidelně prováděno denzitometrické vyšetření. Exemestan se v současné době využívá v rámci klinických studií s everolimem.

Gonadoliberiny jsou aplikovány v rámci onemocnění karcinomem prsu u

premenopausálních žen. Zde je využito schopnosti GnRH vytvoření reversibilní medikamentosní kastrace u premenopausálních žen. V onkologické praxi je účinek srovnáván s ovariektomií, ale proti operačnímu řešení je po vysazení terapie možné obnovení menstruačních cyklů. V našich podmínkách je podáván syntetický analog gonadoliberinu se stonásobně vyšší účinností, než-li má přirozený hormon. Aplikuje se subkutánně 1x za 28 dnů (3,6mg) nebo 1x za 3 měsíce (10,8mg). Další významnou skupinou hormonů jsou kortikosteroidy. V hojné míře jsou užívány u lymfomů, protože u těchto buněk jsou schopny navodit apoptózu. U solidních nádorů jsou kortikosteroidy užívány v antiedematózní léčbě a jsou součástí i antiemetické léčby.

Nežádoucí účinky hormonální terapie

Tamoxifen je velmi dobře snášen, má jen velmi malé procento nežádoucích gastrointestinálních účinků, suchost sliznic, retence tekutin. Vzácně se setkáváme s depresemi, trombocytopeniemi, poruchami kalciového metabolismu, ale závažnější komplikace přináší zvýšené riziko výskytu tromboembolií. V průběhu terapie je nutná pravidelná gynekologická kontrola včetně ultrazvukového vyšetření dělohy a Je nutné sledování výšky endometria. Po terapii tamoxifenem je popisováno zvýšení rizika vzniku atypické hyperplazie endometria a následně karcinomu dělohy. Vliv na kardiovaskulární systém není uváděn. Mezi vedlejší účinky inhibitorů aromatáz patří - jak již bylo výše zmíněno - častější výskyt osteoporotických změn (snížení denzity kostní hmoty) se současným zvýšeným rizikem kostních zlomenin. K obecnějším nežádoucím účinkům počítáme pocit návalů horka, bolesti kloubů, únava, slabost, řídnutí vlasů apod. Obdobné projevy nežádoucích účinků jsou sledovány také u gonadoliberinů. Tyto projevy souvisí s poklesem hladiny estrogenů a odtud také jsou pozorovány vedlejší účinky terapie. Jen u malého procenta nemocných léčených gonadoliberiny jsou popisovány deprese, nechutenství, drobná vaginální krvácení nebo demineralizace kostí. K nežádoucím účinkům kortikosteroidů patří Cushingův, syndrom, svalové atrofie, rozvoj osteoporózy, steroidní akné, atrofie kůže, zvýšená fragilita cév, projevy podkožního krvácení. Kortikoidy lze také užít při potenciaci analgetik.

Terapie hormony se stále vyvíjí a hledají se odpovědi na nové otázky související s celkovým přežitím u nemocných s nádory prsu. Endokrinní léčba, jak již bylo uvedeno, se užívá více jak 100 let. Je indikována jak v adjuvantní terapii, tak i v terapii metastatického karcinomu prsu. Většina karcinomů prsu (asi 30 – 50 % u nemocných před menopauzou a 80 % u nemocných postmenopauzálních) exprimuje

estrogenní receptory nebo progesteronové receptory, popřípadě oba typy. U pacientek s nádory vykazujícími pozitivitu hormonálních receptorů je pravděpodobný příznivý vliv endokrinní léčby, zatímco u pacientek s karcinomy bez exprese hormonálních receptorů nikoliv.

V posledních letech je terapie lokálně pokročilých a nebo metastatických karcinomů prsů vedena směrem kombinací hormonoterapie a cílené léčby.

Dle současných evropských doporučení by měla být hormonální léčba u metastatického karcinomu zvažována již v 1. linii terapie u těch nemocných, kde lze očekávat odpověď na tuto léčbu. Hlavním důvodem je především velmi dobrá tolerance nemocnými a prokazatelná účinnost(34).

V posledních letech dochází k dalším snahám o provádění studií, které kombinují hormonální terapii s cílenou léčbou. Takovou studií je i BOLERO-2, která kombinuje steroidní inhibitor aromatázy - exemestan s inhitorem mTOR, které vedlo v preklinických modelech k synergické inhibici proliferace a apoptóze. Ve studii III. fáze byly zařazeny pacientky po selhání nesteroidních IA a k exemestanu byl přidán everolimus nebo placebo. S výsledky studie autoři seznámili účastníky ASCO Annual meetingu 2012 (35). Uvedli, že kombinovaná terapie everolimem a exemestanem u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatáz, antiestrogeny a chemoterapií vedlo ke klinicky i statisticky významnému prodloužení času do progrese (PFS) i celkové četnosti odpovědí (ORR). Data k celkovému přežití (OS) zatím ještě nejsou k dispozici. I při průběžných hodnoceních se hovoří o velkém klinickém přínosu, který převažuje nad možnými a předpokládanými vedlejčími účinky. K těm patří 3. nebo 4. stupeň stomatitidy, slabost a hyperglykemie. Navíc se předpokládá, že přidání everolimu k léčbě exemestanem u nemocných s kostními metastázami má vliv na kostní metabolismus v pozitivním slova smyslu a dokonce i na progresi kostního nádorového onemocnění (36).

Chemoterapie

Již od 19. století jsou známy snahy ovlivnit růst zhoubných nádorů chemickými látkami. Lissauer se v roce 1865 pokusil léčit leukemii arzenem (tzv. Fowlerův roztok). Historii moderní chemoterapie můžeme počítat asi od 40. let minulého století. Účinek proti nádorovým buňkám byl často náhodně objeven. Klinické zkušenosti se v mnohém opíraly pouze o empirii. (37). V 60. A 70. letech se stává chemoterapie nedílnou součástí terapeutických postupů a současně nosnou

léčebnou metodou nádorových onemocnění. Nevýhodou tohoto léčebného postupu je její účinek jak na nádorovou tak i zdravou tkáň ve stejné míře. Tento účinek je nazýván nespecifickým účinkem, tzn., že cytostatika působí na nádorovou tkáň, která je charakterizována nekoordinovanou proliferací nádorových buněk, ale stejně působí i na zdravé tkáně, především na ty, které jsou charakterizovány vysokou proliferační aktivitou, jako buňky sliznic gastrointestinálního traktu, kostní dřeně, apod. Nežádoucím – vedlejším – účinkem chemoterapeutik je pak poměrně vysoká toxicita normálních, zdravých tkání, včetně cévního systému, srdce, plicního parenchymu, uropoetického i nervového systému.

Velmi významným pokrokem v léčbě nádorových onemocnění je zavedení cílené léčby (target therapy) do běžné praxe jako doplněk dosavadní dostupné léčby i protipól nespecifické chemoterapie. Větší selektivita k nádorovým buňkám oproti buňkám zdravých tkání pak vede k projevům nižší toxicity této terapie.

Nežádoucí účinky cytostatik

Každá léčebná metoda má své pozitivní i negativní stránky. Nežádoucí účinky doprovází i terapii cytostatiky, protože souvisí s nespecifickou účinností těchto látek na typy buněk, které jsou charakteristické zvýšenou proliferací. Vedlejší účinky chemoterapeutik se dají rozdělit dle jednotlivých orgánových změn. K nejběžnějším projevům patří myelosuprese, mukozitida, nefrotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxické projevy, nežádoucí účinky na sluchovém orgánu, plicích, gonádách, kůži a v neposlední řadě mutagenní a kancerogenní vliv cytostatik. S projevy aterosklerózy úzce souvisejí změny na kardiovaskulárním systému. Jednou ze sledovaných změn jsou možné projevy kardiotoxicity. Většina změn kardiotoxicity jsou změny akutní, které se vyskytují a pozorují v průběhu chemoterapie nebo bezprostředně po jejím ukončení. Výjimkou jsou antracykliny, kde jsou pozorovány změny chronického typu a setkáváme se i s projevy pozdní kardiotoxicity.

Tab č. 2 Kardiotoxicita cytostatik. Přehled užívaných cytostatik v léčbě nádorů prsu.

Lék	**Dávka**	**Projevy kardiotoxicity**
Doxorubicin	550 mg / m²	Arytmie, perikarditida, kardiomyopatie
Cyklofosfamid		Infarkt myokardu, arytmie, angina

	> 100 – 140 mg / kg	pectoris, hemoragická perikarditida
5-fluorouracil	Běžné dávkování	Infart myokardu, arytmie, angina pectoris
Taxany	Běžné dávkování	Bradykardie
Vinca alkaloidy	Běžné dávkování	Angina pectoris, infarkt myokardu

Léčba antracykliny je spojena s projevy kardiotoxicity. Změny se mohou manifestovat časnými (tedy akutními) nebo pozdními změnami. Při časných projevech kardiotoxicity se setkáváme nejvíce se změnami či abnormalitami na elektrokardiogramu (nespecifické změny ST úseku a T vlny). Byly popsány tachyarytmie, včetně předčasných komorových stahů a komorové tachykardie, bradykardie, stejně tak atrioventrikulární a raménkové blokády. Akutní změny jsou zřídka klinicky významné a obecně obvykle nevedou k přerušení léčby. Časné změny nemusí souviset s výskytem pozdních změn. Pozdní změny – pozdní kardiotoxicita se objevuje po ukončení terapie s odstupem 2-3 měsíců, ale mohou se vyskytovat i podstatně později. Nejvýznačnější změny postihují funkčnost levé komory. Dochází k poklesu ejekční frakce levé komory, se kterou se setkáváme i při léčbě trastuzumabem. Další pozdní změnou jsou projevy srdečního selhání, jako jsou dyspnoe, plicní edém, gravitační otoky, kardiomegalie, hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a cval. Byly popsány i změny subakutní, jako je perikarditida/myokarditida. Nezávažnější formou kardiomyopatie po léčbě antracykliny je městnavé srdeční selhání, které může být tak závažné, že může vést až k život ohrožujícím stavům. Proto je nezbytně nutné dodržení limitu tzv. kumulativní dávky, která je přesně stanovena. Pravděpodobnost rozvoje městnavého srdečního selhání je odhadována kolem 1% až 2% při kumulativní dávce 300 mg/m², pomalu roste až do celkové kumulativní dávky 450 – 550 mg/m², poté se riziko srdečního selhání prudce zvyšuje. Z těchto důvodů se nedoporučuje překračovat maximální kumulativní dávku 550 mg/ m². Rizikové faktory pro srdeční toxicitu jsou uváděny v souvislosti s aktivním nebo latentním kardiovaskulárním onemocněním. Velký význam má předchozí či současná radioterapie mediastinální nebo perikardiální oblasti. Je důležité také znát, zda-li již u pacientky nebyly

v dřívější léčbě podávány anstracykliny. Současně je nutné znát spektrum léků, které pacientky užívají, kardiotoxických léků, včetně cílené léčby např. trastuzumabem. Někteří výrobci doporučují u pacientů se zvýšeným rizikem projevů kardiotoxicity, aby se u léčby zvážila změna formy podání terapeutika, ku příkladu formou 24hodinové kontinuální infuzi, namísto injekčního podávání léčiva. Dle některých výrobců lze takto omezit projevy kardiotoxicity, aniž by došlo ke snížení terapeutického účinku. Před každým podáním antracyklinu u rizikových pacientek by měla být měřena ejekční frakce. Riziko vzniku kardiomyopatie se postupně zvyšuje s dávkováním. Neměla by být překročena souhrnná dávka 450 – 550 mg/m². V případě existujícího onemocnění srdce nebo předcházející radioterapie srdce by neměla být překročena souhrnná dávka 400 mg/m². Je proto snahou o zavedení do praxe využití liposomálního doxorubicinu (enkapslovaný doxorubicin v liposomech), aby se antracyklin uvolňoval až ve vlastní nádorové buňce nebo v metastázách a tím se zvýšil protinádorový účinek a snižil nežádoucí účinek na zdravou tkáň. Jak uvádí Klener a Klener jr v knize Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii, ve dvou klinických studiích fáze III byl zaznamenány v souvislosti s aplikací liposomálního doxorubicinu signifikantní poklesy projevů kardiotoxicity. V těchto studiích byly srovnávány kardiotoxické účinky proti klasickému doxorubicinu, při aplikaci stejných dávek cytostatika. Při hodnocení kardiotoxicity se posuzovala ejekční frakce levé komory. Z výsledků srovnání je patrné, že u liposomálního doxorubicinu je medián celkové kumulativní dávky, vedoucí k projevům kardiotoxicity větší než 1260 mg /m² a u klasického doxorubicinu je se 480 mg /m² (37).

Změny v elektrokardiogramu můžeme pozorovat ve formě akutní toxicity, která je obvykle stavem přechodným. K těmto projevům patří změny jako je zploštění nebo inverze T-vlny, snížení segmentu S-T nebo nástup arytmií. Trvalé snížení amplitudy QRS-vlny a prodloužení systoly jsou spíše charakteristické pro kardiotoxicitu vyvolanou antracykliny. Při snížení QRS vlny o 30%, nebo při snížení frakce o 5% se doporučuje ukončení léčby. S obdobnými změnami se můžeme setkat i při terapii 5-fluorouracilem, který patří mezi nejčastěji užívaná cytostatika. Je součástí mnoha chemoterapeutických kombinačních režimů. Je využíván i v monoterapii. Při aplikaci 5-fluorouracilu se mohou pozorovat přechodné změny na elektrokardiogramu, mohou být přítomny projevy ischemie až infarktem myokardu s typickými svíravými bolestmi na hrudníku, pocity tlaku i projevy dušnosti.

Cílená léčba

Nedílnou součástí současných léčebných postupů je i cílená léčba. Asi u 15 – 20 % žen s nádory prsu je prokazatelná pozitivita HER2. Tato pozitivita je negativním prognostickým faktorem. Průkaz přítomnosti genu je spojen s horší prognózou, kratším přežitím, sníženou citlivostí k chemoterapii i hormonální léčbě - hlavně k tamoxifenu, ale na druhé straně stanovuje možnou odpověď na léčbu monoklonální protilátkou trastuzumabem. Cílená terapie je indikována jak v neoadjuvanci, adjuvantní terapii, ale i v 1. linii metastatického karcinomu prsu. Je aplikován samostatně i v kombinaci s chemoterapií. Ve druhé linii, po selhání terapie trastuzumabem, je doporučena léčba v kombinaci cílené terapie lapatinibem s kapecitabinem.

Trastuzumab

Projevy kardiotoxicity jsou pozorovány i po cílené terapii. V léčbě karcinomu prsu byla jako první užívána rekombinační humanizovaná IgG1 MoAb proti receptoru ERBB2/HER2/NEU. Zvýšená exprese ERBB2/HER2/NEU se nachází jen u omezeného počtu pacientek s nádorem prsu. Zvýšená exprese však byla zjištěna i některých dalších nádorů, jako je karcinom prostaty, karcinom ovaria nebo endometria. Trastuzumab se váže na ERBB2/HER2/NEU, svou vazbou na extracelulární doménu zabraňuje dimerizaci s dalšími receptory rodiny EGFR/ERBB/HER (epidermal growth factor receptor/erythroblastosis receptor B/human epidermal growth factor receptor). Následkem těchto vazeb dochází k blokádě aktivovaných signalizačních kaskád MAPK a PI3K-AKT. Tyto u nádorových buněk stimulují proliferaci, invazivitu a inhibují apoptózu. Kromě toho se působení trastuzumabu projevuje i potlačením produkce angiogenních faktorů. Byly prokázány i imunomodulační účinky. (37,s.162-3). Poměrně dlouhý biologický poločas trastuzumabu, až 21 dnů, určuje také aplikační schéma. Trastuzumab neproniká hematoencefalickou bariérou. Proto se můžeme v praxi setkávat s výskytem mozkových metastáz i po úspěšné léčbě primárního nádoru.

Trastuzumab je používán v klinické praxi od roku 1998 ve Spojených státech, od roku 2000 v Evropě a od roku 2001 v České republice. Zpočátku byl indikován pouze u pacientek s metastatickým onemocněním, od roku 2006 je indikován i v adjuvantním podání. Jedná se o cílenou terapii pro pacientky s HER2 pozitivním

karcinomem prsu (38). V oblasti neoadjuvantního podání trastuzumabu je stále ještě nedoceněn jeho přínos. Jeho zavedení do běžné praxe předcházelo několik klinických studií. První výsledky studie NOAH (Neo-Adjuvant Herceptin) byly publikovány už v roce 2008, ale využití trastuzumabu v neoadjuvanci bylo stále nedoceňováno(39). Přidání trastuzumabu do kombinace signifikantně zvýšilo procento dosažených pCR. Celková odpověď byla také vyšší ve skupině s kombinací. Pacientky s HER2 pozitivním nádorem s neoadjuvantní chemoterapií s trastuzumabem měly lepší celkové přežití (89% vs. 77%(*p*-002))(40). V současné době je již trastuzumab užíván jak v neoadjuvantní i adjuvantní terapii v kombinaci s cytotoxickými látkami, tak u metastatického karcinomu rovněž v kombinaci s cytostatiky, ale i v kombinaci s hormonální terapií. Běžný způsob podání trastuzumabu je v i.v. infuzi. 30-90 minut. I naše pracoviště se zapojilo do studie HannaH, která byla zaměřena na srovnání účinnosti, farmakokinetiky a bezpečnosti při podávání i.v. a s.c. trastuzumabu s chemoterapií v rámci neoadjuvantní terapie s HER-2 pozitivními pacientkami(41). Zkušenosti s aplikací trastuzumabu subkutánního jsou velmi dobré. Vlastní studie nezaznamenala rozdíly ve farmakokinetice, bezpečnosti i účinnosti mezi subkutánní a intravenózní aplikací. Vlastní účinnost léčby byla v souladu s výsledky dříve publikovaných neoadjuvantních studií NOAH a GeparQuattro. Velmi důležitou roli hraje čas aplikace preparátu. Pokud srovnáme časy podání, kdy subkutánní aplikace trastuzumabu trvá do 5 minut, kdežto intravenózní 30-90 minut, jedná se o významnou časovou úsporu. Je velkým přínosem jak pro pacienty, tak i ošetřující personál, protože výrazně zkracuje pobyt nutný k aplikaci preparátu. Studie HannaH byla zaměřena na neoadjuvantní podání trastuzumabu, ale zkušenosti z této studie mohou mít i dopad na podání trastuzumabu v jiných indikacích, především u adjuvance, ale významně může zkrátit délku pobytu pacientek při aplikacích v rámci metastatického karcinomu prsu, kdy je trastuzumab podáván v monoterapii(50).

Nežádoucí účinky terapie trastuzumabem

Kardiotoxicita vyvolaná trastuzumabem se projevuje poklesem systolické funkce. Jsou-li nemocní předléčeni antracykliny riziko kardiotoxicity se zvyšuje. Při užívání trastuzumabu je požadováno pravidelné monitorování kardiálních funkcí pravidelným echokardiografickým vyšetřením alespoň 1x za 3 měsíce. Další komplikace související s léčbou trastuzumabem je pneumotoxicita, která se projevuje dušností nebo pleurálním výpotkem. S alergická reakce s hypotenzí se setkáváme rovněž velmi často. (37).

T-DM1

V léčebné praxi se ověřuje v klinických studiích účinnost kombinační cílené léčby trastuzumabu s cytostatikem – trastuzumab-emtansin (T-DM1). T-DM1 je cytostatikum (maytansin), jehož účinnost je prokazována již v 90-tých letech minulého století. Účinnost je vysoká, ale současně i jeho toxicita je vysoká. Podařilo se syntetizovat maytansionidy s účinností 100 – 1000krát vyšší než u jiných protinádorových léků. Tyto maytansionidy jsou vázány s protilátkami disulfidickými vazbami, které zajišťují uvolnění cytotoxické látky uvnitř buněk. (43). Antiproliferační účinky T-DM1 byly vyhodnoceny na normálních i nádorových buňkách. Aktivita byla stanovena na myších modelech karcinomu prsu a toxicita byla vyhodnocována u potkanů. Protože byla prokázána vysoká aktivita T-DM1, byla tato molekula uvolněna pro klinické zkoušení. (44). Účinnost T-DM1 byla a je nadále ověřována v hojných klinických hodnoceních, která srovnávají účinnost T-DM1 s různými dalšími léčebnými postupy nebo kombinacemi chemoterapií a cílené terapie. Např. T-DM1 a lapatinib s kapecitabinem -EMILIA, studie MARIANNE, srovnání T-DM1 ± pertuzumab a standardní chemoterapie + trastuzumab a další.

Pertuzumab

Pertuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti extracelulární doméně receptoru HER2, působící na jené části než působí trastuzumab. Je indikován ke kombinační léčbě s trastuzumabem a docetaxelem s HER-2 pozitivním metastazujícím nebo recidivujícím neresekabilním karcinomem prsu. Pacienti nesmí být dosud léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pertuzumab a trastuzumab jsou protilátky proti HER2. Každá se váže na jiné oblasti extracelulární části receptoru a mají tedy různé mechanismy účinku. Trastuzumab brání aktivaci samotného HER2 a jeho signální kaskády.Brání také enzymatickému odštěpení mimobuněčné části HER2, současně brání reakci s dalšími receptory skupiny HER. Pertuzumab se váže na dimerizační doménu HER2, a tím brání dimerizaci. Doplňuje tak mechanismus účinku trastuzumabu(45).

Nežádoucí účinky pertuzumabu

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zaznamenány neutropenie, febrilní neutropenie a leukopenie. Klíčová klinická studie CLEOPATRA neprokázala vyšší incidenci kardiálních nežádoucích příhod, zejména systolické dysfunkce levé

komory, ve srovnání s placebem + trastuzumabem + docetaxelem(45).

Bevacizumab

Bevacizumab je monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru. Léčebné postupy užívající kombinaci antiangiogenní léčby cílené proti VEGF (vascular endothelial growth factor) a chemoterapie jsou dnes již prokazatelně účinné v terapii kolorektálního karcinomu. U karcinomu prsu je schváleno podávání bevacizumabu od února 2010. Registrační studie E2100 prokázala prodloužení intervalu do progrese o 5 měsíců, ale následující 2 studie tyto výsledky nepotvrdily. Užití bevacizumabu v terapii metastatického karcinomu prsu nevedlo k prodloužení celkového přežití, a proto se již v některých státech neužívá. V Evropě je zatím bevacizumab stále registrován pro karcinomy prsu. Je metodou volby u triple negativních karcinomů prsu. Tato skupina nádorů je charakterizována HER-2 negativitou a současně negativitou hormonálních receptorů. Prognóza u této podskupiny, kterou také nazýváme podskupinou bazal-like nádorů, je prognosticky i léčebně velmi nepříznivá. Při negativitě HR nelze očekávat odezvu na hormonální terapii jakéhokoliv typu a při současné negativitě HER2 nelze aplikovat cílenou terapii. Účinek chemoterapie nemá obvykle dlouhodobou účinnost.

Vlastní účinek antiangiogenní léčby karcinomu prsu je stále sledován a diskutován. U nádorů prsu dochází k omezení účinku anti-VEGF terapie. Sochor a Chlebus (46) uvádí určité možnosti vysvětlující tuto skutečnost. Jako první je zmiňováno negativní působení toxicity. Projevy toxicity mohou ovlivnit následný klinický účinek, projevující se v čase do progrese a celkovém přežívání. Při metaanalýze randomizovaných klinických studií s terapií bevacizumabem u metastatických nádorů prsu, kolorektálních karcinomů, dále karcinomů plic a renálního karcinomu potvrdila častější vážné nežádoucí účinky ve skupině s bevacizumabem. Zároveň však nejnižší SAE byly sledovány ve skupině metastatického karcinomu prsu. Dále je diskutován možný podíl rebound fenoménu , což je rychlá progrese choroby po ukončení terapie bevacizumabem, který se zdá být potvrzený podle experimentálních a klinických dat u kolorektálního karcinomu. Byla vyslovena hypotéza vlivu rychlé progrese po vysazení anti-VEGF na celkové přežití, ale metaanalýza 5 klinických studií tuto hypotézu u karcinomu prsu nepotvrdila (47). V současné době probíhá celá řada studií, které jsou zaměřeny na podání bevacizumabu v adjuvantní, neoadjuvantní terapii nebo v léčbě triple negativního karcinomu prsu. Z předběžných závěrů vyplývá významný vliv stadia choroby. Ukončené neoadjuvantní studie byly

bez vlivu na zvýšené procento kompletních patologických remisí, mimo podskupinu triple negativního karcinomu prsu (46). Dále bylo zjištěno, že proti jiným typům nádorů došlo pravděpodobně k nadhodnocení role angiogeneze u nádorů prsu. Při srovnávání hladiny VEGF u různých typů nádoru bylo zjištěno, že tyto hladiny u nádorů prsu jsou významně nižší než u renálních karcinomů a paradoxně exprese mRNA proangiogenních faktorů je vyšší v normální tkáni a inhibitorů angiogeneze v nádorové tkáni karcinomu prsu (48). V neposlední řadě je dle autorů Sochor a spol (46) ovlivněna účinnost aplikované chemoterapie kombinací s anti-VEGF terapií. Je nutné zvážit, která látka bude aplikována, jaké bude zvolené dávkování, v jakém schématu a po jakou dobu bude terapie aplikována.

Kardiovaskulární choroby.

Nemoci srdce a cév jsou stále hlavní příčinou úmrtnosti v Evropě i USA. Téměř polovina všech úmrtí v Evropě (49%) je způsobena právě těmito nemocemi. V Evropě existují výrazné rozdíly v úmrtnosti na kardiovaskulární choroby u žen v jednotlivých zemích i regionech. V České republice se projevuje pozitivní trend ve snižování mortality na ischemickou chorobu srdeční díky komplexním pozitivním změnám v rizikových faktorech, zlepšení farmakologické léčby a rozšíření koronárních angioplastik. (o 2 – 4 roky dříve než ve většině zemí bývalého východního bloku). Přesto však Česká republika patří stále i přes tyto pokroky v léčbě na přední místo v kardiovaskulární morbiditě i mortalitě u žen.

Ateroskleróza

Ateroskleróza je na předním místě příčin mortality ve vyspělém světě. Je nejčastější příčinou onemocnění koronárních cév. Má však jen velmi zřídka fatální následky, pokud se vyskytuje samostatně (49).

Ateroskleróza je progresivní, chronické, zánětlivé onemocnění cévní stěny.

Patří mezi nejčastější příčiny tepenných chorob – ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tepenná aneuryzmata, stenóza renálních tepen aj. (50)

Ateroskleróza postihuje jak koronární arterie s následným infakrtem myokardu nebo projevy anginozními bolestmi, nebo karotické arterie spojené s poruchou zásobení mozku okysličenou krví nebo může postihovat periferní cévy, cévy v pánvi apod.

Jedná se o onemocnění tepen charakterizované tvorbou tukových, vazivových a ateromových plátů, usazováním cholesterolu a zmnožením vaziva ve vnitřních

vrstvách tepenné stěny. Tyto změny vznikají v tepnách svalového a elastického typu. Ateromové pláty mohou zvápenatět nebo zvředovatět, popř. se nad nimi tvoří trombus. Pláty, které Harrison nazývá "fatty streak formation", představují počínající lézi (51). Zejména druhotně změněné platy zužují průsvit tepny nebo ho mohou zcela uzavřít. Uzávěr tepny má za následek nedokrvení určitých oblastí, které jsou postiženou cévou zásobovány. Na podkladě aterosklerózy mohou vznikat např. srdeční infarkty nebo gangrény končetin.

Ateroskleróza považujeme za chronické, multifokální, imuno-zánětlivé fibroproliferativní onemocnění, které postihuje středně velké a velké epikardiálních tepen, vyvolané především akumulací lipidů v cévní stěně (52). Předpokládá se, že vzniká velmi časně - již v dětském věku, pomalu s věkem progreduje. Postupně vyvolává zúžení průsvitu cévního lumen. Studie PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) sledovala výskyt ateskleróz u mladých jedinců ve věku 15 - 34 let, kteří zemřeli z vnějších příčin. Tato studie ukázala, že proces aterosklerozy postihuje nejen muže, ale i ženy, u kterých je prokázán významný ochranný účinek estrogenu na srdce a cévy v době před menopauzou(53).

Klinicky se ateroskleróza projevuje závažnými komplikacemi, ke kterým řadíme ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkové příhody nebo ischemickou choroba dolních končetin. Více jak 70% nemocných s kardiovaskulární příhodou má alespoň jeden z klasických rizikových faktorů aterosklerózy. Arterioskleróza postihuje především proximální část renální arterie nebo bifurkaci karotid. Obstrukce nebo stenóza nemusí být vyvolána projevy aterosklerózy.(51). Ateroskleróza patří k tak zvaným civilizačním chorobám. Jedná se o skupinu onemocnění, které jsou především spojeny s životním stylem moderní doby.

Hlavními příčinami vzniku těchto chorob jsou průmyslová velkovýroba a druhotně i příjem kaloricky bohatých potravin zejména tučných a slaných jídel, která jsou převážně z živočišných zdrojů, dále pak významný úbytek fyzického pohybu, nadměrná konzumace jídla, alkoholu a cigaret a zvýšený stres.

V posledních letech je ve statistikách zachycen trend snižování úmrtnosti na aterosklerózu. Souvisí to se snížením výskytu rizikových faktorů terosklerózy a také kvalitnější léčbou(50).

Faktickou příčinou aterosklerózy, jak jsem již zdůraznil, je ukládání tukových látek do stěny cév. V důsledku uložení těchto látek, především cholesterolu, vede ke zúžení průsvitu cévy. Současně s tím dochází k ovlivnění její funkce - t.j. pružnosti a tyto změny vedou k poruchám v průtoku krve se všemi jejími

důsledky.

Počáteční projevy nejsou známé. Člověk nepozná žádnou změnu svého zdravotního stavu. Ukládání tukových látek do stěn cév se projeví až při poruše zásobení tkání a orgánů krví a dochází k projevům ischemie. Rozsah obtíží je závislý na rozsahu postižení a rovněž i na typu cévy, který orgán zásobuje. V praxi se s nejčastějšími projevy poškození setkáváme v oblasti srdce a mozku. Ateroskleróza se může dále projevit i na cévách sítnice, cévách ledvin vedoucích až k selhání ledvin nebo dolních končetin.

V současné době je ateroskleróza vnímána jako imunitně-zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození imunity. V patogenezi aterosklerózy hraje klíčovou úlohu zánět. Spouštěcí mechanismy jsou rozmatité(50).

Rizikové faktory aterosklerózy jsou dlouhodobě známé a sledovatelné (50, 51,54).

V současné době je udáváno, že je známo více jak 240 rizikových faktorů, které se v různé míře podílejí na rozvoji aterosklerózy. Rizikové faktory se dají charakterizovat jako faktory, které podporou usazování lipidů v cévní stěně mohou přispívat ke vzniku aterosklerózy. Dále podporují vznik trombózy a mohou urychlovat projevy nedostatečnosti cévního řečiště. Jsou proměnnou veličinou. Tyto faktory nemusí být vlastní příčinou vzniku aterosklerózy, ale jejich přítomnost je statisticky významným ukazatelem k pozdější manifestaci choroby. Rizikové faktory dělíme na neovlivnitelné a ovlivnitelné (50).

Rizikové faktory aterosklerózy neovlivnitelné, ovlivnitelné

Neovlivnitelné rizikové faktory

Věk – manifestace aterosklerózy vzrůstá s věkem. Hraniční věk pro muže je 45 let, pro ženy bez arteficiální menopauzy 55 let.

Pohlaví – muži jsou výrazně rizikovější skupinou než-li ženy do menopauzy. U žen se projevuje protektivní efekt estrogenů.

Genetické faktory, rodinná anamnéza – pozitivní rodinná anamnéza je dávána do souvislosti s výskytem infarktu myokardu u mužů do 55 let a u žen do 65 let.

Ovlivnitelné rizikové faktory

Tyto faktory se v některých momentech liší dle jednotlivých autorů a je jich velké množství. Za nejdůležitější jsou považovány (50,55): Dyslipidemie, kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezita, metabolický syndrom, trombogenní rizikové factory.

Dyslipidemie (dyslipoproteinemie) je metabolické onemocnění, které je charakterizované změněnou koncentrací lipidů a lipoproteinů v krvi. Jde převážně o zvýšení koncentrace cholesteroleu a/nebo triglyceridů – tzv. hyperlipoproteinemii. Často se ale zvýšení některé frakce krevních lipidů kombinuje se snížením koncentrace HDL-cholesterolu, v těchto případech je proto správnější pojem dyslipidemie (55). LDL-cholesterol a triglyceridy mají proaterogenní potenciál, zatímco HDL-cholesterol má antiaterogenní potenciál. Tento HDL-cholesterol zajišťuje zpětný transport cholesterolu z cév do jater. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížení celkového cholesterol a LDL-cholesterol je spojeno zejména vice u mužů než u žen s redukcí kardiovaskulárních příhod. Hladina LDL-cholesterolu u žen v premenopauze je zpravidla nižší, díky vlivu estogenů, ale v menopause se rozdíly mezi muži a ženami vyrovnávají. Dochází ke změnám velikosti LDL-cholesterolu, a tzv. malé denzní částice – LDL-III. mají větší aterogenní potenciál. Snadno také podléhají oxydaci a oxidované LDL částice mají zvýšenou aterogenitu (50). Dyslipidemie typu metabolického syndromu, který je charakterizován nízkou hladinou HDL-cholesterolu a zvýšenou hodnotou triglyceridů, je více riziková pro ženy než pro muže. Metaanlýzou studií, které byly provedeny v roce 1995 Hokansonem a kolektivem podpořila toto zjištění a ukázala, že zvýšení triglyceridů o 1mmol/l zvyšuje kardiovaskulární riziko o 76% u žen (32% u mužů). Mezi lipoproteinové částice patří i lipoprotein(a), který je uváděn jako nezávislý rizikový faktor ICHS u postmenopauzálních žen. Lipoprotein(a) má důležitou úlohu v trombogenezi(50).

Kouření. Tabákový kouř obsahuje velké množství látek způsobujících závažné zdravotní problémy. Jedná se o látky, které dráždí oči a respirační systém, toxické látky, mutageny, kancerogeny, reproduktivně kancerogenní látky. V cigaretovém kouři bylo objeveno více jak 4000 látek, z toho 64 kancerogenů (56). Kouření patří mezi chronická onemocnění, která zkracují život až o 15 let. Každý pátý člověk v Evropě zmírá na kardiovaskulární onemocnění v souvislosti s touto závislostí. Mandovec ve své monografii "Kardiovaskulární choroby u žen" zmiňuje jednu z největších a nejdelších studií, která měla za úkol sledovat účinky rizikových

faktorů aterosklerózy, především kouření, na kardiovaskulární riziko u žen. Je to studie The Nurses Health Study v USA, která sledovala 121 700 žen po dobu více než 20 let. Jedním ze základních a velmi důležitých závěrů je to, že kouření cigaret je pro ženy daleko rizikovější, než se dříve soudilo. Ženy-kuřačky mají v průměru 3,5krát vyšší kardiovaskulární riziko než ženy-nekuřačky a riziko je přímo úměrné počtu vykouřených cigaret. Ženy kouřící minimálně, kouřící 1-4 cigarety denně, mají kardiovaskulární riziko asi 2krát vyšší. U velmi silných kuřaček, které kouřící více než 45 cigaret denně mají riziko téměř 6,5krát vyšší než ženy-nekuřačky. Za 2 roky po zanechání kouření se riziko celkové mortality snížilo na stejnou úroveň jako u nekuřáků. Pozitivní efekt zanechání kouření byl pozorován výraznější v primární než sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. Kuřačky, které začaly kouřit v mladém věku jsou podstatně více ohroženy, jsou více rizikové. V další studii se srovnávaly ženy s muži a tato studie prokázala vyšší riziko kardiovaskulárních chorob u žen 1,5krát větší než-li u mužů. Zde se nabízí uvážení vlivu hormonálního status. Předpokládá se, že kouření má antiestrogenový efekt(55).

S kouřením velmi úzce souvisí i konzumace alkoholu. Světová zdravotnická organizace vydala souhrnnou zprávu o spotřebě alkoholu za rok. Dle této zprávy, uveřejněné na stránkách portálu Economist.com, každý Čech nad 15 let vypije 16,4 l alkoholu za rok. Toto množství alkoholu nás stavína druhé místo za Moldávii. Dle statistik stejné organizace má alkohol na svědomí až 2,5 milionu úmrtí ročně. Světový průměr představuje asi 6 l na osobu. Při pití alkoholu dochází při jeho zpracování v těle k uvolnění acetaldehydu, který je počítán mezi silné kancerogeny. Při nárazovém pití je velmi silné riziko uvolnění ateromových plátů, což představuje možnost vzniku infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Vyšší konzumace alkoholu vede z počátku k přechodnému zvýšení krevního tlaku a později přechází do chronického onemocnění se všemi důsledky pro organizmus.

Arteriální hypertenze je považována za jeden ze tří nejdůležitějších rizikových faktorů aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob. O arteriální hypertenzi hovoříme při hodnotách tlaku 140/90 mm Hg.

Diabetes mellitus. U aterosklerózy i diabetu jsou totožné změny cév jako pozorujeme u aterosklerózy. Nejsou to tedy specifickými projevy podmíněnými výhradně diabetem. Diabetes urychluje postižení cév, které nastupuje dříve. Cévní změny se zastihnou až 4 krát častěji proti zdravé populaci. Z tohoto dlvodu dochází ke zvyšování morbidity i mortality, především u diabetiků 2. typu(50).

Obezita je prokazatelně nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj

aterosklerózy a současně ischemické choroby srdeční. U obézních jedniců je rozhodující je typ obezity. Nejzávažnějším typem obezity je obezita s velkým množstvím abdominálního tuku. Obezitu provází mnoho dalších chorob které jsou také rizikovými faktory aterosklerózy, jako hypertenze, hyperlipidémie spojená s nízkou hladinou HDL-cholesterolu a diabetes mellitus. Dnes se při klasifikaci obezity užívá body mass index, který vyjadřuje vztah mezi tělesnou výškou a tělesnou hmotností a jeho stanovení je doporučováno i Světovou zdravotnickou organizací. Body mass index je však jen orientační veličinou, protože nezohledňuje pohlaví, není vztažen k věku jedince a jeho tělesné stavbě. Výsledky takénejsou jednoznačné u dospívajících jedinců. Výpočet body mass indexu je poměrně snadný a proto se poměrně rychle ujal v běžné praxi, kde nám slouží k vzájemnému porovnání různých populací. Body mass index se stanoví jako podíl tělesné váhy a čtverce tělesné výšky.

BMI: hmotnost (kg) / výška (m²)

Rozměr fyzikální je kg/m². Na základě epidemiologických studií v 70. – 80. let v USA, bylo stanovena normální hodnota body mas indexu v rozmezí 18,5 – 25. Obezita je definována jako BMI 30 a větší, výsledkem mezi 25 – 30 značí nadváhu. Hodnoty body mass indexu se rovněž sdružují se zdravotními riziky (50):

BMI	kategorie	rizika
18,5 – 24,9	norma	minimální
25,0 – 29,9	nadváha	nízká až lehce vyšší
30,0 – 34,9	I. Stupeň	zvýšená
35,0 – 39,9	II. Stupeň	vysoká
> 40,0	III. Stupeň	velmi vysoká

Metabolický syndrom. Tento syndrom pravděpodobně ohrožuje více ženy než-li muže. Je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních rizik žen. Pro stanovení tohoto syndromu je potřeba, aby minimálně 3 faktory, které tento syndrom vymezují byly přítomny (55):

1. obvod pasu > 102 u mužů a > 88 cm u žen
2. sérové koncentrace triglyceridů ≥ 1,7 mmol/l
3. HDL-cholesterol < 1mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen
4. krevní tlak ≥ 130/85 mmHg
5. plazmatická glukóza ≥ 6,1 mmol/l

Určitou roli v rozvoji metabolického syndromu hrají hormony produkované tukovou tkání a vznik inzulinové rezistence. V menopauze pomalu dochází ke změnám ve svalové tkáni. Svalová hmota je postupně nahrazována tukovou tkání, která se zejména ukládá v oblasti abdominální. Jak uvádí Mandovec, abdominální obezita, zejména u žen je považována za silnějším rizikový faktor kardiovaskulárních chorob, a to jak morbidity, tak i mortality(55).

K dalším faktorům, které ovlivňují proces aterogeneze jsou zánětlivé procesy. Jsou spouštěcími mechanismy procesu aterosklerózy a současně jsou tyto zánětlivé procesy zodpovědny za formování arteriálního trombu nasedajícího na prasklý aterosklerotický plát. Zánět postihuje výstelku cév a cévní stěnu. V několika studiích byly studovány vztahy mezi zánětlivými markry, ke kterým patří C-reaktivní protein, homocystein, interleukin6, lipoprotein(a) a rizikem vzniku kardiovaskulárních chorob. Průkaz přítomnosti zvýšené koncentrace zánětlivých markrů je dávána do souvislosti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob u žen.

Trombogenní rizikové faktory. Fibrinogen a jeho vysoká koncentrace je považována za samostatný rizikový faktor ischemických chorob srdečních.

V posledních letech se objevují i nově se formulující rizikové faktory:

- Lipoprotein(a)
- Homocystein
- Protrombotické faktory
- Prozánětlivé faktory
- Porucha glukózového metabolismu
- Subklinická aterogeneze

Lipoproteiny(a) jsou složené bílkoviny, na něž je navázána lipidová složka. K funkcím lipoproteinů patří transport tuků, jsou nedílnou součástí buněčných membrán, cytoplazmy buňky a krevní plazmy. Lipoprotein se skládá z LDL s vysokým obsahem cholesterolu, z molekuly apoB. Tato je téměř shodná s apoB na LDL-částici. Další součástí je specifický glykoprotein - apoliprotein(a). Obě lipoproteinové složky jsou vzájemně spojeny kovalentní S - S vazbou - disulfidickým můstkem (57). Vysoká koncentrace Lp(a) představuje významný rizikový faktor pro kardiovaskulární choroby a je i popsána souvislost s preklinickou aterosklerózou.

Homocystein je aminokyselina, která vzniká při metablismu v lidském organismu z aminokyseliny methioninu, normálně se odbourává na cystein. Při poruchách odbourávání, nedostatku vitamínů ve stravě (nutná přítomnost vitamínu skupiny B) dochází ke zvýšení hladiny v krvi. Zvýšené hladiny homocysteinu

provázejí infarkty myokardu i jiná oběhová onemocnění.

Neopterin. Jeho biosyntéza je spojována s aktivací celulární imunity. Zvýšená koncentrace byla popsána u virových infekcí. Je uváděn jako prognostický indikátor HIV infekcí, prognostický faktor nádorových chorob, uplatňuje se v diferenciální diagnostice u akutních virových a bakteriálních infekcí a při sledování chronických infekcí a monitoringu imunostimulační terapii.

Neopterin se syntetizuje z guanozintrifosfátu za katalýzy enzymu GTP-cyklohydroxylázy. Stanovení koncentrace neopterinu v tělních tekutinách je možné použít ke sledování stimulace GTP-cyklohydrolázy I cytokiny, a to především interferonem. Interferon gama, syntetizován především během průběhu imunitní odpovědi T lymfocyty, stimuluje enzym GTP-cyklohydroxylázu I v lidských makrofágech a má tedy za následek vzrůstající produkci neopterinu a jeho uvolnění.

Dosud není známo, zda vyšší koncentrace neopterinu v lidských buňkách a tělních tekutinách plní nějakou funkci nebo pouze indikuje částečnou degeneraci biosyntetické cesty. Nicméně, neopterin a jeho redukovaná forma se podílejí u člověka na modulaci cytotoxicity reaktivních forem kyslíku a chloru a nezávisle na kyslíkových radikálech vyvolávají apoptózu buněk.).

Stanovení neopterinu v séru nebo plasmě kvantitativním ELISA testem se provádí ve FNOL na oddělení klinické biochemie. Metodika bude popsána v příslušné kapitole.

Princip a klinický význam vyšetření. Neopterin vzniká z guanosintrifosfátu působením GTP-cyklohydrolasy I přes 7,8-dihydroneopterintrifosfát a 7,8-dihydropterin. Tvoří se především ve stimulovaných makrofázích jako součást buněčné imunitní reakce.

Zvýšené hodnoty se nalézají u hemoblastóz, u bronchogenního karcinomu, karcinomu prostaty, hepatocelulárního karcinomu a u některých nádorů gynekologických nebo gastrointestinálního traktu. Stanovení neopterinu je využito také jako prognostický ukazatel. U plicní sarkoidózy se sérový neopterin považuje za marker aktivity onemocnění.

Soubory pacientek a metody

V letech 2009 - 2011 bylo do souborů pacientek zařazeno celkově 135 žen. Výběr pacientek byl náhodný v určeném časovém intervalu. Zjišťovaná data se zaměřila na možné komorbidity, které mohou spolupodporovat rozvoj aterosklerózy. Byly rozděleny do dvou skupin. První skupinu tvoří pacientky, které jsou sledovány v poradně pro choroby prsu. Tato skupina byla zvolena jako skupina kontrolní. Druhou tvoří ženy, které byly na Onkologické klinice FNOL léčeny pro nádorové onemocnění prsu. Se všemi byl proveden vstupní pohovor, kde na základě poučení a informovaného souhlasu byly zařazeny do příslušné skupiny (skupina kontrolní a skupina karcinomů). Ženy byly seznámeny s postupem a rozsahem vyšetření, byly vysvětleny cíle vyšetření a sledování.

První skupinu tvoří 74 žen, které jsou registrovány v poradně pro choroby prsu. Do sledování v poradně byly zařazeny na základě doporučení praktických lékařů, gynekologů, nebo se k vyšetření dostavily samy v rámci prevence. Nemalou část tvoří ženy s pozitivní rodinnou anamnézou nebo pozitivitou BRCA 1 nebo BRCA 2 v genetickém vyšetření. Z nezhoubných nálezů prsu se nejčastěji jedná o cystické změny, fibroadenomy nebo benigní mikroklacifikace.

Ve druhé skupině 61 žen jsou ženy, u kterých byl histologicky verifikován invasivní karcinom prsu a byly léčeny na Onkologické klinice FNOL. Nádor v levém prsu byl diagnostikován u 30 žen, u 28 žen se nalézal tumor vpravo a 3 ženy byly léčeny pro oboustranný karcinom prsu. U jedné 52-leté ženy byl zaznamenán bilaterální karcinom a ve dvou případech dochází k rozvoji druhostranného karcinomu prsu s odstupem pěti a jedenácti let. Chemoterapii různých kombinačních schémat absolvovalo celkově 29 žen, hormonální terapii podstoupilo 42 žen a u čtyř pacientek byla podávána cílená léčba trastuzumabem.

Kromě pěti pacientek, u kterých byl diagnostikován metastatický nebo lokálně pokročilý karcinom, byla jako první zvolena chirurgická terapie. Následně byla u 47 nemocných provedena pooperační radioterapie různého rozsahu dle stadia onemocnění. V době získávání dat se u dvanácti nemocných jednalo o aktivní onemocnění, 49 žen přežívá bez známek přítomnosti choroby.

Při vstupním vyšetření byly zjištěny základní anamnestické údaje o onemocnění, menopausální status, u kouření zjišťuji zda je kuřák, exkuřák nebo nekuřák, zjišťuji období kouření, četnost vykouřených cigaret za den i po celou dobu kouření. Dále údaje, které uvádím se týkají hypertenzní choroby, kdy byla zjištěna,

data o celkové době užívání antihypertenziv. Z dalších chorob jsou zaneseny do dokumentace údaje o diabetu, délce trvání, typu podávané léčby, projevech ischemické choroby srdeční, onemocnění štítnice a případné substituční léčbě a další komorbidity jako revmatoidní obtíže, revmatická horečka, cévní mozkové příhody, chronická žilní insuficience, infekční choroby, deprese a jiné psychické poruchy, žaludeční vředy, hypercholesterolemie. K doplňujícím údajům patří zjištění aktuální výšky a váhy a následné určení body mass indexu (BMI). K výpočtu byl využit známý vzorec BMI = tělesná váha (*kg*) / tělesná výška^2 (*m*).

Měření a analýzy

Při vstupním vyšetření byl u pacientek měřen krevní tlak. K měření jsme užívali klinicky testovaný digitální tlakoměr Hartmann. Měření tlaku bylo prováděno v klidu, po 5 - 10 minutách sezení na paži pravé horní končetiny. Při měření tlaku digitálním přístrojem jsme se drželi zásad, které jsou přehledně shrnuty v zásadách správného měření krevního tlaku v domácích podmínkách (58), které jsou přizpůsobeny ambulantním podmínkám vyšetření. Z těchto zásad dodržujeme především toto: TK je měřen v klidu, bez předchozí zátěže, manžeta je umístěna na paži, zhruba ve výši srdce, při zjištěných zvýšených hodnotách byly prováděna měření opakovaně a do dokumentace zanesen průměr zjištěných hodnot.

Při pohovoru byl naplánován odběr krevních vzorků z periferní žíly. Venepunkce byly prováděny na ambulanci Onkologické kliniky FNOL po nočním lačnění a probíhala dle zásad, doporučených postupů a směrnic platných pro Fakultní nemocnici Olomouc. Vzorky krve byly bezprostředně doručeny do příslušných laboratoří, centrifugovány (1600 x g po dobu 8 minut při teplotě 16°C), následně separována plazma a sérum a provedeno požadované vyšetření, nebo vzorek byl uchován k dalšímu zpracování při teplotě - 20°C. Vyšetření draslíku, hořčíku, kyseliny močové, glukózy, CRP, triglyceridů, celkového cholesterolu, lipoproteinu(a), HDL cholesterolu a albuminurie byly odeslány a bezprostředně vyšetřeny na oddělení klinické biochemie komerčně užívaným kitem Cobas c 8000 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany). LDL cholesterol byl stanoven výpočtem jako rozdíl mezi celkovým cholesterolem a HDL. Glykovaný hemoglobin vyšetřujeme ve stejné laboratoři chromatograficky při užití analyzátoru Arkay Adams HA-8180V (ARKAY Inc. Kyoto, Japan). K vyšetření fibrinogenu (koagulačního faktoru I) byl dodán vzorek citrátové krve a provedeno vyšetření pomocí koagulační metody dle Clausse za využití komerčních činidel (Technoclone,

Vienna, Austria). Kvantitativní stanovení ferritinu bylo prováděno CMIA (Chemoluminiscent Microparticle Immunoassay) za použití analyzátoru Abbott Architect i2000 SR (Abbott Laboratories, Chicago, USA).

Z dalších vyšetření prováděných v rámci odběrů bylo vyšetření homocysteinu, které je vyšetřeno pomocí HPLC (high performance liquid chromatography) při užití systému HPLC H-P 1100 (Hewlett-Packard GmbH, Waldbronn, Germany) dle metody, kterou publikoval a doporučil Pfeiffer (59). Neopterin byl měřen Neopterin Elisa Kit (IBL International GmbH, Hamburg, Germany). Při užití automatického mikroprocesoru pro enzymoimmunoassays EVOLIS (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA). Měření bylo prováděno v ISO 15189 akreditované laboratoři. Vlastní proces zpracování vzorku začíná aspirací 110 µl enzymového konjugátu do špičky, následně je přidáno 20 µL standardu, kontroly nebo vzorku do každé špičky. Pipetou odebereme celkově 120 µL mixtury (standardu, kontroly nebo vzorku s enzymovým konjugátem. Přeneseme na destičku. Přidáme mikropipetou 50 µL antiséra. Následně probíhá inkubace v délce 90±5 minut, při teplotě 18-25ºC ve tmě. Nasaje se supernatant. Destička se proplachuje 6x 300 µL Buffrem. Dále se pipetou přidá 150 µL TMB roztoku substrátu (TMB, Buffer, stabilizátor), po sloučení dochází ke vzniku barevné reakce (žlutá – různé intenzity), po další inkubaci asi 10±1 minuta v teplotě 18-25 ºC. Po té je přidán roztok 1M kyseliny sírové = „TMB stop solution“ a následuje měření je prováděno fotometricky (ve 450 nm) 15 minut.

Při jedné návštěvě byl současně proveden odběr vzorku ranní moče. Tento vzorek byl uložen do -20°C před provedením vlastní analýzy. Neopterin v moči byl vyšetřován modifikovanou metodou HPLC, která byla popsána již dříve (60, 61). Ze vzorku byl vyšetřován neopterin v moči (ve spolupráci s FN Hradec Králové). Ke stanovení koncentrace neopterinu v moči se využívá (kapalinová chromatografie HPLC (high performance liquid chromatography). Je analytickou fyzikálně-chemickou separační metodou vysokotlakou (high pressure) i vysokorychlostní (high performance). Mobilní fáze zahrnuje 3 prvky – mobilní fázi, složky vzorku a stacionární fázi. Složky vzorku jsou přenášeny mobilní fází přes stacionární fázi. Chromatografická kolona je přímo spojena s detektorem.

K vyšetření je nutné mít připraveny zásobní a pracovní roztoky. Nejprve se připraví zásobní roztok neopterinu c = 39,49 µmol/L. Tento lze připravit rozpuštěním 1 mg neopterinu a 15 mg dithiotreitolu ve vodě a doplní se do celkového množství 100ml. Jako druhý se připravuje zásobní roztok c = 100 mmol/L kreatininu se připraví

rozpuštěním 283 mg kreatininu ve vodě a doplní do 25ml. V dalším kroku je nutné připravit pracovní roztoky. Pracovní roztoky jsou celkově čtyři. Nejprve se připraví pracovní roztoky pro kalibraci neopterinu. Lze jej připravit zředěním zásobního roztoku neopterinu c = 39,49 μmol/L fosfátovým pufrem 15 mM o pH 6,45 na přibližně přesnou koncentraci c = 1000nmol/L, c = 500 nmol/L, C = 250 nmol/L, C = 100 nmol/L, c = 50 nmol/L c = 10 nmol/L. Dále je nutné připravit pracovní roztok pro kalibraci kreatininu. Příprava probíhá tak, že se zředí zásobní roztok kreatininu c = 100 mmol/L fosfátovým pufrem 15 mM o pH 6,45 na koncentrace C ´50 mmol/L, C = 25 mmol/L, c = 10 mmol/L, C = 5 mmol/L, 2,5 mmol/L a c = 1,0 mmol/L. Dále se připraví pro opakovatelnost pracovní roztok smícháním zásobních roztoků ro opakovatelnost jednotlivých látek v poměru 1 : 1 a pracovní roztok pro robustnost se připraví smícháním zásobních roztoků pro robustnost opět v poměru 1 : 1. Nakonec se připraví mobilní fáze, což je fosforečnanový pufr 15 mmol/L, pH 6,4. Před vlastní analýzou je moč centrifugována v mikrocentrifuze po dobu 45 s při 12000 x g. Moč je naředěna 1 : 10 fosfátovým pufrem o pH 6,45 a filtrována pomocí 0,2 μmfiltrů filtračním zařízením. K vlastní analýze je využit přístroj HPLC jak již výše uvedeno. HPLC metoda byla vypracována na kapalinovém chromatografu PROMINENCE LC 20 (Shimadzu, Kyoto, Japan), s autosamplerem SIL-20 AC pro mikrotitrační destičky Rack Changer/C, další součástí je Degaser DGU-20A5, dále 2 pumpy LC-20 AB, nedílnou součástí je kolonový termostat CTO-20AC, fluorescenční detektor RF-10AXL, diode array detektor SPD-M20A a komunikační modul CBM-20A. Hybridní kolona Gemini Twin 5μ C-18, 150 x 3 mm s izokratickou elucí slouží při vlastní separaci. Detekce neopterinu probíhá na fluorescenčním detektoru při dvou vlnových délkách, a to excitační 353 nm a emisní 438 nm a monitorace kreatininu probíhá za pomoci diode array detektoru při vlnové délce 235 nm. Celková doba analýzy nepřesahuje 6 minut.

Krevní vzorky byly dále dopraveny do hematologické laboratoře Hematoonkologické kliniky FNOL, kde byl vyšetřen kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem v absolutních i relativních hodnotách pomocí hematologických analyzátorů Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) a Sysmex EX-2100 (Sysmex, Kobe, Japan). Hemoglobin byl měřen fotometrickou metodou za užití laurylsíranu sodného. Leukocyty (včetně diferenciálního rozpočtu) byly měřeny flow cytometrickou metodou za využití polovodičového laseru. Erytrocyty a krevní destičky byly detekovány pomocí impedančních metod. Fibrinogen je určován „Clauss clotting time method“,

využívající komerčně dostupné reagencie (Technoclone, Vienna, Austria).

Krevní obraz s 5–ti populačním diferenciálem byl proveden na hematologických analyzátorech krevních částic: Coulter LH 750, Beckman Coulter, USA a Sysmex XE-5000, Toa Sysmex, Japan.

Princip měření: Erytrocyty krevní destičky jsou nejčastěji detekovány impedanční metodou – jde o monitorování napětí mezi elektrodami, mezi nimiž procházejí buňky. Buňky (částice) procházejí vodivým prostředím za využití hydrodynamické fokusace skrze aperturu. Po stranách apertury je přiváděn na elektrody stejnosměrný el. proud. Projde-li buňka aperturou, zvýší se elektrická impedance. Počet buněk, které prošly skrze aperturu, se určí sečtením napěťových impulsů (1 buňka = 1 impuls, četnost impulsů = počet buněk, velikost impulsu = objem buňky). V ojedinělých případech lze erytrocyty a krevní destičky detekovat optickou metodou. Bílé krvinky a 5-ti populační diferenciál leukocytů jsou detekovány optickou metodou - ta je založena na průchodu laserového paprsku skrze buňku. Laserový paprsek dopadá na průtokovou kyvetu, kterou procházejí buňky, průchozí element je ozářen a rozptyl odraženého paprsku je měřen pod třemi úhly. Uvnitř analyzátorů se nacházejí detektory, které snímají a analyzují rozptýlené světlo. Tyto světelné signály nesou informaci o charakteru buňky, jako jsou její velikost, složení (komplexita), granularita cytoplazmy a členitost (lobularita) jádra, které se využívají k určení typu buňky. Pokud jsou přítomny atypické elementy, které analyzátor není schopen zařadit, oznámí nám to pomocí různých hlášení. Takto analyzátor upozorňuje na přítomnost nezařaditelných elementů (na mladší a reaktivní formy buněk nebo pouze na holá jádra).

Analyzátor svá data statisticky zpracovává a pomocí použitých algoritmů pro jednotlivé parametry je i graficky znázorňuje do scattergramů a histogramů. Scattergramy jsou grafy, kde jsou hodnoty prezentovány jako jednotlivé barevné body. Histogramy jsou grafy, které slouží ke znázornění četnosti pomocí křivek

Analyzátory mohou také stanovovat počet retikulocytů i jejich mladších forem. Velkou výhodou analyzátorů krevních elementů je skutečnost, že všechny tyto informace získáme z jednoho odběru na krevní obraz, respektive z jednoho náběru analyzátoru.

Výrobce Beckman Coulter využívá VCS technologii (Volume – objem, Conductivity – vodivost, Scatter – rozptyl). Objem buněk je měřen pomocí stejnosměrného proudu – impedanční metoda. Vodivost (vnitřní charakteristika buněk) je měřena střídavým proudem – impedanční metoda. Rozptyl paprsku po

ozáření buňky laserem nese informaci o povrchu a tvaru buňky – optická metoda.

Výrobce Toa Sysmex pracuje na principu fluorescenční průtokové cytometrie, kdy příslušnou chromogenní barvičkou obarví nukleové kyseliny v jádrech buněk a změří obsah nuk.kyselin v buňkách, odhaluje se tak stupeň vyzrálosti buňky. Přístroj tak umožňuje měřit přesný diferenciální rozpočet a tím minimalizovat pravděpodobnost výskytu falešně negativních výsledků. Přístroj má vysokou citlivost na patologické vzorky.

Mimo odběr krevních vzorků a vzorků moče bylo naplánováno ultrazvukové vyšetření karotid. Vyšetření jsme prováděli ve spolupráci s I. interní klinikou kardiologickou, duplexním ultrazvukovým přístrojem Philips iE33 (Bothell, WA, USA), pracující s kmitočtem 3 – 10 MHz. Proměření síly provádíme dle metodik, které popisují již dříve někteří autoři (62,63). V ultrasonografickém obraze měříme vzdálenost dvou linií ve vnitřní části tepny, která odpovídá intimomediální šíři (intima-media thickness – tloušťka intima-media). První echogenní linie odpovídá rozhraní lumen-intima a druhá linie rozhraní media-adventicie na zadní straně karotidy. Provedena byla dvě měření a následně byla určena průměrná hodnota.

Statistická analýza

Rozdíly mezi pacientkami v obou skupinách – kontrolní skupině a skupině žen s nádorem prsu byly analyzovány pomocí Mann-Whitney U testu. Vzájemné souvislosti byly analyzovány za užití Spearmanova korelačního koeficientu. Rozhodnutí o statistické významnosti bylo položeno na úrovni $p = 0,05$. Analýza byla prováděna při užití NCSS software (Number Cruncher Statistical systems, Kaysville, UT, USA).

Výsledky

Výsledky zjištěných anamnestických údajů, biochemických a hematologických parametrů jsou shrnuty v jednotlivých tabulkách (1. – 10.) v příloze.

Vyhodnocení je prováděno ve vztahu ke klinickým, biochemickým a hematologickým údajům, ale je také porovnáváno vůči dvěma skupinám žen. První je kontrolní, do které bylo zařazeno celkově 74 žen z poradny pro choroby prsu, bez nádorové anamnézy, s průměrný věkem 58±11let (36-77let). Druhou tvoří ženy, které jsou nebo byly léčeny na Onkologické klinice FNOL ve výše uvedených letech pro nádorové onemocnění prsu. Nazýváme je také jako skupinu pacientek nebo skupinu s nádorovým onemocněním. Zde vyslovilo souhlas s účastí v šetření celkově 61 žen s průměrným věkem 64±10 let (30-81let). Anamnesticky zjištěn menopausální status jednotlivých žen. V obou skupinách převažují postmenopausální ženy, kontrolní skupina 54 (74%) proti 57 (93%) ve skupině žen s nádorovou anamnézou. Premenopausálních žen bylo v kontrolní skupině 20 (27%) oproti ženám léčeným pro karcinom prsu, kde jsou jen 4 pacientky, což představuje pouze 7%. Kuřačky jsou hojněji zastoupeny ve skupině kontrolní. Hypertenze, další malignity a komorbidity převažují u pacientek s nádorem prsu. Z duplicit jsme se setkali ve skupině léčené pro karcinom prsu dvakrát s nádorem endometria, jedenkrát s kožním nádorem nemelanomového typu,dále močového měchýře a ledviny. Z dalších komorbidit byl zjištěn výskyt thyreopatií, diabetu a srdečních ischemií, ale výskyt byl v obou skupinách srovnatelný. (Tab. č.1 – Anamnestické údaje kontrol a pacientek).

Ženy s nádorem prsu byly signifikantně starší, mají zvýšený systolický tlak s hodnotami 146±21 (100-197) mmHg, kontrolní skupina: 138±18 (90-178), p=0,028, vyšší glykovaný hemoglobin, vyšší hodnoty lipoproteinu (a), vyšší hladiny neopterinu v séru i větší tloušťka intima-media proti kontrolní skupině. Naopak je zjištěna vyšší hladina hořčíku a HDL cholesterolu ve skupině kontrolní. (Tab. č. 2 – Klinické a laboratorní parametry, kontrola, pacientky).

Srovnáme-li sledované klinické a laboratorní parametry jen ve skupině postmenopausálních žen, dospíváme k podstatně menším rozdílům. (Tab. č .3 - Klinické a laboratorní parametry u postmenopauzálních žen).

Při sledování hladin hemoglobinu, relativních i absolutních hodnot lymfocytů byly zjištěny nižší hodnoty a na druhé straně signifikantně zvýšené hladiny u

relativního počtu neutrofilů, ferritinu a neopterinu ve skupině žen s nádory prsu proti kontrolní skupině. (Tab. č.4– Hematologické parametry a koncentrace neopterinu ve skupině kontrolní a skupině s nádory prsu). Rozdíl v koncentraci hemoglobinu byl statisticky významný u nemocných s aktivní chorobou, kde bylo zařazeno 12 žen, s hodnotami hemoglobinu 120±10 (102 – 134 g/L) p=0,000002, a současně byl sledován signifikantně nižší výskyt hemoglobinu při srovnání žen ve skupině nádorů prsu mezi aktivní a neaktivní chorobou. Neaktivní choroba byla sledována u 49 žen. Při srovnání hladin hemoglobinu mezi kontrolní skupinou a skupinou s neaktivní chorobou nebyl zjištěn významný rozdíl. Kontrolní skupina - 138±8 g/L (122 – 153) versus neaktivní onemocnění – hemoglobin ve výši 136±11g/L (111-164) p=0,0001. Sledujeme-li absolutní hodnoty lymfocytů (10^9/L), zjišťujeme nižší absolutní hodnoty u všech tří skupin žen s nádory, t.j. celá skupina žen s nádorovým onemocněním – všechny ženy, s aktivním i neaktivním onemocněním - vůči kontrole. Současně při srovnání výsledků hladin ferritinu zjištěna signifikantně vyšší hladina u žen s aktivní i neaktivní chorobou. Rozdíly u relativních počtů lymfocytů a neutrofilů a koncentrace neopterinu v séru byly vyhodnoceny jako stasticky významné změny pouze u skupiny s neaktivní chorobou. Statisticky nevýznamné jsou změny v hodnotách absolutních neutrofilů, relativních i absolutních monocytů, trombocytů (viz tab. č. 4).

V souboru je 29 žen léčených chemoterapií a při hodnocení výsledků absolutního počtu lymfocytů zjištěny signifikantně nižší hodnoty proti skupině bez předchozí aplikace chemoterapie. (1,42±0,54 proti neléčeným 1,66±0,44 x 10^9/L; p=0.026).

Při vyhodnocování byly porovnány hematologické parametry s hodnotami neopterinu v séru a v moči. Sérový neopterin v nmol/L, neopterin v moči v μmol/mol kreatininu. Při srovnání jednotlivých parametrů je z tab. č. 5 (Korelace mezi koncentrací neopterinu a hematologickými parametry) patrné, v kontrolní skupině hemoglobin vykazuje pozitivní korelaci s koncentrací sérového neopterinu, zatímco signifikantně negativní korelaci můžeme pozorovat mezi hladinou neopterinu v moči a hemoglobinem ve skupině pacientek s nádorem. Obdobně je signifikantně negativní korelace mezi lymfocyty v procentech a neopterinem v séru ve skupině pacientek.

Signifikantní rozdíly byly rovněž pozorovány u nemocných s anamnézou hypertenzní choroby. Toto srovnání ukazuje tabulka č. 6. – (Hematologické parametry ve skupinách s nebo bez hypertenze).

V kontrolní skupině u sledovaných žen s léčenou hypertenzí jsou signifikantně vyšší hodnoty leukocytů: 7,0±1,4 x 10^9/L (3,6-10,5 x 10^9/L) proti 6,1±1,5 x 10^9/L (3,4-12,1 x 10^9/L) p=0,013. Stejná souvislost byla zjištěna i u absolutních hodnot lymfocytů: 2,19±0,52 x 10^9/L (0,90-3,30 x 10^9/L proti 1,74±0,56 x 10^9/L (0,20-3,01 x 10^9/L) p=0,001 a absolutního počtu monocytů: 0,54±0,12 x 10^9/L (5,9-10,2 x 10^9/L) proti 0,47±0,18 x 10^9/L (0,27-1,43 x 10^9/L) p=0,005. Signifikantně významné rozdíly jsou patrné mezi onkologickými pacientkami a kontrolou ve skupině žen s hypertenzí, kde pozorujeme rozdíly v koncentracích hemoglobinu, hodnotách leukocytů, relativních neutrofilů, relativních i absolutních lymfocytů a absolutních hodnotách monocytů. Při sledování hodnot ferritinu v kontrolní skupině je patrné zvýšení hodnot ve skupině s hypertenzí 97±81 μg/L (13-390 μg/L) p=0,049 proti skupině bez hypertenze 63±50 μg/L (6-234 μg/L) p=0,049. Vyšší hodnoty ferritinu jsou signifikantní u pacientek s hypertenzí proti pacientkám bez hypertenze 142±128 mmHg (35-742 mmHg) proti 95±89 mmHg (5-334 mmHg) p=0,010.

Při korelaci (Spearman rank correlation coefficient - r_s) mezi ferritinem a ostatními zkoumanými parametry byly zjištěny závěry, které shrnuje tab. č. 7 (Korelace ferritinu a ostatních zkoumaných parametrů). Signifikantní korelace mezi koncentrací ferritinu a systolickým tlakem u kontrol a ferritinem a diastolickým tlakem u pacientek. Koncentrace ferritinu v séru u kontrolní skupiny koreluje s věkem, zjištěnými hodnotami body-mass indexu, hemoglobinem a leukocyty, ale ve skupině pacientek takovéto korelace nejsou zjistitelné.

Tloušťka intima-media /intima-media thickness/ je brán jako faktor, hodnotící přítomnost aterosklerózy. Vyšetření je poměrně snadno dostupné a proveditelné a navíc je to vyšetření neinvazivní, nezatěžující nemocné. Stále více se dostává do běžné klinické praxe. Je mnoho studií, které se zabývaly správnou metodikou měření síly intimy karotid. Na základě těchto poznatků bylo doporučeno měření na arteria carotis communis asi 1 cm od bulbu. Síla intimy je závislá na věku. Pro věkovou skupinu 20 – 30 let uvádí studie německých autorů síla intimy (IMT-intima-media thickness) 0,5 mm a síla intimy karotidy 0,9 pro věkovou skupinu 60 – 70 let. (64). V jiné studii Lim a spol. z roku 2007 (65) byla stanovena síla intimy karotid pro různé věkové hranice 35 – 39 let, 40 – 49, 50 – 59 a 60 let a více takto: 0,60, 0,64, 0,71 a 0,81. Tato studie zahrnovala muže i ženy ve věku 35 – 75 let. Do studie bylo zařazeno celkově 453 asymptomatických mužů a žen. Z tohoto počtu bylo vyčleněno 137 zdravých jedinců. Tloušťka intima-media byla stanovena

duplexní sonografií. Stejný postup jsme zvolili i my v našem souboru.

Při vyšetření ultrazvukovém vyšetření – duplexní sonografií jsme hodnotili stav průtoku karotickými arteriemi, zjišťovali jsme přítomnost významných stenóz, jsou-li znatelné a rozpoznatelné a hlavně je měřena síla intimy. Při hodnocení jsme rozdělili naše výsledky a srovnali je se studií Lima.

Pro věkovou hranici do 39 let byla stanovena ve studii síla intimy 0,6 mm. V kontrolní skupině jak vpravo tak i vlevo v rozmezí 0,47 – 0,75 mm, medián tloušťky intima-media byl 0,6 mm. Ve skupině s nádory prsu byl rozdíl mezi tloušťkou intima-media vlevo a vpravo. Vpravo byla síla intimy 0,7 mm s hranicemi 0,5 do 0,7 mm. Vlevo síla tloušťka intima-media odpovídá studii. Ve věkové skupině do 49 let kontrolní skupina odpovídá hranicích stanoveným ve studii. Ve skupině žen s nádorem byla naopak intima silnější proti studii – vlevo 0,7 mm a vpravo o 1mm větší, t.j. 0,8 mm. Věková skupina do 59 let v našem souboru odpovídala námi zvolenému standardu. Lim udává tloušťku 0,71 mm, kontrolní soubor 0,63-0,66 mm a soubor s karcinomem pak 0,7 mm s rozptylem 0,4 – 0,72 mm. Nad 60 let bylo vyšetřeno celkově 26 žen v kontrolní skupině, kde se hodnoty tloušťky intima-media pohybovaly vpravo od 0,4 mm do 0,9 mm (medián 0,65 mm) a vlevo od 0,4 do 0,85 mm. (medián 0,60 mm). Ani ve skupině žen po terapii pro karcinom prsu nebyly v našem souboru zjištěny žádné patologické změny. Dokonce naše zjištěné hodnoty byly pod hranicí 0,81 mm, jež byla stanovena v Limově studii. Jen u šesti žen nad 70 let byly hodnoty síly tloušťky intima-media vyšší než-li 0,81 mm. Tyto hodnoty byly od 0,9 mm až do 3,7 mm jak vpravo tak i vlevo. Zajímavostí je, že pouze jedna žena z těchto šesti byla silný kuřák, 40 let, 3 ženy byly dlouhodobě léčené hypertoničky. V léčbě v této podskupině dominuje hormonální terapie antiestrogeny a radioterapie.

V obou souborech byla provedena ještě korelace tloušťka intima-media s laboratorními parametry. Ve skupině kontrolní byla zaznamenána korelace mezi tloušťkou intima-media a věkem, váhou, BMI – body-mass indexem, glykovaným hemoglobinem a neopterinem v séru. Ve skupině pacientek byla pozitivní korelace potvrzena jen ve vztahu tloušťka intima-media a C-reaktivního proteinu a tloušťka intima-media a albuminurie. (tab. č. 8- Korelace Tloušťka intima-media s klinickými a laboratorními parametry).

Korelace neopterinové koncentrace s dalšími klinickými a laboratorními parametry je rozdílná v obou sledovaných skupinách. V kontrolní skupině koreluje hladina sérového neopterinu s kyselinou močovou, tloušťka intima-media a

negativně koreluje s celkovým cholesterolem. Neopterin v moči pozitivně koreluje pouze s váhou ve skupině kontrol. Mezi léčenými ženami neopterin v séru má signifikantně pozitivní korelaci s věkem, triglyceridy, kyselinou močovou, homocysteinem, CRP a albuminurií a negativní korelaci s HDL cholesterolem. Neopterin v moči u pacientek ukazuje negativní korelaci s HDL cholesterolem ale pozitivní s C-reaktivním proteinem. (Tab.9 – Korelace koncentrace neopterinu s klinickými a laboratorními parametry).

Jak jsme předpokládali, je signifikantně významná korelace mezi sérovým a močovým neopterinem v obou skupinách sledovaných a vyšetřovaných žen.

U třiceti sedmi pacientek s nádory prsu (61%) a ve skupině kontrol u 25 žen (34%) byla zjištěna anamnesticky léčená hypertenze. Signifikantně (p=0.002) vyšší výskyt byl pozorován u pacientek proti kontrolám, ale při porovnání výskytu hypertenze ve skupině léčených žen nebyly zjištěny signifikantně významné rozdíly mezi skupinou s aktivní chorobou (8 žen ze 12, t.j. 67%) proti ženám, které jsou momentálně bez známek nemoci (29 pacientek ze 49, což představuje 59%). I přes podobnost obou těchto skupin pacientek byly zjištěny signifikantně nižší hodnoty jak systolického (132±17 mmHg vs 148±21 mmHg, p=0,021), tak i diastolického (78±11 mmHg vs. 89±11 mmHg p=0,010) krevního tlaku u pacientek s aktivní chorobou proti ženám s ukončenou terapií. Signifikantní rozdíly v klinických a laboratorních parametrech byly zaznamenány u sledovaných subjektů s nebo bez hypertenze, ale opět byly zjištěny rozdílné obrazy v různých oblastech sledování, mezi pacientkami a kontrolami.

V tabulce č.10 – Klinické a laboratorní parametry ve skupinách s nebo bez hypertenze jsou zaznamenány signifikatně významné rozdíly ve sledovaných parametrech mezi srovnávanými subjekty. Obě skupiny s hypertenzí, jak pacientky, tak i kontroly, jsou proti skupině bez hypertenzní nemoci starší, mají vyšší body-mass index a vyšší krevní tlak. Ale při srovnání subjektů s léčeným vysokým tlakem proti nezjištěné hypertenzi byly v parametrech triaglyceridů, glukózy, glykovaného hemoglobinu, magnézia, kyseliny močové a homocysteinu nalezeny rozdíly jen ve skupině kontrolní. Signifikantní rozdíly mezi pacientkami a kontrolou ve věku, fibrinogenu, HDL cholesterolu, glykovaném hemoglobinu, magnnéziu, lipoproteinu(a) a tloušťce intima-media jsou sledovatelné ve skupině bez hypertenzní nemoci, ale nejsou patrné u pacientů s hypertenzí (tab. 10).

47 pacientkám (77%) byla v minulosti aplikována adjuvantní radioterapie. U pacientkek s levostranným karcinomem prsu a následným ozáření nebyly zjištěny

významnější rozdíly v síle intimy karotid na levé a pravé straně. (1,1±1,0 mm vs. 1,1±0,9 mm), stejně tak nebyly zjištěny rozdíly v tloušťce intima-media vu pravostranného nádoru prsu (0,9±0,8mm proti 0,9±0,8 mm). U 29 žen, u kterých byla podána chemoterapie byly zjištěny zvýšené hodnoty fibrinogenu proti ženám bez CHT (3,13±0,67 g/L proti 2,80±0,52 g/L, p=0,021). Stejný rozdíl byl u těchto dvou skupin pozorován i u hladin kyseliny močové (292±68 μmol/L vs. 264±75 μmol/L, p=0,038). Žádný z dalších sledovaných parametrů neprokázal statisticky významnou signifikantní rozdílnost.

Diskuse

Při sledování krevních parametrů byly dle našeho očekáváná zjištěny nižší koncentrace hemoglobinu a lymfocytů u žen s nádory prsu. Hemoglobin byl evidentně snížen pouze u žen, u kterých právě probíhala terapie, s aktivní nemocí. Snížené hodnoty počtu lymfocytů byly sledovatelné u všech žen, t.j. u žen v aktivní terapii, ale i u pacientek, u nichž byla v době prováděných vyšetření již léčba ukončena a byly jen sledovány, tzn. bez známek prokazatelné choroby. Tyto změny v krevním obraze jsou spojeny se systémovou aktivací imunity, což se projevilo také zvýšenou koncentrací neopterinu. Neopterin je heterocyklická sloučenina produkovaná aktivovanými makrofágy. Koncentrace neopterinu odráží systémovou imunitní a zánětlivou odpověď celého spektra chorob včetně nádorů, autoimunních onemocnění, akutního infartku myokardu, traumat a pod. (60,66,67,68). Zvýšená koncentrace jak sérového tak i močového neopterinu je u pacientů s různými nádorovými chorobami předzvěstí špatné prognózy. (69,70). Zvýšenou koncentraci neopterinu nacházíme jen u malého množství nemocných s karcinomem prsu (71,72). U nádorů jiných lokalit je rostoucí koncentrace neopterinu predikuje špatnou prognózu. (71,73). Rovněž vyšší hladiny neopterinu jsou spojeny s vyšším rizikem smrti v běžné populaci, v populaci starších jedinců (68). Jak bylo dříve publikováno, ve studiích zkoumajících přežívání u pacientek s nádory prsu po léčbě, bylo zjištěno, že u těchto žen zvýšená koncentrace neopterinu v séru a zvýšené počty cirkulujících T buněk byly spojeny s persistující únavou.(74).

Anemie a lymfocytopenie zcela běžně provází nádorová onemocnění. Hematotoxicita je nejběžnějším vedlejším účinkem systémové chemoterapie, následovaná toxicitou gastrointestinální (75-76). Negativní spojení hemoglobinu a koncentrace neopterinu v moči byly dokumentovány již dříve (77,78). Překvapivě v

prezentované studii toto spojení nebylo zřejmé (zřetelné) v kontrolní skupině a koncentrace neopterinu v séru ukazuje pozitivní korelaci s hladinou hemoglobinu u kontrolní skupiny. Na druhé straně, negativní korelace mezi lymfocyty a neopterinem dosáhlo statistické signifikance pouze v korelaci mezi relativními hodnotami lymfocytů a neopterinem v moči v této kontrolní skupině. Zatímco negativní spojení mezi systémovou imunitní aktivací, odrážející se v koncentraci neopterinu, a počtem, fenotypem a funkcí lymfocytů v periferní krvi byly dokumentovány již dříve (79,80,81), chybění (absence) takovéto korelace u pacientek s nádorem prsu v tomto souboru může zapříčiněno faktem, že velká většina pacientek nebyla s aktivním onemocněním a nízký počet lymfocytů může být spojen s případy v minulosti, nebo chronickými procesy, které neodráží současnou koncentraci neopterinu.

Výrazné rozdíly v počtu lymfocytů byly pozorovány u žen s léčenou hypertenzí nebo bez známek zvýšeného krevního tlaku. V kontrolní skupině byla hypertenze spojena s vzestupem počtu lymfocytů, zatímco u nemocných s nádory prsu nebyly zjištěny signifikantní rozdíly s trendem vzrůstu počtu lymfocytů u pacientek bez prokázané hypertenze. Předpokládá se, že imunitní a zánětlivá odpověď hraje velmi důležitou roli v patogenezi hypertenze, (82,83) a to může být závislé na přitomnosti T lymfocytů (84). Vyšší absolutní počty lymfocytů byly popsány na zvířecích modelech spontánní hypertenze (85). Otázka hypertenze je velmi důležitá u pacientek s karcinomem prsu, speciálně v souvislosti se zavedením cílené terapie anti-VEGF. (86). Mimoto, vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) má schopnost potlačit aktivitu imunitního systému(87).

Denz et al. (78) pozoroval negativní korelaci neopterinu a koncentraci železa a pozitivní korelaci mezi neopterinem a ferritinem. U zdravých jedinců je ferritin indikátorem zásob železa v těle, jak je patrno v kontrolní skupině, kde je zaznamenána signifikantní korelace mezi ferritinem a koncentrací hemoglobinu. Exprese ferritinu je zvyšována pro-zánětlivými cytosiny (88,89). To je spojováno se systémovou zánětlivou odpovědí, včetně nádorů, přítomnost anemie je spojována s vysokou koncentraci cirkulujícího ferritinu. Jak se ukazuje , anemie vzniklá u chronických onemocnění je spjata se systémovou zánětlivou odpovědí.(90,91).

Je dobře dokumentováno, že koncentrace ferritinu vzrůstá u nemocných s nádory, včetně nádorů prsu (92,93). U pacientů s nádory je předpoklad, že cirkulující ferritin je produkován, podobně jako neopterin, především makrofágy (92,94). Vysoká koncentrace ferritinu je spojována s horší prognózou. (92).

Na rozdíl od práce Denze a spol.(78) nebyla zjištěna žádná korelace mezi neopterinem v séru nebo moči a koncentrací feritinu, jak lze vypozorovat v prezentované studii. Chybění této korelace může souviset s faktem, že většina pacientek byla v remisi, nebyla tedy v aktivní fázi onemocnění a další podněty byly zodpovědny za vzrůst koncentrace ferritinu u pacientek s nádorem prsu. Vedle dobře známé korelace ferritinu v séru s věkem, body-mass indexu (92), bylo sledováno silné spojení s přítomností hypertenze, a tato korelace může částečně vysvětlit signifikantní vzrůst koncentrace ferritinu u pacientek s nádorem prsu.

Překvapivě, zatím co ve skupině kontrol byla pozorována silná korelace mezi ferritinem a hemoglobinem, žádné podobné spojení nebylo evidentní u pacientek s karcinomem. Tato data naznačují, že koncentrace ferritinu u pacientů s nádory je určována odlišným mechanismem, než-li je tomu u zdravých jedinců. Nakonec z toho vyplývá, že koncentrace ferritinu je spojena s hypertenzí (95) nebo se ukazuje jako nezávislý rizikový faktor pro cévní mozkovou příhodu (96).

Závěrem lze shrnout, že u nemocných s nádorem prsu je anemie spojena s aktivitou nádoru a systémovou imunitní aktivací, zatímco hodnoty lymfocytů také nepřímo korelují s imunitní aktivací, ale poklesají nezávisle na aktivitě choroby. Vzestup ferritinu byl vázán na hypertenzi, ale vyšší hodnoty absolutních lymfocytů jsou spojovány s hypertenzí pouze u zdravých jedinců.

Prezentovaná data názorně předvádějí obecně vyšší prevalenci klinických a laboratorních rizikových faktorů aterosklerózy u pacientů s nádory prsu, a také v kontrolní skupině sledovaných žen s benigním onemocněním prsů. Vysoká prevalence u obou skupin může jasným odrazem celé populace pacientů s rizikem vzniku nádoru prsu. Co je však velmi důležité, že intima-media thickness, indikátor přítomnosti aterosklerózy (97), byla signifikantně vyšší u nemocných s nádory prsu. Na druhé straně, spojitost nebyla nalezena mezi primárně ozářenými ženami a jejich hodnotami tloušťky intima-media na stejně straně. Souvstažnost intima-media thickness (tloušťka intima-media) s velmi dobře známými rizikovými faktory aterosklerózy, počítaje v to věk, váhu nebo glykovaný hemoglobin, byly evidentní pouze u kontrolní skupiny. Ve skupině pacientek s nádory prsu tloušťka intima-media korelovala pouze s albuminurií a C-reaktivním proteinem, což naznačuje, že ateroskleroza v populaci žen s karinomem prsu je spojena s renální dysfunkcí a s akutní fází odpovědi.

Celkově, různé spojitosti, odrážející se v korelacích, byly pozorovány mezi neopterinovou koncentrací a klinickými nebo laboratorními parametry rizikových

faktorů aterosklerózy u pacientů i kontrolní skupiny. Signifikantní korelace mezi intima-media thickness a koncentrací neopterinu byla pozorována pouze u kontrolní skupiny, ale množství signifikantních korelací biomerkerů lipidového metabolismu spojených s aterosklerózou s parametry zánětlivé odpovědi byly pozorovány u obou skupin, jak pacientů, tak kontrol. Uvedená data tak ukazují, že v běžné populaci stejně jako u pacientů s nádorem prsu, některé dobře známé rizikové faktory aterosklerózy jsou vázány na zánětlivou reakci. Je ovšem velmi těžké a složité určit, jestli tato spojení odrážejí zánětlivou reakci spojenou s aterosklerózou, nebo obráceně – tyto změny jsou způsobeny zánětlivou reakcí vyvolanou nádorem prsu. Mezi laboratorními parametry vyšetřovanými v této studii, systémová zánětlivá reakce se zobrazuj ve zvýšených hodnotách C-reaktivního proteinu a koncentraci neopterinu. Neopterin je produkován aktivními makrofágy také ve spojení s celkovou zánětlivou reakcí. Podle předpokladu byly zjištěny signifikantní korelace mezi koncentracemi sérového a močového neopterinu, nicméně nebyly tak silné jak bychom očekávali pro koncentrace jednotlivých substancí v jiných tělních tekutinách. Mnohé koncentrace byly relativně slabé. Vysoké koncentrace neopterinu v séru nebo moči byly spojeny s nízkým HDL cholesterolem u pacientek s nádorem prsu, ale ne u kontroly. Koncentrace neopterinu v séru u pacientek koreluje s triglyceridy, homocysteinem a albuminurií, kyselina močová koreluje se sérovým i močovým neopterinem u obou sledovaných skupin.

U pacientek s nádorem prsu koncentrace neopterinu v moči vzrůstá pouze u asi 20% pacientů (71,72), ale podobně jako u jiných lokalizací tumorů je vzrůstající koncentrace neopterinu spojena se špatnou prognózou (71,73). Tak jsou výsledky ukazující na vzrůst koncentrace neopterinu pouze u malého množství pacientek. Kromě toho většina přežívajících pacientek, jež jsou zařazeny do této studie, jsou ve stadiu stabilizace choroby, bez přítomných známek karcinomu. Toto poukazuje na to, že výsledky kontrol jsou ukázány v nízkých koncentracích neopterinu, ale také to ukazuje, že koncentrace neopterinu může dočasně vzrůst během terapie. Je možné se tedy domnívat, že korealce mezi tlošťkou intima-media byla zaznamenána pouze v kontrolní skupině proto, že neopterin zde byl zvýšen jako následek chronické choroby. . Zatímco u pacientek s anamnézou karcinomu prsu mohl být vztah mezi systémovou imunitní aktivací, projevující se v koncentraci neopterinu, a tloušťkou intima-media nejasný , protože předešlé léčebné intervence vedly ke zdánlivému vyléčeni většiny nemocných. Překvapivé bylo, že C-reaktivní protein signifikantně koreloval s tloušťkou intima-media u pacientek s nádorem prsu, ale ne ve skupině

kontrol. Toto signalizuje, že tyto dva biomarkery rizika aterosklerózy, neopterin a C-reaktivní protein, jsou spojeny s odpovědí hostitele. Tyto dva markry se mohou lišit u pacientek s nádorem prsu v anamnéze a běžnou populací. Za povšimnutí stojí, že signifikantní korelace mezi sérovým neopterinem, neopterinem v moči a C-reaktivním proteinem byly zřejmé jen u žen s karcinomem prsu. Rozdílné vztahy mezi intima-media thickness a rizikem aterosklerózy poukazují na to, že patogenní mechanismy zodpovědné za aterosklerózu mohou být rozdílné u pacientek s nádorem prsu ve srovnání s kontrolami, tj. bez prokazatelného nádoru prsu, bez nádorové anamnézy. Vztah mezi nádorovou anamnézou, protinádorovou léčbou a rostoucími riziky aterosklerózy je velmi dobře charakterizováno u pacientů s germinativními nebo dětskými nádory (98,99,100,101), zatímco data o rizicích vzniku aterosklerózy u pacientů s nádory prsu jsou poměrně omezené (102,103). V dřívějších studiích s pacientkami, u kterých byl prokázán karcinom prsu, byly s největší pravděpodobností přítomné ultrazvukové známky aterosklerózy karotid logistickou regresní analýzou spojovány pouze s věkem. Zatímco tloušťka intima-media karotid byla signifikantně spojena v mnohočetném modelu regresní analýzy s věkem, glukózou, HDL cholesterolem a časem od zahájení chemoterapie (104). A navíc, kromě toho, bylo uvedeno, že nárůst tloušťky intima-media byl pozorován u pacientek se vzdálenými metastázami (104). Prezentovaná data ukazují, že tyto faktory mohou být příčinou progrese aterosklerózy. Tato progrese aterosklerózy je spojena mnohem více s pacientkami s anamnézou nádoru prsu. To vše je v souladu s dřívějšími pozorováními, a dále to podporuje hypotézu, že systémová odpověď je spojena s nádorem nebo protinádorovou terapií a ateroskleróza se může výrazněji uspíšit u přežívajících žen s nádorem prsu v anamnéze a po jeho léčbě.

Hypertenze byla v prezentované studii nejrozšířenějším rizikovým faktorem aterosklerózy. Významné procento obou skupin, jak kontrol, tak i žen s nádorem prsu, mělo hypertenzní nemoc, ale výskyt hypertenze byl téměř dvakrát častější ve skupině pacientek. Spojení hypertenze s věkem, s poruchami glukózového a lipidového metabolismu a hyperurikemií jsou velmi dobře známá. Vyšší prevalence hypertenzní choroby byla zaznamenána již dříve u skupiny přežívajících pacientů po terapii nádorového onemocnění (105,106). Kromě toho dokonce mezi subjekty bez hypertenze v anamnéze byly v prezentované studii mnohé rizikové faktory aterosklerózy, zahrnující věk, fibrinogen, glykovaný hemoglobin, HDL cholesterol, magnesium, lipoprotein(a), nebo neopterin v séru, nepříznivé při srovnání s kontrolní skupinou.

Při plánování této studie byla brána v úvahu vysoká prevalence hypertenze u pacientek s nádory prsu. S tím souvisí negativní ovlivnění parametrů rizika aterosklerózy. Přesněji řečeno, vysoká prevalence hypertenze v této populaci může být také překážkou v zavedení cílené anti-VEGF léčby (86)

Prezentovaná studie má zřetelná omezení. Jedním z nejdůležitějších je velikost souboru pacientek i kontrol. Tyto počty nedovolují multivariační analýzu. Bonferoniho korekce pro multivariační analýzu nebyla provedena pro povahu studie a omezený počet účastníků studie. Kromě toho, pacientky s anamnézou nádoru prsu byly starší než v kontrolní skupině, a některé ze sledovaných odlišností mohou být vázány na věk.

Na druhé straně, prezentovaná data ukazující na přítomnost jednoho nebo více rizikových faktorů aterosklerózy u pacientek s anamnézou nádoru prsu, mohou posloužit jako základ pro intervenční studii, mající za cíl prevenci aterosklerózy, jako velmi významnou příčinu smrti v této populaci. Data v prevalenci aterosklerózy nebo prevalenci rizikových faktorů aterosklerózy u pacientek s nádory prsu mají velký praktický význam, zvláště při pohledu na data ukazující, že terapie může ještě dále zvýšit riziko aterosklerózy (62). Kromě toho, kontrolní skupina v prezentované studii nebyla definována jako zdravá a účastníce studie měly významné komorbidity, je ještě dále podporována úvaha, že některé z rozdílů mezi pacientkami s anamnézou nádoru prsu a kontrolou v uvedené studii mohou být vázány na nádory prsu nebo mohou souviset s protinádorovou terapií.

V souhrnu, běžná rizika aterosklerózy jsou vysoká u pacientek s nádory prsu v anamnéze, s výsledným vzrůstem tloušťky intima-media jako indikátorem přítomnosti aterosklerózy. Pokud se týče dalších faktorů, riziko aterosklerózy bylo spojeno se zánětlivou odpovědí.

Závěr

Kardiovaskulární choroby a nádory jsou na prvních dvou místech mortality v populaci České republiky, ale obdobné postavení má i ve světě. Incidence nádorových onemocnění má vzrůtající trend a střední délka života se prodlužuje. U mladých jedinců jsou sice přítomny známky aterosklerózy, ale jsou asymptomatické. Se stoupajícím věkem se stávají stále více transparentnější. Cílem této studie bylo zjistit, zda jsou nějaké faktory aterosklerózy společné s nádorovým onemocněním a zda-li se vzájemně ovlivňují. Společným rysem těchto onemocnění je to, že jsou obě považována za systémová onemocnění. Nádorová onemocnění jsou léčena stále účinnějšími léčebnými postupy a stále účinnějšími preparáty, takže nemocní s nádorovým onemocněním přežívají podstatně déle, než-li tomu bylo před několika lety. Současně s delším přežíváním pacientů se zvyšuje i riziko komplikací. Podzní morbidita po podání účinných léčiv se následně projeví změnami na kardiovaskulárním systému.

I když soubor kontrolní i soubor žen s anamnézou karcinomu prsu jsou v porovnání s běžnými studiemi velmi malé, přesto některé závěry získané z těchto pozorování si zaslouží naši pozornost. Obecně jsou závěry takové, že klinické a laboratorní faktory aterosklerózy jsou významnější u žen s anamnézou karcinomu prsu. Velmi důležitým ukazatelem a indikátorem přítomnosti projevů aterosklerózy je narůstající tlouštka intima-media u žen s nádory prsu.Určitá korelace je zřetelná také mezi silou vrstvy intima-media karotid a metastatickou nádorovou chorobou. Mezi velmi významné rizikové faktory aterosklerózy patří hypertenze. Zvýšené hodnoty krevního tlaku jsou velmi často zaznamenávany u žen, které byly v předchozím období léčeny pro nádorové onemocnění.

Přednesená studie má také určitá omezení. Z tohoto pohledu je nutné také brát v úvahu to, že nelze provádět multivariační analýzy pro malý počet nemocných ve studii.

Ale přesto je nutné závěrem říci,že i při tak malých číslech můžeme i zde poukázat na vzrůstající počet přítomných a prokazatelných rizikových faktorů aterosklerózy u žen s anamnézou nádoru prsu. Nádorová onemocnění postihují stále více mladší ženy, které jsou v převážné většině podrobovány radikální chemoterapii a cílené léčbě s následným prohloubením rizikových faktorů aterosklerózy.

Použitá literatura

1/ Novotvary 2010 ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR, 2013. ISBN 978-80-7472-034-5

2/ MAMO.CZ | MAMOGRAFICKÝ SCREENING [ISSN 1804-0861], dostupné na www.mamo.cz, 12.4.2013

3/ Doporučený standard pro poskytování screeningu karcinomu prsu a provádění diagnostické mamografie v České republice.Věstník MZ ČR, částka 4; 2010,vydán 26. března 2010, s. 4

4/ Majek O, Danes J, Skovajsova M et al. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organized programme. BMC public Health, 2011; 11: 288.doi: 10.1186/1471-2458-11-288. Dostupné na www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554747

5/ Skovajsová M. Screening karcinomu prsu v České republice vyžaduje spolupráci s chirurgy. Rozhl Chir 2012; 91: 121-131

6/ Klener P, Abrahámová J, Fait V a kol. Klinická onkologie, Galén, Karolinum 2002, ISBN 80-7262-151-3 (Galén), ISBN 80-246-0468-X (Karolinum)

7/ Oldřich Coufal., Vuk Fait a kolektiv Chirurgická léčba karcinomu prsu, Grada Publishing, a.s. 2011, ISBN 978-80-247-3641-9

8/ Komolíková L, Svobodník A, Gelnarová E et al. Stochastické modely hodnocení efektivity screeningových programů se zaměřením na diagnózu karcinomu prsu. Klinická onkologie, 2007; 20: 176-181

9/ Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R et al. Radiation risk of mammography related to bendit in screening programmes: a favourable balance? J Med Screen, 1998; 5: 81-87

10/ Tesařová P. Hormonální antikoncepce a rakovina. Jaká jsou rizika? Toplekar.cz, 2013; dostupné online na www.toplekar.cz/archiv-clanku/hormonalni-antikocepce- 18.10.2013

11/ Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72: 1117 – 1130

12/ Kurian AW, Gong GD, John EM et al. Breast cancer risk for nocarriers of family – specific BRCA1 and BRCA2 mutation findings from Breast Cancer Family registry. J Clin Oncol 2011; 29: 4505 – 4509

13/ Bella V. Profylaktické výkony u žien s mutázou génu BRCA1 a BRCA2. Onkológia 2012; 7: 82 – 84

14/ Ryska A. Histological registry of mammary carcinomas. Cesk Patol 2011; 47: 66

15/ TNM klasifikace zhoubných novotvarů, Sedmé vydání 2009; Česká verze 2011, ISBN 978-80-9042959-6-5

16/ Pavel Šlampa, Jiří Petera a kol. Radiační onkologie, Galén Karolinum, 2007, ISBN 978-80-7262-469-0 (Galén),ISBN978-80-246-1443-4(Karolinum)

17/ Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N, Martinez A, Vicin FA: Factors associated with local recurrence and cause-specific survivor in patiens with ductal carcinoma in situ of the breast-conserving therapy or mastectomy.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(5): 1514 – 1521

18/ Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and folloe-up. Annals of Oncology 2013;24: 7 – 23. Doi: 10.1093/annonc/mdt284, Published online 22 August 2013

19/ Hennig T. Mouridsen, Nicholas J. Robert. Benefit with aromatase inhibitors in the adjuvant setting for postmenopausal women With breast cancer; online, dostupné na www.medscape.com/viewarticle/510493, 18.10.2013

20/ David Feltl, Jakub Cvek: Klinická radiobiologie, Tobiáš 2008; ISBN 978-80-7311-103-8, s.24

21/ Early Breast Cancer Trialists´ Collaborated Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366 2087-106

22/ Renata Soumarová: Radioterapie karcinomu prsu, online, dostupné na www.mojemedicina.cz, str. 1-8, datum: 2.3. 2013

23/ Jan M. Horáček a spol.: Kardiální komplikace při léčbě onkologických pacientů – současné možnosti diagnostiky. Vojenské zdravotnické listy, ročník LXXV, 2006; č. 1

24/ Ramalho J, Nunes S, Marques I, et al. Primary cardiac sarcoma after breast Cancer.BMJ Case Rep, 2013; 22: doi:10.1136/bcr-2013-008947

25/ Cuzick J, Stewart H, Peto R. et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in brest cancer. Cancer Treat Rep 1987; 71: 15-29

26/ Raissouni S, Raissouni F, Rais G, Altejhaj M, Lkhoyaali S, Latib R, Mohtaram A, Rais F,Mrabti H, Kabbaj N, Amrani N, Errihani H. Radiathion induced esophageal adenocarcinoma in a woman previously treated for breast cancer and renal cell carcinoma, BMC Res Notes, 2012; 5;426. Doi: 10.1186/1756-0500-5-426, 11.8: 2013

27/ Di Tommaso L, Fabbri A. Cutaneous angiosarcoma arising after radiotherapy treatment of a breast carcinoma. Description of a case and rewiew of the literature. Pathologica, 2003; 95: 196-202

28/ Bolin DJ,Lukas GM. Low-grade dermal angiosarcoma of the breast following radiotherapy. Am. Surg. 1996; Aug 62:668-72

29/ Prauzová Jana: Karcinom prsu – problém i v 21. století, Interní medicína pro praxi. 2010; 12: 26 – 32

30/ Adam Z., Krejčí M., Vorlíček J., et al., Obecná onkologie, Hormonální protinádorová léčba, Galén 2011, ISBN 978-80-7262-715-8, s. 149-157

31/ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Result oft h CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 259 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive adnvanced breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 4594-600

32/ Robertson JFR, , Lindenmann JPO, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Emerso. A comparation od Fulvestrant 500 mg with Anastrozol as first-line treatment for advanced breast cancer: Follow-up analysis from the „FIRST“ study. Cancer Res. 2010; 70 : 76

33/ Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. Clin Breast Cancer. 2011 Aug; 11:204-10

34/ Cardoso F, Fallowfield A, Costa A, et al. Locally reccurent or metastatic breat cancer: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 (Supl 6): 45-9

35/ Piccert-Gebhart M, Shinzaburo M, Pritchard K, et. Al. Everolimus for postmenopausal women with advaced breast cancer; Update results of the BOLERO-2 phase III trials. ASCO Annual Meeting 2012, J. Clin Oncol. 2012; (Suppl) : abstract 559

36/ GnantM, Baselga J, Hope R, et al. Effect of everolimus (EVE) on disease progression in bone and bone markers (BM) in patients (pts) with bone metastases (mets). ASCO Annual Meeting 2012, J. Clin. Oncol. 2012; 30 (Suppl): abstract 512

37/ P. Klener, P. Klener jr. : Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii, Grada Publishing a.s., 1. vydání 2010, ISBN 978_80-247-2808-7

38/ Palácová Markéta, Trastuzumab, Remedia, 1/2010, březen 2010

39/ Tesařová Petra. Místo biologické léčby trastuzumabem v neoadjuvvantní terapii karcinomu prsu. Breast Cancer News,2012; r. 2, č.1:s 4 - 8

40/ Gianni L., Eiermann W.,Semiglazov V.,Manikhas A., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Vazquez F., Byakhow M., Lichinitser M., Climent MA., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Baronio R., Feyereislova A., Barton C., Valagussa p., Baselga J., Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375(9712):377-384

41/ Jackish C, Stroyakovskiy D, Muehlbauer S et. al. Studie HannaH, EBCC Vídeň 2012

42/ Procházková-Študentová Hana, Studie HannaH – subkutánní Herceptin v neoadjuvantním podání u pacientek s HER-2-pozitivním karcinomem prsu Breast Cancer News, ročník 2, číslo 2, duben 2012, We Make Media, s.r.o., ISSN 1804-8218

43/ Chari RV, Martell BA, Gross JL, Cook SB, Shah SA, Blätter WA, McKenzie SJ, Goldmacher VS: Immunoconjugates containin novel maytansinoids: promisig anticancer drugs, Cancer res. 1992, Jan 1; 52(1), 127-31

44/ Lewis Phillps GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parson KL, Mai E, Blätter WA, Lambert JM, Chari RV, Lutz RJ, Wrong WL, Jacobson FS, Koeppen H, Schwall RH, Kekare-Mitra SR, Spencer SD, Sliwkowski MX: Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate., Cancer Res., 2008; Nov 15, 68(22), 9280-90

45/ Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2012; 366(2): 109 - 119

46/ Sochor M., Chlebus P.: Antiangiogenní bioterapie a chemoterapie v terapii karcinomu prsu:přehled literatury a kazuistika, Klinická onkologie, ročník 26, 2013, číslo 2, str.91 – 98

47/ Miles D, Harbeck N.,Escudier B et al.: Disease course patterns after discontuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials, J. Clin. Oncology, 2011, 29, 83-88

48/ Boneberg EM, Legler DF, Hoefer MM et al.: Angiogenesis and lymphangiogeneses are downregulated in primary breast cancer. Br. J. Cancer 2009, 101 (4), 605-614

49/ Davides MJ., The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000 83: 361-366

50/ Klener P. et al. Vnitřní lékařství, Karolinum Galén, Třetí přepracované a doplněné vydání 2006, ISBN 80-7262-430-X (Galén), ISBN 80-246-1252-6 (Karolinum)

51/ Harrison´s Principles of Internal Medicine, 16-th Edition, Section 4, Vascular Desease, str.1425

52/ Libby P.,Inflammation in atheroscelrosis. Nature 2002, 420: 868-874

53/ McMahan,CA., Gidding, SS., Malcom, GT., et. Al. Pathobiologic al determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis, Pediatrics, 118, 2006, p. 1447-1455

54/ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III), JAMA 285:2486, 2001

55/ Mandovec A. Kardiovaskulární choroby u žen. Grada, 1. Vydání, Praha 2008 ISBN 978-80-247-2807-0

56/ Šumberová K., Nádory a kouření, Onkologická farmacie 2011;03: 26-27

57/ Gaubatz JW, Heideman C., Gotto AM et al. Human plasma lipoprotein(a): structural properties. J Biol Chem 1983; 258: 4582-4589

58/ O´Brien E, Beevers G, Lip GYH. Blood pressure measurement Part IV—Automated sphygmomanometry: self blood pressure measurement. Br Med J 2001; 322:1167-1170.

59/ Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rappid and Accurate HPLC assay for plasma total homocystein and cystein in a clinical laboratoř petting. Clin. Chem 1999; 45: 290-292

60/ Melichar B, Solichova D, Melicharova K, Malirova E, Cermanova M, Zadak Z. Urinary neopterin in patiens with advanced colorectal carcinoma. Int J Biol Markers 2006; 21: 190-198

61/ Kalabova H, Dvorak J, Hyspler R, Ticha A, Krcmova L, Urbanek L, Solichova D, Melichar B. Urinary neopterin in patiens treated with gefitinib. Pteridines 2007; 18:: 95-100

62/ Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratoř risk factors of atherosclerosis in patinets with breast cancer treated with antracycline-based chemotherapy. Med Oncol 2011; 28: 1281-1287

63/ Melichar B, Kalabova H, Ungermann L, et al. Carotid intima-media Thickness and Laboratory Parameters of Atherosclerosis Risk in Patients with Breast Cancer, Anticancer Research 2012; 32; 4077-4084

64/ Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. Intima-media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. Ultraschall Med 2003; 24: 162-74.

65/ Lim TK, Lim E, Dwivedi G, et al. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 112-6.

66/ Melichar B, Gregor J, Solichova D, Lukes J, Tichy, Pidrman V. Increased urinary neopterin in acute myocardial infarction. Clin Chem 1994; 40: 338-339

67/ Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. Adv Clin Chem 1989; 27: 81-141

68/ Solichova D, Melichar B, Blaha V, et al. Biochemical profil and survival in nonagenarians. Clin Biochem 2001; 34: 563-569

69/ Melichar B, Solichova D, Freerman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patiens with gynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 240-252

70/ Reibnegger G, Fuchs D, Fuith LC, et al. Neopterin as a marker for activated cell-mediated imunity: application in malignit dinase. Cancer Detect Prev 1991; 15: 483-490

71/ Murr C, Bergant A, Widschwendter M, Heim K, Schrocksnadel H, Fuchs D. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. Clin Chem 1999; 45: 1998-2004

72/ Melichar B, Solichova D, Melicharova K, Cermanova M,Urminska H, Ryska A. Systemic immune activation, anemia and trombocytosis in breast cancer patiens treated by doxorubicin and paclitaxel. Pteridines 2006; 17: 107-114

73/ Kalabova H, Krcmova L, Kasparova M et al. Prognostic significance of increased urinary neopterin concentrations in patiens with breast carcinoma. Eur J Gynyecol Oncol 2011; 32: 525-529

74/ Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL, Cole SW. T-cell homeostasis in brest cancer survivors with persistent fatigue. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1165-1168

75/ Melichar B, Dvorak J, Hyspler R, Zadak Z. Intestinal permeability in the assessment of intestinal toxicity of cytotoxin agents. Chemotherapy 2005; 51: 336-338

76/ Melichar B, Kohout P, Bratova M, Solichova D, Kralickova P, Zadak Z. Intestinal permeability in patiens with chemotherapy-induced stomatitid. J Cancer Res clin Oncol 2001; 127: 314-318

77/ Melichar B, Urbanek L, Krcmova L et al. Urinary neopterin, hemoglobin and periphedral blood cell counts in breast carcinoma patiens treated with dose-dense chemotherapy. Anticancer Res 2008; 28: 2389-2396

78/ Denz H, Huber P, Landmann R, Orth B, Walter H, Fuchs D. Association between the activation of amcrophages, ganges of iron metabolism and the degrese of anemia in patiens with malignit disorders. Eur J Haematol 1992; 48: 244-248

79/ Melichar B, Touskova M, Solichova D, Kralickova P, Kopecky O. CD4+ T-lymphocytopenia and systemic immune activation ina patiens with primary and secondary liver tumours. Scand J Clin Lab Inv 2001; 61: 363-370

80/ Melichar B, Jandik P, Krejsek J et al. Mitogen-induced lymfocyte proliferation and systemic immune activation in cancer patiens. Tumori 1996; 48: 244-248

81/ Melichar B, Nash MA, Lenzi R, Platsoucas CD, freedman RS. Expression of costimulatory molecules CD80 and CD86 and thein receptors CD28, CTLA-4 on malignit ascites CD3+ tumor infiltrating lymphocytes (TIL) from patiens with ovaria nand others type sof peritoneal carcinomatosis. Clin Exp Immunol 2000; 119: 19-27

82/ Harrison DG. The mosaic theory revisited: common molecular mechanism coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. J Am S Hypertens 2013; 7: 68-74

83/ Lee VWS, Wang Y, Harris DCH. The role of the immune system in the pathogenesis of hypertension. Curr Hypertens Revs 2013; 9: 76-84

84/ Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE et al. Inflammation, immunity and hypertension. Hypertension 2011; 57: 132-140

85/ Furspan PB, Bohr DF. Lymphocyte abnormalities in three type sof hypertension in the rat. Hypertension 1985; 7: 860-866

86/ Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabin as first-line treatment for HER-2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. Lanc et Oncol 2013; 14: 125-133

87/ Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibic the functional maturation of dendritic cells. Nat Med 1996;2: 1096-1103

88/ Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. Blood 2002; 99: 3505-3516

89/ Koorts AM, Levay PF, Hall AN, van der Merve CF, Becker PJ, Viljoen M. expression of the H-subunit and L-subunit of ferritin in bone marrow macrophages and cells of the erythron during cellular immune activation. Blood Cells Mol Dis 2011; 47: 50-55

90/ Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic dinase. Blood rev 2002; 16: 87-96

91/ Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic desease. Pediatric Blood Cancer 2006; 46: 554-557

92/ Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation and tumorigenesis. Biochim Biophys Acta 2013; 1836: 245-254

93/ Williams MR, Turkes A, Pearson D, Griffiths K, Blamey RW. Serum ferritin as a marker of therapeutic response in stage III and IV breast cancer. Eur Surg Oncol 1990; 16: 22-27

94/ Tang X. Tumor-associated macrophages as potencial diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer. Cancer Lett 2013; 332: 3-10

95/ Kim MK, Baek KH, Song KH et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. Am J Hypertens 2012; 25: 492-497

96/ van der A DL,Grobbee DE, Roest M, Marx JJM, Voorbij HA, Schouw YvdT. Serum ferritin is a risk factor stroke in postmenopausal women. Stroke 2005; 36: 1637-1641

97/ Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical apllic ation of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society for Vascula Medicine and Biology. Vase Med 2006; 11: 201-211

98/ Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular dinase as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 1513 – 1523

99/ Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WTA, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 1725 – 1732

100/ Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicuilar seminoma. J Clin Oncol 2004; 22: 640 – 647

101/ Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al. Microalbuminurie, decreased fibrinolysis, and inflammation as early sign sof atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 701 – 706

102/ Jagsi R, Grifith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery dinase and risk factors in patiens treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer 2007; 109: 650 – 657

103/ Jagsi R, Grifith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Stroke rates and risk factors in patiens treated with radiation therapy for early breast cancer. J. Clin Oncol 2006; 24: 2779 – 2785

104/ Melichar B, Kalábová H, Ungerman L, et al. Carotid intima-media thickness and laboratoř parameters of atherosclerosis risk in patiens with breast cancer. Anticancer Res 2012; 4077 – 4084

105/ de Vos FYFL, Nuver J, Willemse PHB, et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chmotherapy: cardiovascular risk factors and of vascular damage. Eur J. Cancer 2004; 40: 696 – 700

106/ Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glukose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4401 – 4407

PŘÍLOHY

TABULKY

Tab. č. 1: Osobní anamnéza, kontroly , pacienti

Tab. č. 2: Rozložení klinických a laboratorních parametrů u pacientů a control.

Tab. č. 3: Rozložení klinických a laboratorních parametrů u postmenopauzálních pacientek a kontrol

Tab. č. 4: Hematologické parametry a koncentrace neopterinu u kontrolní skupiny a u pacientek s karcinomem prsu.

Tab. č. 5: Srovnání koncentrace neopterinu s hematologickými parametry.

Tab. č. 6: Hematologické parametry u jedinců s nebo bez hypertenze.

Tab. č. 7: Srovnání feritinu se zkoumanými parametry.

Tab. č. 8: Srovnání tloušťky intima-media s klinickými a laboratorními parametry.

Tab. č. 9: Srovnání koncentrace neopterinu s klinickými a laboratorními parametry.

Tab. č. 10: Klinické a laboratorní parametry u jedinců s nebo bez hypertenze.

Graf

Č. 1: Korelace mezi hemoglobinem a koncentrací neopterinu v moči u pacientů s nádorem prsu.

Tab. 1. Osobní anamnéza, kontroly.

Parametr		**Kontroly *n* (%)**	**Pacienti *n* (%)**	***p***
N		74	61	
Menopauzální status	premenopauzální	20 (27)	4 (7)	0.003
	postmenopauzální	54 (74)	57 (93)	
Kouření	ne	46 (62)	49 (80)	0.024
	ano	28 (38)	12 (20)	
Hypertenze	ne	49 (66)	24 (39)	0.003
	ano	25 (34)	37 (61)	
Diabetes	ne	68 (92)	55 (90)	0.768
	ano	6 (8)	6 (10)	
Ischemická choroba srdeční	ne	68 (92)	53 (87)	0.402
	ano	6 (8)	8 (13)	
Onemocnění štítné žlázy	ne	54 (73)	45 (74)	1.000
	ano	20 (27)	16 (26)	
Jiné maligní onemocnění	ne	74 (100)	56 (92)	0.017
	ano	0 (0)	5 (8)	
Jiné přidružené nemoci	ne	60 (81)	37 (61)	0.012
	ano	14 (19)	24 (39)	

p-hladina významnosti - Fisher exact test

Tab. 2. Rozložení klinických a laboratorních parametrů u pacientů a control.

Parametr	Kontroly		Pacienti		*p*
	n	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	n	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	
Věk (years)	**74**	**58±11 (36-77)**	**61**	**64±10 (30-81)**	**0.001**
Váha (kg)	74	69±13 (46-101)	61	73±14 (47-103)	0.063
Výška (cm)	74	164±7 (150-178)	61	163±6 (148-175)	0.433
BMI (kg/m^2)	74	25.57±4.07 (18.36-35.79)	61	27.09±4.69 (18.16-36.33)	0.079
Systolický TK (mm Hg)	**74**	**138±18 (90-178)**	**61**	**146±21 (100-197)**	**0.028**
Diastolický TK (mm Hg)	74	84±11 (58-117)	61	87±12 (60-111)	0.101
Fibrinogen (g/L)	73	2.79±0.42 (1.76-3.80)	61	2.96±0.61 (1.75-4.90)	0.202
Celkový cholesterol (mmol/L)	74	5.56±0.91 (2.90-7.31)	61	5.52±1.00 (3.45-8.19)	0.681
LDL cholesterol (mmol/L)	74	3.14±0.89 (0.35-5.03)	61	3.22±0.99 (0.97-5.43)	0.654
HDL cholesterol (mmol/L)	**74**	**1.87±0.63 (0.91-5.28)**	**61**	**1.64±0.46 (0.56-3.27)**	**0.036**
Triglyceridy (mmol/L)	74	1.44±0.95 (0.42-6.43)	61	1.51±0.77 (0.60-4.68)	0.271
Glukóza (mmol/L)	72	5.9±2.2 (4.5-20.1)	61	5.8±1.5 (3.9-13.5)	0.620
Glycovaný hemoglobin (%)	**74**	**4.0±1.2 (2.6-10.2)**	**61**	**4.2±0.7 (3.2-7.1)**	**0.008**
Hořčík (mmol/L)	**74**	**0.84±0.09 (0.60-1.07)**	**61**	**0.79±0.07 (0.60-0.97)**	**0.0006**
Kalium (mmol/L)	74	4.22±0.31 (3.46-4.88)	61	4.15±0.31 (3.62-5.26)	0.053
Kyselina močová (μmol/L)	74	259±67 (115-456)	61	278±73 (151-516)	0.080
Lipoprotein (a) (g/L)	**74**	**0.30±0.33 (0.03-1.86)**	**61**	**0.39±0.40 (0.05-2.17)**	**0.049**
Homocystein (μmol/L)	71	13.3±6.2 (4.5-44.4)	61	13.4±3.9 (5.8-26.9)	0.177
Albuminuria (mg/L)	70	8.0±11.0 (0.6-62.8)	61	25.1±87.2 (0.3-666.7)	0.347
Albuminurie (g/mol kreatininu)	70	0.96±1.60 (0.05-10.26)	61	2.06±4.35 (0.02-23.64)	0.252
C-reactivní protein (mg/L)	73	2.4±2.4 (0.3-15.0)	59	3.7±5.8 (0.3-38.4)	0.255
Neopterin v séru (nmol/L)	**68**	**7.27±2.53 (1.90-12.81)**	**61**	**8.62± 3.32 (2.69-27.39)**	**0.017**
Neopterin v moči (μmol/mol creatinine)	74	169±67 (77-440)	61	162±59 (43-360)	0.988
IMT pravá karotida (mm)	**68**	**0.6±0.1 (0.4-1.1)**	**44**	**0.9±0.8 (0.5-4.0)**	**0.0008**
IMT levá karotida (mm)	**68**	**0.6±0.1 (0.4-1.1)**	**44**	**0.9±0.8 (0.4-4.1)**	**0.0009**
Střed IMT (mm)	**68**	**0.6±0.1 (0.4-1.1)**	**68**	**0.9±0.8 (0.5-3.9)**	**0.0005**

BMI body mass index; TK tlak krve; IMT intima-media thickness, tloušťka intima-media; SD směrodatná odchylka. Parametry se stasticky významnými rozdíly jsou zvýrazněny tučným písmem.

Tab. 3. Rozložení klinických a laboratorních parametrů u postmenopauzálních pacientek a kontrol.

Parametr	Kontroly		Pacienti		*p*
	n	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	n	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	
Věk (roky)	**54**	**62±8 (45-77)**	**57**	**65±8 (42-81)**	**0.040**
Váhat (kg)	54	70±13 (47-101)	57	74±13 (47-103)	0.150
Výška (cm)	54	164±7 (150-178)	57	163±5 (148-175)	0.738
BMI (kg/m^2)	54	26.40±3.96 (18.36-35.79)	57	27.40±4.63 (19.60-36.33)	0.324
Systolický TK (mm Hg)	54	140±19 (90-178)	57	147±22 (100-197)	0.095
Diastolický TK (mm Hg)	**54**	**83±11 (58-117)**	**57**	**87±12 (60-111)**	**0.018**
Fibrinogen (g/L)	54	2.83±0.42 (1.76-3.80)	57	2.96±0.63 (1.75-4.90)	0.567
Celkový cholesterol (mmol/L)	54	5.55±0.90 (2.90-7.19)	57	5.54±1.01 (3.45-8.19)	0.841
LDL cholesterol (mmol/L)	54	3.15±0.95 (0.35-5.03)	57	3.23±0.99 (0.97-5.43)	0.768
HDL cholesterol (mmol/L)	54	1.83±0.64 (0.91-5.28)	57	1.65±0.47 (0.56-3.27)	0.153
Triglyceridy (mmol/L)	54	1.47±0.96 (0.42-6.43)	57	1.54±0.79 (0.60-4.68)	0.503
Glukóza (mmol/L)	54	6.1±2.4 (4.5-20.1)	57	5.9±1.6 (3.9-13.5)	0.458
Glykovaný hemoglobin (%)	54	4.2±1.3 (2.6-10.2)	57	4.2±0.7 (3.2-7.1)	0.146
Hořčík (mmol/L)	**54**	**0.82±0.09 (0.60-1.07)**	**57**	**0.79±0.07 (0.60-0.97)**	**0.032**
Kalium (mmol/L)	54	4.25±0.32 (3.50-4.88)	57	4.16±0.31 (3.62-5.26)	0.054
Kyselina močová (μmol/L)	54	271±67 (115-456)	57	281±73 (151-516)	0.422
Lipoprotein (a) (g/L)	54	0.30±0.36 (0.03-1.86)	57	0.39±0.41 (0.05-2.17)	0.052
Homocystein (μmol/L)	54	13.7±6.5 (6.7-44.4)	57	13.6±3.8 (7.8-26.9)	0.236
Albuminurie (mg/L)	52	7.6±11.7 (0.6-62.8)	57	26.8±90.0 (0.3-666.7)	0.064
Albuminurie (g/mol kreatininu)	52	0.84±1.21 (0.05-7.53)	61	2.19±4.47 (0.02-23.64)	0.145
C-reaktivní protein (mg/L)	54	2.3±1.8 (0.3-10.2)	55	3.9±5.9 (0.3-38.4)	0.247
Neopterin v séru (nmol/L)	50	7.47±2.65 (1.90-12.81)	57	8.77±3.32 (2.69-27.39)	0.059
Neopterin v moči (μmol/mol kreatininu)	54	172±68 (77-440)	57	163±60 (43-360)	0.746
IMT pravá karotická arterie (mm)	**48**	**0.7±0.1 (0.4-1.1)**	**42**	**1.0±0.8 (0.5-4.0)**	**0.009**
IMT levá karotická arterie (mm)	**48**	**0.7±0.1 (0.4-1.1)**	**44**	**0.9±0.8 (0.5-4.1)**	**0.013**
Střed IMT (mm)	**48**	**0.7±0.1 (0.4-1.1)**	**42**	**0.9±0.8 (0.5-3.9)**	**0.006**

BMI body mass index; TK tlak krve; IMT intima-media thickness; SD standardní odchylka. Hodnoty se statistickou významností jsou vyznačeny tučným písmem

Tab. 4. Hematologické parametry a koncentrace neopterinu u kontrolní skupinya u pacientek s karcinomem prsu.

Parametr	Kontroly		Pacienti		Aktivní choroba		Bez známek aktivity choroby		p^1	p^2	p^3	p^4
	n	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	*n*	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	*n*	Střední hodnota ±SD (rozmezí)	*n*	Střední hodnota ±SD (rozmezí)				
Hemoglobin (g/L)	74	138±8 (122-153)	61	133±13 (102-164)	12	120±10 (102-134)	49	136±11 (111-164)	**0.010**	**0.000002**	0.287	**0.0001**
Leukocyty (10^9/L)	74	6.4±1.5 (3.4-12.1)	61	6.2±2.2 (2.8-13.8)	12	6.3±3.5 (2.8-13.8)	49	6.1±1.7 (2.9-12.7)	0.121	0.138	0.232	0.345
Neutrofily (%)	74	58.6±8.3 (42.9-92.1)	61	61.7±10.4 (37.0-88.5)	12	63.4±12.6 (37.0-88.5)	49	61.2±10.0 (37.8-74.9)	**0.016**	0.085	**0.035**	0.670
Absolutní počet neutrofilů (10^9/L)	74	3.75±1.44 (1.49-11.10)	61	3.91±1.84 (1.00-10.20)	12	4.24±2.89 (1.00-10.20)	49	3.83±1.51 (1.04-9.00)	0.863	0.663	0.702	0.670
Lymfocyty (%)	74	30.3±7.5 (3.1-45.3)	61	26.7±8.8 (6.8-50.3)	12	25.2±10.6 (6.8-43.5)	49	27.1±8.4 (10.9-50.3)	**0.005**	0.071	**0.012**	0.592
Absolutní počet lymfocytů (10^9/L)	74	1.89±0.59 (0.20-3.30)	61	1.54±0.50 (0.70-2.90)	12	1.35±0.50 (0.70-2.60)	49	1.59±0.50 (0.70-2.90)	**0.00008**	**0.0008**	**0.001**	0.080
Monocyty (%)	74	7.5±1.8 (0.4-10.9)	61	8.7±3.7 (3.8-28.4)	12	8.6±3.7 (4.4-16.3)	49	8.7±3.8 (3.8-28.4)	0.187	0.690	0.168	0.624
Absolutní počet monocytů (10^9/L)	74	0.50±0.16 (0.27-1.43)	61	0.54±0.32 (0.20-2.15)	12	0.54±0.42 (0.20-1.70)	49	0.54±0.29 (0.20-2.15)	0.764	0.132	0.783	0.163
Trombocyty (10^9/L)	74	260±54 (153-436)	61	248±58 (127-401)	12	260±61 (172-362)	49	245±58 (127-401)	0.208	0.906	0.155	0.531
Ferritin (μg/L)	74	74±64 (6-390)	61	124±116 (5-743)	12	195±189 (51-743)	49	106±84 (5-393)	**0.0005**	**0.0007**	**0.008**	**0.025**
Neopterin v séru (nmol/L)	68	7.27±2.53 (1.90-12.81)	61	8.62±3.32 (2.69-27.39)	12	9.88±6.13 (2.69-27.39)	49	8.30±2.13 (4.62-15.81)	**0.017**	0.116	**0.031**	0.479
Neopterin v moči (μmol/mol kreatininu)	74	169±67 (77-440)	61	162±59 (43-460)	12	195±74 (96-360)	49	155±52 (43-279)	0.988	0.166	0.554	0.112

[1]kontroly vs. pacienti s anamnézou karcinomu prsu (pacienti); [2]pacienti s aktivní chorobou vs. kontroly; [3]pacienti bez známek přítomnosti aktivní choroby vs. kontroly; [4]pacienti s aktivní chorobou vs. pacienti bez známek přítomnosti aktivity choroby; SD standardní odchylka. *p*-hladina významnosti, statisticky významné rozdíly jsou zvýrazněny tučným písmem.

Tab. 5. Srovnání koncentrace neopterinů s hematologickými parametry.

Parametr	r_s (*p*)			
	Neopterin v séru (nmol/L)		Neopterin v moči (μmol/mol kreatininu)	
	Kontroly	Pacienti	Kontroly	Pacienti
Hemoglobin (g/L)	**0.290 (0.016)**	– 0.028 (0.830)	0.148 (0.209)	**– 0.360 (0.004)**
Leukocyty (10^9/L)	0.130 (0.290)	0.152 (0.243)	0.169 (0.151)	0.001 (0.992)
Neutrofily (%)	0.132 (0.283)	0.191 (0.140)	0.101 (0.391)	0.075 (0.565)
Absolutní počet neutrofilů (10^9/L)	0.195 (0.110)	0.173 (0.183)	0.193 (0.100)	0.000 (1.000)
Lymfocyty (%)	– 0.172 (0.161)	**– 0.257 (0.045)**	– 0.067 (0.571)	– 0.151 (0.246)
Absolutní počet lymfocytů (10^9/L)	–0.024 (0.847)	– 0.045 (0.730)	0.111 (0.346)	– 0.127 (0.330)
Monocyty (%)	0.024 (0.849)	– 0.026 (0.844)	– 0.088 (0.458)	– 0.086 (0.510)
Absolutní počet monocytů (10^9/L)	0.147 (0.233)	0.224 (0.082)	0.086 (0.464)	– 0.087 (0.507)
Trombocyty (10^9/L)	–0.142 (0.248)	0.193 (0.135)	– 0.127 (0.279)	0.151 (0.246)
Ferritin (μg/L)	0.107 (0.385)	0.140 (0.283)	0.069 (0.557)	0.111 (0.393)

Srovnán Spearmanův korelační koeficient (r_s) s *p*-hladinou významnosti uvedenou v závorce. Statisticky významné korelace jsou vyznačeny tučně.

Tab. 6. Hematologické parametry u jedinců s nebo bez hypertenze.

Parametr	Kontroly		Pacienti		P^1	P^2	P^3	P^4
	Bez hypertenze (n = 49)	S hypertenzí (n = 25)	Bez hypertenze (n = 24)	S hypertenzí (n = 37)				
Hemoglobin (g/L)	137±9 (122-152)	138±8 (122-153)	136±14 (102-164)	131±12 (108-158)	0.913	0.165	0.507	**0.011**
Leukocyty (10^9/L)	6.1±1.5 (3.4-12.1)	7.0±1.4 (3.6-10.5)	6.7±2.3 (3.7-12.7)	5.8±2.1 (2.8-13.8)	**0.013**	0.161	0.428	**0.002**
Neutrofily (%)	59.3±8.8 (42.9-92.1)	57.3±7.0 (45.4-74.6)	60.3±11.5 (37.8-88.5)	62.6±9.7 (37.0-74.9)	0.244	0.223	0.711	**0.007**
Absolutní počet neutrofilů (10^9/L)	3.63±1.50 (1.49-11.10)	3.99±1.30 (1.80-7.43)	4.12±2.02 (1.04-9.10)	3.77±1.73 (1.00-10.20)	0.080	0.652	0.318	0.336
Lymfocyty (%)	29.7±7.9 (3.1-45.3)	31.5±6.7 (17.0-45.0)	27.3±10.3 (6.8-50.3)	26.3±7.8 (12.7-43.5)	0.280	0.757	0.211	**0.007**
Absolutní počet lymfocytů (10^9/L)	1.74±0.56 (0.20-3.01)	2.19±0.52 (0.90-3.30)	1.70±0.65 (0.70-2.90)	1.44±0.35 (0.70-2.20)	**0.001**	0.165	0.589	**<0.000001**
Monocyty (%)	7.4±2.0 (0.4-10.9)	7.8±1.2 (5.9-10.2)	9.6±5.2 (4.4-28.4)	8.1±2.3 (3.8-15.8)	0.360	0.388	0.120	0.977
Absolutní počet monocytů (10^9/L)	0.47±0.18 (0.27-1.43)	0.54±0.12 (0.30-0.78)	0.59±0.31 (0.30-1.70)	0.50±0.32 (0.20-2.15)	**0.005**	0.085	0.096	**0.017**
Trombocyty (10^9/L)	260±57 (153-436)	261±48 (164-346)	248±57 (127-342)	248±60 (145-401)	0.775	0.637	0.751	0.173
Ferritin (μg/L)	63±50 (6-234)	97±81 (13-390)	95±89 (5-334)	142±128 (35-743)	**0.049**	**0.010**	0.105	**0.045**

[1]kontroly bez hypertenze v anamnéze vs. kontroly s hypertenzí; [2]pacienti bez hypertenze v anamnéze vs. pacienti s hypertenzí; [3]kontroly bez hypertenze vs. pacienti bez hypertenze; [4]kontroly s hypertenzí vs. pacienti s hypertenzí. *p*-úroveň, statisticky významné rozdíly jsou zvýrazněny tučným písmem.

Tab. 7. Srovnání ferritinu se zkoumanými parametry

Parametr	r_s (*p*)	
	kontroly	pacienti
věk (roky)	**0.411 (0.0003)**	0.089 (0.487)
BMI (kg/m^2)	**0.337 (0.003)**	0.183 (0.159)
Systolicky krevní tlak (mm Hg)	**0.269 (0.020)**	0.058 (0.657)
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	–0.020 (0.864)	**0.286 (0.026)**
Hemoglobin (g/L)	**0.368 (0.001)**	–0.119 (0.359)
Leukocyty (10^9/L)	**0.252 (0.030)**	–0.009 (0.947)
Neutrofily (%)	0.104 (0.380)	0.137 (0.293)
Absolutní počet neutrofilů (10^9/L)	0.222 (0.058)	0.044 (0.739)
Lymfocyty (%)	–0.080 (0.495)	–0.126 (0.333)
Absolutní počet lymfocytů (10^9/L)	0.073 (0.535)	–0.148 (0.255)
Monocyty (%)	–0.076 (0.518)	0.004 (0.973)
Absolutní počet monocytů (10^9/L)	0.108 (0.359)	0.066 (0.611)
Trombocyty (10^9/L)	–0.179 (0.128)	–0.084 (0.519)

Srovnán Spearmanův korelační koeficient (r_s) s *p*-hladinou významnosti uvedenou v závorce. Statisticky významné korelace jsou vyznačeny tučně.

Tab. 8. Srovnání tloušťky intima-media s klinickými a laboratorními parametry.

Parametr	r_s (*p*)	
	Střední tloušťka intima-media (mm)	
	kontroly	pacienti
Věk (roky)	**0.419 (0.0004)**	0.241 (0.115)
Váha (kg)	**0.280 (0.021)**	0.005 (0.975)
Výška (cm)	– 0.067 (0.585)	0.075 (0.629)
BMI (kg/m^2)	**0.340 (0.005)**	– 0.040 (0.797)
Systolický TK (mm Hg)	0.136 (0.267)	0.021 (0.891)
Diastolický TK (mm Hg)	0.186 (0.129)	– 0.248 (0.105)
Fibrinogen (g/L)	0.185 (0.131)	0.075 (0.628)
Celkový cholesterol (mmol/L)	– 0.001 (0.999)	– 0.014 (0.930)
LDL cholesterol (mmol/L)	0.124 (0.312)	– 0.013 (0.934)
HDL cholesterol (mmol/L)	– 0.194 (0.111)	– 0.286 (0.060)
Triglyceridy (mmol/L)	0.128 (0.297)	0.259 (0.089)
Glukóza (mmol/L)	0.142 (0.254)	0.071 (0.649)
Glykovaný hemoglobin (%)	**0.266 (0.028)**	0.238 (0.120)
Hořčík (mmol/L)	– 0.002 (0.986)	0.078 (0.615)
Draslík (mmol/L)	0.085 (0.491)	0.052 (0.740)
Kyselina močová (μmol/L)	0.193 (0.114)	0.053 (0.735)
Lipoprotein (a) (g/L)	0.057 (0.643)	0.039 (0.803)
Homocystein (μmol/L)	0.169(0.179)	0.233 (0.128)
Albuminurie (mg/L)	– 0.195 (0.123)	0.297 (0.051)
Albuminurie (g/mol kreatininu)	– 0.227 (0.071)	**0.311 (0.040)**
C-reaktivní protein (mg/L)	– 0.132 (0.286)	**0.308 (0.047)**
Neopterin v séru (nmol/L)	**0.262 (0.040)**	0.088 (0.569)
Neopterin v moči (μmol/mol kreatininu)	0.139 (0.258)	0.058 (0.707)

Srovnán Spearmanův korelační koeficient (r_s) s *p*-hladinou významnosti uvedenou v závorce. Statisticky významné korelace jsou vyznačeny tučně.

Tab. 9. Srovnání koncentrace neopterinu s klinickými a laboratorními parametry.

Parametr	r_s (*p*)			
	Neopterin v séru (nmol/L)		Neopterin v moči (μmol/mol kreatininu)	
	kontroly	pacienti	kontroly	pacienti
Věk (roky)	0.232 (0.056)	**0.275 (0.032)**	0.094 (0.426)	0.031 (0.812)
Váha (kg)	0.192 (0.118)	0.065 (0.621)	**0.266 (0.022)**	0.046 (0.724)
Výška (cm)	0.045 (0.717)	0.088 (0.501)	0.130 (0.269)	0.157 (0.228)
BMI (kg/m^2)	0.132 (0.282)	–0.032 (0.807)	0.186 (0.113)	–0.055 (0.675)
Systolický TK (mm Hg)	0.116 (0.348)	– 0.117 (0.370)	0.060 (0.613)	– 0.020 (0.880)
Diastolický TK (mm Hg)	0.039 (0.753)	–0.049 (0.707)	– 0.019 (0.871)	– 0.050 (0.699)
Fibrinogen (g/L)	0.081 (0.514)	0.194 (0.134)	– 0.078 (0.510)	0.180 (0.166)
Celkový cholesterol (mmol/L)	**–0.255 (0.036)**	0.022 (0.868)	–0.142 (0.226)	0.098 (0.450)
LDL cholesterol (mmol/L)	–0.196 (0.109)	0.047 (0.719)	–0.128 (0.276)	0.133 (0.306)
HDL cholesterol (mmol/L)	–0.046 (0.707)	**–0.274 (0.033)**	–0.140 (0.233)	**–0.353 (0.005)**
Triglyceridy (mmol/L)	0.074 (0.550)	**0.366 (0.004)**	**0.232 (0.047)**	0.230 (0.075)
Glukóza (mmol/L)	0.104 (0.403)	0.144 (0.270)	– 0.053 (0.659)	– 0.015 (0.906)
Glykovaný hemoglobin (%)	0.060 (0.628)	0.085 (0.515)	0.144 (0.221)	– 0.011 (0.931)
Hořčík (mmol/L)	–0.196 (0.110)	– 0.114 (0.381)	– 0.068 (0.564)	–0.196 (0.130)
Draslík (mmol/L)	– 0.098 (0.424)	0.230 (0.075)	– 0.022 (0.849)	0.164 (0.206)
Kyselina močová (μmol/L)	**0.259 (0.033)**	**0.354 (0.005)**	0.127 (0.279)	0.163 (0.208)
Lipoprotein (a) (g/L)	– 0.109 (0.377)	0.011 (0.931)	– 0.112 (0.341)	0.207 (0.110)
Homocystein (μmol/L)	0.226 (0.070)	**0.369 (0.003)**	0.195 (0.103)	0.037 (0.779)
Albuminurie (mg/L)	0.078 (0.534)	**0.293 (0.022)**	– 0.054 (0.658)	0.018 (0.891)
Albuminurie (g/mol kreatininu)	0.077 (0.540)	0.223 (0.085)	0.013 (0.912)	0.082 (0.530)
C-reaktivní protein (mg/L)	-0.003 (0.981)	**0.304 (0.019)**	0.172 (0.147)	**0.298 (0.022)**
Neopterin v séru (nmol/L)	-	-	**0.446 (0.0001)**	**0.338 (0.008)**

Srovnán Spearmanův korelační koeficient (r_s) s *p*-hladinou významnosti uvedenou v závorce. Statisticky významné korelace jsou vyznačeny tučně.

Tab. 10. Klinické a laboratorní parametry u jedinců s nebo bez hypertenze.

Parametr	Kontrola		Pacienti		P^1	P^2	P^3	P^4
	Bez hypertenze (n = 49) Střední hodnota ±SD (rozmezí)	Hypertenze (n = 25) Střední hodnota ±SD (rozmezí)	Bez hypertenze (n = 24) Střední hodnota ±SD (rozmezí)	Hypertenze (n = 37) Střední hodnota ±SD (rozmezí)				
Věk (roky)	54±10 (36-77)	64±9 (45-76)	59±13 (30-71)	67±8 (47-81)	**0.0002**	**0.0069**	**0.048**	0.565
Váha (kg)	67±12 (47-98)	72±14 (46-101)	70±13 (47-96)	75±14 (49-103)	0.079	0.287	0.224	0.625
Výška (cm)	164±7 (150-178)	164± 7 (150-176)	164±5 (148-173)	163±6 (152-175)	0.913	0.321	0.804	0.585
BMI (kg/m^2)	24.65±3.60 (18.36-31.88)	27.38±4.38 (19.65-35.79)	25.61±4.67 (18.16-36.33)	28.05±4.51 (20.55-35.64)	**0.011**	**0.036**	0.435	0.796
Systolický TK (mm Hg)	134±17 (90-170)	146±17 (120-178)	138±18 (100-177)	151±22 (110-197)	**0.010**	**0.019**	0.228	0.455
Diastolický TK (mm Hg)	85±11 (60-117)	82±9 (58-99)	82±10 (60-99)	89±12 (64-111)	0.664	**0.016**	0.581	0.015
Fibrinogen (g/L)	2.73±0.41 (1.76-3.50)	2.89±0.43 (2.30-3.80)	3.12±0.72 (2.20-4.90)	2.85±0.51 (1.75-4.00)	0.215	0.261	**0.044**	0.796
Celkový cholesterol (mmol/L)	5.64±0.99 (2.90-7.31)	5.39±0.71 (4.35-6.88)	5.54±1.27 (3.45-8.19)	5.50±0.80 (4.07-7.18)	0.124	0.994	0.569	0.576
LDL cholesterol (mmol/L)	3.19±0.96 (0.35-5.03)	3.03±0.74 (1.78-4.56)	3.32±1.17 (0.97-5.43)	3.15±0.86 (1.73-4.95)	0.370	0.530	0.618	0.576
HDL cholesterol (mmol/L)	1.91±0.51 (0.91-3.35)	1.79±0.81 (1.03-5.28)	1.60±0.48 (0.56-2.45)	1.67±0.44 (0.94-3.27)	0.124	0.669	**0.024**	0.892
Triglyceridy (mmol/L)	1.32±0.98 (0.42-6.43)	1.67±0.86 (0.48-3.92)	1.49±0.88 (0.71-4.68)	1.52±0.71 (0.60-3.19)	**0.026**	0.540	0.188	0.576

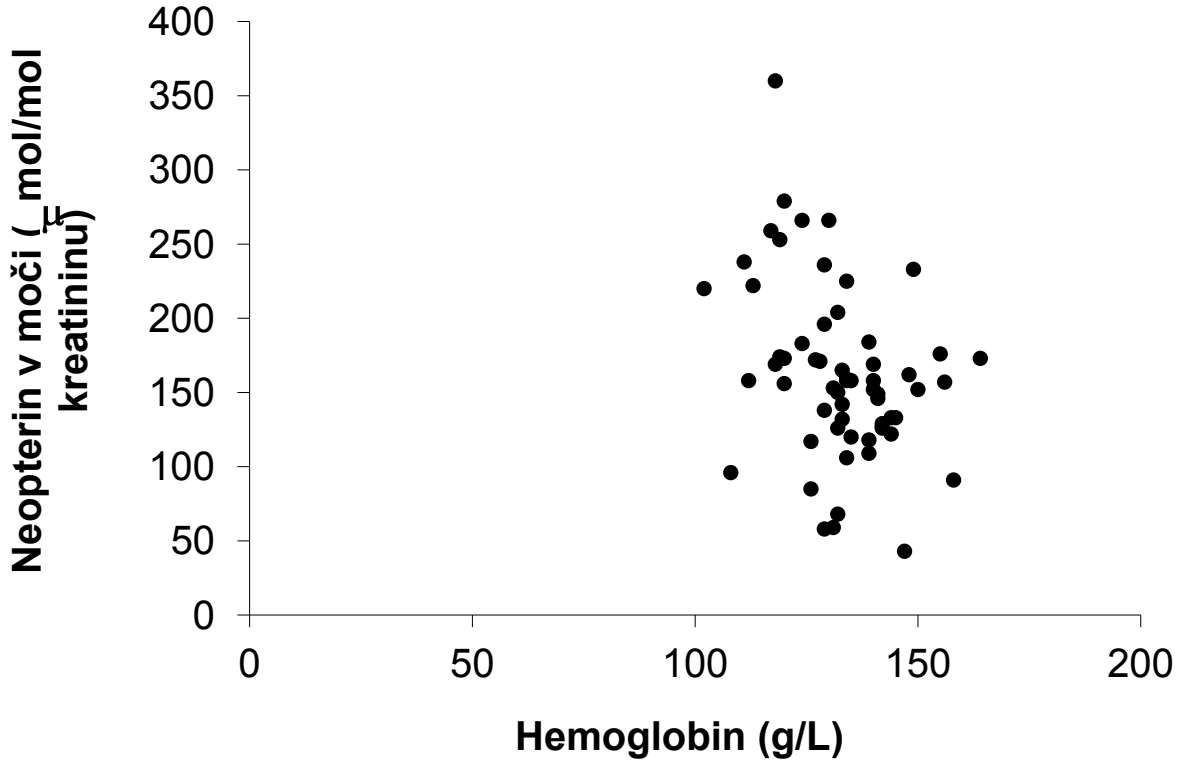
Glukóza (mmol/L)	5.4±0.9 (4.5-10.6)	6.8±3.3 (4.4-20.1)	5.9±1.4 (4.4-10.1)	5.7±1.6 (3.9-13.5)	**0.004**	0.399	0.286	0.026
Glykovaný hemoglobin (%)	3.8±0.8 (2.8-8.3)	4.5±1.6 (2.6-10.2)	4.3±0.8 (3.4-7.1)	4.1±0.6 (3.2-6.4)	**0.003**	0.599	**0.008**	0.454
Hořčík (mmol/L)	0.86±0.07 (0.70-1.07)	0.80±0.09 (0.60-0.95)	0.81±0.07 (0.72-0.97)	0.78±0.08 (0.60-0.94)	**0.019**	0.162	**0.014**	0.256
Draslík (mmol/L)	4.18±0.30 (3.46-4.86)	4.30±0.32 (3.69-4.88)	4.15±0.30 (3.63-4.86)	4.15±0.32 (3.62-5.26)	0.241	0.773	0.442	0.034
Kyselina močová (μmol/L)	242±55 (115-389)	292±78 (175-456)	274±81 (155-516)	280±68 (151-484)	**0.006**	0.734	0.082	0.672
Lipoprotein (a) (g/L)	0.28±0.36 (0.03-1.86)	0.33±0.29 (0.03-1.03)	0.40±0.43 (0.06-2.17)	0.39±0.39 (0.05-1.47)	0.168	0.497	**0.012**	0.813
Homocysteine (μmol/L)	11.9±4.4 (4.5-27.6)	15.9±8.0 (6.2-44.4)	12.6±3.2 (5.8-18.6)	13.9±4.3 (8.4-26.9)	**0.006**	0.575	0.131	0.447
Albuminurie (mg/L)	7.1±10.8 (0.6-62.8)	9.6±11.3 (1.0-48.5)	42.4±136.3 (0.4-666.7)	13.9±21.9 (0.3-114.8)	0.299	0.590	0.734	0.674
Albuminurie (g/mol kreatininu)	0.89±1.64 (0.07-10.26)	1.08±1.54 (0.05-7.53)	2.09±5.25 (0.04-23.64)	2.04±3.73 (0.02-20.14)	0.183	0.384	0.465	0.723
C-reactivní protein(mg/L)	2.6±2.7 (0.3-15.0)	2.1±1.5 (0.3-6.0)	4.7±8.6 (0.3-38.4)	3.1±3.1 (0.3-14.1)	0.884	0.906	0.498	0.405
Neopterin v séru (nmol/L)	6.96±2.37 (1.90-11.46)	7.91±2.69 (2.13-12.81)	8.62±2.25 (4.62-13.44)	8.58±3.87 (2.69-27.39)	0.080	0.421	**0.006**	0.941
Neopterin v moči μmol/mol kreatininu)	168±75 (77-440)	171±50 (86-267)	169±44 (106-279)	159±67 (43-360)	0.251	0.376	0.288	0.333

Tloušťka intima-media karotidy vpravo (mm)	0.6±0.1 (0.4-0.8)	0.7±0.2 (0.4-1.1)	0.7±0.1 (0.5-0.9)	1.1.±1.0 (0.5-4.0)	0.238	0.511	**0.020**	0.090
Tloušťka intima-media karotidy vlevo (mm)	0.6±0.1 (0.4-1.0)	0.7±0.2 (0.4-1.1)	0.7±0.2 (0.4-1.0)	1.1±1.0 (0.5-4.1)	0.282	0.521	**0.026**	0.072
Střední Tloušťka intima-media (mm)	0.6±0.1 (0.4-0.8)	0.7±0.2 (0.4-1.1)	0.7±0.1 0 (0.5-0.9)	1.1±1.0 (0.5-3.9)	0.242	0.539	**0.022**	0.053

[1]kontrola bez hypertenze vs. kontrola s hypertenzí; [2]pacienti bez hypertenze vs. pacienti s hypertenzí; [3]kontroly bez hypertenze vs. patienti bez hypertenze; [4]kontroly s hypertenzí vs. patient s hypertenzí. *p*-hladina významnosti. Statisticky významné hodnoty jsou zvýrazněny tučným písmem.

Obrázek 1.

Korelace mezi hemoglobinem a koncentrací neopterinu v moči u pacientů s nádorem prsu (r_s=– 0.360, *p*=0.004).



Seznam publikací autora disertační práce

1/ Cincibuch J, Melichar B, Študentová H, Kapustová M, Malířová E, Solichová D, Krčmová L, Kašparová M, Schneiderka P, Juráňová J, **Šrámek V**, Ćwiertka K. Serum neopterin, retinol and alpha-tocopherol in patients with carcinoma of the esophagus; Pteridines 2009, 20: 45 - 48

2/ Beneš P, Melichar B, Študentová H, Kapustová M, Malířová E, Schneiderka P, **Šrámek V**, Ćwiertka K. Serum neopterin in patients with malignant melanoma; Pteridines 2009, 20: 49 – 52

3/ Cincibuch J, Neoral Č, Aujeský R, **Šrámek V**, Scheniderka P, Študentová H, Melichar B, Kohoutek M, Strážnická J, Vrba R, Juráňová J, Flodr P, Macháček J, Cwiertka K.
Prognostic factors in Patients with Esophageal Carcinoma Treated with Chemoradiation: Single Center Experience ; Hepato-Gastroenterology 2010: 57, 1-6

4/ Melichar B, Kalábová H, Ungermann Leoš, Krčmová L, Hyšpler R, Kašparová M, Pecka M, **Šrámek V**, Študentová H, Svobodník A, Pecen L, Solichová D. Carotid Intima-media Thickness and Laboratory Parameters of Atherosclerosis. Risk in Patients with Breast Cancer. Anticancer research 2012; 32: 4077 – 4084

5/ Pospíšková M, Špenerová M, Pilka R, Kudela M, Hajdúch M, **Šrámek V**, Melichar B, Cwiertka K. Repeated chemosensitivity testing in patiens with epithelial ovarian carcinoma. Eur J Gynaec Oncol 2010; XXXI, 3: 295 – 297

6/ **Šrámek V**, Melichar B, Študentová H, Kalábová H, Vrána D, Lukešová L, Adam T, Hlídková E, Juráňová J, Krčmová L, Solichová D. Systemic immune response and peripheral blood cell count in patiens with history of breast cancer. Přijato k tisku: PTERID.2013.0032.R1 (14.10.2013)

7/ **Šrámek V**, Melichar B, Indráková J, Študentová H, Kalábová H, Vrána D, Lukešová L, Adam T, Hlídková E, Juráňová J, Petrová P, Krčmová L, Solichová D. Risk factors of atherosclerosis in patiens with history of breast cancer.
přijato k tisku PTERIDine.2013.0032.R1 (14.10.2013)