

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**RADIOLOGICKÁ KLINIKA**

**DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**MUDr. ALENA BÍLKOVÁ**

**PŘÍNOS CT LASEROVÉ MAMOGRAFIE  
KE SCREENINGOVÉ A DIAGNOSTICKÉ  
MAMOGRAFII**

**STUDIJNÍ PROGRAM:  
ZOBRAZOVACÍ METODY**

**OLOMOUC 2011**

# PŘÍNOS CT LASEROVÉ MAMOGRAFIE KE SCREENINGOVÉ A DIAGNOSTICKÉ MAMOGRAFII

## OBSAH

<b>1. SHRUTÍ SOUČASNÉHO STAVU</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Úvod</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Nejčastější zhoubné novotvary v ČR</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Zhoubné novotvary prsu</b>	<b>11</b>
1.3.1 Zhoubné novotvary prsu ve světě	11
1.3.2 Incidence a úmrtnost zhoubného novotvaru prsu v ČR	11
1.3.3 Screeningový program nádorů prsu ve světě a v ČR	14
1.3.4 Příčiny zhoubného novotvaru prsu	16
<b>1.4 Prekancerózy prsu</b>	<b>17</b>
<b>1.5 Karcinomy in situ</b>	<b>18</b>
1.5.1 Duktální karcinom in situ	18
1.5.2 Lobulární karcinom in situ	18
<b>1.6 Invazivní karcinomy</b>	<b>19</b>
1.6.1 Duktální karcinom	21
1.6.2 Lobulární karcinom	22
1.6.3 Tubulární karcinom	22
1.6.4 Medulární karcinom	22
1.6.5 Mucinózní - koloidní karcinom	23
1.6.6 Papilární karcinom	23
1.6.7 Neuroendokrinní karcinomy	23
1.6.8 Apokrinní karcinom	23
1.6.9 Kribriformní karcinom	24
<b>1.7 Karcinomy se zvláštními klinickými projevy</b>	<b>24</b>
1.7.1 Pagetův karcinom	24
1.7.2 Inflamatorní karcinom	24
1.7.3 Okulní karcinom	25
1.7.4 Oboustranný karcinom	25
1.7.5 Metastatický karcinom	25
<b>1.8 Vyšetřovací metody v mamodiagnostice a role radiologa ve vyšetřovacím procesu</b>	<b>26</b>
<b>1.9 Léčba zhoubných nádorů prsu</b>	<b>28</b>
<b>1.10 Computed Tomography Laser Mammography</b>	<b>30</b>

<b>2. CÍLE</b>	31
<b>3. MATERIÁL A METODIKA</b>	31
<b>3.1 Charakteristika celého souboru pacientů se zachyceným karcinomem prsu</b>	31
3.1.1 Charakteristika screeningové skupiny	32
3.1.2 Charakteristika diagnostické skupiny	36
<b>3.2 Přístrojové vybavení a vyšetřovací metody</b>	40
<b>3.3 Hodnocení přežívání</b>	43
3.3.1 Pravděpodobnost přežívání podle Nottinghamského prognostického indexu	43
3.3.2 Úmrtnost na karcinom prsu	45
<b>3.4 Statistické zhodnocení screeningové a diagnostické</b>	46
<b>3.5 Computed Tomography Laser Mammography</b>	47
3.5.1 Soubor pacientek vyšetřených na CTLM	47
3.5.2 Zobrazení prsu pomocí CTLM	50
3.5.3 Angiogeneze	52
3.5.4 Postup při provádění a hodnocení CTLM	53
<b>3.6 Statistické zpracování CTLM</b>	56
<b>4. VÝSLEDKY</b>	56
4.1. Pravděpodobnost přežívání podle NPI	56
4.2. Úmrtnost na karcinom prsu	60
4.3. CTLM	62
<b>5. DISKUSE</b>	64
5.1 Screeningová a diagnostická skupina	64
5.2. CTLM	73
5.3. Přínos zjištěných poznatků pro praxi	76
5.3.1 Screening nádorů prsu	76
5.3.2 CTLM	77
<b>6. ZÁVĚR</b>	77
<b>7. SOUHRN</b>	79
<b>8. SUMMARY</b>	82

<b>9. LITERATURA</b>	85
<b>9.1 Vlastní publikační činnost se vztahem k tematice</b>	91

## SEZNAM ZKRATEK

3. LF UK – 3. Lékařská fakulta University Karlovy

ADH – atypická duktální hyperplazie

AGN – angiogeneze

BRCA 1 – typ genové mutace nádoru prsu - breast cancer 1

BRCA 2 – typ genové mutace nádoru prsu - breast cancer 2

CNS – centrální nervový systém

CT – Computed Tomography

CTLM – Computed Tomography Laser Mammography

ČR – Česká republika

DCIS – duktální karcinom in situ

DIC – duktální invazivní karcinom

DMG – diagnostická mamografie

EPG – Excellent Prognostic Group

FN KV – Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

FN – falešná negativita

FP – falešná pozitivita

G – histologický grade nádoru

GIT – gastrointestinální trakt

GPG – Good Prognostic Group

HER2 – receptor pro epidermální růstový factor

LCIS – lobulární karcinom in situ

LIC – lobulární invazivní karcinom

m. – muži

MaSc. – program pro archivaci popisů screeningových pacientek

MG – mamografie

MHz – megahertz

MIP – maximum intensity projection

MPG – Moderate prognostic group

MZ ČR – Ministerstvo zdravotnictví České republiky

n – počet pacientek

NOR – Národní onkologický registr

NPI – Nottinghamský prognostický index

NPV – negativní prediktivní hodnota  
NVS – neovaskularizace  
PACS – picture archiving and communication system  
PET CT – Positron Emission Tomography Computed Tomography  
PPG – Poor prognostic Group  
PPV – pozitivní prediktivní hodnota  
RIS – radiologic information system  
SE – senzitivita  
SP – specificita  
SMG – screeningová mamografie  
SÚJB – Státní ústav pro jadernou bezpečnost  
UZ – ultrazvuk  
ÚZIS – Ústav zdravotnické statistiky a informací  
VEGF – vascular endothelial growth factor (cévní endotelový růstový faktor)  
VNPI – Van Nyus Prognostic Index  
ZN – zhoubný novotvar  
ZNP – zhoubný novotvar prsu  
ž. – ženy

# 1. SHRnutí SOUČASNÉHO STAVU

## 1.1 Úvod

Rostoucí počty zhoubných nádorů (ZN) v České republice v posledních letech představují závažný zdravotní, společenský a sociální problém. Neustále stoupající incidence novotvarů se může vysvětlit stárnutím populace, vyšším výskytem zejména fyzikálních a chemických kancerogenů, který je způsobený rostoucím znečištěním životního prostředí, a konečně také zlepšením diagnostiky. Klesající míra úmrtnosti i přes rostoucí incidenci pak vypovídá o zlepšující kvalitě lékařské péče a úrovni poznání mechanismů nádorového onemocnění.

Na druhou stranu, v porovnání s jinými zeměmi v ČR dochází k zachytu některých typů ZN až ve vyšším stadiu onemocnění, neboť pacienti často přijdou k lékaři pozdě, a stávající příznaky onemocnění podceňují či bagatelizují. Se zachytem ZN ve vyšším stadiu je spojena náročnější léčba a vyšší úmrtnost [3,4].

Zásadní úlohu ve sledování počtu zhoubných novotvarů má Národní onkologický registr České republiky (NOR), který je nedílnou součástí komplexní onkologické péče. V ročenkách Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS) a NOR, věnovaných zhoubným novotvarům, jsou uvedeny podrobné informace o zachycených zhoubných novotvarech, které se sledují z mnoha hledisek včetně srovnání se světovými standardy. Bohužel Česká republika se díky některým zhoubným onemocněním dostává na přední místa v počtu zachycených ZN. Od roku 1965 výrazně v České republice stoupají počty zachycených zhoubných novotvarů (tab. 1). V roce 2007 byl nárůst incidence zhoubných novotvarů 170% u obou pohlaví v porovnání s rokem 1965. I přes stoupající incidenci zhoubných novotvarů, úmrtnost se takto významným způsobem nezvyšovala, od roku 1965 do roku 2002 se úmrtnost na zhoubné novotvary zvýšila jen o 25 %, v dalších letech dokonce dochází k mírnému poklesu úmrtnosti na ZN. Důvodem je jednak časnější diagnostika zhoubných novotvarů, toto souvisí s rozvojem vyšetřovacích metod, a dále zlepšení chirurgické a onkologické léčby. Tento diagnostický a léčebný rozvoj je na druhé straně zatížen také vyšší finanční náročností léčby onkologicky nemocných [3,4].

**Tab. 1.** Incidence a úmrtnost v ČR na všechny zhoubné novotvary, absolutní počty podle vybraných let, rozděleně podle pohlaví a celkově u obou pohlaví. 1965 – 1. rok k dispozici v ročenkách Novotvary vydané ÚZIS, 1995 hodnoty incidence po 20 letech, rok 2002, zahájení screening nádorů prsu, 2006, 2007 – poslední ročenky novotvarů k dispozici.

Rok	Incidence ZN muži	Incidence ZN ženy	Incidence ZN m.,ž	Úmrtnost ZN muži	Úmrtnost ZN ženy	Úmrtnost ZN m., ž.
1965	14 425	13 124	27 549	12 812	10 015	22 827
1995	27 265	27 549	54 717	15 636	12 826	28 462
2002	33 057	32 497	65 536	15 978	12 731	28 709
2006	36 682	35 231	71 913	15 354	12 541	27 895
2007	38 502	37 674	76 176	15 179	12 180	27 359

## 1.2 Nejčastější zhoubné novotvary v ČR

Nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním je „Jiný zhoubný novotvar kůže“, do této diagnózy spadají především bazaliomy a spinocelulární karcinomy. Standardně tyto nádory tvoří u mužů i žen kolem 22 – 23 % všech ZN. Díky neagresivní povaze onemocnění a včasné diagnóze při lokalizaci nádoru na kůži, je úmrtnost na tuto onkologickou diagnózu stabilně velmi nízká, a to kolem 0,5 %. Tento typ zhoubného nádoru je v porovnání s ostatními nádory velmi specifický, jednak vysokou četností, jednak minimální úmrtností.

Zhoubný novotvar kolorekta je v ČR jedním z nejčastějších závažných onkologických diagnóz u mužů a i u žen. Z evropského i celosvětového hlediska se karcinom kolorekta v České republice vyznačuje nadprůměrným výskytem i úmrtností. Kolorektální karcinom v roce 2002 zaujímal 2. místo u mužů i u žen v úmrtnosti na ZN, a to 6 % u mužů a téměř 15 % u žen. Bohužel mnoho pacientů s tímto ZN přichází na vyšetření již v pokročilém stadiu, kdy účinnost léčby je nižší a úmrtnost je proto značně vysoká. Aby byl zajištěn časnější záchyt tohoto onemocnění, byl v roce 2009 zaveden v ČR celoplošný screening nádorů kolorekta, který se týká mužů i žen ve věku od 50 let. Jeho výsledky nelze zatím pro krátký průběh posoudit.



**Tab. 2.** Incidence nejčastějších ZN u mužů v roce 2002 v ČR, absolutní počty a procentní zastoupení mezi jednotlivými ZN podle pořadí četnosti jednotlivých ZN.

<b>Diagnóza</b>	<b>Muži – incidence (n)</b>	<b>Muži – incidence (%)</b>
Jiný ZN kůže	7 246	22,3
ZN kolorekta	4 710	14,5
ZN plic a průdušky	4 536	13,9
ZN prostaty	3 390	10,4
ZN ledviny	1 589	4,9
ZN m. měchýře	1 533	4,7

Dalším onkologickým onemocněním s vysokým výskytem v České republice je zhoubný nádor průdušnice a plic. Četnější výskyt je u mužů, u mužů však incidence klesá, ale u žen má incidence stoupající tendenci. U karcinomu plic při jeho agresivním průběhu odráží křivka úmrtnosti křivku incidence. V roce 2002 byl 1. nečastější příčinou smrti na ZN u mužů a 3. u žen. V současnosti neexistuje žádné spolehlivé screeningové vyšetření pro ZN plic. Screeningové snímkování hrudníku a cytologické vyšetření sputa mortalitu prokazatelně nesnížilo. Screening u ZN plic a průdušnice není proto zaveden.

Nejčastějším závažným ZN u žen je zhoubný novotvar prsu, v úmrtnosti na ZN zaujímá 1. místo, v roce 2002 na něj zemřelo 15,4 % žen se ZN. Od roku 2002 probíhá v ČR celoplošný screening nádorů prsu. Podrobnější rozbor tohoto typu nádoru včetně vlivu preventivního programu bude uveden v následujících kapitolách.

Další velkou skupinu tvořily zhoubné novotvary močového a pohlavního ústrojí. U mužů byl nejčastějším ZN nádorem této skupiny nádor prostaty, zaujímal 3. místo v úmrtnosti u mužů na ZN (8,8 %). U žen byl v roce 2002 téměř ve stejném počtu zachycen ZN těla děložního a karcinom in situ hrdla děložního(1656/1651), úmrtnost na tyto ZN je však nízká. V roce 2008 byl zaveden celoplošný screening nádorů děložního čípku.

Z dalších závažných ZN je potřeba se zmínit o ZN slinivky, žaludku, vaječníku a ledviny mimo pánvičku (tab. 2 a 3)

Nejčastější zhoubné novotvary co se týče incidence a úmrtnosti jsou uvedené v tabulce č. 2 až 5. Odděleně jsou uváděné pro muže a pro ženy, neboť incidence nejčastějších zhoubných novotvarů se u obou pohlaví poněkud odlišuje. V tabulce č. 4 a 5 jsou uvedeny zhoubné novotvary podle pořadí úmrtnosti na ně, opět odděleně

pro obě pohlaví. Pro uvedené tabulky je vybrán rok 2002, kdy byl v ČR od července zaveden celoplošný screening nádorů prsu [3,4].

**Tab. 3.** Incidence nejčtenějších ZN u žen v roce 2002 v ČR, absolutní počty a procentní zastoupení mezi jednotlivými ZN podle pořadí četnosti jednotlivých ZN.

<b>Diagnóza</b>	<b>Ženy – incidence (n)</b>	<b>Ženy – incidence (%)</b>
Jiný ZN kůže	6 664	20,8
ZN prsu	5 378	16,8
ZN kolorekta	3 312	10,2
ZN těla děložního	1 656	5,2
CIS hrdla děložního	1 651	5,2
ZN plic a průdušky	1 405	4,4

**Tab. 4.** Úmrtnost na ZN u mužů roce 2002 v ČR, absolutní počty a procentní zastoupení mezi jednotlivými ZN podle pořadí četnosti jednotlivých ZN.

<b>Diagnóza</b>	<b>Muži – úmrtnost (n)</b>	<b>Muži – úmrtnost (%)</b>
ZN plic a průdušky	4 268	26,7
ZN kolorekta	2 560	16,1
ZN prostaty	1 400	8,8
ZN žaludku	832	5,2
ZN slinivky břišní	832	5,2
ZN ledviny	751	4,7

Jednou z cest k časnějšímu zachytu zhoubných novotvarů jsou screeningové programy, které jsou v současné době v ČR tři: screening nádoru prsu od roku 2002, screening nádorů hrdla děložního od roku 2008 a screening kolorektálního karcinomu od roku 2009. Zdrojem pro následné zhodnocení screeningových programů jsou informace z ÚZIS o incidenci a mortalitě zhoubných nádorů [3,4].

**Tab. 5.** Úmrtnost na ZN u žen v ČR v roce 2002, absolutní počty a procentní zastoupení mezi jednotlivými ZN podle pořadí četnosti jednotlivých ZN.

<b>Diagnóza</b>	<b>Ženy – úmrtnost (n)</b>	<b>Ženy – úmrtnost (%)</b>
ZN prsu	1 950	15,4
ZN kolorekta	1 893	14,9
ZN plic a průdušky	1 273	10
ZN slinivky břišní	781	6,8
ZN vaječníků	727	5,7
ZN žaludku	650	5,1

## **1.3 Zhoubné novotvary prsu**

### **1.3.1 Zhoubné novotvary prsu ve světě**

Zhoubný novotvar prsu (ZNP) je u žen v rozvinutých zemích nejčastějším závažným zhoubným novotvarem, ročně je v celém světě zachyceno 580 000 nových případů ZN prsu, tvoří tak asi 20 % všech zhoubných nádorů u žen. Jsou známé geografické rozdíly v incidenci a úmrtnosti na ZN prsu ve světě, nejvyšší výsky je ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky. V Evropě je vyšší incidence v severní a západní části, v jižní a východní části Evropy je výsky nižší. V porovnání se zeměmi Dálného východu je incidence v rozvinutých zemích 5krát vyšší [10].

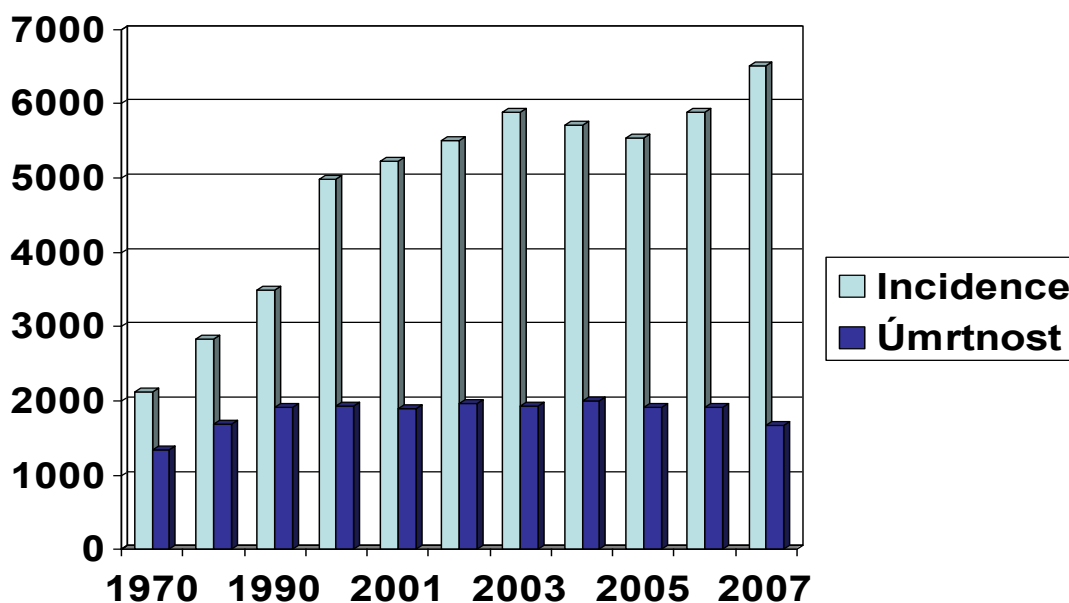
### **1.3.2 Incidence a úmrtnost zhoubného novotvaru prsu v ČR**

V České republice je ZN prsu nejčastějším závažným zhoubným nádorem, je druhým nejčastějším zhoubným nádorem po jiných kožních nádorech. ZN prsu tvoří kolem 17 – 20 % všech zhoubných nádorů u žen. Nádory prsu jsou také stále nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Ročně na ně od roku 1990 umírá kolem 1900 žen, tedy asi 37 ze 100 000 žen, v roce 1970 na něj zemřelo 1343 žen a v roce 1980 1697 žen. Celkově jsou nádory prsu příčinou úmrtí 3,6 % žen v populaci.

V ČR od roku 1970 do roku 2000 výrazně stoupala incidence ZN prsu, v následujících letech incidence již tak výrazně nestoupala (graf 1). V grafu je pro srovnání uvedena úmrtnost na ZN prsu ve vybraných letech. Od roku 1970 docházelo k vzestupu úmrtnosti na ZN prsu až do roku 1990. Z grafu je vidět, že od roku 1990 se úmrtnost podstatněji nemění. V roce 2007 došlo dokonce k poklesu úmrtnosti, zemřelo 1680 žen, což je o 16 % méně než v předchozích letech. Relativně stálá úmrtnost v letech 1990 až 2006 nekopírovala stoupající křivku incidence, naopak docházelo oddálení vzdálenosti mezi křivkou incidence a úmrtnosti, znamená to, že relativně k počtu nově zachycených případů se úmrtnost snížila, když absolutní počty úmrtnosti jsou zhruba na stejné úrovni [3,4,7,9,10].

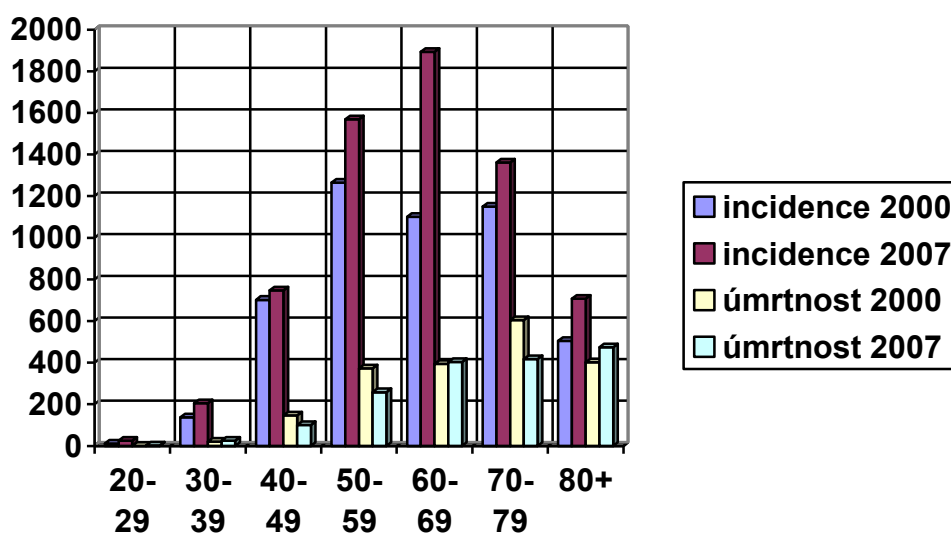
Na stagnaci až poklesu úmrtnosti se podílí jak vyšší léčebná efektivita, tak i časnější záchytu nádorů v nižších klinických stádiích. Vliv na tento jev by měl mít bezesporu v roce 2002 zavedený celoplošný screening nádorů prsu, uskutečněný jako první preventivní onkologický program v ČR. Již v předchozích letech však probíhal tzv. šedý screening, který byl zaveden na některých mamografických pracovištích zhruba od roku 1993. V jeho rámci docházelo k pravidelnému mamografickému vyšetřování žen a postupně docházelo k záchytu časnějších stadií ZN prs [12].

**Graf 1.** Incidence a úmrtnost na ZN prsu ve vybraných letech.



Ve věkových skupinách 50 – 59 a 60 – 69 let byla patrná vysoká incidence i její nárůst mezi roky 2000 a 2007. V roce 2000/2007 byla incidence ve skupině 50 – 59 let 1265/1569, ve skupině 60 – 69 let 1100/1894. Tento nárůst incidence souvisí se screeningový programem, který je určen zejména pro tyto věkové skupiny. V obou věkových skupinách byla úmrtnost v roce 2000 velmi podobná, v roce 2007 ve skupině 50 – 59 let poklesla z 372 na 258, ve skupině 60 – 69 se úmrtnost zvýšila nevýrazně, z 394 jen o 9 žen. Skupina žen 70 – 79 let vykazovala incidenci v roce 2000 1150 žen, v roce 2007 1362 žen, úmrtnost se mezi roky 2000 a 2007 snížila z 604 na 417 žen, pokles úmrtnosti byl 31%. Ve skupině žen nad 80 let se incidence zvýšila o 40 %, z 505 na 707 žen, úmrtnost se též zvýšila, a to o 18 % (graf 2).

**Graf 2.** Incidence a úmrtnost na ZNP v roce 2000 a 2007 podle věkových skupin rozdělených po 10 letech. Rozložení zhoubných nádorů prsu je uvedeno podle věkových kategorií, a též podle incidence a úmrtnosti, pro srovnání byl vybrán rok 2000 a 2007. V roce 2000 organizovaný screening ještě neprobíhal, rok 2007 byl v pořadí 6. screeningový rok.



Ve skupině 20 až 29 let a i 30 až 39 let byl výskyt ZN prsů nízký, přesto však v obou skupinách došlo v rozmezí 2000 až 2007 ke zvýšení incidence. Ve skupině 30 až 39 let dosahovala incidence v roce 2000 počtu 137 žen a v roce 2007 již 205 žen, byl tedy patrný nárůst ZN prsu v této mladé věkové skupině o 50 %. Úmrtnost v těchto věkových skupinách se podstatněji nezměnila. Ve skupině 40 až 49 let byl výskyt ZN prsu oproti věkové skupině 30 až 39 let podstatně vyšší, byla patrná více jak trojnásobně vyšší incidence. Ve skupině 40 až 49 let byl oproti roku 2000 nárůst

z 702 nových případů na 747 žen, tj. o 6 %. Úmrtnost se u této věkové skupiny snížila, a to ze 147 zemřelých v roce 2000 na 101 v roce 2007, tj. o 31 %.

U žen nad 40 let došlo k trojnásobnému zvýšení incidence oproti věkové skupině 30 – 39 let. Nejvyšší výskyt byl však mezi 50 až 70 lety věku, v tomto věkovém období je záchyt ZN prsu 47 – 53 % všech případů. U vyšších věkových skupin (nad 70 let), byl záchyt též poměrně vysoký, a to až 31 % všech ZN prsu. Početně nádory prsu převažují ve vyšším středním a vyšším věku [4,10].

### **1.3.3 Screeningový program nádorů prsu ve světě a v ČR**

Od 80. let minulého století docházelo v České republice k výraznému rozvoji mamodiagnostiky díky technickému zdokonalení mamografů a ultrazvukových přístrojů. Tyto přístroje byly sice k dispozici na více pracovištích, mamodiagnostika však nebyla všude dostupná ve stejné kvalitě. Probíhal sice tzv. šedý screening, avšak nebyl systematický a každá žena neměla možnost mamografické (MG) vyšetření absolvovat [12].

Ve 2. pololetí roku 2002 byl v České republice po několikaletém úsilí zaveden screening nádorů prsu podle zkušeností z jiných evropských států, kde screeningové programy probíhaly již mnoho let, a výsledkem preventivních programů bylo snížení úmrtnosti na ZNP. Snížení úmrtnosti u screeningových pacientek bylo patrné u věkových skupin od 50 let do 69 let, nejvýraznější snížení úmrtnosti (30 %) bylo zjištěné ve Švédské studii. Jinak u mladších věkových skupin se vliv screeningu na snížení mortality neprojevil, kromě jedné švédské studie. Některé studie však efekt screeningu zpochybňují a tvrdí, že screening nevede ke snížení úmrtnosti [54,58,60].

V rámci programu screeningu nádorů prsu má žena bez známek onemocnění prsu ve věku od 45 let do 69 let absolvovat každé 2 roky mamografické vyšetření hrazené pojišťovnou. Na preventivní mamografické vyšetření má povinnost ženu posílat obvodní gynekolog nebo praktický lékař. Jiný lékař nemůže ženu na screeningovou mamografii (SMG) odeslat. Ženy mezi 40 až 44 lety mohou SMG absolvovat, ale musí si ji uhradit. Ženám, které užívají hormonální substituční léčbu a ženám ve věku 50 až 60 let se doporučuje, aby se preventivního mamografického vyšetření účastnily každý rok. Jednou mamografii hradí pojišťovna, v dalším roce si mamografické vyšetření hradí žena sama [5,8,9,12].

Pro ženy mladších věkových skupin do 40 let nepřináší preventivní mamografická vyšetření potřebný efekt, proto není MG screening pro tyto ženy zaveden. K preventivnímu vyšetření této mladé věkové skupiny se doporučuje provádět ultrazvuk prsů, jen v případě patologických nálezů se doplní mamografie. Od února roku 2010 není podle nové vyhlášky MZ horní věková hranice pro provedení screeningové mamografie stanovena [1,2,8,12].

Cílem screeningu je včasný záchyt zhoubných nádorů prsu a přednádorových stavů, a tím zvýšení podílu časných stádií na úkor stádií pokročilých. Předpokládá se, že zavedení mamárního screeningu by mělo vést výhledově k poklesu úmrtnosti na toto onemocnění. Dalšími cíli screeningu jsou redukce ablačních operací, dosažení vysokého podílu operací zachovávajících prs, širší uplatnění cílených operací na lymfatických uzlinách umožňujících lymfatickou drenáž horní končetiny a redukce aplikací a intenzity cytotoxické chemoterapie [8].

Zavedení mamárního screeningu v roce 2002 až 2003 zvýšilo incidenci zhoubného novotvaru prsu: v roce 2002 byl karcinom prsu diagnostikován u 5 224 žen a v roce 2003 dokonce u 5 784 žen. Již v předchozích letech se díky neorganizovanému screeningu podařilo vyšetřovat větší množství žen, a tak zachytit větší počet nádorů, v letech 1995 až 1998 to bylo ročně kolem 4 500 žen, od roku 1999 byla překročena hranice 5 000 zachycených zhoubných nádorů prsu, zároveň docházelo k záchytu nižších stádií zhoubného nádoru prsu [8,12].

Screeningová vyšetření prsu se provádějí jen na akreditovaných pracovištích, kterých je v současné době v České republice 66. Centra musí dodržovat podmínky pro provádění mamárního screeningu tak, jak je požaduje Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZ ČR) ve věstnících. V současné době je k dispozici Věstník MZ ČR, částka 4 z 26. března 2010. Pro kontrolu činnosti center se provádí každoroční datový audit mamárního screeningu, ve kterém se sleduje mnoho parametrů, které vypovídají o kvalitě daného centra (počet vyšetřených žen, further assessment, recall rate, zjištěné malignity, počty biopsií, pTNM klasifikace zjištěných ZNP). Dodaná data z center se vyhodnocují v Ústavu biostatistiky a analýz Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Screeningová centra podléhají též kontrolám z MZ ČR, ze Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB) a také z pojišťoven, aby centra pracovala kvalitně a dodržovala stanovené podmínky pro provádění mamárního screeningu [3,4,7,8,10,12].

### 1.3.4 Příčiny zhoubného novotvaru prsu

Jednoznačná příčina nádorů prsu není známa. Asi u 7 – 10 % žen je nádor způsoben genovou mutací. Tato dědičná forma nádorů prsu a vaječnicků je ve většině případů způsobena mutací jednoho ze dvou genů, BRCA1 nebo BRCA2. V rodinách s mutací genu BRCA1 mají ženy přenašečky 85 % riziko, že onemocní zhoubným nádorem prsu, mají tak až 10krát vyšší riziko než má ostatní populace. Dále tyto ženy mají 60 % riziko nádorů vaječnicků, tedy až 30krát vyšší riziko než má ostatní populace. Nádory u nositelek této mutace se objevují v mladém věku. Kromě zvýšeného rizika nádorů prsu a vaječnicku se může mírně zvyšovat i riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví a nádorů prostaty u mužů.

**Tab. 6.** Rizikové faktory karcinomu prsu.

Pořadí	Rizikový faktor	Relativní riziko
1.	Pohlaví (žena proti muži)	183
2.	Věk (30 let proti 65 letům)	17
3.	Proliferující léze prsu (biopticky ověřené)	2 – 4
4.	Severní Amerika, Evropa proti JVAsii	4 – 5
5.	Karcinom prsu v osobní anamnéze	2 – 4
6.	Radiace na oblast hrudníku v mladém věku	2 – 4
7.	Výskyt karcinomu prsu u přímých příbuzných	2 – 3
8.	Nuliparita nebo porod po 35. roce života	2 – 3
9.	Menopauza po 55. roce versus před 45. rokem	2
10.	Osobní anamnéza karcinomu endometria a ovaria	1,5 – 2
11.	Menarče před 12. rokem oproti menarče po 15.r.	1,5
12.	Postmenopauzální obezita > 90 kg	1,5 – 2

V rodinách s mutací v BRCA2 genu je riziko nádorů prsu stejné jako u genu BRCA1, riziko nádorů vaječnicků je asi 20 %. Zvyšuje se mírně i riziko dalších nádorů, například slinivky břišní, žaludku, žlučových cest, tlustého střeva, prostaty, melanomu, u mužů se může též objevit nádor prsu. Pokud je podezření z rodinné



anamnézy, že žena by mohla být nositelkou genové mutace BRCA1 nebo BRCA2, odesílá se na genetické pracoviště ke zjištění, zda je či není nositelkou genové mutace. Pokud se potvrdí pozitivita, je nutné tuto ženu pravidelně vyšetřovat, do 40 let na UZ, a posléze provádět pravidelné kontroly na mamografu, eventuelně doplnit MR vyšetření prsů [6,11].

Kromě genových mutací existují rizikové faktory, které riziko nádoru prsu v různém stupni zvyšují (tab. 6). Z tabulky je vidět významný rizikový vliv pohlaví (endogenních hormonů) a věku. Karcinom prsu je typický nádor staršího věku. Vliv některých rizikových faktorů se sčítá, např. kombinace výskytu karcinomu prsu u matky a sestry zvyšuje hodnotu relativního rizika na 14 nebo kombinace atypické hyperplazie v biopsii s rodinným výskytem karcinomu prsu u přímých příbuzných dosahuje relativního rizika okolo 8 [6,13,14].

## 1.4 Prekancerózy prsu

Atypická hyperplazie epitelu (duktální i lobulární) a radiální jizva s proliferující složkou významně zvyšují riziko karcinomu prsu, považují se za prekursor karcinomu prsů. Frekvence se odhaduje na 5 – 8% všech lézí prsu. Její riziko je vyšší u premenopauzálních žen vlivem endogenních hormonů. Epiteliální buňky atypické hyperplazie mají všechna kritéria malignity jako má karcinom in situ, nemají však jeho charakteristický růstový vzorec. Odlišení atypické hyperplazie od karcinomu in situ je velmi obtížné, některé studie považují atypickou hyperplazii za variantu non high grade karcinomu in situ. Radiální jizva s projevy proliferace a atypické duktální a i lobulární hyperplazie se většinou řeší operačně. Asi 10 – 25 % zjištěných atypických duktálních hyperplazií (po core-cut biopsii), je při následné excizi spojeno s duktálním karcinomem in situ nebo invazivním karcinomem. Proto nález atypické duktální hyperplazie (ADH) či proliferující radiální jizvy, zjištěné z core-cut biopsie, je indikací k chirurgickému odstranění vyšetřované léze. Se zavedením mamárního screeningu těchto lézí přibylo. Při hodnocení atypických hyperplazií, které představují rizikový faktor invazivního karcinomu, se bere v potaz věk, rozsah choroby, rozsah odběru vzorků z core-cut biopsie a rodinná anamnéza karcinomu prsu [6,13,15].

## 1.5 Karcinomy in situ

**In situ karcinom** je typ karcinomu, u kterého není invazivita růstu do okolních struktur prokázána. Jde o počáteční stádium karcinomu, kdy nádorové buňky nepřestoupily přes bazální membránu. Nádorové buňky tak dosud nemohly proniknout do lymfatických nebo krevních cév a nevznikly tak metastázy.

### 1.5.1 Duktální karcinom in situ

Duktální karcinom in situ (DCIS) odpovídá proliferaci duktálního epitelu, který nabyl charakteristiky maligního charakteru, avšak bez známek invazivního růstu, tedy bez porušení bazální membrány. Histologicky se rozlišuje solidní typ DCIS, dále mikropapilární a kribriformní. Z hlediska prognózy se rozděluje DCIS vztupně podle gradingu na tři skupiny, používá se Van Nuyská klasifikace. Grade 1 i 2 odpovídá non-high grade s mírnou jadernou polymorfií, grade 1 je bez nekrotizací, grade 2 je s nekrotizacemi. Grade 3 (high grade) odpovídá vysoké jaderné polymorfií bez ohledu na nekrotizace. Nejhorší prognózu má solidní typ, grade 3 s nekrotizacemi. DCIS se vyskytuje asi v 6 až 10 % případů zachycených karcinomů v rámci screeningu.

Duktální karcinom in situ je považován za jasnou prekurzorovou lézi invazivního karcinomu prsu. Podle některých sestav hodnotících prognostické údaje, se po částečném chirurgickém výkonu objeví invazivní duktální karcinom u 10-15 % žen do 4 – 10 let. V případech neinvazivního nekomedonového DCIS se pozoruje recidiva pouze ve 2 % případů. Frekvence postižení axilárních lymfatických uzlin se pohybuje okolo 1 %, proto v případě DCIS operatér odstranění axilárních uzlin neprovádí.

### 1.5.2 Lobulární karcinom in situ

Lobulární karcinom in situ (LCIS) odpovídá zmnožení drobných buněk v preformovaných prostorech lobulu, tyto buňky vykazují určitý stupeň jaderné polymorfie. LCIS je považován za marker vysokého rizika vývoje invazivního karcinomu, nikoli za prekurzorovou lézi jako DCIS. Relativní riziko je odhadováno

na 10 – 12. Průměrný věk výskytu LCIS je o 5 – 15 let nižší než průměrný věk výskytu invazivních karcinomů prsu. LCIS se diagnostikuje většinou náhodně při biopsii. Význam klasifikace LCIS je nejistý, doporučuje se klasifikace dle Tavassoliové, jejíž hodnoty korelují s následným rozvojem DIC či LIC.

Ve sledovaných sestavách se mezi pacientkami s diagnostikovaným LCIS v průběhu dalších 25 let ve 25 % případů vyvinul invazivní karcinom. Průměrný interval od diagnózy LCIS do vývoje invazivního karcinomu prsu byl 15 – 20 let. Avšak 65 % všech invazivních karcinomů, které se vyvinuly po biopsii s ověřeným LCIS, bylo duktálních. Pro lobulární karcinom in situ je typická častá multicentricita (až v 90 %) a bilateralita (ve 30 – 70 %). Lymfatické axilární uzliny nebývají postiženy [6,10,13,14,15].

## 1.6 Invazivní karcinomy

**Invazivní karcinom** již přerostl přes bazální membránu, vykazuje invazivní růst do okolních tkání. Takový nádor již mohl proniknout do cév nebo do okolních tkání a mohly již vzniknout metastázy (obr. 1).

U invazivních a u in situ karcinomů se pro posouzení rozsahu onemocnění a nastavení následné léčby stanovuje pTNM klasifikace, ze které se hodnotí velikost nádoru (pT), stav regionálních lymfatických uzlin, stejnostranných axilárních, infraklavikulárních, vnitřních mamárních a supraklavikulárních uzlin (pN) a chybění či přítomnost vzdálených metastáz (pM).

### **pT – hodnocení primárního nádoru**

**pTX** primární nádor nelze hodnotit

**pT0** bez známek primárního tumoru

**pTis** karcinom in situ

**pT1mic** mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru

**pT1a** nádor větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru

**pT1b** nádor větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru

**pT1c** nádor větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru

**pT2** nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm největším rozměru

**pT3** nádor větší než 5 cm v největším rozměru

**pT4** nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo pouze do kůže

**pN – hodnocení regionálních mízních uzlin**

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

**pN0** v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

**pN1mi** mikrometastázy (větší než 0,2 mm, ne však větší než 2 mm v největším rozměru)

**pN1** metastázy v 1- 3 stejnostranných axilárních mízních uzlinách (uzlině) a/nebo ve stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách s mikroskopickými metastázami detekovanými při disekci sentinelová mízní uzliny, avšak klinicky neprůkazné

**pN1a** metastázy v 1 – 3 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna je větší než 2 mm v největším rozměru

**pN1b** vnitřní mamární mízní uzliny s mikrometastázami detekovanými při disekci sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprůkazné

**pN1c** mamární mízní uzliny s mikrometastázami detekovanými při disekci sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprůkazné

**pN2** metastázy ve 4 – 9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách, nebo v klinicky zjevných stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách, bez metastáz v axilárních mízních uzlinách

**pN2a** metastázy ve 4 – 9 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna je větší než 2 mm

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

**pN3** metastázy v 10 a více stejnostranných axilárních mízních uzlinách; nebo ve stejnostranných podklíčkových mízních uzlinách; nebo v klinicky zjevných stejnostranných vnitřních mamárních mízních uzlinách s přítomností jedné či více pozitivních axilárních mízních uzlin; nebo metastázy ve více než 3 axilárních mízních uzlinách, s klinicky negativními mikroskopickými metastázami ve vnitřních mamárních mízních uzlinách, nebo metastázy ve stejnostranných nadklíčkových mízních uzlinách

**pN3a** metastázy v 10 a více axilárních mízních uzlinách (alespoň jedna je větší než 2 mm), nebo metastázy v podklíčkových 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 mikrometastázy ve vnitřních mamárních uzlinách zjištěných disekcí sentinelové uzliny, avšak klinicky neprůkazné

**pN3c** metastázy v nadklíčkově mízní uzlině (uzlinách)

**pM** – hodnocení vzdálených metastáz

**pMX** vzdálené metastázy nelze hodnotit

**pM0** nejsou vzdálené metastázy

**pM1** vzdálené metastázy



**Obr. č. 1.** Drobný centrálně uložený karcinom v levém prsu, patrný na snímku v mediolaterální šikmé projekci (MLO). V levé axile patologicky změněné a zvětšené uzliny při metastatickém procesu.

### 1.6.1 Duktální karcinom

Klinicky se projevuje jako hutné ložisko, fixované k okolí, na řezu je tuhé, jizevnatého vzhledu, často obsahuje mikrokalcifikace. Rozlišuje se typ smíšený, pleiomorfní, s vícejadernými buňkami typu osteoklastů a vzácné typy s rysy choriokarcinomu a dále melanotický typ. Duktální invazivní karcinom (DIC) tvoří 70 až 85 % všech maligních nádorů prsu (obr. 1). Jeho prognóza je vázána na stadium nádoru při jeho diagnóze. Duktální karcinom metastazuje především do kostí, parenchymatósniých orgánů (játra, plíce) a do mozku.

## **1.6 2 Lobulární karcinom**

Lobulární invazivní karcinom (LIC) je jen o něco tužší než okolní tkáň, nemá jasné ohraničení, dosti často se obtížně diagnostikuje. Netvoří mikrokalcifikace. Velmi často ho doprovází LCIS. Mamografická diagnostika je velmi obtížná. V 6 – 47 % případů jde o bilaterální karcinom. Lobulární karcinom je zastoupen v 10 – 14 % všech invazivních karcinomů prsu. Mikroskopicky se dělí na klasický, solidní, alveolární a pleiomorfní. Prognóza lobulárního karcinomu a pravděpodobnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách je podobná jako u karcinomu duktálního, mortalita LIC je o něco nižší nežli u DIC. Lobulární karcinom stadia T1N0M0 má desetiletou mortalitu přibližně 6 % oproti duktálnímu karcinomu stejného stadia, který ji má 14 %. Méně často než DIC metastazuje do axilárních uzlin. Lobulární karcinom přednostně metastazuje do kostí, gastrointestinálního traktu (GIT), vnitřního genitálu, meningeálních prostor centrálního nervového systému (CNS) a na serosní povrchy. Metastázy v GIT napodobují karcinom žaludku a jsou i histologicky obtížně rozlišitelné od primárního karcinomu žaludku.

## **1.6.3 Tubulární karcinom**

Je to varianta duktálního invazivního karcinomu. Jeho incidence je jen 2 až 3 % všech invazivních karcinomů. Tubulární karcinom má velmi dobrou prognózu při velikosti primárního tumoru pod 1 cm. Axilární lymfatické uzliny nebývají metastaticky postiženy.

## **1.6.4 Medulární karcinom**

Tento typ karcinomu je dobře ohraničen, obsahuje špatně diferencované buňky, v nádorovém stromatu jsou obsaženy hojné lymfoplasmocytární buňky. Neobsahuje tubulární a žlázné struktury. Frekvence výskytu je 2 – 7 %. Častěji se nalézá u mladších žen ve věkovém rozmezí 46 – 54 let, ženy jsou často nositelkami

genové mutace BRCA1. Při diagnostice je nebezpečí záměny za fibroadenom. Představuje prognosticky příznivý typ karcinomu.

### **1.6.5 Mucinózní - koloidní karcinom**

Je dobře ohraničený a je pro něj typická výrazná tvorba extracelulárního hlenu. Tvoří asi 1 – 6 % všech invazivních karcinomů, převážně u žen vyššího středního věku. Čistý mucinózní tumor bez duktální složky má velmi dobrou prognózu a téměř vždy desetileté přežití. Čisté mucinózní karcinomy bývají menších rozměrů a méně často jsou provázené uzlinovými metastázami.

### **1.6.6 Papilární karcinom**

Papilární karcinom tvoří 0,3 – 3 % všech karcinomů prsu. Přibližně ve 22 – 34 % je přítomen výtok z bradavky. Nádor mívá obvykle velmi dobrou prognózu.

### **1.6.7 Neuroendokrinní karcinomy**

Klinicky a mamograficky nemají zvláštní obraz. Mikroskopicky je však pro ně typická neuroendokrinní diferenciaci, jsou malobuněčného či velkobuněčného typu, obdobně jako nádory tohoto typu v jiných lokalizacích, například v plicích. Jejich chování je agresivní. Musí se vyloučit, že se nejedná o metastázu.

### **1.6.8 Apokrinní karcinom**

Synonymem názvu tohoto typu karcinomu je onkocytární karcinom. Mezi invazivními karcinomy je velmi vzácný. Histologicky obsahuje velké buňky s eosinofilní cytoplasmou. Prognosticky je podobný duktálnímu invazivnímu karcinomu.

### **1.6.9 Kribriformní karcinom**

Klinicky nemá charakteristické rysy. Histologická definice tohoto nádoru odpovídá formě dobře diferencovaného DIC, který sestává z kribriformních struktur podobných non-high grade kribriformní variantě DCIS. Tento typ karcinomu je vzácný, prognóza je velmi příznivá.

## **1.7 Karcinomy se zvláštními klinickými projevy**

### **1.7.1 Pagetův karcinom**

Tento typ karcinomu postihuje bradavku a dvorec, projevuje se svěděním, povrch bradavky a dvorce se olupuje, připomíná exematózní změny. Intraepidermálně jsou přítomné velké světlé nádorové buňky v mamile. Současně bývá prokazatelný DCIS či DIC. Představuje přibližně 1 % všech karcinomů prsu, v 60 % je doprovázený hmatným nádorem. Prognóza se řídí podle rozsahu přidruženého DIC.

### **1.7.2 Inflamatorní karcinom**

Je to karcinom s typickými erysipeloidními projevy na kůži, se zarudnutím, bolestivostí, kůže má vzhledu peau d'orange a bývá zesílená. V počátečních stádiích se musí odlišit od prostých zánětlivých změn v prsu. V době diagnózy inflamatorního karcinomu bývají velmi často postiženy lymfatické axilární uzliny. Nádor bývá uložen centrálně, často postihuje celý prs. Je buď primární nebo sekundární, kdy doprovází pooperační recidivu. Tvoří asi 3 % všech karcinomů. Histologicky odpovídá nejčastěji špatně diferencovanému duktálnímu invazivnímu karcinomu, je provázený karcinomovou lymfangiopatií s přítomností nádorových trombů v lymfatických cévách. Zánětlivý karcinom prsu představuje nádor se špatnými biologickými vlastnostmi a špatnou prognózou, přes pokroky v chemoterapii a radioterapii přežívá pět let pouze okolo 30 % pacientek.



### **1.7.3 Okultní karcinom**

Projevuje se metastázami v axilárních uzlinách, přítomnost nádoru v prsu se běžnými metodami většinou neprokazuje, prokáže se spíše mikroskopicky. Jeho metastázy v uzlinách převážně z velkých eozinofilních buněk mohou způsobit diferenciálně diagnostické rozpaky, neboť mohou odpovídat i metastázám z jiných orgánů. V úvahu přichází karcinom ledviny, melanom, nebo velkobuněčný lymfom. Jen ve třetině případů mají metastaticky změněné uzliny typický vzhled metastáz karcinomu mamy. Prognóza je podobná jako u obdobných typů hmatných nádorů prsů.

### **1.7.4 Oboustranný karcinom**

Přibližně u 5 – 15 % nemocných žen s karcinmem prsu dochází během života ke vzniku oboustranného, buď synchronního karcinomu, tj. do 6 – 12 měsíců, či metachronního karcinomu. Ženy s jednostranným karcinmem prsu mají přibližně 5krát vyšší riziko vzniku kontralaterálního karcinomu než běžná populace. Molekulárně genetické studie prokázaly, že na rozdíl od převládající homologie recidivujících či multifokálních a multicentrických ipsilaterálních karcinomů, jsou bilaterální karcinomy v drtivé většině klonálně odlišné, nezávislé duplicitní léze, ve většině případů jiného histologického složení než předchozí zachycený karcinom prsu, nemají tudíž charakter metastázy do druhostranného prsu.

### **1.7.5 Metastatický karcinom**

Metastázy jiných nádorů v prsu jsou oproti primárním zhoubným nádorům prsu sice dosti vzácné, ale je nutné s nimi v diferenciální diagnostice počítat. Nejčastějším primárním nádorem, který může do prsu metastazovat, je karcinom plic, maligní melanom, karcinom děložního hrdla, močového měchýře, ovaria, žaludku a lymfomy. Metastatické nádory prsu lze odlišit od primárních jen histologicky. Lymfom může být v prsu vzácně i primární [6,7,10,13,14,15].

## 1.8 Vyšetřovací metody v mamodiagnostice a role radiologa ve vyšetřovacím procesu

Při diagnostice onemocnění prsu se používají dvě základní vyšetřovací metody, ke kterým patří **mamografie** (MG) a **ultrazvuk** (UZ). Podle věku a nálezu se používají samostatně nebo ve vzájemné kombinaci. Do 40 let je základní vyšetřovací metodou ultrazvuk, nad 40 let mamografie. Pokud je však důvod, ať již z klinického nálezu či z UZ vyšetření, pak se provádí MG i u žen pod 40 let. Ultrazvuk lze podle klinického stavu a nálezu opakovat neomezeně v každém věku.

**Screeningová mamografie** (SMG) je preventivní mamografické vyšetření prsů bezpříznakových žen nad 40 let. Cílem screeningové mamografie je záchyt nehmatných nádorů. Základní vyšetřovací metodou ve screeningu nádorů prsu je tedy mamografické vyšetření. O doplnění ultrazvukového vyšetření rozhoduje radiolog, který mamogram hodnotí.

**Diagnostická mamografie** (DMG) se provádí u pacientek s klinickými příznaky onemocnění prsu. K příznakům onemocnění prsu patří hmatná resistance v prsu, retrakce bradavky či vtažení kůže, změny zbarvení kůže typu pomerančové kůže, ekzantém bradavky, patologická sekrece z bradavky a hmatné regionální axilární uzliny. Pokud je v prsu přítomna hmatná resistance, jedná se o tumor velikosti od 1,5 cm, ale většinou až od 2 cm, palpačně tedy nejde ve většině případů zachytit nádor menší než 1,5 cm. Dále diagnostickou mamografii indikují klinici v průběhu léčby pacientek s diagnózou zhoubného onemocnění prsu a v rámci jejich pravidelných kontrol.

Pokud je výsledek mamografického či ultrazvukového vyšetření nejednoznačný a neurčí, zda je ložisko jednoznačně benigní nebo pokud ložisko vykazuje známky svědčící pro malignitu, provádí se **biopsie** k ověření etiologie sledovaného ložiska. O provedení biopsie z ložiska rozhoduje radiolog, který sám také core-cut biopsii provádí.

**Core-cut biopsie** pod ultrazvukovou či mamografickou kontrolou je běžná a snadno proveditelná metoda. Provádí se k ověřování etiologie tumorózních lézí v prsu. Jedná se o zásadní vyšetření, které radiolog provádí na většině mamografických pracovišť, ale ve screeningových centrech je její provádění nezbytné k dokončení diagnostického procesu [1,6,13,14,61].

Z výsledku core-cut biopsie se určí benignita či malignita vyšetřované léze, nebo se identifikují některé proliferativní benigní léze a prekancerózy. Jejich počty s probíhajícími screeningovými vyšetřeními přibývají. Výsledek core-cut biopsie v případě prokázané malignity určuje histologický typ maligního nádoru, histologický grade nádoru (podle nottinghamského hodnocení u invazivních lézí a hodnocení Van Nyuského u karcinomů in situ), pozitivitu či negativitu hormonálních receptorů, expresi onkoproteinu růstového faktoru (HER2), cévní či lymfatickou angioinvasi. Podle výsledků klinického vyšetření, mamografie, ultrazvuku a core-cut biopsie se stanoví léčba a rozsah operace.

Core-cut biopsie, ze které se zjistí benigní etiologie vyšetřovaného ložiska, výrazně snižuje množství peroperačních histologických vyšetření a i počty zbytečných operací. U žen, které jsou z důvodu polymorbidity či vysokého věku velmi rizikové pro operaci, umožní maligní histologický výsledek z core-cut biopsie nastavit pro ně vhodnou formu léčby, například hormonální léčbu antiestrogeny bez chirurgického zásahu či s minimálním chirurgickým výkonem [1,8,10,12,56,].

Komplikace v souvislosti s core-cut biopsií jsou minimální, někdy může dojít k výraznějšímu krvácení, zejména u objemnějších tumorů, u starších pacientek a u odběru z ložisek v blízkosti dvorce, kde je bohaté cévní zásobení. Četnost takovýchto krvácení není velká, jedná se pouze o jednotlivé případy. Výjimečně může dojít k pneumotoraxu a k zánětlivým komplikacím [35,36,37,38,39].

Pokud je potřeba ověřit nejednoznačné mikrokalcifikace v prsu, pak pacientka absolvuje vakuovou mamotomii na specializovaném pracovišti [1].

Při patologické sekreci z bradavky, se doplňuje **duktografie**. Duktografie je vyšetřovací metoda, při které se úzkou kanylou aplikuje do mlékovodů jodová kontrastní látka v množství kolem 2 ml tak, aby se kontrastní látkou kompletně naplnily. Po naplnění mlékovodů se provede mamografický snímek, na kterém je vidět distribuce kontrastní látky v duktech a pátrá se v nich po defektech v kontrastní náplni. Defekty mohou odpovídat přítomnosti benigních či maligních tumorů mlékovodů, které mohou podmiňovat patologickou, nejčastěji krvavou sekreci z bradavky [1,2,13,14].

Další běžně dostupné a používané metody, které jsou potřebné ke zpřesnění diagnózy a/nebo ke stanovení stadií nádoru prsu, jsou **magnetická rezonance, mamoscintigrafie, výpočetní tomografie a PET CT**. Kromě nich se v posledních letech objevují nové vyšetřovací metody. Jejich snahou je zlepšit diagnostiku

onemocnění prsu. Mezi tyto metody patří **UZ elastografie, impedanční tomografie, mikrovlnná radiometrie a CT laserová mamografie (CTLM)**. Nejsou běžně dostupné, zatím jsou k dispozici pouze na několika málo pracovištích [16–25,30,31].

Diagnostika zhoubného novotvaru prsu, zejména v rámci screeningu, je v kompetenci radiologa, jak vyplývá z vyhlášek MZ ČR, které v průběhu screeningového programu nádorů prsu od roku 2002 vycházely. Obdobně jako v předchozích vyhláškách, podle současného Věstníku MZ ČR z roku 2010, je před vstupem do screeningového programu nutná praxe radiologa v hodnocení mamografií a provádění ultrasonografií prsů, přičemž za minimální počet zhodnocených mamografických vyšetření se považuje 2 tisíce vyšetření za 1 rok u každého lékaře v posledních 3 letech [1,8].

## **1.9 Léčba zhoubných nádorů prsu**

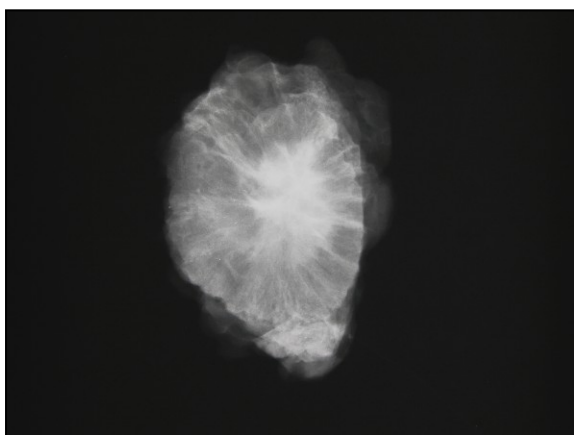
Diagnostika a léčba karcinomu prsu je výsledkem práce multidisciplinárního týmu odborníků, tzv. mamárního týmu, jehož členy jsou onkolog, chirurg, patolog, radiolog, gynekolog a podle potřeby i psycholog a plastický chirurg. Lze aplikovat buď primární chirurgickou léčbu či primární léčbu systémovou, tzv. neoadjuvantní terapii.

Chirurgická léčba je léčbou lokoregionální, při které se odstraňuje nádorové ložisko a regionální lymfatické uzliny. Snahou je provést prs zachovávající výkon, pokud to však okolnosti umožňují. Zohledňuje se i přání pacientky. Standardním výkonem je částečný prs šetřící operační výkon, který se označuje jako parciální resekce či segmentektomie, nebo naopak radikální výkon, a to ablace prsu. Při odstraňování axilárních uzlin se odstraňuje sentinelová uzlina, která je předem označena buď radioaktivní látkou na pracovišti nukleární medicíny (koloid technecia 99) či během operace patentní modří. Odstranění sentinelové uzliny se provádí u nádoru velikosti do 20 mm bez známého postižení axilárních uzlin. Při známém postižení lymfatických uzlin či u nádorů větších než 2 cm provede chirurg exenteraci příslušné axily.

Při parciálním výkonu, pokud je to technicky možné, radiodiagnostik během operace hodnotí ve spolupráci s operátorem snímek resekátu, zda je v resekát nádor obsažen celý a výkon je dostatečný, či zda je potřeba resekci rozšířit (obr. 2).

Po primární chirurgické léčbě nastupuje kombinace léčby, a to radioterapie, chemoterapie, hormonální terapie, u premenopauzálních žen s vyšším rizikem kastrace a u HER2 pozitivních nálezů (HER3+ a HER2+) biologická léčba. Terapeutický postup a kombinaci léčby nastavuje onkolog a radioterapeut s ohledem na histologický typ nádoru prsu, pTNM klasifikaci, nukleární grade nádoru, stav hormonálních receptorů, hodnotu HER2, věk a celkový zdravotní stav pacientky.

U některých nerizikových pacientek po operační léčbě může následovat jen hormonální léčba. Tento postup je možný u pacientek, které splňují určitá kritéria: nádor menší než 2 cm, histologický grade G1, bez postižení axilárních uzlin, žena je postmenopauzální, vykazuje pozitivitu hormonálních receptorů a není HER2 pozitivní.



**Obr.č. 2:** Resekát karcinomu prsu při prováděné parciální resekci nádoru v centru levého prsu. Snímek hodnotí během operace radiolog ve spolupráci s operátorem.

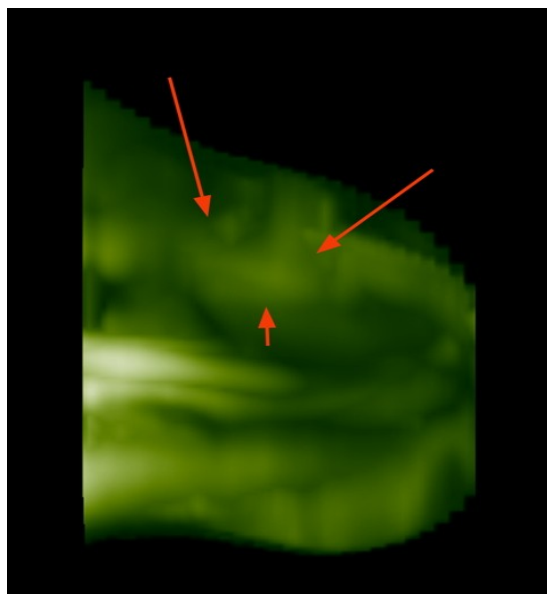
Neoadjuvantní léčba se provádí u premenopauzálních žen při přítomnosti vysokého rizika (věk pod 35 let, pT > 3cm, pozitivní axilární uzliny, G3, negativita hormonálních receptorů, HER2 2+ a 3+) a dále u primárně inoperabilních nádorů nebo u relativně velkých nádorů v drobných prsech. V úvahu se také bere věk a celkový zdravotní stav pacientky. Neoadjuvantní léčba (chemoterapeutická či hormonální) má za úkol zmenšit nádorové ložisko a zajistit operabilitu nádoru. Při neoadjuvantní chemoterapii (NCHT) jde o systémovou léčbu, která má za úkol odstranit případné mikrometastázy v organismu. Radiolog před neoadjuvantní terapií označuje okraje nádoru, nejlépe aplikací carbo adsorbens do dvou míst tak, aby chirurg v případě výrazné regrese byl schopen oblast s nádorem odstranit a patolog snadněji vyšetřil místo, kde byl nádor před léčbou lokalizován. V průběhu neoadjuvantní léčby hodnotí radiolog mamograficky nebo sonograficky eventuelní regresi nádoru.

V případě pokročilého metastatického karcinomu prsu onkolog aplikuje léčbu paliativní v kombinaci s chirurgickou léčbou. Paliativní léčba vede ke zmírnění příznaků generalizovaného onemocnění.

Chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie a biologická léčba jsou v kompetenci onkologa a radioterapeuta [1,5,6,8,13,14,15,40].

## 1.10 Computed Tomography Laser Mammography

Computed Tomography Laser Mammography (CTLTM) je vyšetřovací metoda založená na optickém principu, při níž se využívá laserového paprsku o vlnové délce 808 nm. Laserový paprsek se absorbuje v oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu fyziologických nebo patologických cévních struktur. Fyziologickým strukturám odpovídají prsní žíly a patologickým neovaskularizace, která vzniká při angiogenezi. Neovaskularizace může doprovázet rostoucí maligní nádor prsu (obr. 3).



**Obr.č. 3:** Ukázka neovaskularizace v prsu při CTLM vyšetření. Neovaskularizace je označena červenými šipkami. Pruhovité struktury odpovídají fyziologickým žilám.

CTLTM byla vyvinuta v USA, podnětem pro rozvoj této metody byla snaha o zlepšení detekce maligních nádorů oproti benigním, které mělo vést ke snížení počtu zbytečných biopsií z benigních lézí.

Ve světě je k dispozici pouze několik CTLM přístrojů, z evropských zemí je CTLM například v Polsku, Německu, Itálii a Rakousku, z ostatních mimoevropských zemích je CTLM v Arabských emirátech a v Číně. Státní úřad pro výživu a léčiva

v USA (The Food and Drug Administration) dosud nevydal povolení pro používání CTLM na území USA [27,30,31].

## **2. CÍLE**

1. Vzhledem k některým kontroverzním názorům v literatuře zhodnotit na souboru vlastních pacientek s karcinomem prsu zjištěným v rámci screeningového a diagnostického vyšetření, zda screening snižuje úmrtnost žen na karcinom prsu, a to podle pravděpodobnosti přežívání podle Nottinghamského prognostického indexu (NPI) a podle skutečné úmrtnosti.
2. Zhodnotit přínos Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) v diagnostice maligních a benigních lézí prsu.
3. Posoudit, zda CT laserová mamografie může změnit vyšetřovací algoritmus v mamodiagnostice.

## **3. MATERIÁL A METODIKA**

### **3.1 Charakteristika celého souboru pacientů se zachyceným karcinomem prsu**

V lednu 2003 byl zahájen na Mamografickém pracovišti Radiodiagnostické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FN KV) a 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy (3. LF UK) v Praze 10 screening nádorů prsu. Od ledna 2003 do konce prosince 2009 bylo vyšetřeno na tomto pracovišti celkem 23 641 pacientek a pacientů.

Z celkového počtu 23 641 vyšetřených pacientek bylo v rámci screeningu v uvedeném sedmiletém období vyšetřeno 16 135 žen, u kterých bylo provedeno

30 183 screeningových mamografií (SMG) a 6842 ultrazvukových (UZ) vyšetření. Zhoubný nádor byl tak diagnostikován v rámci **screeningu** pomocí MG a/nebo UZ vyšetření a core-cut biopsie u **162** žen (1 %). Zhoubný nádor prsu byl zjištěn u každé 186. mamografie, detekční míra tak odpovídala hodnotě 5,3 na 1000 provedených mamografií.

U symptomatických nemocných bylo v rámci **diagnostiky** vyšetřeno 7 506 pacientek a pacientů, u kterých bylo provedeno 11 392 diagnostických mamografií 6 921 UZ vyšetření. Pomocí kombinace těchto vyšetření a core-cut biopsie bylo u **370** žen (5 %) a **3** mužů (0,04 %) diagnostikováno zhoubné onemocnění prsu. Zhoubný nádor prsu byl zjištěn u každé 31. mamografie. Detekční míra odpovídala hodnotě 32,7 na 1000 provedených mamografií. Celkem byl v obou skupinách zjištěn zhoubný novotvar prsu u 535 nemocných, z toho u 532 žen a 3 mužů.

Z celkem 535 nemocných s diagnostikovaným zhoubným nádorem prsu byly vyřazeny 2 pacientky ze screeningové skupiny a 64 pacientek z diagnostické skupiny. Též byli vyřazeni 3 muži s diagnostikovaným karcinomem prsu. U 66 vyřazených žen nebyly splněny podmínky pro zařazení do skupiny, neboť nebyly k dispozici údaje potřebné k vypočtení Nottinghamského prognostického indexu.

### 3.1.1 Charakteristika screeningové skupiny

Skupinu screeningových pacientek s diagnostikovaným zhoubným nádorem prsu tvořilo 160 žen, celkem byl u nich zjištěn 161 zhoubný nádor prsu, neboť 1 pacientka měla v době stanovení diagnózy zhoubný nádor v obou prsech. U 149 žen byl zjištěn invazivní karcinom, u 11 in situ karcinom (obr. 4).

**Tab. 7.** Rozdělení žen ze screeningové skupiny podle věku.

Věková skupina	Počet žen	%
45 - 49/50 - 54	22/22	14/14
55 - 59/60 -64	35/55	22/34
65 - 69/70 - 74	19/7	12/4
<b>Celkem</b>	<b>160</b>	<b>100</b>



Průměrný věk ve screeningové skupině žen byl 59 roků, nejmladší žena byla 45letá, nejstarší žena 74letá. Největší počet žen byl ve věkové skupině 60 až 64 let - 55 žen (34 %), ve skupině 55 - 59 let bylo 35 žen (22 %) (tab. 7). Stranově byl nádor lokalizován v 56 % v levém prsu, ve 44 % v pravém, nejčastější lokalizací nádorů byl horní zevní kvadrantu, a to v 58 %.

**Tab. 8.** Rozdělení 150 invazivních karcinomů zachycených u 149 žen podle histologického typu. Screeningová skupina.

<b>Histologický typ ZNP</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
Duktální invazivní karcinom	102	64
Lobulární invazivní karcinom	21	13
Tubulární alveolární a duktální	8	5
Tubulární	7	4
Ostatní nádory	12	7
<b>Celkem invazivní karcinomy</b>	<b>150</b>	<b>93</b>

Ze 161 nádorů bylo zachyceno 150 invazivních karcinomů (93 %) u 149 žen a 11 in situ karcinomů (7 %) u 11 žen. U 101 ženy (63 %) byl pooperačně zjištěn duktální invazivní karcinom, u 21 ženy (13 %) lobulární invazivní karcinom (tab. 8).

**Tab. 9.** Rozdělení 161 zachycených nádorů u 160 žen podle histologického grade nádorů odděleně u invazivních karcinomů a karcinomů in situ. Screeningová skupina.

<b>G u invazivního karcinomu</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
G1	67	41
G2	64	40
G3	19	12
<b>Počet invazivních karcinomů</b>	<b>150</b>	<b>93</b>
<b>Grade u in situ karcinomu</b>	<b>11</b>	<b>7</b>
G1	8	5
G2	1	1
G3	2	1
<b>Počet všech karcinomů</b>	<b>161</b>	<b>100</b>

Histologický grade u 150 invazivních typů nádorů u 149 žen byl nejčastěji G1, a to v 67 případech, G2 64krát a G3 u 19 žen. Převažovaly tedy nádory s nízkou a střední proliferační aktivitou, a to ve 131 případu (87 %) zachycených invazivních nádorů.

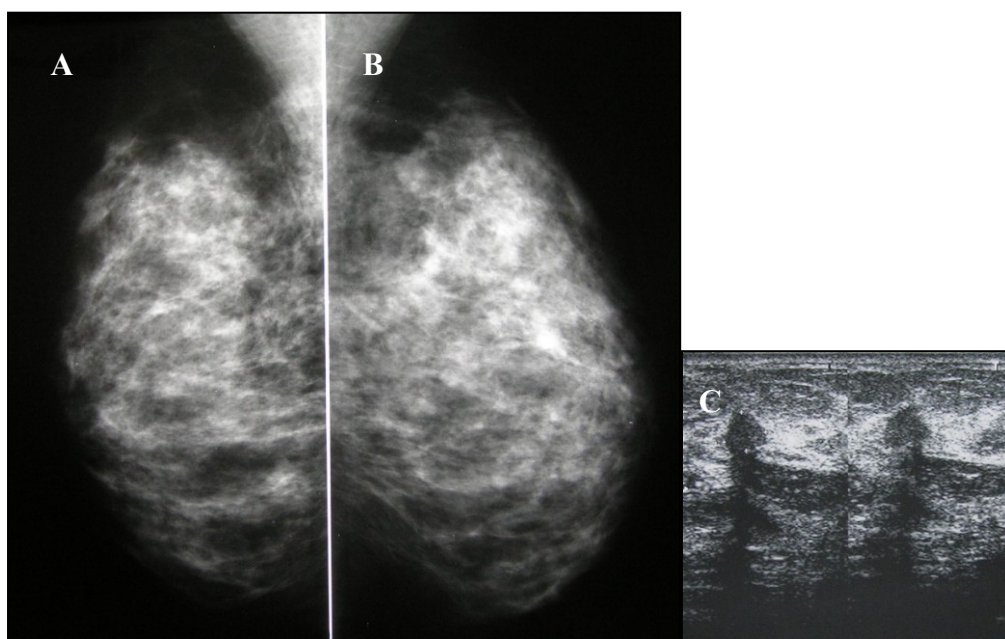
U 11 pacientek s nádorem in situ, ať již duktálním či lobulárním, byl grade G1 u 8 žen, G2 u 1 ženy a G3 u 2 pacientek. Převažovaly nádory s G1, a to u 72 % žen s karcinomem in situ (tab. 9).

**Tab. 10.** Rozdělení nádorů podle pT klasifikace u zachycených 161 nádoru u 160 žen a rozdělení invazivních karcinomů podle velikosti. Screeningová skupina.

<b>Velikost nádoru</b>	<b>Počet ZNP</b>	<b>%</b>
pTmic	3	2
pT1a/b/c/pT1	7/32/74/113	4/20/46/70
pT2	34	21
pTis	11	7
<b>Celkem</b>	<b>161</b>	<b>100</b>
pT1<1cm minimální karcinom	42	28
pT1>1cm	74	49
<b>Celkem invazivní nádory</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

Nádory velikosti do 20 mm byly zjištěny u 116 pacientek (77 % invazivních nádorů). Minimálních karcinomů do 10 mm bylo diagnostikováno 42 (26 %). Nádory velikosti pT2 (nad 2 cm) byly zachyceny ve 34 případech (23 %), z toho 28 nádorů velikosti od 20 do 30 mm, 4 nádory rozsahu od 30 do 40 mm a v 2 případech od 40 do 50 mm (tab. 10). Průměrná velikost zhoubného nádoru ve screeningové skupině byla 15,38 mm.

Negativní nález na axilárních lymfatických uzlinách byl zjištěn ve 114 případech u invazivních karcinomů a v 11 případech u in situ karcinomů, celkem tedy u 124 žen (78 %) (tab. 11), neboť 1. pacientka s oboustranným karcinomem prsu měla metastaticky postižené axilární uzliny jen v jedné axile, ve druhé axile nebyly postižené. Metastaticky změněné axilární lymfatické uzliny byly ve screeningové skupině zjištěny celkem u 36 pacientek (22 %) (tab. 11).



**Obr. 4.** A. mediolaterální šikmá (MLO) projekce pravého prsu, normální nález, bohatší žláza. B. MLO projekce levého prsu, nápadnější zahuštění v horní polovině levého prsu. C. 2 snímky UZ vyšetření se zachyceným maligním ložiskem, které bylo lokalizované v horním zevním kvadrantu (HZK) levého prsu. Po provedené core-cut biopsii byl histologicky prokázán tubulární karcinom, velikosti pT1b, bez postižení uzlin a bez vzdálených metastáz. Žijící pacientka.

**Tab. 11.** Postižení lymfatických uzlin ve screeningové skupině u zachycených 161 nádorů u 160 žen.

Stav lymfatických uzlin	Počet	%
pN0	114	71
pN1	31	19
pN2	4	2
pN3	1	1
pNX u in situ karcinomů	11	7
<b>Celkem</b>	<b>161</b>	<b>100</b>

Vzdálené orgánové metastázy u screeningové skupiny v době stanovení diagnózy karcinomu prsu nebyly diagnostikovány u žádné ze 160 pacientek. V rámci chirurgické léčby 105 žen (65 %) podstoupilo parciální resekci, 50 žen (31 %) absolvovalo ablaci, jedna z nich oboustrannou pro bilaterální karcinom, 1 žena absolvovala oboustrannou subkutánní mastektomii. U 4 žen nebyl znám rozsah operace. Při operacích axilárních uzlin převažovalo odstranění sentinelové uzliny

nad exenterací axily. Čtyři ženy absolvovaly před operační léčbou neoadjuvantní chemoterapii. Jiné typy malignit nebyly v době stanovení diagnózy ZNP u screeningové skupiny zaznamenány.

Většina žen, celkem 138 (86 %), zůstala v péči lékařů FN KV, tyto ženy na mamografické pracoviště RDG kliniky FN KV docházely na pravidelné kontroly v rámci onkologické dispenzarizace, 22 ženy (14 %) se léčily na jiných pracovištích.

### 3.1.2 Charakteristika diagnostické skupiny

Do skupiny diagnostických pacientek se zhoubným nádorem prsu bylo zařazeno 306 žen, s celkovým počtem 315 nádorů prsu, neboť u 9 žen byl ve sledovaném období od roku 2003 do konce roku 2009 diagnostikovaný oboustranný zhoubný nádor prsu, u 7 žen v jedné době při vstupním vyšetření, u 2 žen postupně v rámci dispenzarizace v období sledování. U 301 ženy byl zjištěn invazivní karcinom, u 5 in situ karcinom (obr. 5).

Pro statistické porovnání úmrtnosti screeningové skupiny (160 žen) s diagnostickou ve srovnatelném věkovém rozpětí 45 až 74 let (věkové složení screeningových pacientek), bylo z celé diagnostické skupiny vybráno 181 žen v uvedeném věkovém rozpětí. V této skupině bylo 177 žen s invazivním typem karcinomu a 4 ženy s in situ karcinomem.

**Tab. 12.** Věkové rozložení žen diagnostické skupiny.

Věková skupina	Počet žen	%
20 – 24 / 25 – 29	1/1	<1/<1
30 - 34 / 35 - 39	10/5	3/2
40 – 44/45 - 49	11/19	3/6
50 – 54/55 - 59	25/27	8/9
60 – 64/65 -69	49/24	16/8
70 - 74	37	12
75 – 79 / 80 a více	49/48	16/16
<b>Celkem</b>	<b>306</b>	<b>100</b>

Stranové rozložení nádorů bylo shodné se screeningovou skupinou: 56 % nádorů bylo lokalizováno v levém prsu, 44 % v pravém, 58 % nádorů bylo též uloženo v horním zevním kvadrantu.

Průměrný věk žen ve skupině byl 65 roků, rozpětí od 24 let do 94 let. Nejpočetnější skupinu tvořily ženy ve věkové skupině 60 až 64 let a 70 až 75 let, v každé této věkové skupině bylo 49 žen, dohromady v těchto věkových skupinách bylo 98 pacientek (32 %) z diagnostické skupiny. Třetí nejpočetnější skupinu tvořily ženy nad 80 let, ve které bylo 48 žen (16 %). V diagnostické skupině tvořily ženy nad 60 let 68 % všech pacientek. Mladé ženy od 20 do 40 let byly zastoupené 17 pacientkami (6 %), mezi 40 a 49 lety bylo nádorem postiženo 30 žen (9 %) (tab. 12).

Nejpočetněji zastoupeným typem nádoru ze všech zachycených 315 nádorů byl duktální invazivní karcinom, a to u 227 pacientek (72 %), u 41 případů byl diagnostikován invazivní lobulární karcinom (tab. 13).

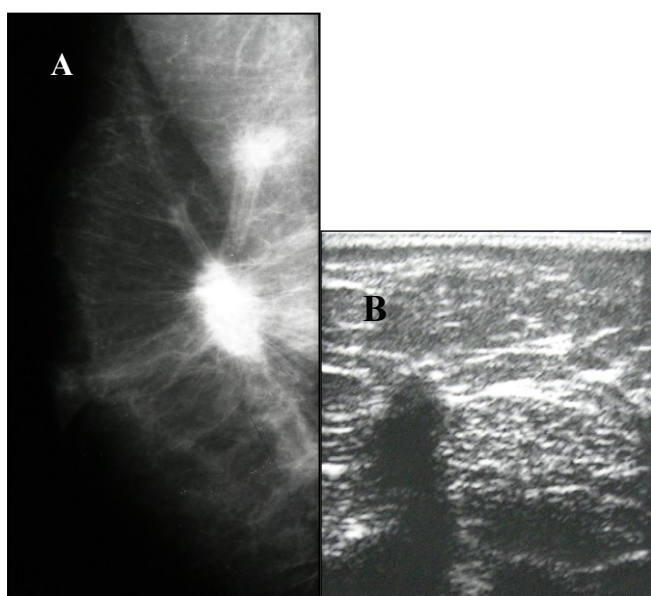
**Tab. 13.** Histologické typy nádorů u 315 zachycených případů karcinomu prsu u 306 žen z diagnostické skupiny.

<b>Histologický typ ZNP</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
Duktální invazivní karcinom	227	72
Lobulární invazivní karcinom	41	13
Duktální a lobulární invazivní ca.	9	3
Tubulární alveolární a duktální	8	2
Mucinózní karcinom	6	2
Ostatní karcinomy	19	6
<b>Celkem invazivní karcinomy</b>	<b>310</b>	<b>98</b>
<b>Celkem in situ karcinomy</b>	<b>5</b>	<b>2</b>
<b>Celkem invazivní a in situ ca.</b>	<b>315</b>	<b>100</b>

U invazivních nádorů bylo zjištěno 32 minimálních karcinomů (do 10 mm). Nádory velikosti 10 až 20 mm byly prokázány ve 113 případech, celkem nádory pT1 (do 20 mm) byly diagnostikovány u 145 pacientek s invazivním nádorem (47%). Nádory velikosti pT2 (od 20 do 50 mm) byly zachycené ve 130 případech. 53% invazivních nádorů bylo větších než 20 mm (tab. 14). Průměrná velikost karcinomu v diagnostické skupině byla 24,2 mm.

**Tab. 14.** Rozdělení všech nádorů v diagnostické skupině podle pT klasifikace u všech zachycených 315 nádorů u 306 žen.

Velikost nádoru	Počet ZNP	%
pTmic	2	<1
pT1a/b/c	4/26/113	>1/8/36
pT2/T3/T4	130/20/15	41/6/5
pTis	5	2
<b>Celkem</b>	<b>315</b>	<b>100</b>
<b>Celkem invazivní nádory</b>	<b>310</b>	<b>100</b>



**Obr. 5.** A. Na snímku pravého prsu v MLO projekci je v hloubce prsu přítomen objemnější nádor velikosti 30 mm, který prorůstal do hrudní stěny. Z nádoru vycházejí nápadné dlouhé spikulární výběžky typické pro maligní nádor. Nádor byl zachycen v rámci diagnostické MG v roce 2005. B. Stejný nádor je zobrazen při UZ vyšetření. Histologicky se jednalo o duktální invazivní karcinom, pT2, pN1, pM0. Pacientka před operační léčbou absolvovala neoadjuvantní chemoterapii. Žijící pacientka.

Histologický grade u invazivních nádorů byl nejčastěji G2, a to u 135 pacientek, dále G1 u 94 žen a další v pořadí byl G3 u 81 žen. Převažovaly tedy nádory se střední a nižší proliferační aktivitou ve 229 případech (73%). U in situ karcinomů byly u 5 pacientek počty nukleárního grade nádorů vyrovnané (tab. 15).

Axilární lymfatické uzliny bez metastatického postižení byly zjištěny ve 191 případech u invazivních karcinomů a v 5 případech u in situ karcinomů. Celkem axilární uzliny bez metastáz byly prokázány u 196 žen (63%) (tab. 16).

Sto devadesát devět žen (65 %) z diagnostické skupiny podstoupilo ablaci, u 101 ženy (33%) chirurg operativně provedl jen parciální resekci.

**Tab. 15.** Rozdělení 315 zachycených nádorů u 306 žen podle histologického grade nádorů odděleně u invazivních karcinomů a karcinomů in situ u diagnostické skupiny.

<b>G u invazivního karcinomu</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
G1	94	30
G2	135	43
G3	81	25
<b>Počet invazivních karcinomů</b>	<b>310</b>	<b>98</b>
<b>G u in situ karcinomu</b>	<b>5</b>	<b>2</b>
G1	1	<<1
G2	2	<1
G3	2	<1

U 6 žen byl nádor ve stadiu inflamatorního či exulcerovaného karcinomu, což odpovídá pT4 klasifikaci a obecně špatné prognóze. Jedna z nich v roce 2005 po NCHT absolvovala levostrannou ablaci a v roce 2009 byl u ní diagnostikován pravostranný karcinom prsu s generalizací, pacientka záhy poté zemřela. Dalších 5 žen s generalizovaným karcinomem prsu podstoupilo jen paliativní chemoterapii bez operace, 3 z nich do 1 až 2 let od stanovení diagnózy zemřely. U dalších 2 pacientek, diagnostikovaných v roce 2009, nebyla operace v době sledování provedena.

U 31 žen z diagnostické skupiny byla aplikovaná neoadjuvantní systémová léčba, ve 30 případech neoadjuvantní chemoterapie, v 1 případě neoadjuvantní hormonoterapie. 10 žen podstoupilo paliativní chemoterapii při metastatickém karcinomu prsu. Při operacích axil převažovaly exenterace, odstranění sentinelové uzliny se provádělo pouze v případech nádorů velikosti do 20 mm bez známého postižení axilárních uzlin. U 3 žen pro předchozí operační výkon na axilách nebyla operace axilárních uzlin provedena.

**Tab. 16.** Postižení lymfatických uzlin v diagnostické skupině u zachycených 315 nádorů u 306 žen.

<b>Stav lymfatických uzlin</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
pN0	191	61
pN1	76	24
pN2	26	8
pN3	14	4
pN0 u in situ karcinomů	5	2
pNX	3	1
<b>Celkem</b>	<b>315</b>	<b>100</b>

Dvacet dvě ženy z diagnostické skupiny (7 %) se v předchozích letech již léčilo s karcinomem prsu, byly tak postiženy v době sledování (2003 – 2009) bilaterálním karcinomem prsu. U 10 žen ze skupiny (3 %) byla prokázána nádorová duplicita (karcinom tlustého střeva, karcinom krčku děložního, karcinom vaječníku a Hodgkinský lymfom). U 2 žen (0,7 %) se vyskytla dokonce nádorová triplicita, a to u obou žen karcinom štítné žlázy v kombinaci s lymfomem či maligním melanomem.

Dvě stě devatenáct žen (72 %) z diagnostické skupiny zůstalo v péči lékařů FNKV, 87 žen (28 %) odešlo k léčbě na jiná pracoviště.

### **3.2 Přístrojové vybavení a vyšetřovací metody**

Mamograficky byly ženy vyšetřovány do roku 2006 na přístroji Philips Mammodiagnost 3000 a od roku 2007 na přístroji Diamond firmy GE Healthcare. Pro stereotaktické odběry je mamografický přístroj Diamond vybaven stanicí Delta s přímou digitalizací snímkové části prsu během biopsie. Do ledna 2009 byla dokumentace mamografických snímků pořizovaná analogově na standardní rentgenové mamografické snímky firmy Kodak, MIN-R, snímky se zpracovávaly ve vyvolávacím automatu firmy Kodak. Od února 2009 se začala používat nepřímá digitalizace s mamografickou čtečkou firmy FUJI PROTECT CS s nainstalovanou



diagnostickou mamografickou stanicí Barco s rozlišením 5 megapixelů, která je doporučena pro screeningová pracoviště. Snímky jsou ukládány k archivaci do nemocničního systému PACS. Popisy screeningových a diagnostických vyšetření jsou zadávány do programu MaSc, který je pro screeningová pracoviště doporučen.

Vlastní mamografické vyšetření se provádí standardním způsobem. U každého prsu se provádí 2 základní projekce, a to mediolaterální šikmá projekce (MLO) a kraniokaudální projekce (CC). U každé ženy jsou po MG vyšetření obou prsů k dispozici 4 snímky, u ženy po ablaci jednoho prsu 2 snímky.

Ultrazvukové vyšetření prsou a axil se provádí na přístroji firmy Toshiba typ Nemio, s frekvencí sondy pro vyšetření prsů nastavené na 12 MHz. Vyšetření prsů se provádí po kvadrantech ve 2 rovinách. Laterální poloviny prsů se vyšetřují při uložení ženy na opačném boku než je vyšetřovaný prs, se zdviženou horní končetinou na straně vyšetřovaného prsu. V této poloze se vyšetřují též axily. Vyšetření vnitřních polovin prsů se provádí v poloze pacientky na zádech se vzpaženými horními končetinami. UZ vyšetření prsů se provádí jako samostatné vyšetření při klinickém podezření na patologické změny v prsu nebo po MG vyšetření při nepřehledné žláze a při podezření na patologické ložisko v prsu.

V případě, že výsledek MG a/nebo UZ vyšetření není jednoznačně benigní (nerovné kontury ložiska, nehomogenita ložiska, nestandardní akustické stíny za ložiskem, nově objevené ložisko, které dříve nebylo patrné), nebo v případě, že ložisko je jednoznačně maligního vzhledu, či obsahuje podezřelé mikrokalcifikace, se k dokončení diagnostického procesu doplňuje core-cut biopsie z tohoto ložiska. Odebraný vzorek se odesílá k histologickému vyšetření, podle jeho výsledku se stanoví další postup.

Před biopsií je pacientka podrobně písemně i ústně informovaná o průběhu biopsie a o následném 24hodinovém režimu po biopsii. Poučená pacientka velmi dobře biopsii snáší a není zatížena zbytečným strachem z neznámého vyšetření. Ženy před biopsií vyšetřením podepisují Informovaný souhlas, který je speciálně vypracovaný pro provádění core-cut biopsie z prsu.

K provedení core-cut biopsie se používá na našem pracovišti biopsické dělo BARD a biopsické odběrové jehly délky 10, 13 nebo 16 cm o průměru 14 gauge (tloušťka 2,1 mm). Při vlastním vyšetření se nejprve pod UZ kontrolou (z volné ruky) či stereotakticky (pod MG kontrolou) zaměří ložisko či okrsek mikrokalcifikací, odkud se provede odběr vzorků k histologickému vyšetření.

V případě stereotaktického odběru před zaměřením je prs komprimován na MG přístroji tak, aby se zamezilo nežádoucímu pohybu prsu během vyšetření.

K dezinfekci kůže se používá Jodisol či Cutasept, sonda či stereotaktické zařízení mamografického přístroje se dezinfikuje Desprejem. Na dezinfikovanou sondu se nanese Mesocain gel. Lokálním anestetikem se injekčně znecitliví kůže a přístupová cesta k ložisku. To se provádí buď pod UZ kontrolou v případě odběru z volné ruky, nebo po mamografickém stereotaktickém zaměření léze. Ke znecitlivění kůže a přístupového kanálu k ložisku se používá lokální anestetikum (Mesocain 1% nebo Marcain 0,5%). Po znecitlivění kůže se v místě předchozí injekční aplikace lokálního anestetika kopíčkem provede na kůži drobný řez šíře 4 mm, kterým se zavádí k ložisku bioptická jehla. Z ložiska se odebírá postupně 3 až 5 válečků tkáně. Po skončení biopsie se v místě odběru očistí a vysuší kůže a na ranku se přiloží sterilní gázové čtverce a náplastí se na 24 hodin napevno přilepí.

Odebrané vzorky se po minutovém zaschnutí na filtračním papíru uloží do lahvičky s fixačním roztokem 10% pufovaného formolu a odesílají se spolu se žádankou k histologickému vyšetření. Histologická vyšetření pro naše mamografické pracoviště provádí Ústav patologie FN KV a 3. LF UK.

Z výsledku core-cut biopsie je v případě malignity ložiska k dispozici histologický typ nádoru, histologický grade nádoru, stav hormonálních receptorů a hodnoty HERB2 . V případě benignity následuje buď kontrolní ultrazvuk v časovém odstupu nebo jen běžné kontroly v rámci screeningu či diagnostiky. V minimálním počtu případů s benigním histologickým výsledkem se při přetrvávajícím podezření provádí exstirpace ložiska či okrsku.

Všechny ženy ze screeningové a diagnostické skupiny se zjištěným karcinomem prsu, byly vyšetřeny mamograficky a ultrazvukem. Při ultrazvukovém vyšetření byly standardně vyšetřeny prsy a axily. U žen z diagnostické skupiny, které byly po ablaci, byly ultrazvukem vyšetřeny jizvy po ablaci a hrudní stěna. Pokud nebyla mamografie provedena na našem pracovišti, byly k dispozici mamografické snímky z jiného pracoviště.

U všech žen s diagnostikovaným karcinomem prsu byla provedena core-cut biopsie, u většiny pacientek na našem pracovišti převážně pod UZ kontrolou či stereotakticky pod MG kontrolou. Jen několik žen se suspektními mikrokalcifikacemi bylo odesláno k bioptickému vyšetření pomocí vakuové mamotomie na jiná pracoviště.

Operační a onkologická léčba probíhala ve většině případů v rámci klinik FN KV a 3. LF UK (Gynekologicko–porodnická klinika, Chirurgická klinika, Radioterapeutická a onkologická klinika, Klinika plastické chirurgie).

### 3.3 Hodnocení přežívání

#### 3.3.1 Pravděpodobnost přežívání podle Nottinghamského prognostického indexu

Nottinghamský prognostický index (NPI) byl vypracován v roce 1982 jako prognostický ukazatel pro stanovení strategie léčby u primárního invazivního karcinomu prsu. Po delším sledování skupin pacientek se podle jeho hodnoty dala určit pravděpodobnost pětiletého, desetiletého a patnáctiletého přežívání pacientek s invazivním karcinomem prsu. Pacientky byly podle hodnoty NPI rozděleny do 3 základních skupin sestupně podle pravděpodobnosti přežívání: **Good prognostic group (GPR)**, **Moderate prognostic group (MPR)** a **Poor prognostic group (PPG)**. Během výzkumu se ze skupiny **GPR** vyčlenila ještě 1 podskupina, a to **Excellent prognostic group (EPG)**, s nejlepší pravděpodobností přežívání. Pravděpodobnost pětiletého přežívání byla u EPG stanovena na 93 % a u GPG na 85 % (tab. 17) [42,43,46].

**Tab. 17.** V tabulce je uvedeno obecné rozdělení pacientek na 4 skupiny podle hodnot Nottinghamského prognostického indexu (NPI), u každé skupiny je uvedené rozmezí hodnot NPI a procentuelní pravděpodobnost 5 a 15letého přežívání. Čím nižší je hodnota NPI, tím je lepší prognóza pro přežití pacientek se ZNP.

NPI – název skupiny	NPI – hodnoty	5/15 leté přežití v %
Excellent prognostic group <b>EPG</b>	2,0 – 2,4	93 / 83
Good prognostic group <b>GPG</b>	2,41 – 3,4	85 / 80
<b>GPG1</b> (EPG + GPG)	2,0 – 3,4	– / 80
Moderate prognostic group <b>MPG</b>	3,41 – 5,4	70 / 42
Poor prognostic group <b>PPG</b>	>5,41	50 / 13

K vypočtení Nottinghamského prognostického indexu je zapotřebí znát **velikost nádoru v centimetrech, rozsah postižení lymfatických uzlin a histologický grade nádoru**. Histologický grade se hodnotí podle modifikovaného Bloom-Richardsonova skóre podle Elstona a Ellise. Podle hodnocených parametrů byly u pacientek s invazivním karcinomem prsu ve screeningové a diagnostické skupině vypočteny hodnoty NPI [41,42,43,46].

Dále je uveden postup při stanovování jednotlivých parametrů pro výpočet NPI:

a) Hodnota histologického grade (G) pro výpočet NPI byla použita u většiny pacientek z pooperačního histologického vyšetření, u 6 žen s inflamatorním či exulcerovaným typem karcinomu prsu z core-cut biopsie.

b) U pacientek s invazivním typem nádoru, primárně léčených operacně, byly velikost nádoru a stav axilárních uzlin pro výpočet NPI zjištěny pooperačně z pTNM klasifikace a z výsledku histologického vyšetření.

c) U pacientek léčených neoadjuvantní terapií byla pro výpočet NPI použita velikost nádoru a stav lymfatických uzlin zjištěných před touto léčbou, a to podle nálezu z UZ a MG vyšetření. Pro stanovení velikosti nádoru a stavu axilárních uzlin nebyla proto použita léčbou modifikovaná, většinou menší velikost nádoru po neoadjuvantní léčbě (pyT).

d) U některých pacientek došlo jen k operaci prsu a nedošlo k operaci axilárních uzlin, a to v případech polymorbidních pacientek s klinicky a UZ negativním nálezem na axilárních uzlinách a u žen, které prodělaly odstranění axilárních uzlin v minulosti pro předchozí karcinom prsu či lymfom v axilárních uzlinách. V těchto případech byly uzliny určeny jako negativní.

e) Pacientky s exulcerovaným či inflamatorním typem nádoru, s ohledem na závažný zdravotní stav a generalizaci karcinomu prsu, nebyly schopné absolvovat operaci. U těchto pacientek byla však z klinických údajů a z výsledků MG a UZ zjištěn rozsah nádoru. Podle pTNM klasifikace takový typ nádoru odpovídá velikosti pT4. Těchto 6 pacientek bylo zařazeno s ohledem na celkově udávanou špatnou prognózu těchto typů nádorů do skupiny poor prognostic group podle NPI. Uvádí se, že ženy s inflamatorním typem karcinomu přežívají 5 let jen ve 30 % případů [6].

f) U pacientek s oboustranným karcinomem prsu byly pro výpočet NPI použity horší hodnoty pTN klasifikace a vyšší histologický grade.

g) Pacientky s karcinomy in situ nebyly pro malé počty žen v obou skupinách (11 ve screeningové a 5 v diagnostické) hodnoceny podle obdobného van Nuyeského

prognostického indexu, který je určen pro hodnocení in situ nádorů. Tyto ženy byly hodnoceny jen podle přežívání či úmrtnosti na karcinom prsu.

### Vzorec k vypočtení Nottinghamského prognostického indexu (NPI)

$$\text{NPI} = (0,2 \times S) + G + L$$

**S** = velikost nádoru v cm

**G** = histologický grade, Nottinghamská modifikace Bloom-Richardsonova systému podle Elstona a Ellise, skóre G1 až G3

**L** = stav uzlin, do vzorce se zadá hodnota 1 - 3 podle následujících kriterií postižení lymfatických axilárních uzlin:

1. Bez uzlinového postižení karcinomem, odpovídá pN0.
2. Postižení 1 – 3 uzlin, odpovídá pN1
3. Postižení 4 nebo více uzlin, odpovídá pN2 a vyššímu postižení LU

Pacientky byly ve skupině pro výpočet pravděpodobnosti přežívání mezi screeningovou a diagnostickou skupinou rozděleny do 3 skupin: **GPG1** (GPG + EPG), **MPG** a **PPG**, vzájemně se statisticky porovnávala pravděpodobnost přežívání mezi screeningovou skupinou (45 – 74 let) a celou diagnostickou skupinou (24 – 94 let) mezi **GPG1** a **MPG**, a mezi **GPG1** a **PPG** [46].

### 3.3.2 Úmrtnost na karcinom prsu

Informace o úmrtnosti pacientek na karcinom prsu v období od začátku roku 2003 do 31.3.2010, byly zjištěny podle následujících údajů:

a) Pacientky, které byly dispenzarizované ve FN KV, docházely na pravidelné kontroly a měly záznamy o provedených vyšetřeních v informačních systémech FN KV (RIS, Komplement, MaSc) po 31.3.2010, byly zařazeny do skupiny žijících pacientek.

b) Pokud byly pacientky léčeny na jiném pracovišti, nebo v informačním systému FN KV byl poslední záznam o vyšetření před 31. 3. 2010, údaje o úmrtí a přežívání žen byly získané v Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). U zemřelých žen byly k dispozici údaje o příčině smrti a datu úmrtí. Ženy bez záznamu z ÚZIS o úmrtí byly zařazeny mezi žijící pacientky.

Statistické zhodnocení úmrtnosti na karcinom prsu ve screeningové a diagnostické skupině ve sledovaném období bylo provedeno:

I. mezi screeningovou skupinou (45 až 74 let) a celou diagnostickou skupinou (24 až 94 let)

II. mezi screeningovou skupinou (45 až 74 let) a věkově srovnatelnou diagnostickou skupinou (45 až 74 let).

### **3.4 Statistické zhodnocení screeningové a diagnostické skupiny**

1. Porovnání pravděpodobnosti přežívání mezi celou screeningovou skupinou (45 až 74 let) a celou diagnostickou skupinou (24 až 94 let) podle hodnoty NPI bylo zhodnoceno pomocí  $\chi^2$  testu, a to mezi GPG1 a MPG a mezi GPG1 a PPG.

2. Zhodnocení úmrtnosti na karcinom prsu bylo provedeno pomocí  $\chi^2$  testu

A. mezi celou screeningovou skupinou (45 až 74 let) a celou diagnostickou skupinou (24 až 94 let)

B. mezi screeningovou skupinou (45 až 74 let) a mezi diagnostickou skupinou u pacientek ve srovnatelném věku 45 až 74 let.

Kumulativní podíl přežívajících ve screeningové a v diagnostické skupině byl porovnán pomocí Kaplan - Maierovy křivky.

## 3.5 Computed Tomography Laser Mammography

### 3.5.1 Soubor pacientek vyšetřených na CTLM

V období od ledna 2007 do února 2009 bylo na Mamografické pracovišti RDG kliniky FN KV a 3. LF UK pomocí Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) vyšetřeno 1115 pacientek ve věku od 13 do 81 let, průměrný věk pacientek byl 50 let.

U všech pacientek bylo provedeno mamografické a/nebo ultrazvukové vyšetření prsů a axil. Mamograficky a ultrazvukem bylo vyšetřeno 974 pacientek (87 %), jen mamograficky 236 žen (21 %). Pouze ultrazvukem bylo vyšetřeno 141 žen (13 %), většinou šlo o mladší ženy, průměrný věk žen vyšetřených jen na UZ byl 34 let, v rozmezí od 13 do 67 let.

Z celkového počtu 974 mamograficky vyšetřených žen mělo 783 pacientek (80 %) prsy s vyšším podílem žlázového parenchymu, což odpovídá Tabárově klasifikaci I, IV a V (tab. 18) [1].

**Tab. 18.** Rozdělení prsů na 5stupňovou Tabárovu klasifikaci podle rozdílného podílu žlázy a tukové tkáně na MG snímcích.

Klasifikace	Podíl žlázy a tukové tkáně v prsu
Tabár I	Středně denzní fibroglandulární struktura
Tabár II	Involuční žláza
Tabár III	Nízce denzní žláza s residuální fibroglandulární strukturou
Tabár IV	Denzní granulární struktura žlázy
Tabár V	Velmi denzní žláza (dense breast)

Jako nejčastější **indikací k CTLM** vyšetření byla stanovena:

1. Vyšší denzita prsní žlázy z MG vyšetření (Tabárova klasifikace I, IV a V) a bohatá žláza při UZ vyšetření. Denzní žláza je mamograficky hůře přehledná a CTLM by měla pomoci odhalit eventuelní malignitu, která není z MG snímku diferencovatelná.
2. Přítomnost podezřelého ložiska, buď maligního vzhledu či nejednoznačného charakteru před jeho ověřením core-cut biopsií.
3. Další skupinu, která byla na CTLM vyšetřena, tvořily ženy, které měly zájem absolvovat vyšetření prsů pomocí nové vyšetřovací metody.

Teprve po provedení mamografie či ultrazvuku byly ženy vyšetřeny na CTLM. Pacientky s podezřením na závažné ložisko v prsu následně absolvovaly core-cut biopsii nebo punkci atypické cysty.

U 951 žen (85 %) ze skupiny vyšetřené na CTLM byl výsledek vyšetření na mamografu a ultrazvuku negativní, stacionárně benigní či bez známek recidivy (u dispenzarizovaných žen po léčbě karcinomu prsu).

**Tab. 19.** Rozdělení pacientek s maligním nálezem v prsu vyšetřených na CTLM podle zjištěného histologického typu nádoru.

<b>Histologický typ nádoru</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
Duktální invazivní karcinom	49	66
Lobulární invazivní karcinom	14	19
DIC + LIC	3	4
Tubulární karcinom	3	4
Duktální karcinom in situ	2	3
Apokrinní karcinom	2	3
Medulární karcinom	1	1
<b>Celkem</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

U 164 žen (15 %) ze všech vyšetřených pacientek na CTLM, bylo z mamografického a ultrazvukového vyšetření nebo z kombinace obou vyšetření vysloveno podezření na onemocnění prsu. U všech těchto pacientek byl původ



ložiska ověřen core-cut biopsií (159 pacientek), v případě atypických cyst (5 případů) punkcí. Před provedením biopsie byly tyto pacientky vyšetřeny na CTLM.

U 74 pacientek (45 %) ze všech vyšetřených žen na CTLM byl pomocí biopsie prokázán maligní nádor prsu. U 90 pacientek (55 %) bylo po provedené core-cut biopsii podezřelé ložisko vyhodnoceno jako benigní.

**Tab. 20.** Rozdělení pacientek s benigním nálezem v prsu vyšetřených na CTLM podle histologického výsledku vyšetření.

Výsledek histologie	Počet	%
Hyalinizace či fibrotizace	16	18
Pseudoangiomatózní hyperplazie	13	15
Sklerozující adenóza	10	11
Fibroadenom	9	10
Chron. fibrózní mastopatie	9	10
Typická duktální hyperplazie	9	10
Zánětlivé změny	6	7
Cysty	5	6
Radiální jizva	4	3
Phyloides tumor	3	3
Ostatní	6	7
<b>Celkem</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

Třicet šest žen ze skupiny se již v minulosti léčilo pro zhoubný nádor prsu, 20 z nich bylo po parciální resekci prsu a 16 po ablaci prsu. Dvacet osm z nich nemělo v době vyšetření známky recidivy karcinomu prsu a byly tak přiřazeny ke skupině pacientek s negativním nálezem z MG či UZ vyšetření. U 8 žen po ablaci byl však v zachovaném prsu diagnostikován duplicitní nádor. Tyto ženy byly zařazeny do skupiny s biopticky prokázanou malignitou.

Nejčastěji zastoupeným histologickým typem maligního nádoru u všech pacientek s prokázaným zhoubným nádorem prsu byl duktální invazivní karcinom, a to ve 49 případech (66 %), u 14 pacientek byl zjištěn lobulární invazivní karcinom (19 %) (tab. 19).

U pacientek s benigním výsledkem z core-cut biopsie byly nejčastějším benigním histologickým nálezem fibrózní změny či hyalinní involuce (u 16 pacientek, 18 %), dále následovala histologický nález pseudoangiomatózní hyperplazie u 13 žen (15 %), třetím nejpočetnějším nálezem byla sklerozující adenóza s 10 případy (11 %), (tab. 20).

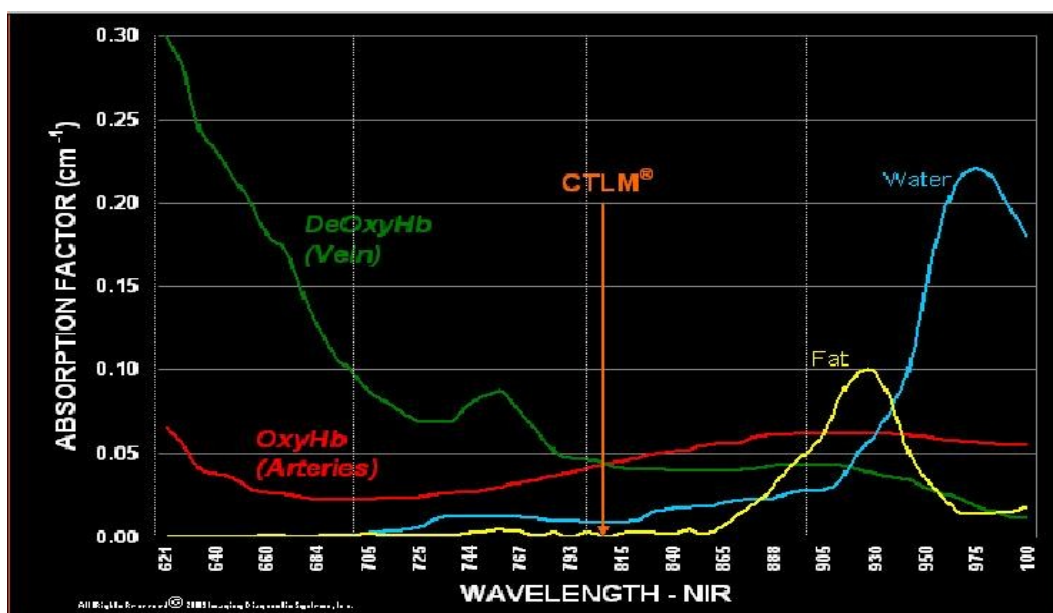
### 3.5.2 Zobrazení prsu pomocí CTLM

Ke zobrazení prsu při CTLM se používá viditelné světlo blízké infračervenému spektru o vlnové délce 808 nm. Při této vlnové délce dochází k absorpci laserové záření **v cévách**, ve kterých jsou přítomna krevní barviva, a to **oxyhemoglobin a deoxyhemoglobin**. Jejich absorpční křivky se při této vlnové délce protínají. Naopak při vlnové délce 808 nm nedochází k absorpci laserového paprsku ve tkáních bohatých na **vodu a tuk** (obr. 6).

CTLM přístroj tak vytváří snímky, které ukazují rozdíl v absorpci mezi tkáněmi bohatými na hemoglobin (cévy, vaskularizovaná prsní žláza, neovaskularizace) a tkáněmi s vyšším obsahem tuku, vaziva nebo vody (tuková tkáň, vazivo, cysty).

Díky tomuto způsobu zobrazení je vidět vaskularizace prsu, a to jednak fyziologické cévní zásobení (obr. 4), a kromě toho i eventuelní neovaskularizace při angiogenezi, ale také hematoma v prsu [33]. Důvod, proč se provádí CTLM vyšetření, je detekce neovaskularizace (obr. 3 a 8). Neovaskularizace je charakteristická vysokou intenzitou signálu absorbovaného laserového paprsku, která se zobrazí na výsledných CTLM snímcích. Na snímcích má neovaskularizace barvu zelenou až bílou. Tkáň bohaté na vodu a tuk laserové záření neabsorbují, nedochází k jejich zobrazení a ve výsledném snímku mají černou barvu [26,27,30,31].

Pokud jde o zobrazení anatomických struktur prsu, CTLM umožňuje pomocí obsahu hemoglobinu, který se v cévách vyskytuje, zviditelnit distribuci krve v cévách. Ta je však v případě žil a tepen rozdílná. Žíly se dobře zobrazují proto, že mají větší průměr a objem krve na jednotku délky. Žíly uložené pod povrchem prsu mohou tak být velmi přesně zobrazené (obr. 7 a 8). Větvení žil v prsu je velmi variabilní. Povrchové žíly mají charakteristický průběh. U bradavky mají úzký průsvit a pokračují jako úzké trubice směrem k bazi prsu a progresivně se rozšiřují.



**Obr. 6.** Pro objasnění rozdílných absorpcí laserového paprsku v prsu podle složení tkání jsou na obrázku uvedeny křivky absorpce molekul oxyhemoglobinu (červeně), deoxyhemoglobinu (zeleně), tuku (žlutě) a vody (modře) při absorpci infračerveného světla, kdy je ukázána závislost absorpce výše uvedených molekul na vlnové délce.



**Obr. 7.** Na snímku z CTLM jsou zobrazené přiměřené trubcovité cévní struktury v prsu.

Povrchové žíly přijímají často okolní drobnější žíly jako přítoky a vytvářejí spojky, které komunikují i s hlubokými žilami. Hluboké prsní žíly se u hrudní stěny výrazně rozšiřují a zvyšují svůj signál, žíly při bazi prsu u hrudní stěny mají typický vzhled ledovce nebo pyramidy, široce nasedají na hrudní stěnu, vrchol pyramidy směřuje směrem k dvorci. Takto zachycené žíly mají bazálně velmi vysokou

signálovou intenzitu. Na rozdíl od žil jsou jednotlivé tepny velmi úzké a při CTLM je nelze zobrazit.

Kromě cév se při CTLM zobrazují typické klínovité struktury, které odpovídají lalokům prsní žlázy. Protože prsní žláza bývá poměrně výrazně vaskularizovaná, zobrazuje se jako klínovitá struktura různé intenzity jasu v závislosti na stupni vaskularizace. Okrsky žlázy jsou většinou tvaru rovnoramenného trojúhelníku, trojúhelníky se radiálně sbíhají vrcholy do centra prsu k bradavce, baze trojúhelníků jsou uloženy na periférii, vypadají jako loukotě kola. Okrsky žlázy jsou při CTLM jsou nejlépe zobrazitelné na koronárních rekonstrukcích. (obr. 11) [26,27,30,31].

Přítomnost neovaskularizace narušuje obvyklou distribuci hemoglobinu v prsních žilách či v lalocích žlázy. Většinou ji lze snadno identifikovat díky tvarové odlišnosti od fyziologických žil a většinou i zvýšené intenzitě absorpce laserového paprsku v místě neovaskularizace (obr. 8) [27].

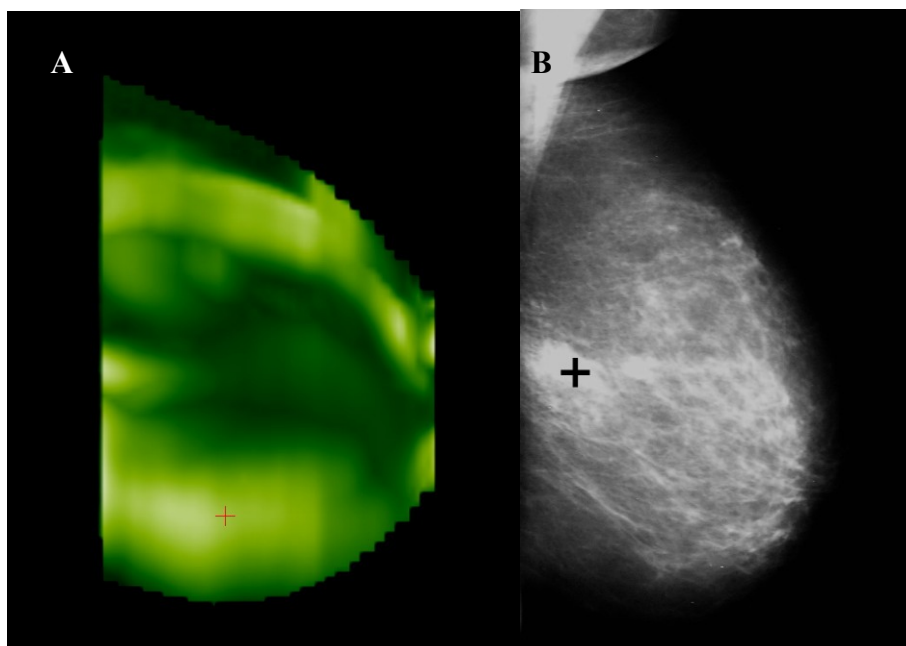
### 3.5.3 Angiogeneze

Rozvoj CTLM souvisel se zkušeností z výzkumu, že maligní nádory díky procesu angiogeneze s pomocí angiotaktických látek zvaných vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulují tvorbu krevních cév v okolí vznikajícího nádoru. Poskytují tak zvýšené krevní zásobení, které umožňuje růst maligního nádoru. Bylo zjištěno, že novotvořené drobné cévy nerostou ze středu nádoru, ale jsou k ložisku přitahovány z okolních cév. Tyto proliferující cévy vznikající na podkladě angiogeneze odpovídají neovaskularizaci, která by měla být prokázána pomocí CTLM zobrazení [32,34].

Při CTLM se **neovaskularizace** na snímcích zobrazuje jako útvar s vysokou signálovou intenzitou. Nebývá uložena ve stejném místě jako nádor, ale v těsném sousedství nádoru a nemusí obsahovat žádnou maligní nádorovou tkáň.

Neovaskularizace bývá mnohem větší nežli velikost samotného nádoru, to však platí pouze pro malé nádory. Uvádí se, že u nádoru velikosti 2 mm může být rozsah neovaskularizace několik centimetrů. Malé tumory mívají větší objem neovaskularizace nežli velké nádory. Pomalu rostoucí tumor může mít objemnou a intenzivní neovaskularizaci, zatímco velký a rychle rostoucí tumor může vykazovat

méně intenzivní a menší oblast neovaskularizace. Některé objemné tumory mají při CTLM vyšetření jen velmi malou nebo žádnou neovaskularizaci [27,28,29,32,34].



**Obr. 8.** A. Na snímku z CTLM (trojrozměrná rekonstrukce prsu) v bočním zobrazení je v dolní části patrná neovaskularizace označená červeným křížkem. B. Na snímku levého prsu v MLO projekci u stejné pacientky se v dolních kvadrantech zobrazuje stín odpovídající malignímu nádoru. Je označen černým křížkem. Maligní nádor byl vyživován zobrazenou neovaskularizací. Diagnostikován byl duktální invazivní karcinom, G3.

Vzhled neovaskularizace je variabilní. Nejčastěji má tvar kulovitý, činkovitý, prstencitý nebo jako obrácená pyramida. Většinou se nápadně odlišuje od typického trubcovitého tvaru fyziologických cévních struktur [27].

### 3.5.4 Postup při provádění a hodnocení CTLM

CTLM přístroj (CTLM ® Model 1020) obsahuje tyto základních součásti: vyšetřovací lůžko, vyšetřovací konzoli s monitorem a počítačem se softwarem pro vytváření CTLM snímků a dále vyhodnocovací konzoli pro lékaře. Na speciálně konstruovaném skenovacím lůžku probíhá vyšetření prsu. V lůžku je umístěn otvor, kam je během vyšetření vložen prs (obr. 9). V prstenci kolem otvoru je zdroj laserového paprsku a zároveň systém detektorů, které přijímají neabsorbované laserové záření.

Konstrukce CTLM přístroje je velmi podobná konstrukci konvenčního CT přístroje. Rozdíl je v lokalizaci gantry. U CTLM přístroje gantry leží kolmo k ploše skenovacího lůžka těsně pod její úrovní kolem skenovacího otvoru. Místo rentgenky se však používá dioda jako zdroj laserového paprsku.

Každý den ráno před vyšetřováním pacientek se provádí test fantomu. Fantom tvaru kužele je vyroben ze speciálního vosku a jsou v něm simulovány cévní struktury (obr. 10). Každodenní kvalita fantomu se porovnává se standardním fantomem, jehož hodnoty se stanoví při nastavení CTLM přístroje při zahájení provozu nebo po jeho opravě. Pokud je kvalita testu fantomu vyhovující, přistupuje se k vyšetření.

Vzhledem k tomu, že by denní nebo umělé světlo mohlo ovlivnit výsledky vyšetření, musí se jak testování fantomu, tak i vlastní vyšetření provádět ve tmě. Proto je vyšetřovací místnost zatemněná roletou a dveře nebo jiné otvory jsou utěsněné tak, aby jimi nemohlo pronikat světlo do vyšetřovací místnosti.

Pacientka během vyšetření na CTLM leží na břiše, lehce k boku stočená a vyšetřovaný prs je volně uložen v otvoru vyšetřovacího lůžka. Během vyšetření musí být pacientka v absolutním klidu, nesmí se hýbat a ani mluvit, aby nevznikaly pohybové artefakty. Nejprve se provede pilotní vrstva u baze prsu, aby bylo uložení prsu během vyšetření správné a vyloučily se tak artefakty. Pokud je uložení správné, následuje vlastní vyšetření prsu od baze po bradavku, jednotlivé vrstvy jsou nastaveny po 4 mm. V případě drobnějších prsů lze vrstvy nastavit jen na šířku 1 mm. Pokud standardní počet vrstev v počtu 40 nestačí, je možné počet vrstev zvýšit. Po vyšetření jednoho prsu se vyšetří druhý prs stejným způsobem. U objemných prsů trvá vyšetření při větším počtu vrstev delší dobu, a to někdy až 30 minut. U drobných prsů trvá celkově vyšetření kolem 10 až 15 minut.

Vyhodnocování CTLM obrazů se provádí podle daného schématu tak, aby se prohlédly postupně všechny obrázky, projekce a rekonstrukce potřebné pro správné zhodnocení vyšetřovaného prsu. Pro lepší rozlišení stupně absorpce v prsech se používá zelenobílá kombinace CTLM snímků. Může se zvolit i černobílá kombinace, která však neposkytuje dostatečné rozlišení jednotlivých struktur prsu a pro hodnocení CTLM se nepoužívá [27,28,29,30,31].

Pro správnou interpretaci snímků z CTLM je důležitá analýza barevného rozložení. Černá barva na snímku znamená, že zde nedochází k absorpci fotonů laserového paprsku, intenzita absorpce je tedy nulová. Tato oblast prsu je bez

cévního zásobení. Stejně je tomu u prsního implantátu, cysty či fibrózní tkáně. Oblast s vysokou koncentrací hemoglobinu má zelenobílou barvu (cévy, oblast angiogeneze). Střední intenzita absorpce fotonů, která je vyjádřena světle zeleným či zeleným odstínem, odpovídá prsní žláze [30,31].

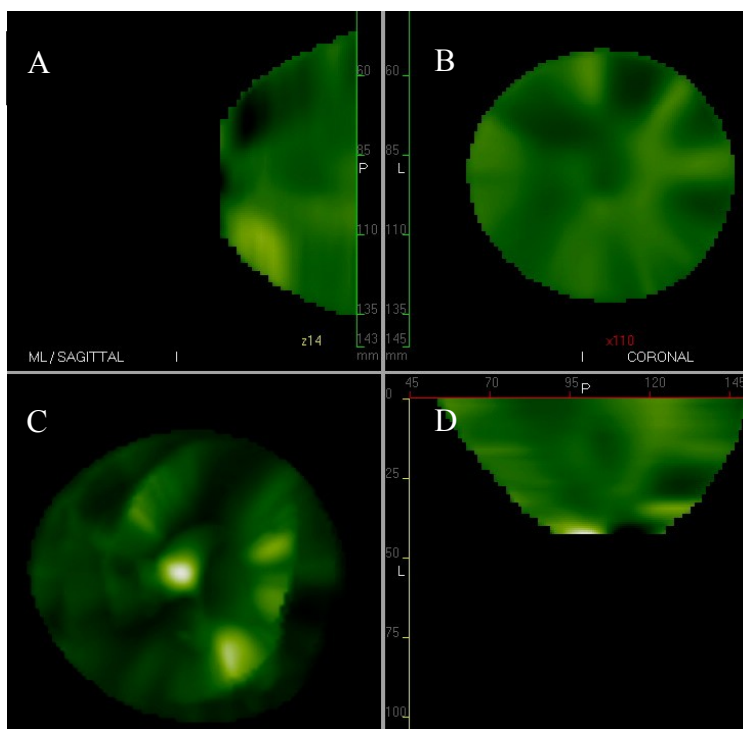


**Obr. 9.** Vyšetřovací lůžko s otvorem.

Při vyhodnocování snímků jsou postupně k dispozici dvojrozměrné skeny ve 3 rovinách - koronární, sagitální a axiální, a též trojrozměrné rekonstrukce (3D) (obr. 11). Dvourozměrnými skeny se dá po vrstvách listovat, 3D rekonstrukcemi lze podle potřeby otáčet ve 3 rovinách a dále upravovat tak, aby se mohl dobře hodnotit vzhled cévních struktur. Díky tomuto vyhodnocovacímu postupu lze ve většině případů zjistit, zda je či není neovaskularizace přítomna. V případě, že nález není jednoznačný, lze využít další možnosti softwaru přístroje ke správné interpretaci výsledného obrazu (montage, MIP) [27].



**Obr. 10.** Testovací fantom CTLM přístroje.



**Obr. 11.** CTLM vyšetření ve třech rovinách (A, B, D) a 3D zobrazení (C).

### 3.6. Statistické zpracování CTLM

K zhodnocení výsledků z CTLM mezi zjištěnou neovaskularizací u maligních a benigních lézí byla vypočtena senzitivita (SE), specificita (SP), falešná pozitivita (FP), falešná negativita (FN), pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV).

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Pravděpodobnost přežívání podle NPI

Sto čtyřicet devět pacientek s invazivním typem karcinomu ve screeningové skupině bylo rozděleno podle vypočtené hodnoty Nottinghamského prognostického indexu do 4 skupin (tab. 21 a graf 3). Při hodnocení pravděpodobnosti přežívání se porovnávaly jen skupiny tři, a to **GPG1** (= EPG + GPG), **MPG** a **PPG**. Ve screeningové skupině bylo do skupiny s lepší pravděpodobností pro přežívání



(GPG1) zařazeno 98 žen (66 %) a do skupin s horší prognózou bylo zařazeno 44 žen do MPG (30 %) a 7 žen do PPG (4 %).

**Tab. 21.** Rozdělení pacientek s invazivním karcinomem podle hodnoty NPI, screeningová skupina.

<b>Skupina</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
EPG - excelent prognostic group	52	35
GPG - good prognostic group	46	31
<b>GPG1 (EPG + GPG1)</b>	<b>98</b>	<b>66</b>
<b>MPG - moderate prognostic group</b>	<b>44</b>	<b>30</b>
<b>PPG - poor prognostic group</b>	<b>7</b>	<b>4</b>
<b>Celkem</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

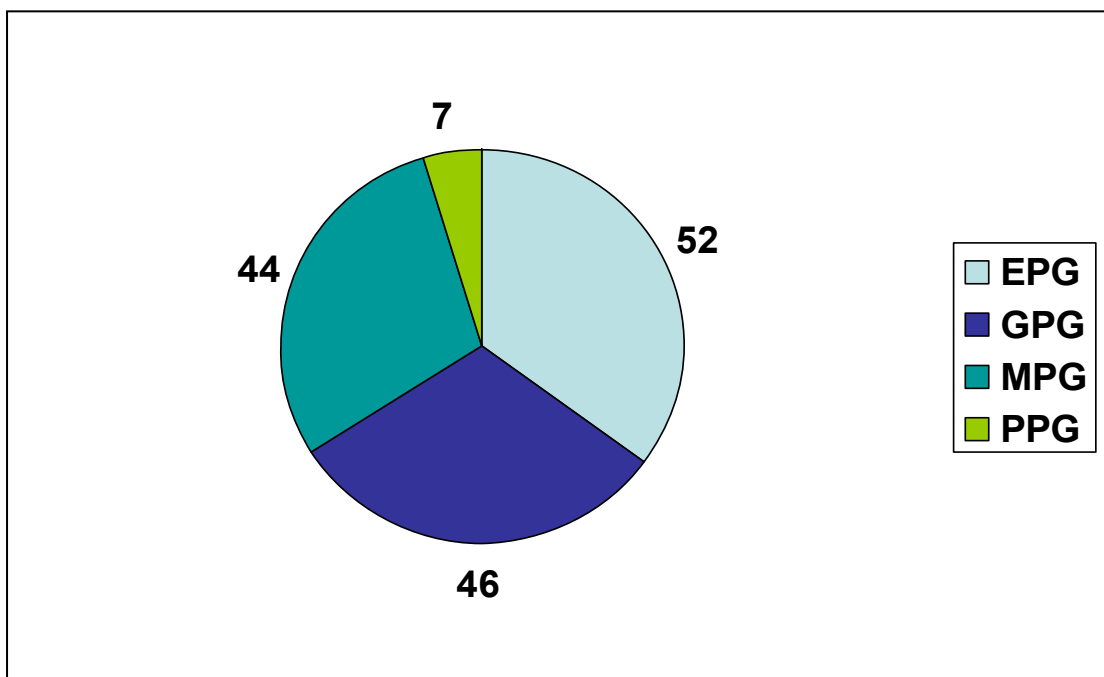
Obdobně byla 301 pacientka s invazivním typem karcinomu v diagnostické skupině rozdělena podle vypočtené hodnoty Nottinghamského prognostického indexu do 4 skupin. V celé diagnostické skupině bylo do skupiny s lepší pravděpodobností přežívání **GPG1** zařazeno 110 žen (36 %) a do skupin s horší prognózou 143 žen do MPG (48 %) a 48 žen do PPG (16 %) (tab. 22 a graf 4).

Ženy s in situ karcinomem ze screeningové i z diagnostické skupiny nebyly zařazeny do hodnocení pravděpodobnosti přežívání (viz kapitola 3.3.1).

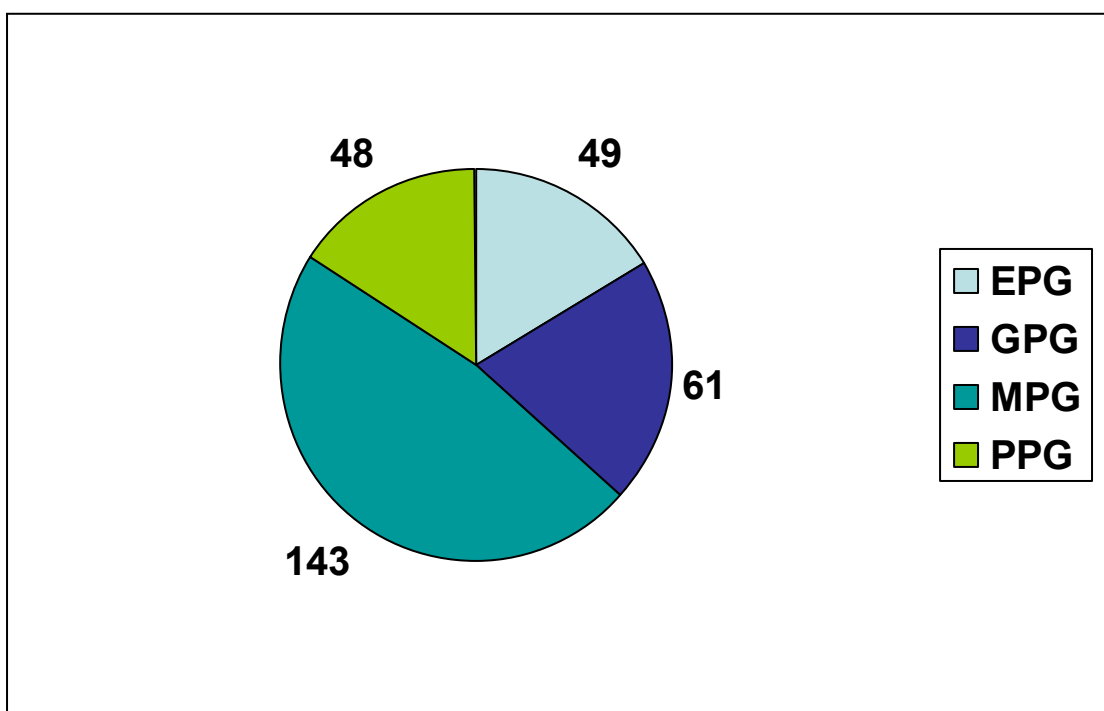
**Tab. 22.** Rozdělení pacientek s invazivním karcinomem v diagnostické skupině podle NPI.

<b>Skupina</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
EPG - excelent prognostic group	49	16
GPG - good prognostic group	61	20
<b>GPG1 (EPG + GPG)</b>	<b>110</b>	<b>36</b>
<b>MPG - moderate prognostic group</b>	<b>143</b>	<b>48</b>
<b>PPG - poor prognostic group</b>	<b>48</b>	<b>16</b>
<b>Celkem</b>	<b>301</b>	<b>100</b>

**Graf 3.** Rozdělení pacientek s invazivním karcinomem ze screeningové skupiny podle hodnoty NPI.



**Graf 4.** Rozdělení pacientek s invazivním karcinomem z diagnostické skupiny podle hodnoty NPI.



V tabulce 23 jsou uvedeny počty a procentuální zastoupení žen s invazivním karcinomem ze screeningové a diagnostické skupiny podle hodnot NPI, rozdělené do skupin podle pravděpodobnosti přežívání.

**Tab. 23.** Hodnoty NPI celé screeningové a celé diagnostické skupiny u **invazivních karcinomů**, určené pro výpočet  $\chi^2$  testu.

<b>NPI</b>	<b>S (n)</b>	<b>S (%)</b>	<b>D (n)</b>	<b>D (%)</b>
<b>GPG1</b>	98	66	110	36
<b>MPG</b>	44	30	143	48
<b>PPG</b>	7	4	48	16
<b>Celkem</b>	<b>149</b>	<b>100</b>	<b>301</b>	<b>100</b>

**Tab. 24.** Kontingenční tabulka pro výpočet  $\chi^2$  testu mezi screeningovou a diagnostickou skupinou pro statistické zhodnocení pravděpodobnosti přežívání mezi GPG1 a MPG.

<b>NPI</b>	<b>Screening</b>	<b>Diagnostika</b>	
<b>GPG1</b>	98	110	$\chi^2 = 23,79$
<b>MPG</b>	44	143	$p = 0,00001$

Podle vypočtené hodnoty  $\chi^2$  testu ( $\chi^2 = 23,79$ ) mezi celou screeningovou a celou diagnostickou skupinou na hladině statistické významnosti  $p = 0,00001$  mezi GPG1 a MPG je statisticky významná pravděpodobnost delšího přežívání pacientek ze screeningové skupiny nežli ze skupiny diagnostické, obdobné výsledky ve prospěch screeningové skupiny jsou mezi GPG1 a PPG, při hodnotě  $\chi^2 = 16,78$  při hladině významnosti  $p = 0,00001$  (tab. 24 a 25).

**Tab. 25.** Kontingenční tabulka pro výpočet  $\chi^2$  testu mezi screeningovou a diagnostickou skupinou pro statistické zhodnocení pravděpodobnosti přežívání mezi GPG1 a PPG.

<b>NPI</b>	<b>Screening</b>	<b>Diagnostika</b>	
<b>GPG1</b>	98	110	$\chi^2 = 16,78$
<b>PPG</b>	7	48	$p = 0,00001$

## 4.2. Úmrtnost na karcinom prsu

Do skupin pro hodnocení úmrtnosti byly zařazeny ženy s invazivními i in situ karcinomy prsu.

A. Ve screeningové skupině ze 160 žen zemřely 3 ženy (1,9 %) ve sledovaném období na karcinom prsu, 2 zemřely z jiných příčin (roztroušená skleróza mozkomíšni a komplikace při cukrovce). V celé diagnostické skupině z 306 pacientek zemřela na karcinom prsu ve stejném období 31 žena (10,1 %), z jiných příčin zemřelo 12 žen (tab. 26 a 27, graf 5).

**Tab. 26.** Počty zemřelých žen a příčiny smrti u diagnostické skupiny.

Příčina smrti	Počet žen	%
<b>Karcinom prsu</b>	<b>31</b>	<b>72</b>
Jiná malignita	4	9
Srdečně cévní příčina smrti a ostatní	8	19
<b>Celkem</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

**Tab. 27.** Kontingenční tabulka a vypočtená hodnota  $\chi^2$  testu mezi celou screeningovou a celou diagnostickou skupinou pro statistické zhodnocení úmrtnosti na karcinom prsu.

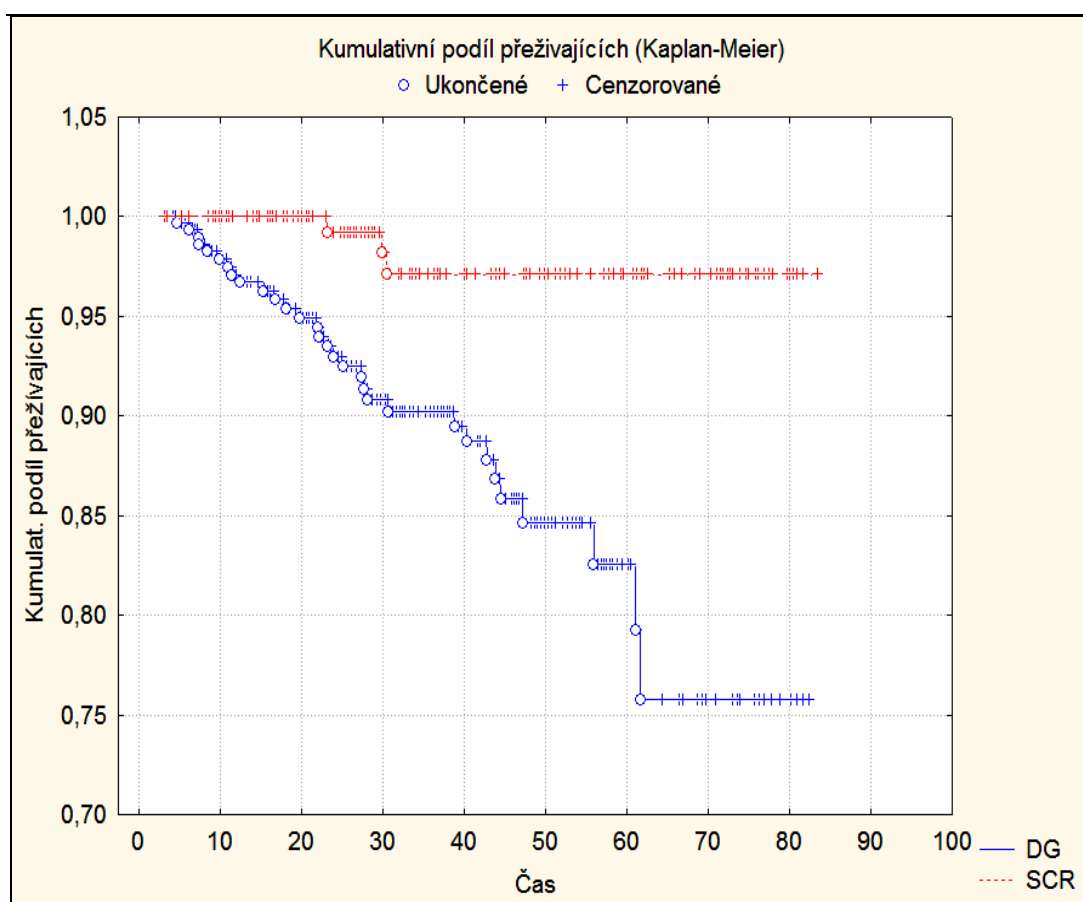
Zemřelé na karcinom prsu	Screening	Diagnostika	
<b>Ano</b>	3	31	$\chi^2 = 10,59$
<b>Ne</b>	157	275	p = <b>0,0011</b>

Podle hodnoty vypočteného  $\chi^2$  testu ( $\chi^2 = 10,59$ ) při hladině významnosti  $p = 0,0011$  vyšla statisticky významně nižší úmrtnosti v celé screeningové skupině oproti celé diagnostické skupině.

B. Dále byla hodnocena screeningová a diagnostická skupina (s invazivním i in situ karcinomem) ve věku 45 – 74 let podle úmrtnosti na karcinom prsu. Ve

screeningové skupině bylo 160 žen, z nichž 3 zemřely na karcinom prsu (viz odstavec A). V diagnostické skupině (45 – 74 let) ze 181 ženy zemřelo na karcinom prsu 13 žen (7,2 %) (tab. 28).

**Graf 5.** Kumulativní podíl přežívajících podle Kaplan-Maiera u screeningové a diagnostické skupiny.



**Tab. 28.** Kontingenční tabulka a vypočtená hodnota  $\chi^2$  testu mezi screeningovou a diagnostickou skupinou ve věku 45 – 74 let pro statistické zhodnocení úmrtnosti na karcinom prsu.

Zemřelé na karcinom prsu	Screening	Diagnostika	
Ano	3	13	$\chi^2 = 5,35$
Ne	157	168	p = 0,0207

Podle hodnoty vypočteného  $\chi^2$  testu ( $\chi^2 = 5,35$ ) při hladině významnosti  $p = 0,0207$  u žen ve věku 45 až 74 let byla zjištěna statisticky významně nižší úmrtnost ve screeningové skupině nežli ve skupině diagnostické.

### 4.3. CTLM

U 23 žen (14 %) z celé skupiny 164 patientek s podezřelým nálezem z MG a/nebo UZ vyšetření byla zjištěna při CTLM vyšetření neovaskularizace v prsu. Neovaskularizace byla zjištěna buď v kvadrantu, kde bylo patologického ložisko lokalizované, nebo v jeho těsné blízkosti. Neovaskularizace byla prokázána u 17 žen (23 %) ze skupiny 74 patientek s maligním nádorem, neovaskularizace byla zjištěna u 6 žen (7 %) z 90 patientek s benigním nálezem v prsu.

**Tab. 29.** Rozdělení patientek s maligním nálezem a prokázanou neovaskularizací podle histologické typu nádoru.

<b>Histologické typy maligních nádorů</b>	<b>Počty</b>	<b>%</b>
Duktální invazivní karcinom	11	64
Lobulární invazivní karcinom	3	18
Duktální a lobulární invazivní karcinom	2	12
Apokrinní karcinom	1	6
<b>Celkem</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

**Tab. 30.** Rozdělení patientek s benigním nálezem a prokázanou neovaskularizací podle histologické typu benigní léze.

<b>Histologické nálezy u benigních lézí</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
Hyalinizace či fibrotizace	2	34
Phyloides tumor	1	16,5
Fibroadenom	1	16,5
Typická duktální hyperplazie	1	16,5
Chronická fibrózní mastopatie	1	16,5
<b>Celkem</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Nejčastěji zastoupeným zhoubným nádorem u 17 patientek s prokázanou neovaskularizací byl duktální invazivní karcinom a lobulární invazivní karcinom, rozdělení bylo obdobné jako u nádorů v celé skupině s prokázanou malignitou (tab. 29). U 6 žen s benigní lézí a s prokázanou neovaskularizací byla u 2 žen prokázána

fibrotizace či hyalinizace stromatu, u 2 žen benigní nádor a u 2 involuční změny (tab. 30).

U 951 pacientky bez patologického nálezu na MG či UZ byla u 9 z nich (u 1 %) při CTLM prokázána neovaskularizace. Tyto ženy neměly ani klinické příznaky onemocnění prsů.

Senzitivita (SE) a specifická (SP) CTLM vyšetření byla vztažena k detekované neovaskularizaci u maligních a benigních nálezů v prsu (tab. 31).

**Tab. 31.** Počty pacientek s maligním a benigním nálezem se zjištěnou a nezjištěnou neovaskularizací pro výpočet SE, SP a dalších parametrů pro zhodnocení CTLM.

Neovaskularizace	Maligní nádor	Benigní nález	Celkem
Přítomna	a 17	b 6	a + b 23
Nepřítomna	c 57	d 84	c + d 141
Celkem	a + c 74	b + d 90	n = 164

Z vypočtených výsledků vyplývá, že senzitivita CTLM vyšetření byla 23 %. Specifická CTLM vyšetření byla 93,3 %. Falešně pozitivní nález neovaskularizace byl u žen s benignitou prokázán u 6,6 % žen. Falešně negativní nález (bez neovaskularizace) byl zjištěn u 77 % žen s prokázanou malignitou (tab. 32).

**Tab. 32.** Senzitivita, specifická a další parametry pro zhodnocení CTLM

<b>Senzitivita</b>	23,0 %
<b>Specifická</b>	93,3 %
<b>Falešná pozitivita</b>	6,7 %
<b>Falešná negativita</b>	77,0 %
<b>Pozitivní prediktivní hodnota</b>	74,0 %
<b>Negativní prediktivní hodnota</b>	60,0 %

## 5. DISKUSE

### 5.1 Screeningová a diagnostická skupina

Při porovnání věku pacientek ve skupině screeningové a diagnostické je zřejmé, že do screeningové skupiny byly zařazené pacientky ve věku od 45 do 70, eventuelně do 74 let (Vyhláška MZ ČR o screeningu nádorů prsu a pilotní projekt Všeobecné zdravotní pojišťovny). Ve screeningové skupině nebyl zachycen karcinom prsu u pacientky ve věku 40 až 44 let. Pacientky z diagnostické skupiny byly zastoupeny v širokém věkovém rozpětí od 24 do 94 let, neboť věkové omezení není v rámci diagnostiky stanovené.

Pokud se porovnávaly počty zachycených zhoubných novotvarů prsu u obou skupin, tak větší počet žen s karcinomem prsu byl zaznamenán u skupiny diagnostické nežli screeningové, a to v poměru 306 : 160. Počet žen s nádorem prsu v diagnostické skupině byl tedy o 91 % vyšší nežli ve screeningové.

Pokud by se porovnaly počty pacientek z diagnostické a screeningové skupiny ve věku 45 až 74 let, o něco vyšší byl počet pacientek v diagnostické skupině. Poměr počtu pacientek diagnostické skupiny a screeningové skupiny byl 181 : 160, v diagnostické skupině bylo jen o 13 % více žen této věkové kategorie, nežli ve screeningové. Obě tyto skupiny byly, co se týče počtu žen, poměrně vyrovnané.

V rámci screeningu byl u každé 98. mamografie zjištěn zhoubný nádor, při diagnostice u každé 20. mamografie. Větší záchyt ZNP na provedenou mamografii byl v diagnostické skupině, protože v rámci diagnostiky byly vyšetřované převážně ženy s patrnými příznaky onemocnění prsu.

V České republice se od roku 2002 do roku 2009 zúčastnilo screeningového vyšetření prsů 50 % žen cílové věkové skupiny 45 až 70 let. V této věkové kategorii je 1 749 997 žen, screeningu se tudíž za 8 let zúčastnilo pouze 874 999 žen. Je tedy ještě velký počet žen, které by se mohly screeningu zúčastnit. Pokud se porovná účast českých žen s účastí žen ve švédském a britském screeningovém programu, tak v těchto zemích byla účast 74 až 89 % žen, v Itálii v Modeně 65 % žen [58,60,63].



Síť screeningových center pokrývá v ČR celé území, toto vyšetření je tedy dostupné, přesto polovina žen dosud preventivní vyšetření z mnoha důvodů neabsolvovala. Nelze však očekávat, že všechny ženy k preventivnímu vyšetření přijdou [8,9,12].

U žen s karcinomem prsu v časném stadiu, bez klinických příznaků, které na prevenci nechodí, dojde časem k tomu, že nádor se bude zvětšovat a bude hmatný, pak teprve pacientky v rámci diagnostiky absolvují vyšetření a následnou léčbu. Pravděpodobnost, že budou mít tyto pacientky excelentní či dobrou prognózu pro přežití, se bude v závislosti na čas snižovat. Některé nádory však rostou tak pomalu, že se během života ženy klinicky nemusí projevit. To je i jeden z důvodů, proč odpůrci screeningu kritizují preventivní programy [52, 54, 59].

Podíl mladých žen v diagnostické skupině byl celkově nízký, ZNP byl diagnostikován u 17 žen (6 %) ve věku od 24 do 39 let. U mladých žen je výskyt karcinomu prsu vzácný, ale v malém procentu se vyskytuje a je nutné s ním počítat.

Avšak prevence ve formě mamografického vyšetření se u mladých žen pod 40 let nedoporučuje. Naopak z dostupných prací vyplývá, že prevence pomocí mamografie pro tuto věkovou skupinu není přínosná. Prsní žláza je u mladých žen denzní a průkaz nádoru v prsu na mamogramu je velmi obtížný a mnohdy až nemožný. Proto se jako metoda volby u žen do 40 let doporučuje ultrazvukové vyšetření prsů. V případě přítomných patologických změn v prsu či evidentní hmatné resistenci se doplňuje mamografie i u žen pod 40 let. Z dalších dostupných metod lze u mladých žen využít samovyšetření prsů či pohmatové vyšetření prsů u gynekologa či praktického lékaře. Samovyšetření prsů se však nedoporučuje jako efektivní metoda pro detekci karcinomu prsu. Přesto samovyšetření prsu je metoda, která by se neměla ztrácet a může ženám napomoci odhalit nádor velikosti od 20 mm.

Mortalitu tento způsob vyšetření však neovlivňuje. Klinické vyšetření prsů se provádělo v některých zemích ve formě „clinical breast examination“ (CBE) v rámci prevence ZNP spolu s mamografickým vyšetřením (např. v USA, Velké Británii a Kanadě, kde bylo zařazeno mezi preventivní vyšetřovací metody [1,10,12,64].

Mladé ženy, které v dětském a mladém věku do 30 let podstoupily ozařování hrudníku především pro hematologické malignity, mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu, které se zvyšuje o 1 % každoročně po 10 letech od

ozařování. Ozařování na oblast hrudníku představuje relativní riziko 2 až 4. Je vhodné, aby tyto ženy chodily pravidelně na UZ vyšetření prsů. V diagnostické skupině byly 2 mladé ženy s Hodgkinovým lymfomem a karcinomem prsu. Obě tyto ženy byly ve velmi mladém věku ozařované na oblast hrudníku, po několika letech byl u nich diagnostikován karcinom prsu. Jedna z nich v 36 letech na karcinom prsu zemřela [10,13,14,48,49,50].

Podle Schwarze a spol. vyplývá, že pro ženy ve skupině 40 až 44 a 45 až 49 let je pravděpodobnost, že zemřou v příštích 10 letech na karcinom prsu velmi nízká (0,3 % a 0,4 %, tj. 1 z 333/250 žen), větší pravděpodobnost je, že zemřou z jiných příčin (2,1 % a 3,3 %, 1 ze 48/30). U žen mezi 50 až 64 roky je pravděpodobnost, že zemřou do 10 let na ZNP cca 8,5 až 15krát nižší, než že zemřou z jiných příčin, pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu není v tomto období ve srovnání s jinými příčinami smrti vysoká. Ve skupině nad 65 let se po každých 5 letech zvyšuje pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu v příštích 10 letech, a to tak, že ve věku 65 až 69 let zemře 1 ze 100 žen, u žen nad 70 let je pravděpodobnost úmrtí ohrožena již 1 z 91 až 83 žen. Je však nesrovnatelně vyšší pravděpodobnost, že starší ženy zemřou z jiných příčin. Přesto je počet žen, které zemřou na karcinom prsu vysoký [64,65,66].

V roce 1982 v Nottinghamu ve Velké Británii byl vytvořen prognostický index pro pacientky s primárním karcinomem prsu. Tento index byl založen na retrospektivní analýze 9 faktorů u 387 pacientek, ale pouze 3 faktory (velikost nádoru, stav lymfatických uzlin, histologický grade) byly vyhodnocené jako vysoce významné při vícerozměrné analýze.

NPI závisí na 3 významných faktorech, z nichž první dva jsou časově závislé, a to velikost tumoru (pT) a stav lymfatických uzlin (pN), třetí (histologický grade G) je časově nezávislý faktor.

Velikosti nádoru je časově závislý prognostický faktor. Snížení přežívání spojené se zvětšující se velikostí nádoru dokládají data z více než 1 600 léčených a sledovaných pacientek v Nottinghamu. Pacientky s nádory menšími než 2 cm měly 65% šanci 10letého přežití oproti 24% pravděpodobnosti přežití žen s nádory velikosti 4 až 5 cm.

Stav lymfatických uzlin je časově závislý prognostický faktor a je považován za jeden z hlavních ukazatelů prognózy pro celkové přežití. Průměrné desetileté přežití při negativním nálezu v lymfatických uzlinách bez ohledu na

velikost tumoru je 75%, při postižení 1 až 3 lymfatických uzlin je 38% a při postižení čtyř a více uzlin je jen 13%. Při výskytu metastázy v jedné lymfatické uzlině je procento přežití jen o málo nižší než při negativním nálezu. Imunohistochemicky detekované mikrometastázy v lymfatických uzlinách při negativním nálezu klasickou metodou se vyskytují až ve 30 %. Tento nález prognózu pacientek podstatně nezhoršuje, pokud je velikost mikrometastáz pod 0,2 mm. Pokud přesahuje 0,2 mm, odpovídá pak již pN1 klasifikaci. U pacientek bez uzlinových metastáz vznikne recidiva během 10 let ve 20 až 30 %, zatímco u pacientek s metastázou v axilární uzlině vznikne recidiva v 70 % [6,41,42,43,44].

Pro výpočet histologického gradingu se doporučuje modifikovaná Nottinghamská klasifikace Bloom-Richardsonova systému podle Elstona a Ellise. Tato metoda vychází z kvantifikace a skórování tří morfologických parametrů (tvorba tubulů, jaderné polymorfie a počty mitóz). Rozlišují se 3 úrovně histologického gradu invazivních nádorů, vzestupně podle prognózy, G1 až G 3. Histologický grade se obvykle s časem nemění. Ve FN KV se používá doporučená modifikovaná klasifikace podle Elstona a Ellise [15,42,43].

Marcus a spol. předložili další výsledky zhodnocení NPI u prvních 1 629 pacientů ze skupiny s karcinomem prsu až do věku 70 let. Vytvořili jednak tabulku pravděpodobnosti pětiletého přežití ve skupinách podle hodnoty NPI (uvedeno již v metodice), a po delším sledování i pravděpodobnost pro 15leté přežití. Pacientky s dobrou prognózou při NPI (EPG a GPG) jsou zastoupeny **29 %** (80% 15leté přežívání), pacientky se středně dobrou prognózou (MPG) tvoří **54 %** pacientek (42% pravděpodobnost 15letého přežívání) a skupina se špatnou prognózou (PPG) je zastoupena **17 %** pacientek (13% pravděpodobnost 15letého přežívání). Z výsledků sledovaných pacientek z FN KV je patrné, že ve screeningové skupině jich bylo v GPG 66 %, v MPG 30 % a v PPG 4 %, v diagnostické skupině v GPG 37%, MPG 48% a PPG 15%. Nejblíže standardního rozdělení NPI je diagnostická skupina, screeningová skupina má naopak vyšší zastoupení žen s dobrou prognózou (GPG), a naopak nižší zastoupení žen s horší prognózou pro přežívání.

NPI byl vytvořen ještě před zavedením screeningových programů. Po zavedení screeningu ZNP přibližně 40% invazivních karcinomů spadá do skupiny EPG. V naší sledované screeningové skupině to bylo 35 % žen v EPG. U této skupiny se očekává 15leté přežití u 87 % žen. Podle výše uvedených výsledků, mají pacientky se zachyceným karcinomem prsu ze screeningu vyšší zastoupení v GPG,

zejména ve skupině EPG, s těmito výsledky korelují i naše výsledky u screeningových pacientek [43,44,45,47].

Nottinghamský prognostický index kromě možnosti stanovení pravděpodobnosti přežívání se na některých pracovištích používá spolu s hodnotou hormonálních receptorů (pozitivita hormonálních receptorů je příznivý prognostický faktor) a HER2 (pozitivita růstového faktoru je nepříznivý prognostický faktor) ke stanovení následné léčby pacientek. Ve FNKV se NPI nevypočítává, ale velikost nádoru, stav lymfatických uzlin, histologický grade nádoru, stav hormonálních receptorů, hodnota HERB2neu, věk a zdravotní stav pacientky určují následnou léčbu podle Léčebného protokolu karcinomu prsu, který je fakultativně závazný pro lékaře Radioterapeutické a onkologické kliniky 3. LF UK a FN KV [42,43,44].

Ze zpracovaných výsledků sledované screeningové a diagnostické skupiny vyplývá, že ve screeningové skupině měly pacientky výrazně lepší prognózu pro přežívání nežli v diagnostické.

Od roku 1989 do roku 2006 došlo v některých zemích v Evropě k výraznému snížení mortality na karcinom prsu, na Islandu o 45 %, v Anglii, Walesu a v Lucembursku o více jak 30 %, ve Skotsku, Severním Irsku, Irsku, Španělsku, Rakousku, Holandsku, Norsku, Itálii a v dalších celkem 12 západoevropských zemích o 20 až 30 %. V Portugalsku, v České republice, na Slovensku, ve Švédsku, Finsku, Maďarsku a Francii o 15 až 20 %. Naopak v zemích Východní Evropy a na Balkáně poklesla mortalita na ZNP jen o 10 %, nebo se dokonce zvýšila (Řecko, Estonsko, Litva, Rumunsko). Co se týče Švédska, kde screeningový program probíhal od roku 1972, byl pokles úmrtnosti sice mírnější, avšak trvalý (17%) [60,64].

Podle výsledků randomizovaných studií existují dostatečné důkazy, že u žen ve věku 50 až 69 let se díky preventivní mamografii snížila úmrtnost na karcinom prsu. První randomizovaná klinická studie provedená v New Yorku v šedesátých letech 20.století dokázala, že včasná detekce za pomoci pohmatového vyšetření prsů, tzv.clinical breast examination (CBE) a mamografie snižuje úmrtnost na karcinom prsu. Podobných výsledků dosáhly švédské studie, provedené během sedmdesátých a osmdesátých let 20. století v několika švédských oblastech (Malmö, Two-County, Stockholm a Göteborg), kdy pro preventivní vyšetření byla použita mamografie. Z výsledků Göteborské studie vyplývá, že mamografické

vyšetření může snížit úmrtnost na karcinom prsu i u žen věku do 50 let. Snížení mortality může být významné, pokud je použita vysoká kvalita mamografie v 18měsíčním intervalu, který musí být však přísně dodržen [58,61,62,63].

V ČR je interval mezi jednotlivými pojišťovnou hrazenými screeningovými vyšetřeními 2 roky, v mezidobí si po 1 roce může žena SMG zaplatit. Tento roční interval se doporučuje pro ženy mezi 50 a 60 lety, a též pro ty, které užívají hormonální substituční léčbu. Ve světě jsou doporučované intervaly mezi jednotlivými SMG od jednoho roku do 28 až 36 měsíců. Ve Švédsku (Ostergotland a Kopparberg) se po vstupním mamografické vyšetření prsů ve 2 projekcích doplňovala v některých krajích jen jedna projekce prsů v intervalu 2 let pro ženy pod 50 let a pro ženy nad 50 let 1krát za 33 měsíců. Ve Velké Británii v Edinburghu po vstupní SMG ve 2 projekcích se každoročně provádělo klinické pohmatové vyšetření prsů (CBE) a po 3, 5 a 7 letech další SMG jen v jedné projekci [8,9,12,64].

K obdobným výsledkům screeningového programu dospěli v Itálii ve studii v Modeně u žen vyšetřených v letech 1996 až 2000 ve věku 50 až 69 let. Jejich výsledky ukazují účinnost screeningu nádorů prsu, co se týká včasné detekce ZNP, příznivějšího chování zachycených nádorů a lepší prognózy pro přežívání. Ve studii porovnávali 587 primárních karcinomů prsu zachycených ve screeningu se 471 karcinomy, které byly zachyceny mimo screening. Studie se zúčastnilo 65 % žen ze skupiny, které se mohly screeningu zúčastnit [51].

Většina screeningových studií dospěla ke stejným závěrům. Mamografický screening podle těchto studií snižuje úmrtnost na karcinom prsu pozvaných žen nad 50 let, do 69 až 74 let o 20 % až 30 % ve srovnání s kontrolami. Umožňuje odhalení karcinomu prsu v subklinické a dosud nehmatné fázi. Z těchto výsledků byly učiněné závěry, že včasná detekce malých nádorů ve screeningu celkově snižuje úmrtnost na rakovinu prsu. Příznivý efekt mamografického screeningu na úmrtnost rakoviny prsu přetrvává i z dlouhodobého hlediska. Svůj pozitivní vliv na zlepšení přežívání na ZNP mají též nové léčebné postupy při terapii karcinomu prsu, které byly od 90. let 20. století zaváděné do praxe [53,55,58,59,61,62,63].

Naopak některé studie neuznávají pozitivní vliv screeningu na úmrtnost na karcinom prsu. Jako příklad je uvedena Dánská studie, kde se porovnávala část Dánska se zavedeným screeningem (Kodaň od roku 1991, kraj Funen a Frederiksberg od roku 1993), která zahrnovala 20% dánské populace, s ostatními

částmi Dánska (80% území), kde screening nebyl zaveden. Screeningu se však od roku 1991, resp. 1993, do roku 2006 účastnilo jen 50 000 žen ve věku 55 až 74 let. Ve studii je však uvedeno, že v roce 2000 v oblasti bez screeningu podstoupilo MG jen 2 % žen ve věku 20 až 49 let a 3 % ve věku 50 až 69 let. V článku Jorgensona a spol. je pozitivní účinek screeningu na snížení úmrtnosti na karcinom prsu zpochybněn. Jorgenson porovnal ženy se zachyceným karcinomem prsu z oblastí se zavedeným screeningem se ženami z oblastí bez screeningu s ohledem na úmrtnost na karcinom prsu. V jejich studii vyšlo, že úmrtnost u žen ve věku 55 až 74 let se snižovala v obou skupinách, a to ve screenované o 1 % za rok, u nescreeované o 2 % za rok. Naopak u skupiny mladších žen ve věku 35 až 54 let, které se screeningu v Dánsku nezúčastnily, bylo snížení úmrtnosti mnohem větší nežli u žen ze screenované oblasti. Naopak původní hodnocení dánského screeningového programu podle Olsona, který hodnotil ve svých člancích dánský screeningový program, bylo uváděné snížení úmrtnosti u žen ve screeningu 25 % oproti nescreeované populaci. Jedná se tedy o dvě diametrálně odlišná hodnocení screeningového programu v Dánsku [58,67].

Též švédský a kanadský screeningový program byl kritizován s ohledem na úmrtnost, uvádělo se, že hodnocení těchto programů je chybné a prováděné statistické analýzy jsou neobjektivní. Autoři hodnotící švédský screening zjistili, že v roce 1993 u žen ve věku 50 až 69 let došlo ke snížení úmrtnosti na ZNP o 29 %. Odpůrci screeningu však argumentují, že pokud by byly ženy zvány po dobu 10 let každoročně na mamografii, jen 1 ženě z 1000 byl zachráněn život díky screeningu. Celková mortalita byla podle nich 10 %, znamená to, že pozvání na screening mohlo zvýšit přežití z 90,2 na 90,3 %. U dalších 5 žen byl diagnostikován karcinom prsu, který by se u nich nikdy klinicky neprojevil, pokud by nepodstoupily screeningové vyšetření. Další 2 ženy v důsledku screeningu podstoupily mastektomii a 3 tumorektomii, a více než 100 žen zažilo psychickou úzkost z falešně pozitivního nálezu. I přes optimistické odhady přežití není podle kritiků screeningu jasné, zda screening nespáchá více škody nežli užitku [52,54].

V holandské studii se porovnávala screenovaná populace v oblasti Nijmegen s populací bez screeningu v sousedním Arnhemu a ostatních částech Holandska. Nebyly identifikované významné rozdíly v úmrtnosti na karcinom prsu mezi těmito oblastmi. Vysvětlení udávaného nedostatečného přínosu screeningu je podle autorů dáno časnější diagnostikou karcinomů prsu v běžné populaci v důsledku zvýšeného

povědomí žen o nutnosti podstoupit mamografii i v oblastech, kde není screening zaveden, ale díky zodpovědnosti žen tam screening skrytě probíhá [57].

Podle výsledků screeningových programů ve světě byly učiněny závěry, že screening snižuje riziko úmrtí na rakovinu prsu u žen nad 50 let. Účinek screeningu začíná za 5 až 7 let po jeho zahájení. Pro ženy pod 50 let žádná studie neprokázala snížení úmrtnosti vlivem screeningu, kromě studie ve Švédsku, jak je výše uvedeno [58,61,62,63].

Za dobu sledování 160 žen ze screeningové skupiny zemřely na karcinom prsu 3 ženy (1,9 %). Z jiných příčin zemřely 2 ženy, a to jedna na roztroušenou sklerózu mozkomíšni a druhá na komplikace při cukrovce. Úmrtnost žen na karcinom prsu ve screeningové skupině byla velmi nízká.

Tři ženy, které zemřely ve screeningové skupině na nádor prsu, přežily od doby stanovení diagnózy ZNP od 2 do 3 let, průměrná délka přežívání byla u nich 2,6 roku. Průměrný věk v době smrti byl 60 let, rozmezí 53 až 65 let. U všech 3 zemřelých na ZNP ze screeningové skupiny byl diagnostikován duktální invazivní karcinom. Tři ženy, které v důsledku karcinomu prsu zemřely, byly podle NPI zařazeny po jedné do EPG, MPG a PPG, z toho 2 pacientky v MPG a PPG měly metastázy v lymfatických axilárních uzlinách stadia pN1, histologický grade odpovídal u obou G3. Žena zařazená do EPG, která zemřela na karcinom prsu, neměla metastázy v axilárních uzlinách, histologický grade u ní byl G1, její úmrtí na karcinomu prsu bylo překvapivé.

Z 306 žen z diagnostické skupiny zemřela 31 žena (10,1 %) na karcinom prsu, u 1 ženy byl zjištěn oboustranný karcinom. Z jiných příčin v diagnostické skupině zemřelo 12 žen. Čtyři ženy zemřely na jinou malignitu (karcinom močového měchýře, karcinom slinivky břišní, karcinom esovité kličky a lymfom). Sedm žen zemřelo z důvodu srdečně cévního onemocnění, u 1 ženy byla příčina smrti stanovena jako neznámá

Do diagnostické skupiny ve věku 45 až 74 let (srovnání s věkovým rozmezím screeningové skupiny) byla zařazena 181 pacientka, na karcinom prsu zemřelo z této skupiny 13 žen (7,2 %).

Ženy z diagnostické skupiny, které zemřely na karcinom prsu, přežily od doby stanovení diagnózy od 5 měsíců do 5 let, průměrná délka přežívání byla 2,2 roku. Průměrný věk v době smrti byl 70 let, věkové rozmezí zemřelých bylo 36 až 91 let. Ve 24 případech byl diagnostikován duktální invazivní karcinomu, v 5

lobulární invazivní karcinom, ve 2 případech smíšený dukální a lobulární karcinomu a u 1 ženy tubulární invazivní karcinom.

Zemřelé ženy z diagnostické skupiny byly podle NPI zařazeny v 1 případě do EPG, 1krát do GPG, 13krát do MPG a 16krát do PPG. Výrazně mezi nimi převažovaly ženy s nádory se střední a špatnou prognózou pro přežití, těchto žen bylo 94 % (29 z 31). Osm žen nemělo v době stanovení ZNP metastázy v axilárních uzlinách, u 22 žen (71 %) byly metastázy v uzlinách prokázány, z toho v 10 případech stadia pN1, v 11 pN2 a v 1 případě pN3. Jedna pacientka měla axilární uzliny odstraněné v rámci předchozí léčby Hodgkinského lymfomu. Histologický grade byl v 6 případech G1, ve 14 G2 a v 10 G3, v jednom případě nukleární grade nebyl stanoven. Převažovaly nádory se středním a vyšším histologickým gradem (v 77 %). Vzdálené metastázy nebyly v době stanovení diagnózy karcinomu prsu zjištěny u 18 žen (58 %), u 13 žen (42 %) byly vzdálené metastázy prokázány.

Při zpětném hodnocení zemřelých žen na karcinom prsu v diagnostické skupině lze konstatovat, že tyto pacientky ve většině případů (98 %) neměly dobrou či excelentní prognózu pro přežití.

Úmrtnost žen na karcinom prsu byla ve screeningové skupině 5,3krát nižší nežli v celé diagnostické skupině. Podle provedených statistických výpočtů byla ve screeningové skupině prokázána statisticky významně nižší úmrtnost na ZNP nežli v celé diagnostické skupině, stejné výsledky platí i pro srovnání screeningové a diagnostické skupiny ve věku 45 až 74 let. Úmrtnost žen na karcinom prsu byla ve screeningové skupině 3,8krát nižší nežli v diagnostické skupině v uvedeném věkovém rozmezí.

Ve screeningové skupině byl u 11 žen zjištěn karcinom in situ a v diagnostické skupině u 5 žen. Ani jedna z těchto 16 pacientek s in situ karcinomem v době sledování nezemřela.

Systémová adjuvantní terapie snižuje úmrtnost na karcinom prsu a tím snižuje i vliv časně detekce karcinomu prsu na snížení úmrtnosti. Prospěch z této léčby tak naštěstí mají jak ženy s karcinomem prsu zachyceným ve screeningu, tak i ženy s diagnostikovaným karcinomem prsu mimo screening. Kromě vlivu tradičních prognostických faktorů na délku přežívání by se měly sledovat i novější markery karcinomu prsu. Kromě již zmiňovaného vlivu účinnější moderní terapie by měl mít pozitivní vliv na dlouhodobé přežívání i zdravější životní styl [44,45,50,56].



Rekurence, metastázy, duplicitní nádory a přidružené choroby snižují dlouhodobé přežívání pacientek. Ovlivnitelné rizikové faktory, jako je obezita a alkoholismus, zvyšují nejen incidenci, ale i biologické chování nádorů a tím i přežívání [44].

Pro rok 2010 byl uveden odhad podle údajů z National Cancer Institute v USA, podle kterého by mělo v roce 2010 na karcinom prsu zemřít v USA 39 840 žen, ve srovnání s 71 080 ženami, které by měly zemřít na karcinom plic. Přibližně 1 z 6 žen s diagnostikovaným karcinomem prsu by tak zemřela na karcinom prsu, zatímco téměř všechny ženy s karcinomem plic by na karcinom plic zemřely. Karcinom prsu je onemocnění sice časté, avšak žena s karcinomem prsu má asi 6krát větší naději na přežití, nežli žena s karcinomem plic [65].

## 5.2.CTLM

CT laserová mamografie je vyšetřovací metoda, která by měla detekovat v prsu neovaskularizaci, která bývá přítomna u maligních nádorů. CTLM by tak měla být schopna odlišit maligní ložisko od ložiska benigního a usnadnit tak diferenciální diagnostiku a snížit počty core-cut biopsií u benigních lézí v prsu [27,30,31].

Neovaskularizace je při CTLM podle literárních údajů prokazatelná v průměru u 77 % maligních nádorů a u 20 až 35 % benigních nálezů v prsu, jako jsou fibroadenomy, sklerozující adenóza či chronická fibrózní mastopatie, bývá prokazatelná u 100 % papilomů, 67 % atypických hyperplazií a u 78 % zánětů [28,29,33,69]. Výsledky z našeho pracoviště ve srovnání s literárními údaji těchto hodnot nedosahují.

Podle dostupných údajů CTLM není schopna určit charakter léze, která se zobrazuje pomocí jiných vyšetřovacích metod (MG, UZ). CTLM proto používali jen jako doplněk mamografie u žen s denzní žlázou, u nichž má mamografie jen omezenou senzitivitu. CTLM tak napomáhala zvýšení detekce karcinomu prsu u žen s denzní žlázou [28,29,33].

Další z potenciálních možností využití CTLM je detekce skrytého karcinomu prsu u žen s bohatou mléčnou žlázou, která na MG není dobře přehledná. U mladých žen do 40 let a u žen s pozitivitou genu BRCA1/BRCA2 by bylo možné provádět CTLM. V těchto případech by se měl karcinom prsu prokázat

díky přítomnosti neovaskularizace [26,29]. Naopak nepřítomnost neovaskularizace by s vysokou mírou pravděpodobnosti vyloučila malignitu. V běžné praxi se k vyšetření denzních prsů po provedené mamografii používá ultrazvuk. Senzitivita mamografie je u tukových prsů 100%, u denzních typů prsů může však klesnout až na 45 %. Možnost zachytit invazivní nádor v denzních prsech zvyšuje ultrazvuk, a to na úroveň senzitivity 67 % u lobulárního invazivního karcinomu a 96 % u duktálního invazivního karcinomu [20].

U pacientek s již diagnostikovaným maligním nádorem prsu, které jsou léčené neoadjuvantní terapií, by se dala CTLM využít ke kontrole efektu neoadjuvantní léčby. Po úspěšné léčbě by oblast neovaskularizace měla regredovat. Literární údaje týkající se této problematiky jsou pouze ojedinělé a výsledky zatím nejednoznačné [26]. V dosavadní vyzkoušené praxi se ke sledování účinku neoadjuvantní léčby používá mamografie a ultrazvuk, které jsou podstatně rychlejší nežli je provedení CTLM. Při MG a UZ se změna velikosti nádoru určuje v délkových jednotkách a po neoadjuvantní léčbě se dá přesně určit procentní podíl zmenšení nádoru, a podle toho určit účinnost neoadjuvantní terapie [1].

Problematické u CTLM bývá zobrazení velkých prsů, v nichž se energie laserového paprsku absorbuje ve větší míře nežli v drobnějších prsech. Než se laserový paprsek při průchodu objemným prsem dostane k případné neovaskularizaci či k detektoru, ztratí velkou část své energie při její absorpci ve tkáních, z těchto důvodů se u objemných prsů mohou zobrazovat artefakty. Objemné prsy se při uložení ve skenovací komoře vlastní tíhou deformují, což podmiňuje i vznik tvarových artefaktů. Správné uložení pacientek s objemnými prsy na vyšetřovacím lůžku je někdy zdlouhavé, protože se musí opakovaně zkoušet správné uložení prsu ve skenovacím otvoru, než se podaří symetrické, a tudíž optimální uložení prsu na CTLM. Vyšetření velkých prsů z těchto důvodů zabere příliš mnoho času (někdy až 30 minut) a ještě bývá zatíženo artefakty. Objemné prsy nejsou tudíž ideální pro vyšetření na CTLM, a to z důvodu opakovaného polohování pacientky před vyšetřením, délky vyšetření a ztráty energie laserového paprsku v objemné tkáni prsu a následných artefaktů [27,28,29,33,69].

Elektronová mikroskopie je užitečná pro objasnění strukturálních a funkčních abnormalit při neovaskularizaci. Lze tak hodnotit funkční změny těchto cév. Zobrazovací metody (MR, PET, UZ, optické metody – CTLM) umožňují zobrazení neovaskularizace. Mikroskopické metody poskytují vysoké rozlišení

patologické neovaskularizace na tkáňových vzorcích, ale jsou omezené zkoumáním jen vzorku tkáně, zatímco zobrazovací metody ukazují změny v hloubce těla na živých jedincích, avšak s nízkým rozlišením neovaskularizace. Z toho vyplývá, že možnosti in vivo vyšetřovacích metod včetně CTLM jsou pro zobrazení všech případů neovaskularizace omezené, na rozdíl od in vitro mikroskopických metod. Makromolekulární kontrastní látky a zobrazovací metody na molekulární úrovni by v budoucnu mohly výrazně zlepšit klinické hodnocení těchto změn [68].

Neovaskularizace se vyskytuje nejen u nádorů, ale i u chronických zánětů, u makulární degenerace sítnice a u srdečních a končetinových ischemií. V rámci histologického hodnocení nádorů bylo prokázáno, že neovaskularizace tkáně v okolí karcinomu má souvislost s rychlostí růstu nádoru a s rizikem vzniku metastáz. Byla publikována řada studií, týkajících se tohoto jevu u karcinomu prsu, není však zatím shoda v metodice hodnocení intenzity neovaskularizace a ani hodnocení významu [15,68].

K jednoznačné výhodě této metody patří, že na rozdíl od mamografie nepoužívá k zobrazení cévních struktur prsu rentgenové záření, ale záření laserové ze spektra infračerveného světla, které nemá vedlejší účinky na lidský organismus. CTLM vyšetření je pro ženy bezbolestné, na rozdíl od někdy pociťované bolestivé komprese prsu při mamografii [28,29,31]. Podle našich zkušeností ženy ochotně absolvovaly vyšetření na CTLM. Pro hůře mobilní a starší ženy však bylo mnohdy obtížně dostat se na vyšetřovací lůžko. Celková doba vyšetření je však podstatně delší nežli mamografické vyšetření (15 až 30 minut CTLM oproti necelým 5 minutám při MG), takže i z tohoto důvodu není CTLM vhodná jako metoda screeningová. CTLM je v současné době k dispozici jen na několika desítkách pracovišť ve světě a její praktické využití v mamodiagnostice má okrajový význam.

Neovaskularizace je podle literárních údajů při CTLM prokazatelná v průměru u 77 % maligních nádorů a u 20 až 35 % benigních nálezů v prsu, jako jsou fibroadenomy, sklerozující adenóza či chronická fibrózní mastopatie [28,29,33,69]. Výsledky z našeho pracoviště jsou však ve srovnání s literárními údaji podstatně nižší. Ve skupině pacientek s ověřeným maligním nádorem (74 žen) byla neovaskularizace zjištěna pouze u 17 pacientek (23 %). U sledované skupiny 90 pacientek s benigním výsledkem histologie z core-cut biopsie byla neovaskularizace zjištěna u 6 pacientek (7 %), a to u fibrotizace či hyalinizace stromatu, u benigních nádorů a u involučních změn (tab. 30)

Ze zjištěných výsledků sledované skupiny vyplývá, že senzitivita CTLM vyšetření ve sledované skupině pacientek byla 23 %, tudíž velmi nízká pro jednoznačnou detekci neovaskularizace u maligních nádorů. Specificita CTLM vyšetření byla 93,3 %. Falešně pozitivní nález neovaskularizace byl u žen s benignitou prokázán u 6,6 % žen. Falešně negativní nález byl naopak zjištěn u 77 % žen s prokázanou malignitou (tab. 32).

Podle vypočtené pozitivní prediktivní hodnoty lze očekávat, že při zjištění neovaskularizace u pacientky s podezřením na karcinom prsu bude pravděpodobnost malignity u vyšetřované pacientky 74 %. Podle vypočtené negativní prediktivní hodnoty lze očekávat, že pokud se neovaskularizace neprokáže u ženy s podezřením na onemocnění prsu, je pravděpodobnost 60%, že žena nemá karcinom prsu.

Podle výsledků z našeho pracoviště je CTLM schopna zobrazit neovaskularizaci jen u některých zhoubných nádorů prsu (23 %), počet maligních nádorů bez zachycené neovaskularizace je proto dosti vysoký. Též ji lze zjistit u 7 % benigních lézí v prsu a dokonce i u 1 % pacientek bez jakéhokoliv patologického nálezu v prsu. V současnosti zatím nelze pomocí CTLM jednoznačně odlišit zhoubný nádor od nezhoubného a snížit tak počty zbytečných core-cut biopsií.

## **5.3. Přínos zjištěných poznatků pro praxi**

### **5.3.1 Screening nádorů prsu**

V uvedené práci byla po dobu 7 a čtvrt roku sledovaná skupina pacientek jen z jednoho mamografického pracoviště. Ve screeningové skupině byly častěji zachyceny nádory menších rozměrů nežli v diagnostické skupině, kde se naopak objevovaly spíše nádory větší, které byly častěji hmatné, někdy deformovaly prs a podmiňovaly změny na kůži. Někdy ženy přicházely v pokročilém stadiu karcinomu prsu, protože vyšetření prsu z různých důvodů odkládaly, nebo si nechtěly přiznat, že v prsu mají nádor. Léčba těchto pacientek je náročnější a naděje na uzdravení je mnohem nižší, nežli u nádorů nižších stadií. Zkušenosti z denní praxe mamografického screeningového pracoviště a srovnání výsledků u obou skupin žen (diagnostických a screeningových) utvrzují v tom, že účast na

screeningu nádorů prsu je pro ženy prospěšná. Ženy, které se screeningu dosud nezúčastnily, by měly do screeningového programu vstoupit. Ženy, které již preventivní vyšetření absolvovaly, by měly v prevenci nadále pokračovat. Bylo by potřeba zvýšit účast žen ve screeningu ZNP na více než dosavadní 50% účast. K tomu by měli přispět lékaři, a to nejen gynekologové a praktiční lékaři, kteří mají oprávnění ženy na screeningovou mamografii posílat.

Jak ukázala pilotní akce VZP v roce 2007 až 2008, cílené zvaní pacientek zvýšilo počty žen, které se screeningu zúčastnily. I to by mohla být jedna z cest navýšení počtu žen ve screeningu. V neposlední řadě samotné ženy by měly mít povědomí o přínosu preventivní mamografie pro ně samotné, neboť z výsledků zjištěné úmrtnosti na karcinom prsu vyplývá, že úmrtnost ve screeningové skupině byla statisticky významně nižší nežli v diagnostické a i prognóza pacientek pro přežívání ve screeningové skupině byla též statisticky významně lepší nežli ve skupině diagnostické.

### **5.3.2 CTLM**

CTLM není ve verzi přístroje, která byla k dispozici, vhodnou metodou pro ověřování zhoubného nádoru prsu, jednak z důvodů malého počtu zjištěné neovaskularizace u zhoubných nádorů (SE = 23 %) a naopak pro průkaz neovaskularizace i u benigních lézí (7 %), a též u 1% žen bez onemocnění prsu. CTLM nepřinesla u zhoubných nádorů prsu očekávané zlepšení diagnostiky. V současné době již není tato metoda k dispozici na žádném pracovišti v ČR. Přes mnohé výhrady k této metodě bylo používání CTLM zajímavou zkušeností.

## **6. ZÁVĚR**

1. V období sledování skupiny pacientek s karcinomem prsu se prokázalo, že screening snižuje úmrtnost na karcinom prsu. Také pravděpodobnost přežívání pacientek s karcinomem prsu ve screeningové skupině je statisticky významně vyšší nežli v diagnostické. Pokračování screeningového programu nádoru prsu v ČR má své opodstatnění.

2. Výtěžnost CTLM pro diagnostiku zhoubných nádorů prsu je nízká, protože CTLM není schopna jednoznačně identifikovat zhoubný nádor v prsu pomocí detekce neovaskularizace.

3. S ohledem na omezené možnosti CTLM při zjišťování neovaskularizace u zhoubných nádorů prsu není tato metoda v současné době schopna ovlivnit vyšetřovací algoritmus v mamodiagnostice. CTLM nemůže významnou měrou přispět ke zlepšení diagnostiky zhoubných nádorů prsu v rámci screeningové a diagnostické mamografie. Zlatým standardem vyšetřovacího algoritmu zůstává mamografie, ultrazvuk a core-cut biopsie.

## **7. SOUHRN**

### **PŘÍNOS CT LASEROVÉ MAMOGRRAFIE KE SCREENINGOVÉ A DIAGNOSTICKÉ MAMOGRAFII**

#### **ÚVOD**

Karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovaný závažný zhoubný nádor u žen. V České republice se vyskytuje u 20 % žen, které onemocní zhoubným nádorem. Ročně onemocní na karcinom prsu kolem 5000 žen a kolem 1900 žen zemře. V roce 2002 byl v ČR zaveden celoplošný screening nádorů prsu, který by měl zvýšit podíl nádorů nižších stadií a snížit úmrtnost žena na karcinom prsu. Zavedení screeningu bylo spojené se stoupající incidencí karcinomu prsu, avšak úmrtnost se nezvyšovala, spíše stagnovala či se i mírně snižovala.

Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) je vyšetřovací metoda, která je určena k zobrazování cévních struktur prsu. Zobrazuje jak fyziologické cévy, tak i neovaskularizaci, která může doprovázet rostoucí zhoubný nádor. K zobrazení cévních struktur v prsu při CTLM je využíván laserový paprsek o vlnové délce 808 nm, který se absorbuje v krevních barvivech fyziologických i patologických cévních struktur a umožňuje tak vizualizovat jejich distribuci. Díky zobrazení neovaskularizace by CTLM měla usnadnit diagnostiku karcinomů prsu a snížit počty core-cut biopsií.

#### **CÍLE**

1. Vzhledem k některým kontroverzním názorům v literatuře zhodnotit na souboru vlastních pacientek s karcinomem prsu zjištěným v rámci screeningového a diagnostického vyšetření, zda screening snižuje úmrtnost žen na karcinom prsu, a to podle pravděpodobnosti přežívání podle Nottinghamského prognostického indexu (NPI) a podle skutečné úmrtnosti.
2. Zhodnotit přínos Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) v diagnostice maligních a benigních lézí prsu.
3. Posoudit, zda CTLM může změnit vyšetřovací algoritmus v mamodiagnostice.

## MATERIÁL A METODIKA

Za období od 1/2003 do 12/2009 byl diagnostikován u 466 žen karcinom prsu, celkem bylo u těchto žen zjištěno 476 karcinomů prsu. Do skupiny screeningových pacientek s diagnostikovaným zhoubným nádorem prsu bylo zařazeno 160 žen se 161 zhoubným nádorem prsu, 1 pacientka měla v době stanovení diagnózy oboustranný nádor. Do diagnostické skupiny bylo zařazeno 306 žen s karcinomem prsu, s celkovým počtem 315 nádorů, u 9 žen byl ve sledovaném období diagnostikován bilaterální karcinom prsu. Všechny pacientky absolvovaly MG, UZ a core-cut biopsii z prsu.

V období od 1/2007 do 2/2009 bylo na CTLM vyšetřeno 1115 pacientek. Tyto ženy absolvovaly též MG a/nebo UZ vyšetření. U 951 žen (85 %) nebyl prokázán ani na mamografu a ani na ultrazvuku patologický nálezn. U 164 žen (15 %) bylo z mamografického anebo z ultrazvukového vyšetření vysloveno podezření na onemocnění prsu. U 159 pacientek byl původ ložiska ověřen core-cut biopsií, v 5 případech punkcí. U 74 pacientek byl pomocí biopsie prokázán maligní nádor prsu. U 90 pacientek bylo podezřelé ložisko vyhodnoceno jako benigní.

## VÝSLEDKY

Sto čtyřicet devět pacientek s invazivním typem karcinomu ve screeningové skupině bylo rozděleno podle NPI do 3 skupin. Do Good Prognostic Group (GPG1) bylo zařazeno 98 žen (66 %), do Moderate Prognostic Group (MPG) 44 žen (30 %) a do Poor Prognostic Group (PPG) 7 žen (4 %), 301 pacientka s invazivním typem karcinomu v diagnostické skupině byla rozdělena podle NPI následovně: Do GPG1 bylo zařazeno 110 žen (36 %), do MPG 143 žen (48 %) a do PPG 48 žen (16 %). Při porovnání pravděpodobnosti přežívání u obou skupin žen s karcinomem prsu, vyšla statisticky významně vyšší pravděpodobnost přežívání ve skupině screeningové nežli diagnostické.

Během více jak 7letého sledování 3 ženy ze screeningové skupiny (160 žen) zemřely na karcinom prsu. Z celé diagnostické skupiny (306 pacientek), zemřela 31 žena na karcinom prsu. V diagnostické skupině ve věku 45 až 74 let (181 žena) zemřelo 13 žen na karcinom prsu. Při srovnání screeningové a diagnostické skupiny, byla potvrzena statisticky významně nižší úmrtnost ve screeningové



skupině nežli v celé diagnostické skupině, a též nežli v diagnostické skupině ve věku 45 až 74 let.

Z celé skupiny 164 pacientek s podezřelým nálezem z mamografického a/nebo ultrazvukového vyšetření byla zjištěna při CTLM vyšetření neovaskularizace v prsu u 23 žen (14 %): u 17 žen (23 %) ze skupiny 74 pacientek s maligním nádorem, a u 6 žen (7 %) z 90 pacientek s benigním nálezem v prsu. Senzitivita CTLM vyšetření byla 23 %, specificita byla 93,3 %. Falešně pozitivní nález neovaskularizace byl u žen s benignitou prokázán u 6,6 % žen. Falešně negativní nález (bez neovaskularizace) byl zjištěn u 77 % žen s prokázanou malignitou.

## **ZÁVĚR**

1. V období sledování skupiny pacientek s karcinomem prsu se prokázalo, že screening snižuje úmrtnost na karcinom prsu. Také pravděpodobnost přežívání pacientek s karcinomem prsu ve screeningové skupině je statisticky významně vyšší nežli v diagnostické. Pokračování screeningového programu nádoru prsu v ČR má své opodstatnění.
2. Výtěžnost CTLM pro diagnostiku zhoubných nádorů prsu je nízká, protože CTLM není schopna jednoznačně identifikovat zhoubný nádor v prsu pomocí detekce neovaskularizace.
3. S ohledem na omezené možnosti CTLM při zjišťování neovaskularizace u zhoubných nádorů prsu, není tato metoda v současné době schopna ovlivnit vyšetřovací algoritmus v mamodiagnostice. CTLM nemůže významnou měrou přispět ke zlepšení diagnostiky zhoubných nádorů prsu v rámci screeningové a diagnostické mamografie. Zlatým standardem vyšetřovacího algoritmu zůstává MG, UZ a core-cut biopsie.

## **8. SUMMARY**

### **CONTRIBUTION OF COMPUTED TOMOGRAPHY LASER MAMMOGRAPHY TO SCREENING AND DIAGNOSTIC MAMMOGRAPHY**

#### **INTRODUCTION**

Breast cancer is the most frequently diagnosed major cancer among women. In the Czech Republic it is found in 20 % of women suffering with cancer. Annually, about 5.000 women ill with breast cancer and around 1900 women die. In 2002 in Czech Republic there was introduced nationwide breast cancer screening, which should increase the proportion of lower stage cancers and reduce the mortality of women with breast cancer. The introduction of screening was coupled with the rising incidence of breast cancer, but mortality is not increased, rather flat or even slightly decreasing.

Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) is the examination method, which is used for visualization of bloody structures, not only physiological blood vessels, but also neovascularization. Neovascularization can accompany growing malignant tumour. CTLM uses laser beam of the wavelength equal to 808 nanometres, which is absorbed in blood pigments of physiological and pathological blood-vessels and is able to display their distribution. With the view of neovascularization CTLM should facilitate the diagnosis of breast cancer and reduce the number of core-cut biopsies.

#### **AIMS**

1. According to some controversial opinions in the literature to assess on a group of patients with breast cancer identified in the screening and diagnostic examination, whether screening can reduce the mortality of women in breast cancer. The assessment was carried out according to the probability of survival of patients according to the Nottingham Prognostic Index (NPI) and to the actual mortality in breast cancer patients.

2. To evaluate the benefits of Computed Tomography Laser Mammography (CTLTM) in the diagnosis of malignant and benign breast lesions.
3. To evaluate, whether CTLTM may change examination algorithm of breast diseases diagnostics.

## **MATERIAL AND METHODS**

In the period from 1/2003 to 12/2009 there was diagnosed breast cancer in 466 women. Total were found 476 breast cancers. In the screening group of patients diagnosed with breast cancer were enrolled 160 women with 161 breast cancer, 1 patient had at the time of diagnosis bilateral carcinoma. To the diagnostic group were included 306 women with breast cancer, with a total of 315 tumours. Bilateral breast cancer was diagnosed in 9 women in the period. Mammography, ultrasound and core-cut biopsy were used in all patients with the breast cancer.

In the period from 1/2007 to 2/2009, there were examined 1115 patients with CTLTM. These women also completed the both MG and/or ultrasound examination. No pathological findings of 951 women (85 %) were shown on mammogram or ultrasound. Suspicion of serious breast disease was expressed at 164 women with MG or ultrasound examination. The origin of the lesions at 159 patients was tested with core-cut biopsy, with puncture in 5 cases. Malignant breast tumour was proven at 74 patients, 90 lesions were assessed as benign.

## **RESULTS**

One hundred and forty nine patients with invasive type of cancer in the screening group were divided according to the NPI into 3 groups. The Good Prognostic Group (GPG 1) enrolled 98 women (66 %), the Moderate Prognostic Group (MPG) 44 women (30 %) and Poor Prognostic Group (PPG) 7 women (4 %), 301 patients with invasive type of cancer in the diagnostic group was divided according to the NPI as follows: The GPG1 enrolled 110 women (36 %), MPG 143 women (48 %) and PPG 48 women (16 %). When comparing the probability of survival for both groups of women with breast cancer, it is statistically significantly higher probability of survival in the screening group than in the diagnostic.

During more than 7 years of monitoring, 3 women from the screening group (160 women) died of breast cancer. 31 women died of breast cancer from the whole diagnostic groups (306 patients). In the diagnostic group aged 45 - 74 years (181 women), 13 women died of breast cancer. A comparison of screening and diagnostic group was confirmed statistically significantly lower mortality rate in the screening group than in the whole diagnostic group, and also than in the diagnostic group aged 45 to 74 years.

Of the whole group of 164 patients with suspicious breast findings on mammography and/or ultrasound examinations neovascularization was detected on the CTLM in 23 women (14 %): in 17 women (23 %) of the group of 74 patients with malignant tumours, and in 6 women (7 %) of 90 patients with benign findings. Sensitivity of CTLM was 23 %, specificity 93.3 %. False positive findings of neovascularization were detected in women with benign findings in 6.6 % of women. False negative findings (without neovascularization) were detected in 77 % of women with proven malignancy.

## **CONCLUSION**

1. In follow-up period of patients with breast cancer has been proven, that screening statistically significantly has reduced breast cancer mortality. Also the probability of survival of patients with breast cancer in the screening group was significantly higher than in the diagnostic group. Continued breast cancer screening program in the Czech Republic is justified.
2. The recovery CTLM for breast cancer diagnostic is low, therefore CTLM is not able to clearly identify malignant breast cancer by detection of neovascularization.
3. With limited options CTLM in detecting neovascularization in malignant breast tumors, this method is not currently able to influence the examination algorithm in breast disease diagnostics. CTLM can not contribute significantly to improving the diagnostics of breast cancer in screening and diagnostic mammography. The gold standard diagnostic algorithm remains mammography, ultrasound and core-cut biopsy.

## 9. LITERATURA

1. Skovajsová M.: Mamodiagnostika - Integrovaný přístup. Praha, Galén, 2003, 301 s.
2. Crane K.: Women in their Forties Have Lower Mammographic Tumor Detectability. Journal of National Cancer Institute 102, 2010,1093.
3. ÚZIS ČR: Aktuální informace 6/2009, Zhoubné nádory v roce 2006.
4. ÚZIS, NOR ČR: Novotvary 1998 - 2007, ČR, www.uzis.cz.
5. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, Reg. č. a/030/104.
6. Strnad P.: Nemoci prsu, Senologická sekce ČGPS ČLS JEP, www.senologie.cz.
7. Mužík J., Dušek L., Abrahámová J., Koptíková J.: Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice. Onkologie 1, 2009, 7-11.
8. Věstník MZ ČR: Ročník 2010, vydán 26.3.2010.
9. Daneš J.: Screening karcinomu prsu, situace a perspektivy v České republice, Actual Gyn. 3, 2009, 3, 13-17, www.actualgyn.com.
10. Abrahámová J.: Karcinom prsu. Postgraduální medicína 5, 2004, 478-498
11. Bartoňková H., Holík J.: Manuál prevence a časný detekce nádorových onemocnění. Brno, Masarykův Onkologický ústav, 2002, ISBN 80-238-9513, 96 s.
12. Skovajsová M., Svobodník A.: Přínos a rezervy screeningu nádoru prsu v ČR. Onkologická péče 1, 2007, 1-5.
13. Motlík K., Živný J.: Patologie v ženském lékařství. Praha, Grada Publishing, 2001, 558 s.
14. Strnad P., Daneš J.: Nemoci prsu pro gynekology. Praha, Grada Publishing, 2002, 324 s.
15. Skálová A., Kinkor Z., Zámečník M., Hes O. a kolektiv: Nádory prsu. Oficiální stránka Registru nádorů prsu. Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň .2008.
16. Padhani AR, Ah-See M.L, Makris A.: MRI in the detection and management of breast cancer. Expert. Rev. Anticancer Ther.5, 2005, s. 239-252.
17. Řezáčová J Jiříčková P.: MR mamografie, doplňková modalita diagnostiky onemocnění prsu. Česká radiologie, 63, 2009, s. 61-68.

18. Berg W.A., Gutierrez L., Nesselver M.S. et al: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233, 2004, 830-849.
19. Bernard F., Turrcoate E.: Imaging in breast cancer: Single-photon computed tomography and positron-emission tomography. *Acad Radiol.*11, 2004, 1115-1124.
20. Berg W.A., Gutierrez L., Nesselver M.S. et al.: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in degenerative assessment of breast cancer. *Radiology* 233, 2004, 830-849.
21. D Lehman C.D., Schnall M.D.: Imaging in breast cancer: Magnetic resonance Imaging, *Breast Cancer Research* 7, 2005, 215-219.
22. Tromberg B.J., Cerussi A., Shah N. et al: Imaging in breast cancer: Diffuse optics in breast cancer: detecting tumors in pre-menopausal women and monitoring neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research* 7,2005, 279-285.
23. Bolan P.J., Nelson M. T., Yee D., Garwood M.: Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy, *Breast Cancer Research* 7, 2005, 149-152
24. Mankoff D.: Imaging in breast cancer – breast cancer imaging revisited. *Breast Cancer Research* 7, 2005, 276-278.
25. Heywang - Köbrunner S. H., Schreer I., Heindel W., Katalinic A.: Imaging Studies for the Early Detection of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 105, 2008, 541-547.
26. Steyerová P, Vedralová J, Kopecká J, Daneš J.: CTLM - CT laserová mamografie - praktické využití. 7. celostátní konference o nemocech prsu: Chyby, omyly a nové trendy v senologii, ČGPS, ČSL JEP, Praha, 2006, abstrakt.
27. CTLM® CT Laser Mammography Systems, IDSI 2006. Supplemental image interpretation. 55 s.
28. Floery D, Helbich TH, Riedl C.: Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience. *Invest.Radiol.* 40, 2005, 328-35.
29. Poellinger A, Martin J.C, Ponder S.L.: Near-infrared laser computed tomography of the breast first clinical experience. *Acad. Radiol.* 15, 2008, 1545-1553.

30. Bílková A, Janík V, Bendová M, Svoboda B.: Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) nová vyšetřovací metoda v mamární diagnostice. *Česká radiologie* 3, 2009,. 69-75.
31. Bílková A., Janík V., Svoboda B.: Computed Tomography Laser Mammography. *Časopis lékařů českých* 149, 2010, 61–65.
32. Fox S.B., Generali D.G., Harris A.L.: Breast tumor angiogenesis. *Breast Cancer Research* 9, 2007, 216-250.
33. Bobek-Bielowicz B., Jurkowski M.K., Steinhof - Radwanska K., Stobiecka E.: Evaluation of laser computed mammography (CTLM) usefulness in differentiation benign and malignant breast lesions. *Pol J Radiol.* 73, 2008, 27-31.
34. Folkman J.: The role of angiogenesis in tumour growth. *Semin. Cancer Biol.* 3, 1992, 65-71.
35. Liberman L.: Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am.* 38, 2000, 791-807.
36. Paredes de E.S., Langer T.G., Cousins J.: Interventional breast procedures. *Curr Probl Diagn Radiol.* 27, 1998, 133-184.
37. Yeow K.M., Lo Y.F., Wang C.S., Chang H.K. et al: Ultrasound-guided core-needle biopsy as an initial diagnostic test for palpable breast masses. *J BASF Interv Radiol.* 12, 2001, 1313-1317.
38. Schoonjans J.M., Brem R.F.: Forten-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. *J Ultrasound Med.* 20, 2001, 967-972.
39. Lorenzen J., Welger J., Lisboa B.W., Riethof L. et al.: Percutaneous core-needle biopsy of palpable breast tumours. Do we need ultrasound guidance? *Rofol* 174, 2002, 1142-1146.
40. Helmichová E.: Novinky v léčbě karcinomu prsu. *Zdravotnické noviny. Lékařské listy* 17, 2004, 16-18.
41. Donegan W. L.: Tumor - Related Prognostic Factors for Breast Cancer. *A cancer Journal for Clinicians* 47, 1997, 28-51.
42. Andrew H.S. Lee A.H., Ellis I.O.: The Nottingham Prognostic Index for Invasive Carcinoma of the Breast. *Pathol. Oncol. Res.* 14, 2008, 113-115.
43. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E. et al: The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 22, 1992, 207-219.

44. Soerjomataram I., Lowman M.W.J., Ribot J.G. et al: An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 107, 2008, 309-330.
45. Schnitt S.J.: Traditional and Newer Pathologic Factors. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 30, 2001, 22-26.
46. [www.ganfyd.org/index/php?title = Nottingham prognostic index](http://www.ganfyd.org/index/php?title=Nottingham%20prognostic%20index).
47. Blamey R.W., Ellis I.O., Pinder S.E., Lee A.H.S. et al: Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *European Journal of Cancer* 43, 2007, 1548-1555.
48. Goss P.E., Sierra S: Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 16, 1998, 338-347.
49. Clemons M., Loijens L., Goss P.: Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer treatment* 26, 2000, 291-302.
50. Leeuwen van, F.E., Kloman W.J., Stovall M., Dahler, E.C. et al: Roles of Radiation Dose, Chemotherapy, and Hormonal Factors in Breast Cancer Following Hodgkin's Disease. *Journal of the National Cancer Institute* 95, 2003, 971-980.
51. Cortesi L., Chiuri V., Ruscelli S. et al: Prognosis of screen-detected breast cancers: results of a population based study. *BMC Cancer* 6, 2006; 6-17.
52. Gøtzsche P.C.: On the benefits and harms of screening for breast cancer. *International Journal of Epidemiology* 33, 2004, 56-64.
53. Louwman W.J., van de Poll-Franse L.V., Fracheboud J. et al: Impact of a programme of mass mammography screening for breast cancer on socio-economic variation in survival: a population-based study. *Breast Cancer Res. Treat.* 105, 2007, 369-375.
54. Keen J.D., Keen J.E.: What is the point: will screening mammography save my life? *BMC Medical Informatics and Decision Making* 9, 2009, 9-18.
55. Bjurstram N., Björnelid L., Duffy S.W. et al: The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 11, 1997, 2091-2099.
56. Heneghan H.M., Richard R.S., Devaney A. et al: Evolution of breast cancer management in Ireland: a decade of change. *BMC Surgery* 18, 2009, 9-5.
57. Otto S.J., Fracheboud J., Looman C.W.N., Mireille J.M. et al: Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect



- on breast-cancer mortality: a systematic review. *The Lancet* 361, 2003, 1411-1417.
58. Nyström L., Anderson I., Bjurstam N., Frisek J. et al: Long-term effects of mammography screening update overview of the Swedish randomised trials. *The Lancet* 359, 2002, 909-919.
59. Olsen A.H., Njor S.H., Vejborg I., Schwarz W. et al: Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: Cohort study. *British Medical Journal* 530, 2005, 220-224.
60. Autier F., Boniol M., LaVecchia C., Gavin A., et al: Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *British Medical Journal*. 341, 2010, 3620-3627.
61. Perry N., Broeders M., Wolf de C., Törnberg S. et al: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. © European Communities, ISBN 92-79-01258-4, 409 s.
62. G. Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D., Fletcher S.W.: Screening for Breast Cancer. *JAMA* 293, 2005, 1245-1256.
63. Saphiro S., Coleman, E.A., Broeders M., Codd M. et al: Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administrations et guidelines. *International Journal of Epidemiology* 27, 1998, 735-742.
64. National Cancer institute: Effect of Screening on Breast Cancer Mortality. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/HealthProfessional/page5>.
65. National Cancer Institute: Significance. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/HealthProfessional/page1>.
66. Schwartz L.M., Woloshin S., Welch H.G.: Risk communication in clinical practice: putting cancer in context. *J Nat. Cancer Ind. Monogr.*, 25,1999,123-124.
67. Jorgensen J.J., Zahl P-H., Gotze P.C.: Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*, 340, 2010, 1241-1246.
68. McDonald D.M., Choyke P.L.: Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nature Medicine*, 9, 2003, 713-725.

69. Steinhof-Radwańska K., Bobek-Bielicz B., Stobiecka E., Gorczewski K., Adamiak D. et al: Can the application of computed tomography laser mammography (CTLM) in dense breast (category 3, 4 according to ACR) examinations combined with x-ray mammography enhance the detection of breast cancer? Polish Journal of Radiology, 74, 2009, 21-24.

## **9. 1 Vlastní publikační činnost se vztahem k tématice**

### **PUBLIKACE**

1. Bílková A., Janík V., Bendová M., Svoboda B.: Computed Tomography Laser Mammography (CTLM) nová vyšetřovací metoda v mamární diagnostice. Česká radiologie 3, 2009, 69-75
2. Bílková A., Janík V., Svoboda B.: Computed Tomography Laser Mammography. Časopis lékařů českých 149, 2010, 61–65
3. Bílková A., Zemanová M., Janík V., Vránová J.: Porovnání úmrtnosti žen na karcinom prsu zjištěným při screeningovém a diagnostickém vyšetření. Článek přijat k tisku do časopisu Česká radiologie

### **ABSTRAKTA**

1. Bílková A.: Zachycené karcinomy ve screeningu nádorů prsu ve FN Královské Vinohrady. Abstrakta vědeckých sdělení. XXXV. český radiologický kongres. 2006. Česká radiologie, 5, 2006, 407.
2. Bílková A., Bendová M.: CT laserová mamografie jako nová vyšetřovací metoda. Celostátní konference České gynekologické a porodnické společnosti ŠČLS JEP a Sdružení soukromých gynekologů ČR. Hradec Králové 2008. Sborník abstrakt.