

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**ÚSTAV RADIOLOGICKÝCH METOD**



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2019**

**Filip Sládek**

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD  
ÚSTAV RADIOLOGICKÝCH METOD

Filip Sládek

**Karcinom prsu u mužů**

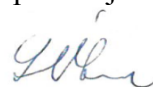
Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2019

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 8. dubna 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. W. K.', written above a dashed line.

-----  
Podpis autora

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení při zpracování bakalářské práce  
a za připomínky při její tvorbě.

## Anotace

<b>Typ závěrečné práce:</b>	Bakalářská práce
<b>Téma práce:</b>	Karcinom prsu u mužů
<b>Název práce:</b>	Karcinom prsu u mužů
<b>Název práce v AJ:</b>	Male breast carcinoma
<b>Datum zadání:</b>	2018-10-01
<b>Datum odevzdání:</b>	2019-04-11
<b>Vysoká škola, fak., ústav:</b>	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
<b>Autor práce:</b>	Sládek Filip
<b>Vedoucí práce:</b>	MUDr. Yvona Klementová
<b>Oponent práce:</b>	MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

### Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce sumarizuje doposud shromážděné informace o rakovině prsu u mužů. Poskytuje informace o zaznamenaných studiích, rizikových faktorech, rozdílných nárocích na diagnostiku a terapii této vzácné nemoci oproti často se vyskytujícímu ženskému nádoru prsu. Myšlenka, že se jedná čistě o onemocnění žen, často vede k pozdní diagnóze, což se projevuje na celkově špatné prognóze této nemoci.

### Abstrakt v AJ:

The bachelor thesis summarizes the information gathered so far about breast cancer in men. Provides information about recorded studies, risk factors, different claims for diagnosis and therapy of this rare disease compared to a frequently occurring female breast tumor. The idea that it is purely a disease of women often leads to a late diagnosis, which is reflected in the overall poor prognosis of this disease.

**Klíčová slova v ČJ:** mužský nádor prsu, mužský prs, pohlavní rozdíly prsu, genetika prsu, ultrasonografie, chirurgická léčba prsu, radioterapie, chemoterapie, radikální léčba, paliativní léčba, gynekomastie, BRCA

**Klíčová slova v AJ:** male breast cancer, male breast, sex differences of breast, breast genetics, ultrasonography, breast cancer surgery, radiotherapy, chemotherapy, radical therapy, palliative treatment, gynekomastia, BRCA

**Rozsah:** 39 stran / 0 příloh

# Obsah

Úvod.....	7
<b>1 Pohlavní rozdíly a rizikové faktory.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Neovlivnitelné rizikové faktory .....</b>	<b>10</b>
2.1 Věk .....	10
2.2 Sociodemografický status a etnická příslušnost .....	10
2.3 Genetika.....	11
2.4 Klinefelterův syndrom.....	13
2.5 Gynekomastie .....	13
2.6 Dysfunkce varlat.....	14
2.7 Transsexualita.....	14
2.8 Rakovina prostaty.....	15
<b>3 Ovlivnitelné rizikové faktory.....</b>	<b>16</b>
3.1 Kouření.....	16
3.2 Alkohol.....	16
3.3 Tělesná váha .....	17
3.4 Zaměstnání .....	17
<b>4 Histopatologie .....</b>	<b>20</b>
4.1 Nádory prsu zaznamenané u mužů.....	21
<b>5 Diagnostika.....</b>	<b>24</b>
5.1 Klinické vyšetření.....	24
5.2 Zobrazovací postupy .....	25
<b>6 Terapie.....</b>	<b>28</b>
6.1 Chirurgická léčba .....	28
6.2 Adjuvantní léčba.....	30
6.3 Léčba pokročilého onemocnění (M1).....	31
6.4 Prognóza, incidence a mortalita .....	31
<b>Závěr.....</b>	<b>33</b>
<b>Referenční seznam.....</b>	<b>34</b>
<b>Seznam zkratk.....</b>	<b>39</b>

## Úvod

Zhoubný nádor mléčné žlázy, známý též pod názvem karcinom prsu, je jedním z nejzávažnějších nádorových onemocnění v celosvětovém měřítku (Vomáčka a kol., 2015, s. 111). V ženské populaci, zejména vyspělejších zemích, se představuje jako nejčastější vyskytující se zhoubný nádor s každoroční stoupající incidencí, a to i v rámci České Republiky (Šlampa a kol., 2007, s. 205). V mužské populaci je zhoubný nádor prsu vzácný, avšak není žádnou výjimkou. Většinou jde o případy benigní, a to v rámci pravé nebo nepravé gynekomastie (pseudogynekomastie) (Fentiman, 2017, s. 11). Je vysoce hormonálně vázaný a incidencí dosahuje téměř 1% všech nádorových onemocnění prsu s vyšší pravděpodobností po 50. roku života. Vyšší riziko mají i muži s Klinefertovým syndromem nebo muži léčení estrogeny v rámci rakoviny prostaty. Šíření tohoto zhoubného nádoru probíhá lymfatickou nebo krevní cestou, obdobně jako u žen (Šlampa a kol., 2007, s. 214). Pro obě pohlaví, by mělo být základním postupem podstoupit klinické vyšetření s vhodnou zobrazovací technikou ve specializovaném mamologickém pracovišti s následným bioptickým odběrem tkáně (Fentiman, 2017, s. 11). Jedná se o závažné onemocnění, jehož dobrá prognóza závisí pouze na dobré multioborové spolupráci chirurgických, radio-onkologických, patologických, gynekologických a dalších významných zdravotnických oborů (Coufal a kol., 2011, s. 17). Většina mužů při konfrontaci s osobní diagnózou rakoviny prsu reaguje zprvu zmateně, až pak se potýkají s obavami. Často si kladou otázky, proč se právě u nich vyvinula rakovina normálně spojená s ženským pohlavím? Co udělali nebo neudělali, že to vedlo k této potenciálně život ohrožující nemoci? Stejně jako u ženské rakoviny prsu, tak u mužské poukazuje epidemiologie na stopy příčin v populaci, avšak jen zřídka dokáže určit individuální predispozici. Tato kombinace myšlenky, že se jedná výlučně o nádorové onemocnění postihující pouze ženy, spolu s mužskou náchylností vyhnout se lékařské péči, může vést k život ohrožující situaci (Fentiman, 2017, s. 1,2).

Toto vzácné téma vyvolává hned několik otázek:

Jaké ovlivnitelné a neovlivnitelné faktory vedou ke vzniku této nemoci?

Jak se karcinom prsu u mužů diagnostikuje a jak se léčí?

Jsou mezi mužským a ženským karcinomem prsu nějaké rozdíly?



Cílem této bakalářské práce je hlavně uvedení a ukotvení této problematiky do povědomí lékařů a mužské veřejnosti. Navzdory relativně nízké incidenci vyžaduje zvýšenou pozornost a mužská populace by měla být informována, že se nejedná výlučně o ženskou problematiku.

Mezi dílčí cíle patří:

1. Sumarizovat nejnovější informace o rizikových faktorech karcinomu prsu u mužů.
2. Předložit možnosti diagnostiky karcinomu prsu u mužů v současné době.
3. Předložit možnosti terapie karcinomu prsu u mužů v současné době.

Pro získání základního přehledu o této problematice byla využita tato vstupní literatura:

1. COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT, 2011. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3641-9
2. FENTIMAN, Ian, 2017. Male Breast Cancer. London: Springer International Publishing. ISBN 978-3-319-04668-6
3. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. Radiační onkologie. Praha: Galén. ISBN 978-80-246-1443-4
4. VOMÁČKA, Jaroslav a kol., 2015. Zobrazovací metody pro radiologické asistenty. 2. doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4508-3

Poznatky využity v této bakalářské práci byly dohledány za pomoci rešeršní činnosti prováděné v období od prosince 2018 do března 2019. Jako zdroj odborných článků a elektronických publikací posloužili databáze EBSCO, PubMed, Springer a Medvik, kdy byl pro vyhledávání použit z většiny případů pouze anglický jazyk s těmito klíčovými slovy: male breast cancer, male breast, sex differences of breast, breast genetics, ultrasonography, breast cancer surgery, radiotherapy, chemotherapy, radical therapy, palliative treatment, gynecomastia a BRCA. Rozšířeným vyhledáváním s využitím funkcí NOT, OR nebo AND bylo vyhledáno v součtu 156 relevantních článků, z nichž bylo použito 25 pro tvorbu této práce. Zbýlých 131 nesplňovalo kritéria bakalářské práce nebo neobsahovalo požadované informace.

# 1 Pohlavní rozdíly a rizikové faktory

Existují zásadní důkazy o závažném negativním chování mužů v rámci vystavování se rizikovým faktorům a vyhýbání se lékařské prohlídce. Toto chování má zásadní vliv na opoždění včasné diagnostiky onemocnění a zhoršení výsledné prognózy pacienta. Alarmující může být to, že se incidence této nemoci u mužů stále zvyšuje celosvětově, a to díky stále se zvyšující délce života ve vyspělých zemích. Prsní anatomie mužů je podobná té u žen v prepubertálním věku, složená z kožního podkladu, bradavky (papilla mammaria), prsního dvorce (aerola mammae), mléčného vývodu (ductus lactiferi), tukového podloží (corpus adiposum mammae) a prsních svalů (mm. pectorales). V pubertálním věku se u žen rozvíjí žlázné alveoly (lobi mammae a lobuli mammae) a tedy i počet vývodů.

Věk společně s etnickým a sociodemografickým statutem se zdá být hlavním rizikovým faktorem pro mužský karcinom prsu (dále už jen MKP). Existuje až trojnásobný rozdíl rizikivosti MKP mezi pacienty s vyšším a nižším sociodemografickým statutem. Muži s diagnózou Klinefelterova syndromu mají až 50x vyšší riziko vzniku MKP. Transsexuálové užívající estrogeny mají také větší pravděpodobnost vzniku MKP a to již v raném věku. Zdá se, že neexistuje žádná souvislost rizika s kuřáctvím, příjmem alkoholu, či stravovacími návyky, ačkoliv obezita samotná riziko MKP zvyšuje. Standardizovaná míra výskytu MKP u různých povolání prokázala zvýšené riziko pro pracovníky pohybující se ve vysokých teplotách. Je to pravděpodobně proto, že vyšší okolní teploty brání správné funkci varlat. Zvýšené riziko je proto i u mužů s prodělaným zánětem varlat, nadvarlat, po postpubertálních příušnicích nebo u kryptorchidizmu. Existuje zvýšené riziko jak u žen, tak i u mužů léčených celkovým ozářením Hodgkinovy choroby a akutní lymfoblastické leukémie v dětském věku. (Fentiman, 2017, s. 1,6,25).

## **2 Neovlivitelné rizikové faktory**

### **2.1 Věk**

Bylo popsáno a studováno několik rizikových faktorů pro MKP, které spadají do dvou hlavních skupin, neovlivitelných a ovlivnitelných. Etnická příslušnost společně s vyšším věkem je hlavním rizikovým faktorem (Fentiman, 2017, s 25). Pan William F. Anderson společně s dalšími kolegy analyzoval data a porovnal věk 5 494 mužů a 835 895 žen s diagnózou karcinomu prsu a zjistil, že průměrný věk byl při zjištění nemoci u mužů vyšší, než u žen. Konkrétně 67 let pro muže a 61 let pro ženy. Po bližším studování a implantaci specifické incidence do grafů, došlo k výraznému rozdílu mezi muži a ženami. U žen bylo jasně zaznamenáno rychlé stoupaní incidence až do věku 50 let, kde se nárůst zpomalil a poté už pouze mírně narůstal. U mužů míra incidence stoupala stabilně, po 50 roku nabírala vyšších hodnot, takže s postupujícím věkem došlo k zúžení poměru incidence mužů a žen (Anderson a kol., 2004, s 77-86). Kreiter a kolektiv poté navazoval na Andersona a analyzoval 104 různých populací ze Severní Ameriky, Evropy, Ruska, Asie a Austrálie. Pro každou populaci byla vypočítána míra výskytu karcinomu prsu v závislosti na věku v pětiletých odstupech a to jak u mužů, tak i u žen. Byly zjištěny celosvětové korelace mezi incidencemi karcinomu prsu u mužů a u žen. Významné výsledky pak přineslo porovnání hodnot MKP s hodnotami u žen ve věku pod 50 a nad 50 let. Kreiter s touto analýzou také potvrdil incidenční vzestup MKP mezi 50. a 60. rokem (Kreiter a kol., 2014, s 1891-1896).

### **2.2 Sociodemografický status a etnická příslušnost**

Je velice obtížné přesně rozdělit každého jednotlivce z větší zkoumané populace do společenských tříd v závislosti na dosaženém vzdělání nebo typu práce, kterou se živí. Přesto je možné vyčíst patrnou souvislost mezi sociodemografickým statutem (dále jen SDS) a rizikem vzniku MKP. V relativně malém kontrolním studiu 21 případů byl zjištěn významný vztah mezi rizikem MKP a roky věnované studiu (dosaženého vzdělání). Porovnáme-li muže, kteří se věnovali studiu méně nebo alespoň 7 let s muži, kteří studovali 12 let a více, měli ti vzdělanější téměř trojnásobně vyšší pravděpodobnost vzniku MKP. V jiné studii, kde bylo hlavním předmětem zkoumání závislost rizika MKP na typu zaměstnání, bylo studováno 178 diagnostikovaných případů. Muži byli rozděleni do skupin 1 až 5 podle kvalifikace a typu zaměstnání. Skupinu č.1 tvořili akademičtí pracovníci a vrcholoví manažeři, skupinu č.2 manažeři malých podniků a firem, skupinu č.3 zdravotničtí

pracovníci a technici, skupinu č.4 ostatní kvalifikovaní pracovníci a skupinu č.5 nekvalifikovaní pracovníci s nižším vzděláním. U skupin č. 1 a 2 došlo ke zvýšení rizika vzniku MKP, avšak statisticky nevýznamného, vezmeme-li v potaz srovnání se skupinou č.5, která měla riziko nejmenší.

Z etnického hlediska existují široké zeměpisné rozdíly mezi muži a ženami v incidenci rakoviny prsu. Jsou určité oblasti na planetě, kde je riziko pro muže větší, přičemž nejnižší v západních zemích a nejvyšší v Africe. Situace týkající se rizika pro etnické skupiny v jedné určité zemi je však složitější. Existuje mnoho anekdotických informací, které naznačují zvýšení rizika MBC v Africe. Série hlášené ze subsaharské Afriky ukazují zvýšený poměr případů rakoviny prsu u obou pohlaví ve srovnání se západním světem. Toto zvýšení rizika v Afrických zemích může zapříčiňovat mnohačetný výskyt parazitárního onemocnění zvané endemická schistosomóza, která byla potvrzena až u sedmi z osmi případů (Fentiman, 2017, s. 27-28). Schistosomóza nebo také starším názvem bilharzióza, je tropická choroba způsobená krevními motolicemi rodu *Schistosoma*. Napadá močové ústrojí a gastrointestinální trakt, zejména játra a střeva. Člověk se nakazí kontaktem s vodou kontaminovanou těmito parazity (Gryseels, 2006, s. 1106-1118). Parazit, konkrétně *Schistosoma mansoni*, po penetraci kůže proniká do krevního oběhu a dále do jater. Zde se živí erytrocyty a roste do velikosti až jednoho centimetru. To, co je však na tomto procesu zásadní k tématu MKP je, že růstem a následnou destrukcí jaterní tkáně způsobuje hyperestrogenaci, která má na vývoj MKP významný vliv. V Súdánu a Indonésii tvořili ze všech zaznamenaných případů rakoviny prsu za určité období až z 15% právě muži, většina byla nakažena schistosomózou (Fentiman, 2017, s. 27).

## 2.3 Genetika

Mluvíme-li o dědičných rizicích zvyšujících pravděpodobnost vzniku rakoviny dědičích se z generace na generaci, mluvíme o tzv. hereditární formě. Genetické mutace, o kterých bude pojednááno, se nacházejí na autozomech dědíci se dominantně (Šlampa, 2007, s. 205). Genetické studie prokázaly vícečetné rozdíly mezi rakovinou prsu u mužů a žen, nejvíce však u mutace BRCA1 genu, které hrají velmi malou roli u MKP, zatímco mutace BRCA2 genu mohou být asociovány až u 14% mužských případů. Mutace PALB2 genu, který se považuje za partnera a lokalizátor genu BRCA2, byly nalezeny v 16% případů MKP s rodinnou anamnézou nebo bez ní. Ve studii s širokým genomovým rozsahem se zjistilo, že běžná varianta RAD51B genu s nízkou penetrancí je významně spojena s MKP. EMSY gen je zvýšen u 13% ženských karcinomů prsu, ale až u 35% mužů s MKP.

Genetické testování by mělo být zvaženo u mužů, kteří mají MKP v rodině, jeden a více případů ženské rakoviny prsu nebo ovariální rakovinu, protože mezi těmito skupinami byly nalezeny mutace v 36% případů.

**BRCA1/2:** V roce 1994 bylo dosaženo identifikace a lokalizace těchto dvou hlavních genů zodpovědných za zvýšení rizika vzniku rakoviny prsu. BRCA1 je umístěn na 17. chromozomu (17q21) a BRCA2 na chromozomu 13. (13q12-13). Bylo překvapením, když Stratton a kol. nenašli vztah mezi BRCA1 a MKP ve 22 rodinách s alespoň jedním postiženým mužem. V Islandské studii o původu rakoviny 252 mužů a 229 žen byly nalezeny 4 případy rakoviny u mužů a 3 případy u žen, přičemž všechny měly rakovinu asociovanou s BRCA2. Další práce téže skupiny zahrnující 21 rodin s 9 případy MKP odhalila mutaci BRCA2 ve všech případech, což svědčí o zakladatelském efektu. Skupina analytiků z Cambridge Group analyzovala 94 britských případů MKP, u kterých hledali mutace BRCA1/BRCA2 a jejich vztah k rodinné anamnéze. Nebyly nalezeny žádné mutace BRCA1, ale pět mužů bylo nosičů mutací BRCA2. The Breast Cancer Linkage Consortium shromáždilo 164 rodin s karcinomem prsu, vaječnicků a chromozomovou mutací BRCA2 k vyhodnocení genotypových a fenotypových korelací. Ve věku 80 let bylo kumulativní riziko karcinomu prsu u mužských nosičů mutace BRCA2 odhadováno na 7% (Fentiman, 2017, s. 51,53). Stav mutace BRCA1 a BRCA2 byl také zkoumán v Austrálii u 60 případů MKP s rodinnou anamnézou. Mezi nimi bylo 28 nosičů těchto mutací (3 BRCA1 a 25 BRCA2) a 32 bez mutace se silnou rodinnou historií. Ve srovnání MKP s ženskou formou byl větší podíl nádorů s mutací BRCA2 (43% oproti 8%) a nižší podíl s mutací BRCA1 (5% oproti 14%), což naznačuje významné rozdíly v genetické etiologii MKP a ženské formy rakoviny prsu (Siddhartha a kol., 2012, s. 1-13).

**Další geny pravděpodobně zvyšující riziko MKP:** Mutace BRCA1/2 představují méně než 25% rodinných případů rakoviny u žen, proto byly hledány alternativní geny zvyšující riziko s různým stupněm úspěchu. Tato zkoumání jsou i vodítkem k hereditárním příčinám MKP. Patří mezi ně PALB2, gen pro androgenní receptory, CYP17, CHEK2 a RAD51B. PALB2 kóduje protein, který udržuje umístění jader a stabilitu BRCA2, což umožňuje opravu dvouřetězových zlomů DNA, podobně jako RAD51 u BRCA1. Ding a kol. vyšetřili 115 případů MKP a našli BRCA2 mutace u 18 mužů (16%). Z 97 mutací bez mutace BRCA2 měl jeden muž mutaci PALB2. Z tohoto důvodu autoři doporučili prověřit všechny MKP případy pro mutaci PALB2 bez ohledu na rodinnou anamnézu (Fentiman, 2017, s. 56).

## 2.4 Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (dále jen KS) je genetická chromozomová abnormalita související s přítomností dalšího X chromozomu v genomu muže způsobená patologickým dělením v gametogenezi. Karyotyp typický pro tyto jedince je 47 XXY, avšak vyskytují se i jiné formy. Bližší studie ukazují, že nadbytečný chromozom X pochází z větší pravděpodobnosti od matky. Onemocnění se obvykle projevuje mikroorchidismem, gynekomastií a neplodností (Lazúrová, 2016, s. 18-22). S ohledem na incidenci k této nemoci představuje KS výskyt u 1 z 1000 novorozenech chlapců. Po analýze endokrinního profilu pacientu s KS byl zjištěn nízký obsah testosteronu a naopak zvýšený obsah LH, FSH a estradiolu. Rovněž byla zjištěna zvýšená periferní konverze testosteronu právě na estradiol. (Fentiman, 2017, s. 28-29). Hultborn a kol. sledovali 93 neselektovaných pacientů s MKP ze západního Švédska a ve své studii naznačili, že u mužů s KS bylo až 50x vyšší riziko vzniku MKP ve srovnání s muži s karyotypem 46 XY (bez KS). Průměrný věk při diagnóze byl u obou skupin pacientů 72 let (Hultborn a kol., 1997, s. 4293-4297).

## 2.5 Gynekomastie

Gynekomastií trpí muž, který má jednostranně nebo oboustranně zvětšenou mléčnou žlázu. Existují dva druhy této nemoci v závislosti na její etiologii. Pseudogynekomastie vzniká nadměrnou prezencí tuku v oblasti prsu. Pravá gynekomastie je hormonálně vázaná a vzniká při zvýšeném obsahu estrogenů v krvi. U novorozenců je gynekomastie fyziologickým jevem, u chlapců v pozdní fázi puberty nijak vzácným úkazem, ale u dospělých se jedná o patologii, která by neměla uniknout pozornosti (Koloušková, 2014, s. 195). Stárnutí se u mužů projevuje ztrátami volného testosteronu a tím tedy zvýšením rizika vzniku gynekomastie. Vztah mezi gynekomastií a MKP zůstává z části problematický kvůli obtížnosti definování gynekomastie dle velikostní klasifikace, čili určit, zda se o gynekomastii vůbec jedná. Většina mužů, často s BMI nad 30, má zvětšenou mléčnou žlázu právě díky uloženému tuku. Příkladem klasifikace této nemoci může být popis dle Simona a kolektivu autorů, kteří gynekomastii rozdělili na 3 stupně. Stupeň 1 je viditelné zvětšení prsou bez nadbytku kůže. Stupeň 2A je mírné zvětšení prsou, ale stále bez nadbytku kůže. Stupeň 2B je střední zvětšení prsou a drobný nadbytek kůže. Stupeň 3 je definován jako hrubý nadbytek kůže s převislými prsy (mastoptózis). Tato klasifikace nebyla však epidemiologicky použita (Fentiman, 2017, s. 29-32). Brinton a kol., kteří kontrolovali 26 milionů nemocničních záznamů z období 1969 až 1996, se snažili najít a zhodnotit vztah

rizik k vzniku MKP. V záznamech našli 4 501 578 mužů ve věku od 18 do 100 let, přičemž mezi nimi bylo 642 případů s diagnózou MKP. Vyhodnotili relativní riziko vzniku MKP pro různé zdravotní stavy, konkrétně gynekomastie s Klinefelterovým syndromem byly spojeny s nejvyššími relativními riziky. Ve výsledcích této studie činil nárůst rizika vzniku MKP zhruba 6% (Brinton a kol., 2010, s. 185-192).

## 2.6 Dysfunkce varlat

Existuje značné množství důkazů, že dysfunkce varlat je důležitým rizikovým faktorem pro vznik MKP. Fentiman uvádí spoustu studií, které naznačují zvýšení rizika u mužů, kteří prodělali příušnice ve věku vyšším než 20 let, mužů s prodělaným zánětem varlat (orchitis) nebo dále u mužů, kteří dlouhodobě pracovali v prostředí s vyšší teplotou, což mělo vliv na trvalé poškození varlat. Olsson a Ranstam uvádí až 6% nárůst rizika vzniku MKP v těchto případech. Značný vliv na zvýšení rizika má i kryptorchidismus a neplodnost. Výsledky jednotlivých studií jsou uvedeny v tabulce (**Tabulka 1**) (Fentiman, 2017, s. 32-34).

**Tabulka 1** Studované případy s poškozením varlat a MKP

Autor	Poškození	MKP	Ovlivněno
Schottenfeld (1963)	Příušnice	53	4
Mabuchi (1985)	Příušnice $\geq 20$ let	52	7
Casagrande (1988)	Příušnice $\geq 20$ let	75	3
Olsson (1988)	Poškození varlat	95	6
Thomas (1992)	Kryptorchidismus	227	7
D'Avanzo (1995)	Neplodnost	21	15
Petridou (2000)	Vysoké teploty	23	6

(tabulku přepracoval a upravil autor bakalářské práce dle - Fentiman, 2017, s. 34).

## 2.7 Transsexualita

V roce 1968 popsal Symmers dva nešťastné případy mužů, kteří podstoupili změnu pohlaví a užívali estrogeny společně s hormonální antikoncepcí, aby podpořili růst prsou. Oba si tímto chováním vyvinuli karcinom prsu v brzkém věku 30 let, přičemž estrogeny užívali po dobu celých 5 let. Naneštěstí oba rychle umřeli díky tomuto agresivnímu onemocnění (Fentiman, 2017, s. 35) Kanhai a kol. zkoumali histologické změny u 14 vykastrovaných mužů, kteří pobírali estrogeny. Srovnávali je se změnami u dvou mužů užívajících antiandrogeny s rakovinou prostaty. V druhé skupině pozorovali pouze mírný

vývoj acinů a lobulů prsní žlázy. U transsexuálů, kterým byly podávány progestiny a estrogény, pozorovali plný vývoj acinů a lobulů s pseudolaktačními změnami. To naznačuje, že je zapotřebí kombinace progestinu a estrogenu, aby napodobili normální ženskou morfolonii prsu u mužského pohlaví (Kanhai a kol., 2000, s. 74-80). Objevuje se i několik dalších zpráv spojujících estrogenní terapii s výskytem MKP u transsexuálů. Je překvapivé, že se tyto nádory objevily u relativně mladých jedinců, přičemž nejstarší případ invazivní rakoviny byl 58 let. Všechny nádory byly typu invazivního duktálního karcinomu. V roce 2009 Hembree a kol. publikovali „Pokyny pro léčbu transsexuálů v endokrinní společnosti.“

- Pravidelné klinické a biochemické sledování
- Zhodnocení rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob
- Muži bez známých rizikových faktorů pro vznik rakovinu prsu, dodržují pokyny pro screening žen
- Doporučený screening prostaty (Fentiman, 2017, s. 36)

## **2.8 Rakovina prostaty**

Karcinom prostaty patří mezi hormonálně senzitivní typy rakoviny a v mužské populaci se jeví jako jeden z nejčastějších typů rakoviny (Richter, 2017, str. 28). V roce 1986 byli v přehledu 19 případů MKP hlášeni dva pacienti, kteří užívali estrogény po dobu 12 let k léčbě prostatického karcinomu. V roce 2004 Coard popsal bilaterální rakovinu prsu u muže, který užíval dlouhodobou estrogenovou terapii taktéž pro karcinom prostaty. Karamanakos a kol. uvedli případ MKP u pacienta ve věku 82 let, přičemž pacient dostával 5- $\alpha$  reduktázový inhibitor (dále jen 5-ARI) - flutamid po dobu delší než 8 let na léčbu rakoviny prostaty. Širší zkoumání si na svá bedra vzali později až Bird a kol., kteří pro svou studii použili údaje 339 pacientů s MKP a přes 6 000 kontrolních pacientů stejného věku. Nenašli významnou souvislost mezi užíváním flutamidu nebo dutasteridu a rizikem MKP i po více než 3 letech užívání. 5-ARI jsou široce používány k léčbě mužů se symptomatickou benigní hyperplázií prostaty, a proto existovala obava z možného rizika rakoviny prsu u populace s nemaligním onemocněním prostaty (Fentiman, 2017, s. 36). Duijnhoven a kol. provedli další kontrolní studii s využitím údajů z databáze United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. Nalezli 3 398 MKP případů, které byly porovnány s 3 930 pacienty stejného věku. Pro ty, kteří někdy užívali 5-ARI, byl poměr úmrtí na rakovinu prsu 1,08 ve srovnání s těmi, kteří 5-ARI neužívali. Duijnhoven a kol. došli k závěru, že po krátkodobé nebo dlouhodobé léčbě nebylo riziko MKP zvýšeno (Duijnhoven a kol., 2014, s. 1577-1582)



## **3 Ovlivnitelné rizikové faktory**

### **3.1 Kouření**

Kouření je spojeno se širokou škálou závažných onemocnění, včetně kardiovaskulárních onemocnění, mrtvice a rakoviny. Změny v kuřáckých návycích jako odvykání nebo snižování denního množství vykouřených cigaret, kouření vodních dýmek, či elektronických cigaret má na zvýšení nebo snížení rizika vzniku rakoviny zásadní vliv a tato skutečnost vyžaduje bližší zkoumání. V předběžných výzkumech se ukázalo, že odvykání kouření snižuje riziko různých typů rakoviny (Seulggi, 2018, s. 1114). Existuje záhadný vztah mezi kouřením a rakovinou prsu. U žen má kouření antiestrogenní účinek tím, že snižuje premenopauzální estrogenu v moči a zvyšuje postmenopauzální androgeny, což vede k časnější menopauze. Teoreticky by tato závislost mohla chránit před rakovinou prsu, ale přehled studií o kouření a riziku rakoviny prsu u žen prokázal neutrální účinek. Mnozí autoři studií závislosti vzniku rakoviny prsu u mužů na délce kouření v letech a roku, ve kterém kouřit začali, uváděli, že neexistuje souvislost mezi rizikem MKP a kuřáctvím. Se statistickou silou těchto metaanalýz lze se značnou jistotou konstatovat, že kouření není důležitým etiologickým faktorem ve vývoji MKP (Fentiman, 2017, s. 36-37). Hsing a kol. vedli rozhovor s příbuznými 178 mužů, kteří zemřeli na MKP a 512 mužů, kteří zemřeli z jiných příčin. Mezi informacemi byla jak historie kouření, tak i konzumace alkoholu, ale jak u ostatních autorů podobných studií nebylo stanoveno žádné spojení s těmito faktory (Hsing a kol., 1998, s. 269-275).

### **3.2 Alkohol**

Na vztah alkoholu a rakoviny prsu existují konfliktní studijní výsledky a rozdílné názory. Je tomu pravděpodobně díky studiím z poměrně malých datových sad. Sorensen a kol. analyzovali riziko malignity rakoviny prsu u 11 605 dánských pacientů s cirhózou jater, kteří přežili déle jak 1 rok. Rakovina se projevila u 81 žen a 2 mužů, což dávalo poměr mezi muži a ženami 0,024 a naznačovalo možné zvýšení rizika pro MKP (Fentiman, 2017, s. 37). Guénel a kol. provedli kontrolní studie 74 případů MKP a konzumentů alkoholu získaných z 5 zemí - Dánska, Francie, Německa, Itálie a Švédsko. Porovnávali je s 1 432 kontrolními případy rozdělených podle věku a jejich lokality. Ve srovnání s kontrolními případy se riziko MKP u nemocných zvýšilo o 16%. Existují další studie zohledňující konzumaci alkoholu

doprovázející MKP a v porovnání s ostatními rizikovými faktory se zdá, že neexistuje žádná souvislost mezi příjmem alkoholu a MKP (Guénel a kol., 2004, s. 571-580).

### **3.3 Tělesná váha**

Zdá se, že vyšší tělesná hmotnost může v určité míře zvyšovat riziko vzniku MKP, zejména od 30. roku života. Vypovídá o tom studie od Casagrande a kol., kteří zkoumali 75 případů MKP a zjistili, že jedinou významnou asociací byla hmotnost ve věku 30 let. V tomto věku došlo ke zdvojnásobení rizika u mužů o hmotnosti  $\geq 80$  kg ve srovnání s těmi, kteří vážili  $< 60$  kg. V menší italské studii, kterou vedli D'Avanzo a La Vecchia, tak prokazující výsledky nebyly. Alternativní přístup zvolili Hsing a kol., kteří analyzovali údaje amerického National Mortality Followback Survey (NMFS), tedy národního sledování úmrtnosti, z roku 1986. Zaznamenali zvýšené riziko MKP u těch, kteří dominovali velkou nadváhou. Při rozdělení na 4 skupiny podle BMI, měli skupiny s vyšším BMI v porovnání s nejnižším relativní rizika 1,3, 1,6 a 2,3, což poukazuje na významný vztah mezi hmotností a rizikem. Podobně na tom byla Kanadská studie 81 případů MKP, která zaznamenala zdvojnásobení rizika (relativní riziko 2,16) pro osoby s hmotností  $\geq 90$  kg ve srovnání s muži  $< 73$  kg. Zajímavé je, že ze studie vzešla i skutečnost, že vyšší muži se potýkali s větším rizikem vzniku MKP s relativní rizikovostí 1,57 a to konkrétně u těch s výškou nad 180 cm ve srovnání s muži pod 172 cm. Další studie potvrzují téměř dvojnásobné riziko u těch s BMI vyšší než 30 (Fentiman, 2017, s. 37-38).

### **3.4 Zaměstnání**

Jak může zaměstnání ovlivnit riziko vzniku MKP? Odpovědí může být hned několik studií týkajících se zejména zaměstnání, kde se zaměstnanec setkává dlouhodobě s vysokými teplotami, toxiny, ionizujícím zářením, či velkým elektromagnetickým polem. Je zapotřebí také zmínit, že zaměstnání, jako rizikový faktor, úzce souvisí s rizikovými faktory již zmíněnými. Malá studie z roku 1985 od Mabuchiho a kol., která obsahovala 51 případů MKP a zhruba stejný počet kontrol, hlásila zvýšení rizika u mužů, kteří pracují s vysokou teplotou prostředí, jako například v ocelárnách nebo u vysokých pecí. O rok později došli ke stejným výsledkům Cocco a kol. Autoři McLaughlin a kol. zkoumali historii zaměstnání 333 švédských mužů s MKP. Nejvyšší výskyt byl zaznamenán u osob působících v průmyslových odvětvích, zejména ve výrobě mýdla a parfémů, následně pracovníků s maloobchodním zbožím a novinovým tiskem. U konkrétních odvětví se zvýšilo riziko pracovníků oceláren, zemědělců a v pivovarnictví. Robinson a kol. dospěli v jiné studii zase

k závěru, že konstrukční truhlářství je velmi nebezpečné zaměstnání z pohledu rizikovosti MKP. S ohledem na dlouhodobé vystavování toxických plynů provedli Palli a kol. případovou studii s cílem zjistit, zda zde existuje vztah s MKP. Výsledkem bylo, že muži, zejména řidiči kamionu, dlouhodobě vystaveni polycyklickým aromatickým uhlovodíkům (látky vznikající při nedokonalém spalování), mají riziko MKP značně vyšší (Fentiman, 2017, s. 39). Profesionální hasiči jsou další pracovní skupinou nadměrně vystavovanou polycyklickým aromatickým uhlovodíkům a dalším toxinům. Ma a kol. zkoumali příčiny úmrtí u 34 796 hasičů a zhruba 2 000 hasiček z Floridy v USA. Mezi muži došlo k výraznému počtu úmrtí na rakovinu prsu (Ma a kol., 2005, s. 509-517).

**Ionizující záření:** Zaměstnanci pracující v diagnostické radiologii, nukleární medicíně, či radiační onkologii jsou v pracovní době vystavováni radiaci, která může být příčinou vzniku rakoviny. V některých zemích má v těchto případech zaměstnanec nárok na státní odškodnění. To platí pro některé formy rakoviny prsu u žen a v současné době se zvažuje zahrnutí odškodnění i u mužů s MKP, takže zvýšená incidence může mít potenciální ekonomické důsledky pro daný stát. Na počátku 20. století existovala móda, kdy se ozařování gynekomastie nebo zvětšeného brzlíku u malých dětí bralo jako terapeutický výkon. Lowell a kol. psali o chlapci ve věku 10 let, který byl v roce 1932 ozařován z důvodu gynekomastie. Ve věku 46 let byl následně diagnostikován s MKP. Podobně na tom byl muž popsán Greenem a kol, u kterého se 30 let po ozáření zvětšeného brzlíku objevila rakovina prsu. V rozsáhlé studii 2 856 ozářených (po radioterapii) a 5 053 neozářených sourozenců došlo po roce 1953 k výraznému zvýšení rizika rakoviny u ozářené skupiny. To se týkalo zejména rakoviny kůže a prsu, avšak pouze u žen. Thomas a kol. provedli zajímavou populační studii, kdy zkoumali závislost rizika MKP na počtu RTG snímků v blízkosti hrudníku. Došli k tomu, že ionizující záření může způsobit MKP v závislosti na počtu rentgenových snímků v přilehlých oblastech hrudníku a prsou. Riziko stoupalo od 20 do 35 let po expozici a poté klesalo. Autoři naznačili, že podobná citlivost platí i u předpubertální prsní tkáně mužů i žen (Fentiman, 2017, s. 40). Ron a kol. vyšetřovali výskyt MKP mezi 45 880 japonskými přeživšími po atomovém útoku v Hirošimě a Nagasaki. Stanovili relativní a absolutní rizika MKP spojená s radiací v této a přilehlé oblasti. Přestože absolutní počty MKP byly malé, došlo k 15 násobnému zvýšení relativního rizika MKP a 5 násobnému zvýšení mortality na tuto nemoc. Nicméně závěry je třeba opatrně interpretovat, přihlédneme-li k malému počtu případů MKP (Ron a kol, 2005, s. 603-605).

***Elektromagnetické pole (EMP):*** V roce 1987 předložil Richard Stevens hypotézu, že používání elektrické energie s výslednými EMP bylo spojeno se zvýšením rizika rakoviny prsu. Hypotéza byla založena na experimentálních důkazech z modelů hlodavců chronicky vystavených magnetickému poli (60Hz), což způsobilo inhibici (snížení) produkce melatoninu a zvýšily rozsah DMBA-indukovaných prsních nádorů. Svobodně připustil, že neexistuje žádný lidský důkaz o takovém účinku, ale lze jej získat z epidemiologických studií. Prvním hlášením bylo od Demerse a kol., kteří provedli kontrolní studii u mužů založenou na rizikovosti MKP pro pracovníky s vysokou expozicí EMP, kde relativní riziko u mužů vystavených EMP činilo 1,8. Do současné doby bylo provedeno již 7 kontrolních studií, které se pokoušely zjistit, zda je takové zvýšení rizika skutečné. U většiny studií byla expozice EMP založena na pracovním zařazení nebo kvantifikaci expozice. Celkově však výsledné statistické nálezy naznačují nejistotu a pokus najít spojitost mezi potenciálním rizikovým faktorem a vzácným nádorovým onemocněním. EMP v rámci rizikovosti MKP vyžaduje další šetření (Fentiman, 2017, s. 42).

## 4 Histopatologie

V současné době existuje nesoulad mezi rozsáhlými histopatologickými informacemi dostupnými na MKP a následným dlouhodobým zpracováním těchto informací, které je nutné přeměnit na přesná prognostická data. V rámci dominance převládá u mužů výskyt invazivního duktálního karcinomu společně s variantami papilárního a mucin produkujícího karcinomu, vyskytujícího se častěji u mužů, nežli u žen. Čistě mucinózní karcinomy jsou spojeny s dobrou prognózou, zatímco mikropapilární invazivní karcinomy bývají agresivnější. Invazivní lobulární karcinomy jsou u mužů vzácné, vyskytují se nejčastěji u jedinců užívajících estrogeny nebo jedinců s Klinefelterovým syndromem. Žádná instituce však nevidí dostatek případů MKP k dosažení řady významných histopatologických statistik požadovaných rozměrů ke srovnání s karcinomem prsu u žen. Ty informace, které jsou k dispozici pro analýzu, byly odvozeny z národních studií (**Tabulka 2**) (Fentiman, 2017, s. 63).

**Tabulka 2** Histopatologie z rozsáhlé studie MKP

<b>Autor studie</b>	<b>Neg.</b>	<b>IDK</b>	<b>PapK</b>	<b>MucK</b>	<b>Paget</b>	<b>DKIS</b>	<b>Jiný</b>
Visfeldt (1973)	265	157	5	0	3	0	22
Hultborn (1987)	190	166	12	0	5	4	0
Borgen (1992)	106	87	0	0	0	16	3
Donegan (1998)	217	196	0	1	0	12	4
Burga (2006)	759	645	0	21	34	0	0
Bourhfour (2012)	127	122	0	0	2	0	3
Aggarwal (2012)	51	45	0	0	0	5	1

\* *Neg.* – negativní histologie, *IDK* – invazivní duktální karcinom, *PapK* – papilární karcinom, *MucK* – mucinózní karcinom, *Paget* – Pagetův karcinom, *DKIS* – duktální karcinoma in situ (tabulku přepracoval a upravil autor bakalářské práce dle - Fentiman, 2017, s. 65)

## 4.1 Nádory prsu zaznamenané u mužů

**Benigní papilom:** V roce 1946 se doktor Moronet setkal s 31 letým mužem s 2 letou historií přerušovaného krvácení z pravé bradavky, který podstoupil totální mastektomií. Histologie ukázala rozsáhlý intraduktální papilom (dále jen IDP) bez důkazů malignity. Při revizi lézí v oblasti prsů, která proběhla u dětí ve specializované nemocnici v Torontu, popsali Simpson a Barson 7 měsíčního chlapce s hručkou pod bradavkou pravého prsu přítomnou po dobu 4 měsíců. Léze měřila 5cm a byla vyříznuta společně s bradavkou. Jednalo se o nejmladší mužský případ benigního IDP. Volmer a kol. popsali 26 letého muže s gynekomastií a lokalizovaným IDP. Sara a kol. popsali 71 letého muže s tmavým výtokem z levé bradavky. Zjistili přítomnost 10 cm léze, která se po resekci ukázala jako IDP. Tyto případy ukazují, že IDP se může vyskytnout u mužů v jakémkoli věku a obvykle se prezentuje jako hručka, někdy s doprovodným výtokem z bradavky. Vhodnou dosavadní léčbou je úplná mastektomie postiženého prsu, ale je možné, že menší léze by mohly být odstraněny pomocí duktoskopu.

**Neinvazivní papilokarcinom:** Jedná se o formu duktálního karcinomu in situ (DKIS), tedy o prekancerózu. Tyto vzácné léze mohou být nerozlišitelné klinicky, radiologicky a cytologicky od IDP. Případy tohoto typu se vyskytují převážně v šestém a sedmém desetiletí, obvykle se projevují jako nebolestivá léze na prsu. Pacienti s touto diagnózou podstupují nejčastěji totální mastektomií a předběžné výsledky naznačují dobrou prognózu.

**Invazivní papilokarcinom:** Invazivní papilární karcinom (dále jen IPK) je vzácná, ale agresivní varianta MKP. Zeppa a kol. prováděli cytologii z 3cm léze prsu u 55 letého muže. Histopatologie potvrdila IPK s lymfatickou invazí zasahující do hrudní stěny. Erhan a kol. zase popsali 66 letého muže s 1,5cm velkým invazivním mikropapilárním karcinomem, který měl v době diagnózy již plicní metastázy. Tyto mikropapilární invazivní typy rakoviny jsou často spojené s časnou lymfovaskulární invazí. Muži s diagnózou IPK mívají špatnou prognózu.

**Invazivní lobulární karcinom:** Vzácná invazivní forma MKP čítající méně než 2% všech případů. Dva případy invazivního lobulárního karcinomu (dále jen ILK), ze série 16 případů MKP zaznamenaných na Lékařské fakultě ve Virginii, popsali Giffler a Kay v roce 1976. O 10 let později, v roce 1986 Sanchez a kol. hlásili případ ILK prsu u 61 letého muže. Po stanovení diagnózy podstoupil pacient endokrinní a karyotypovou analýzu. Testosteron byl v normě, ale došlo ke zvýšení obsahu FSH a LH. Karyotypová analýza prokázala

KS (47XXY). V rámci studie 4 případů MKP od Chandrasekarana a kol. byli prokázáni dva muži s KS a oba měli ILK. To může naznačovat zvýšení rizika ILK u mužů s KS.

***Cytosarcoma phylloides:*** V roce 1838 Johannes Muller zaznamenal několik případů neobvyklých nádorů prsu, které byly objemné a vykazovaly značně rychlý růst. Lézi nazval cytosarcoma phylloides (dále jen CP), protože ji považoval za maligní (Fentiman, 2017, s. 66-69,75). CP je však v určité fázi rychle rostoucím, často benigním nádorem s patrným ohraničením (Šlampa, 2007, s. 206). WHO klasifikovala CP i jako hraniční a maligní. Tento nádor je dobře diagnostikován jak ultrazvukem, tak mamograficky, díky dobře rozlišitelným okrajům. Podle bezpočtu studií se CP vyskytuje již u mladých mužů a progreduje v pozdějším věku.

***Sekretorický karcinom:*** Sekreční karcinom se vyznačuje dvěma specifickými histologickými rysy. Přítomností rozsáhlých intracelulárních a extracelulárních sekrecí s granulární eozinofilní cytoplazmou uvnitř buňky. Tato vzácná rakovina byla poprvé popsána společností McDivitt & Stewart jako juvenilní karcinom kvůli přítomnosti u mužů v mladém věku. Následně se onemocnění nazvalo sekretorickým karcinomem (dále jen SK). Studie prokázaly, že v rámci SK vždy existovala směs dvou typů buněk. Zaznamenané případy poukazují na výskyt u mužů ve velmi mladém věku, a to již od 3 let. Léčba tohoto nádoru je chirurgická s možným návratem onemocnění do 5 let od provedení léčby.

***Adenoidně cystický karcinom:*** Velmi vzácný MKP podobný nádoru slinných žláz. Studie naznačují nestejnorodý věkový výskyt a pravděpodobnost návratu nemoci. První mužský případ uvedli Woykem a kol., kterým byl 37 letý muž léčený lokální excizí. Onemocnění bylo opět zaznamenáno po 7 letech od léčby.

***Mucinózní karcinom:*** Mucinózní karcinomy (dále jen MK) jsou buď čisté nebo smíšené, z nichž čistý má více jak 90 % mucinózní složku. Čisté MK mohou být spojeny s menší agresivitou. Četnost tohoto onemocnění se liší, ale v největší studii 759 případů MKP, které byly podrobeny histologickému přezkoumání, bylo 21 z nich (3%) MK. Většina případů se pohybovala nad 75 let. Fujikawa a kol. uvedli mladší případ 35 letého muže se zvětšujícím se bolestivým pravým prsem. Ultrazvuk ukázal lézi podobnou CP. Po mastektomii se ukázalo, že jde o nádor produkující mucin. Pacient byl bez recidivy 2 a čtvrt roku po operaci.

**Sarkom:** Sarkomy prsů jsou považovány za vzácné nádory u žen, u mužů je situace mnohonásobně vzácnější. Nicméně i s tak vysokou vzácností byla zaznamenána přítomnost těchto hlavních sarkomů i u mužů (hlavně angiosarkom, fibrosarkom a liposarkom). Většina studií hovoří spíše o jednotlivých případech než o sériích (Fentiman, 2017, s. 71,73-75).

**TNM klasifikace:** Pokud se u pacienta prokáže rakovina prsu, je nutné zjistit a stanovit rozsah onemocnění, stádium, ve kterém se pacient nachází a podle toho zvolit vhodnou terapeutickou strategii (Abrahámová a kol., 2009, s. 66). K tomu nám dopomáhá TNM klasifikace, která určuje velikost primárního nádoru (T - tumor), zdali byly zasaženy okolní lymfatické uzliny (N - nodus) a jsou-li v těle přítomny sekundárně založené metastázy (M - metastasis). Jednotlivé body této klasifikace mají své stupně (**Tabulka 3**) a společně se podílejí na stanovení stádia onemocnění (I-IV), ve kterém se pacient nachází, což determinuje jeho prognózu (Šlampa a kol., 2007, s. 207).

**Tabulka 3** TNM klasifikace

<b>T</b>	Tis, TX	T0-4
<b>N</b>	NX	N0-3
<b>M</b>	MX	M0-1

\* *Tis – karcinoma in situ, X – nelze hodnotit*

(tabulku přepracoval autor bakalářské práce dle - Šlampa a kol., 2007, s. 209)



## 5 Diagnostika

Rakovina prsu je u mužů vzácná a většina mužů je shledána s benigními stavy, často jen s pravou nebo s pseudogynekomastií. U obou pohlaví by pacienti, kteří mají problémy spojenými s prsy, měli standardně prodělat trojfázové hodnocení (klinické vyšetření, zobrazování za pomoci vhodné zobrazovací techniky a biopsii) na specializované prsní klinice. Ultrazvuk je nejlepší počáteční zobrazovací technikou pro hodnocení mužského prsu a ve většině případů rozlišuje mezi gynekomastií a MKP. Mamografie není vyžadována u všech mužů, ale měla by být zhotovena, pokud existuje silné podezření na rakovinu nebo je-li klinické a ultrazvukové vyšetření nejednoznačné. Biopsie se zdá být u mužů zatím metodou volby, avšak před každou léčbou by měli mít všichni muži s prokázanou rakovinou prsu oboustrannou mamografii a ultrazvukové vyšetření axily.

### 5.1 Klinické vyšetření

Principy klinického vyšetření mužů s abnormalitami prsu jsou podobné jako u žen, ale s určitými důležitými rozdíly. Pokud jde o rodinnou anamnézu, měly by se brát v potaz rodinné případy ženské rakoviny prsu společně s rakovinou vaječníků a MKP s rakovinou prostaty. Lékařům by dále neměla unikat fakta, že u bezdětných a neplodných mužů nebo mužů s prodělaným onemocněním varlat riziko MKP narůstá. Pozornost vyžaduje i třeba nově zjištěný Klinefelterův syndrom. Mnoho z těchto pacientů bude v důchodu, je ale třeba zjistit i předchozí zaměstnání, protože jak už bylo popsáno výše, některá zaměstnání se mohou podílet na kaskádě příčin vedoucích k MKP. Dalším důležitým aspektem je farmakologická anamnéza pacienta, protože některé z užívaných léků mohou způsobit onu gynekomastii. Je důležité rozlišit pravou a pseudogynekomastii (lipomastia). Jak lze hodnotit gynekomastii a její jednotlivá stádia naleznete v kapitole rizikových faktorů u gynekomastie.

Po prohlídce a palpaci obou prsou, axil a krku s pacientem v poloze na zádech jsou pak pacientovi palpována prsa i v poloze na obou bocích (každé prso z obou stran). Po vyšetření prsu je palpováno břicho, aby se zjistilo, zda je přítomna hepatomegalie (zvětšení jater) spolu s jakýmkoli známkami jaterní dysfunkce. Jako závěrečnou část rutinního vyšetření mužů by se měly vyšetřit varlata pro příznaky atrofie nebo přítomnost nádoru. Pokud je u muže přítomen viditelný výtok z bradavky, měl by být testován na přítomnost krve (Fentiman, 2017, s. 10, 12-14).

Ambrogetti a kol. prozkoumali rozsáhlou sérii 748 po sobě jdoucích mužů, kteří se zúčastnili screeningu prsu ve Florencii. Všichni muži prodělali klinické a mamografické vyšetření. Průměrný věk činil 50,5, přičemž rakovina byla zjištěna u 20 mužů (3%), z nichž 17 bylo nad 60 let. Po biopsii bylo diagnostikováno 92 benigních lézí, z nichž 74 (80%) byly gynekomastie. Kombinace palpce a mamografie měla 100% citlivost. Autoři dospěli tedy k závěru, že diagnostický protokol použitý u žen se zdá být plně účinný i u mužů. Proto by mělo být pro člověka s prsní abnormalitou standardní ono trojfázové hodnocení (Ambrogetti a kol., 1996, s. 356-359).

## **5.2 Zobrazovací postupy**

Nejběžnějším klinickým příznakem nástupu rakoviny prsu u mužů je nebolestivá hmatatelná hrudka nebo krvavý výtok z bradavky. Klinicky podezřelé léze určené pro zobrazování by měly být nejprve vyšetřeny za pomoci mamografie a ultrazvukového vyšetření. Toto vyšetření by měla následovat biopsie, FNAB nebo CCB. Mamografii lze identifikovat maligní nádory prsu s citlivostí 92 - 100% a specificitou až 90%. Ultrazvuk axilární oblasti je zase užitečný pro stanovení fáze onemocnění posouzením zasažení lymfatických uzlin (Ottini a kol., 2010, s. 146).

Základní mamografické vyšetření obnáší dva různé snímky v kраниokaudální a mediolaterální projekci pro každé prso zvlášť. Někdy se při sumaci ložiska a okolní prsní tkáň provádí i doplňující snímky, tzv. rolované nebo mediolaterální pod jiným úhlem než při předchozím vyšetření. Mamografie se hojně používá i u stereotaktických biopsií nebo duktografií. Indikací k duktografii je zejména výtok z bradavky. Ultrazvukové vyšetření probíhá nejčastěji vleže za použití lineární hlavice s ultrazvukovou frekvencí 7 -15MHz. Vyšetřují se obě prsy a obě axily na možnost výskytu zvětšených lymfatických uzlin. Tak jako mamografie, se i ultrazvuk uplatňuje v kombinaci s jinými diagnostickými metodami – evakuace obsahu cyst, CCB nebo FNAB (Vomáčka a kol., 2015, s. 113). Charakteristika MKP na ultrazvukovém vyšetření je obvykle stejná jako u ženských prsou, často se vyšetření doplňuje tzv. Dopplerovským zobrazováním. Doppler pak zhodnocuje vaskularizaci (krevní zásoben) přítomné léze (Reis a kol., 2011, s. 102).

### 5.2.1 Magnetická rezonance a PET/CT

V rámci mamární diagnostiky se jedná spíše o nástavbové zobrazovací metody. Nejen díky dostupností, ale taky náročnosti. U obou vyšetření se běžně používá aplikace kontrastní látky i.v. PET/CT využívá schopnosti  $^{18}\text{F}$ FDG vychytávat se v místě zvýšeného metabolismu glukózy, což je i nádorová masa, a používá se například ke kontrole případného relapsu (opětné vypuknutí) nemoci nebo ke stanovení TNM klasifikace před léčbou. MR měří magnetický signál atomů  $^1\text{H}$  v silném magnetickém poli. Nevyužívá tedy ionizující záření k požadované diagnostické informaci a její předností je detailní zobrazování měkkých tkání bez současné radiační zátěže pacienta. K zobrazení prsou se používají bímamární povrchové cívky. Jako kontrast slouží gadoliniové kontrastní látky aplikované i.v. MR mamární diagnostika se využívá hlavně u vícečetných nejasných lézích v obou prsou (Vomáčka a kol., 2015, s. 47,114).

V současné době existuje pouze hrstka studií zaznamenávající využití MR v diagnostice MKP, přičemž Hines a kol. dokonce uvádí, že neexistuje žádný důkaz podporující MR v této problematice. Minimální množství důkazů o využití MR prsou u mužů napovídá, že o využití PET/CT jich bude ještě méně. Groheux a kol. poskytli své poznatky z PET/CT při posuzování stagingu a odpovědi na předchozí terapii v rámci 30 vyšetření MKP případů. Pro detekci vzdálených metastáz byla senzitivita PET/CT 100%. Specificita byla 67% a přesnost 89%. Ve 40% studií získala PET/CT více informací než konvenční zobrazovací metody. V důsledku těchto výsledků byla léčba změněna u 13 z 30 případů (43%), což naznačuje, že tato drahá a často nedostupná modalita může být silným přírůstkem pro posuzování stagingu nebo odezvy na léčbu v problematice MKP (Fentiman, 2017, s. 18-19).

### 5.2.2 FNAB a CCB

V rámci FNAB, jako doplňující informaci k mamografii a ultrazvuku, prokázali studie mírné nesrovnalosti (Fentiman, 2017, s. 20). Zatím co v jedné ze studií byla citlivost tohoto vyšetření téměř 100 %, tak u studie provedená Vettem a kol. nebyla tato kombinace nikterak nápomocná ke stanovení definitivní diagnózy. Jejich studie obsahovala 50 mužů s jednostrannou lézí po mamografickém vyšetření. Zhodnocení FNAB ukázalo benigní nález v 38 případech, 7 jich nebylo v souladu s diagnózou a 5 bylo falešně pozitivních (Vetto a kol., 1998, s. 383-387).

Z hlediska CCB se ukázalo, že se jedná o důležitý bod před chirurgickým zákrokem. Navíc u mužů ve III. nebo IV. stádiu je znalost statutu ER/PR/HER2 důležitá k indikaci nejvhodnější formy radikální nebo paliativní terapie. Mezi lety 1998 a 2003 provedli Janes a kol. CCB u 113 mužů s jednostranným otokem prsů a nejasnou diagnózou. 110 mužům byla diagnostikována gynekomastie, 2 pacienti měli MKP a 1 měl metastatický lymfom. Westenender prozkoumal výsledky 26 CCB odebraných od mužů s jednostrannými prsními lézemi v letech 1993 až 2002. Ve výsledku se jednalo o 6 malignit, z nichž jeden byl popsán jako malobuněčný karcinom. Gynekomastie byla potvrzena ve 13 případech a u zbylých 7 mužů se prokázal benigní nález. Autoři dospěli k závěru, že CCB mužského prsu je přesný a dobrý způsob předoperační diagnostiky (Fentiman, 2017, s. 21).

## 6 Terapie

Navzdory poměrně vysokému počtu malých retrospektivních studií na téma MKP, přispívá jeho relativně nízká incidence k nedostatku informací týkajících se léčby a tím i specifickým požadavkům na léčbu tohoto vzácného onemocnění. Přestože mezi muži a ženami existují etiopatologické rozdíly, postup léčby je srovnatelný. Terapie obnáší kombinaci chirurgie, hormonální léčby, chemoterapie a radioterapie (Reis a kol., 2011, s. 104). Téměř každá léčebná strategie MKP se zrcadlí s tou u žen, což znamená, že každý pokrok v léčbě karcinomu prsu u žen se dříve nebo později projeví i na léčbě u mužů (Ottini a kol., 2010, s. 147). Léčebnou strategií se určuje hlavně pacientova prognóza a závisí na mnoha důležitých informacích – TNM klasifikace a tedy i stádium onemocnění, patologie tumoru, receptory tumoru (ER+,PR+,AR+, HER2+), proliferační kapacita. V neposlední řadě závisí i na stavu pacienta a jeho přání. Každé zdravotnické zařízení má své standardizované postupy, které jsou v souladu s postupy odborných společností (Šlampa a kol., 2007, s. 209). To, jestli pacient podstoupí radikální (kurativní) nebo paliativní léčbu závisí zejména na tom, v jaké fázi onemocnění se během diagnózy nachází. Pacienti v klinickém stádiu I-III, tedy s lokalizovaným onemocněním, podstupují radikální léčbu, kde hraje hlavní roli chirurgie v kombinaci s adjuvantní a neoadjuvantní léčbou. Pacienti s metastatickým onemocněním podléhajícím IV. stádiu onemocnění podstupují léčbu paliativní s metodou systémové léčby (chemoterapie, hormonální terapie nebo biologická léčba) za účelem zlepšení kvality života a doby přežití, chirurgie zde hraje pouze sekundární roli (Coufal a kol., 2011, s. 109).

### 6.1 Chirurgická léčba

Většina mužů s rakovinou prsu byla léčena totální mastektomií bez ohledu na estetiku těla po zákroku. V dnešní době mohou být vybrané případy MKP ošetřeny tzv. záchovnou (onkoplastickou) operací prsů (ZOP), kdy je prs po operaci tumoru v značné míře rekonstruován. Chirurgické výkony na MKP, stejně jako jiné způsoby léčby, byly z velké části zkopírovány z výsledků velkých studií u žen, což vypovídá o tom, že pokud je u mužů možná ZOP, měla by být indikována v první řadě, namísto totální mastektomie (Fentiman, 2017, s. 105). Totální mastektomie nebo ZOP nejsou jediné chirurgické zákroky prováděné při samotné operaci prsu. Významnou roli hrají i výkony na regionálních mízních uzlinách. V případech kdy již jsou postiženy axilární mízní uzliny, se provádí disekce axily. Pokud uzliny po dané diagnostice nevykazují známky postižení nádorovým onemocněním,

odstraňuje se během operace standardně první spádová (sentinelová) uzlina, a to její biopsií (SNB). Odstranění sentinelové uzliny slouží zejména i k doplňující diagnostické informaci. Výhodou parciální mastektomie je, že pokud není výkon dostačující (nedostatečné resekční okraje), vždy se dá přikročit k mastektomii totální (Coufal a kol., 2011, s. 111-113). Naneštěstí pro muže, studie dokazují, že metody ZOP a SNB byli indikovány pouze u 12,8% mužů s MKP zaznamenaných od roku 2007 do roku 2017 (Leone a kol., 2017, s. 8). Disekce axily sebou totiž nese značné pozdní komplikace jako lymphoedém, paresthézii nebo i sníženou pohyblivost dané končetiny. První zprávu o SNB u muže s MKP publikoval Hill a kol. z Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Větší studie, zahrnujících méně než 200 mužů s MKP, byla následně prozkoumána předními americkými a evropskými centry pro péči o karcinom prsu, kde naznačovali, že SNB u MKP pacientů je extrémně přesná a účinná technika. Použití této techniky by mohlo být standardně indikováno u pacientů s velikostí nádoru < 2,5cm a u pacientů bez důkazů postižení axilárních uzlin (Ottini a kol, 2010, s. 148). U lokálně pokročilých a větších tumorů může být před samotnou chirurgií indikována neoadjuvantní léčba, určená zejména ke zmenšení tumoru a zvýšení jeho operability s dostatečnými resekčními okraji. Neoadjuvantní chemoterapie je v těchto případech doporučována díky dostatečné odpovědi, a taky díky tomu, že nedochází ke zhoršení prognostických faktorů (délky přežití) (Shahidsales a kol., 2017, s. 71).

Zaenger a kol. provedli rozsáhlou analýzu databáze SEER se zaměřením na 1777 mužů v I. a II. stádiu onemocnění s negativními axilárními uzlinami, léčených v letech 1998 až 2011. Většina byla léčena totální nebo parciální mastektomií s pooperační radioterapií nebo bez ní. Pouze 296 (17%) bylo léčeno ZOP, přičemž s pooperační radioterapií jich bylo 135 (46%). Včasné výsledky neukázali žádné zásadní rozdíly v délce přežití nebo úmrtnosti u pacientů, kteří byli léčeni totální mastektomií a těmi s ZOP a doprovodnou radioterapií. Je však důležité brát v potaz relativně krátké doby sledování (Fentiman, 2017, s. 108).

## 6.2 Adjuvantní léčba

Adjuvancí rozumíme pomocnou léčbu, která nastupuje prakticky jako pooperační léčba s cílem snížit rizika návratu nemoci a zvýšit délku přežití pacienta. Terčem její léčby jsou subklinické formy onemocnění, což mohou být skryté metastázy nebo volně cirkulující nádorové buňky (Coufal a kol., 2011, s. 117). U pacientů s MKP nebyly provedeny žádné kontrolní studie s adjuvantní terapií, a proto se přihlédlo na výsledky velkých studií u ženského karcinomu prsu (Fentiman, 2017, s. 115). Vzhledem k tomu, že tumory u mužů jsou převážně ER +, je nejčastěji předepisovaná adjuvance hormonální léčba. Doposud provedené studie používaly řadu kontrol, ať už historických případů nebo neléčených pacientů adjuvantní léčbou, ale nikoliv nezbytně podobných ve všech aspektech léčby. Ukázalo se, že všechny případy, které byly léčeny tamoxifenem, byly přínosné. Muži však obvykle trpěli vedlejšími účinky tamoxifenu (až 35% zaznamenaných případů), jako například sníženým libidem, přírůstkem hmotnosti, návalů horka a změnami nálad. Co však pro temoxifen používaný u mužů není definováno je doporučená délka léčby, která u žen trvá standardně 5 let (Reis, 2011, s. 104). S ohledem na věk, velikost nádoru, stav axilárních lymfatických uzlin je 1,5 násobné zvýšení mortality u podávaných inhibitorů aromatázy (používaných u ER- případů), oproti tamoxifenu. Adjuvantní chemoterapie byla podávána komplexní řadě případů za použití různých režimů, ale nebyly zaznamenány žádné rozdíly v celkovém přežití u těch, kteří dostávali chemoterapii ve srovnání s těmi, kteří nebyli vůbec pooperačně léčeni. Radioterapie navazující po mastektomii může snížit výskyt lokálního relapsu nemoci, ale neprokázalo se, že by významně zlepšila prognózu pacientů, pravděpodobně díky nedostatečnému počtu studií (Fentiman, 2017, s. 115). Pooperační radioterapie se však doporučuje u pacientů s velikostí tumoru nad 5cm, více než čtyřmi pozitivními lymfatickými uzlinami nebo nedostatečnými resekcčními okraji a u mužů, kteří podstoupili ZOP (Shahidsales a kol., 2017, s. 71).

Existují i studie s pozitivními výsledky adjuvantní radioterapie uvedené Cutulim a kol., kteří hodnotili 690 pacientů s MKP z 20 francouzských institucí v časovém rozpětí 30 let. V této sérii byla celková míra lokoregionálního relapsu mezi 496 hodnotitelnými pacienty 9,5%, s významným rozdílem mezi ozářenými a neozářenými pacienty (7,3% vs. 13%). V jiné studii 428 pacientů s MKP prokázali Ribeiro a kol. významný rozdíl v 5 letém přežití mezi pacienty s totální mastektomií a pacientů s ZOP + radioterapií (44,6% vs. 77,2%). Jak bylo již řečeno, jiné studie neprokázaly významný vliv adjuvantní radioterapie na lokální recidivy (Ottini a kol, 2010, s. 148)

### **6.3 Léčba pokročilého onemocnění (M1)**

I přes včasnou léčbu karcinomu prsu se u některých pacientů vyvinou vzdálené metastázy. Metastatický karcinom prsu je definován vzdálenou diseminací nádorových buněk z primárního místa výskytu do vzdálených, sekundárních míst (Shahidsales a kol., 2017, s. 71). Muži s metastatickým onemocněním se nacházejí v IV. stádiu onemocnění. Nejčastějším místem výskytu sekundárních nádorů (metastáz) bývají plíce, kosti, játra a mozek (Coufal a kol., 2011, s. 293). Vzhledem k anatomii mužského prsu a neinformovanosti mužské populace se často projevuje zpoždění v diagnostice MKP. Rozsah problému byl uveden v rozsáhlé studii MKP, které zahrnovaly muže ve III. a IV. stádiu onemocnění. Podíl případů III. a IV. stádia byl mezi 32% až 79% ze všech čtyřech stádií. Do současné doby nebyl prokázán snižující se trend výskytu IV. stádia, což poukazuje na to, že paliativní léčba je nabízena většině mužů s pokročilým a metastatickým karcinomem prsu (Fentiman, 2017, s. 129). Chemoterapie nebo hormonální terapie (u hormonálně pozitivního karcinomu prsu) jsou za přítomnosti metastáz primární léčbou. Temoxifen se prokázal více než užitečný při léčbě metastatického onemocnění ve srovnání s aromatickými inhibitory (Shahidsales a kol., 2017, s. 71).

### **6.4 Prognóza, incidence a mortalita**

Mluvíme-li o prognóze, jsou na tom muži značně hůř než ženy. Je to pravděpodobně díky opožděné diagnóze spolu s vyšším věkem mužských pacientů, což často vede ke koexistenci závažných komorbidit. Celková míra přežití 5 až 10 let u pacientů s MKP je kolem 60 a 40%. Významným prognostickým faktorem je počet histologicky pozitivních axilárních uzlin a průměr nádoru. Čím vyšší je počet zasažených lymfatických uzlin, tím horší bude prognóza. Míra přežití v 5 letech byla 90% pro pacienty s negativními uzlinami, 73% pro ty s 1-3 pozitivními uzlinami a 55 % pro skupinu s 4 a více zasaženými uzlinami. Je třeba zmínit, že postižení axilárních uzlin bylo hlášeno v 50 – 60% případů. Dalším negativním prognostickým faktorem je pokročilý věk v době diagnózy, protože zvýšená přítomnost komorbidit může omezit možnosti léčby (Ottini a kol., 2010, s. 147).



Incidence MKP stále narůstá<sup>1</sup>. V celosvětovém měřítku se objevuje až 13 000 nově diagnostikovaných případů každý rok. MKP představuje 1% ze všech případů rakoviny prsu (Spiers, 2012, s. 66). V porovnání se ženami se rakovina prsu u mužů objevuje ve vyšším věku. Velká většina mužů diagnostikovaných s MKP je právě nad 50 let věku (Anderson a kol., 2004, s 77-86)

V roce 2013 bylo 27,3% z celkového počtu úmrtí u mužů přiřazeno právě nádorovému onemocnění. Hulíková Tesárková z Karlovy Univerzity v Praze ve své studii soustředěné na mortalitu v ČR a SR uvádí, že na rakovinu prsu v témže roce zemřelo v přepočtu na celkovou mužskou populaci ČR zhruba 28 mužů (0,0051 na 1000 mužů) (Hulíková Tesárková, 2017, s. 178-179).

Studie z minulého roku od autorů Liua kol., kteří porovnávali délku přežití u mužů a u žen s karcinomem prsu, objevila významnou nevýhodu na straně mužů. Délka přežití u mužů zaostala za ženami. Ve studii bylo obsaženo 289 673 případů rakoviny prsu (z toho 2 054 MKP) diagnostikovaných od roku 2005 do roku 2010. Míra 5 letého přežití byla u mužů nižší než u žen (82,8% vs. 88,5%). Po kontrole dalších faktorů bylo riziko úmrtí u mužů o 43% vyšší než u žen (během sledovaného období). Podobné výsledky byly zaznamenány v analýzách podskupin (stádium onemocnění, rasa). Závěrem autoři dodali, že v současné době jsou celkové prognostické výsledky u mužů vždy horší než ty u žen (Liu a kol., 2018, s. 997).

---

<sup>1</sup> statistiky ČR o incidenci rakoviny prsu u mužů se bohužel nepodařilo dohledat ani v rámci NOR, ani v rámci Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice

## Závěr

Onemocnění typické pro ženy vyskytující se u muže, často vyvolává obavy a zmatenost. Rakovina prsu u muže nemusí být v budoucnu tak vzácná jako je tomu v současnosti a je potřeba to zohlednit. Odborná a laická veřejnost by měla mít na paměti možnost výskytu tohoto agresivního onemocnění u obou pohlaví. V současné době neexistuje, díky relativně nízké incidenci, žádný screeningový program pro muže a to se odráží i na pozdním záchytu tohoto onemocnění.

Incidence MKP stoupá s věkem, což nám věk určuje jako jeden z hlavních rizikových faktorů. Podobně je na tom i vyšší sociodemografický status. Je zajímavé, že u vzdělanějších jedinců byl výskyt MKP několikanásobně vyšší. Mezi muže s vyšším rizikem vzniku MKP dále patří muži s Klinefelterovým syndromem, nosiči mutace BRCA2 genu, muži s gynekomastií a dysfunkcí varlat. Avšak většina studií doposud provedených, na téma této problematiky, není dostatečně velkých, aby se dalo jednoznačně říct, že se jedná o rizikový faktor s nejvyšší jistotou.

V rámci diagnostiky a terapie se uplatňují stejné klíčové modalitty jako u žen s mírnými rozdíly. Primárním zdrojem informací je klinické vyšetření s důkladným prověřením rodinné anamnézy. Rodinná anamnéza poodhalí možná rizika zvýšené pravděpodobnosti výskytu malignity. Jako zlatý standard se v diagnostice MKP uplatňuje ultrasonografie, mamografie a CCB nebo FNAB. Zasažení axilárních uzlin má vliv na celkovou prognózu a směr, kterým se následná terapie bude ubírat. V současné době je z hlediska terapie I. - III. stádia onemocnění prvním krokem ZOP. Není-li ZOP možná, přistupuje se k totální mastektomii, která se dříve prováděla standardně, bez ohledu na estetiku prsu po operaci. S ohledem na resekcční okraje po chirurgickém zákroku, pozitivitu axilárních uzlin, či přítomnost hormonálních receptorů nádoru (zejména ER+), nastupuje zpravidla adjuvantní léčba vycházející zejména z hormonální terapie, radioterapie a chemoterapie. Pro muže ve IV. stádiu onemocnění (M1) je indikována paliativní chemoterapie nebo hormonální léčba. Do současnosti se v terapii u mužů uplatňují pouze modalitty aplikované u žen, avšak do budoucna je nutné specifikovat a určit ideální léčbu speciálně pro pacienty s MKP.

## Referenční seznam

1. ABRAHÁMOVÁ, Jitka a kol., 2009. Co byste měli vědět o rakovině prsu. 1. vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3063-9.
2. ANDERSON, William F. a kol., 2004. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer?. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. ?(83), s. 77-86 [cit. 2019-02-13]. Dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FB%3ABREA.0000010701.08825.2d.pdf>
3. AMBROGETTI, Daniela a kol., 1996. The combined diagnosis of male breast lesions: a review of a series of 748 consecutive cases. *La Radiologia Medica* [online]. **91**(4), s. 356-359 [cit. 2019-02-27]. ISSN 0033-8362. Dostupné z: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=3&sid=96e14c34-2c60-48c1-9fa6-da0a1172d55a%40sessionmgr103&bdata=Jmxhbmc9Y3Mmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=8643843&db=mdc>
4. BRINTON, Louise a kol., 2010. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Research* [online]. **119**(1), s. 185-192 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1007/s10549-009-0379-0. ISSN 0167-6806. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=08dacdc1-e9dd-4c93-a2f7-80899afbb380%40sessionmgr120>
5. COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT, 2011. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3641-9
6. DUIJNHOFEN, Ruben a kol., 2014. Long-term use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and the risk of male breast cancer. *Cancer Causes* [online]. **25**(11), s. 1577-1582 [cit. 2019-02-25]. DOI: 10.1007/s10552-014-0455-6. ISSN 1573-7225. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=a1e5aac5-b47d-4b64-ae02-f7fc1cfe5be8%40pdc-v-sessmgr06>
7. FENTIMAN, Ian, 2017. Male Breast Cancer. London: Springer International Publishing. ISBN 978-3-319-04668-6

8. GRYSEELS, Bruno a kol., 2006. Human schistosomiasis. *Lancet* [online]. **368**(9541), s. 1106-1118 [cit. 2019-02-16]. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69440-3. ISSN 0099-5355. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=04f1c370-5c2a-4c5f-adf8-76d66cce1af8%40pdc-v-sessmgr03>
9. GUÉNEL, Pascal a kol., 2004. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: A European population-based case-control study. *Cancer Causes and Control* [online]. **15**(6), s. 571 - 580 [cit. 2019-01-28]. DOI: 10.1023/B:CACO.0000036154.18162.43. ISSN 0957-5243. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/213064841?accountid=16730>
10. HSING, Ann a kol., 1998. Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes* [online]. **9**(3), s. 269-275 [cit. 2018-12-19]. ISSN 0957-5243. Dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1008869003012.pdf>
11. HULÍKOVÁ TESÁRKOVÁ, Klára, 2017. The Czech Republic and Slovakia in Terms of Mortality from Malignant Neoplasms: Similar or Opposite Tendencies?. *Cent Eur J Public Health* [online]. **25**(3), s. 177–184 [cit. 2019-03-20]. DOI: 10.21101/cejph.a4360. Dostupné z: [http://cejph.szu.cz/artkey/cjp-201703-0002\\_the-czech-republic-and-slovakia-in-terms-of-mortality-from-malignant-neoplasms-similar-or-opposite-tendencies.php](http://cejph.szu.cz/artkey/cjp-201703-0002_the-czech-republic-and-slovakia-in-terms-of-mortality-from-malignant-neoplasms-similar-or-opposite-tendencies.php)
12. HULTBORN, Ragnar a kol., 1997. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Research* [online]. **17**(6D), s. 4293 - 4297 [cit. 2019-01-15]. ISSN 0250-7005. Dostupné z: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0031417923&origin=inward&txGid=d7380f433aacd158ee1e1820167bdce9>
13. KANHAI, Robert a kol., 2000. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *The American Journal Of Surgical Pathology* [online]. **24**(1), s. 74-80 [cit. 2019-02-15]. DOI: 10.1097/00000478-200001000-00009. ISSN 0147-5185. Dostupné z: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0033958361&origin=inward&txGid=c41b6d1377469a151ebf7733030edcca>

14. KOLOUŠKOVÁ, Stanislava, 2014. Gynekomastie (zduření prsní žlázy u chlapce). *Czecho-Slovak Pediatrics / Cesko-Slovenska Pediatrie* [online]. **69**(3), s. 195-196 [cit. 2019-01-05]. ISSN 0069-2328.
15. KREITER, Ewertz a kol., 2014. Breast cancer: trends in international incidence in men and women. *British Journal of Cancer* [online]. **110**(7), s. 1891-1897 [cit. 2019-03-13]. DOI: doi: 10.1038/bjc.2014.66. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/bjc201466.pdf>
16. LAZÚROVÁ, Ivica a kol., 2016. Autoimmune rheumatic diseases and Klinefelter syndrome - Autoimunitné reumatické choroby a Klinefelterov syndróm. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae* [online]. **63**(2), s. 18-22 [cit. 2019-01-15]. DOI: 10.1515/afpuc-2016-0017. ISSN 1338-6786. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=5acf65ff-2ddc-4382-96c4-0e6297e942e8%40pdc-v-sessmgr02>
17. LEONE, José Pablo a kol., 2017. Original Research: Locoregional treatment and overall survival of men with T1a,b,cN0M0 breast cancer. *European Journal of Cancer* [online]. **71**(1), s. 7-14 [cit. 2019-03-05]. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.038. ISSN 0959-8049. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804916325497>
18. LIU, Ning a kol., 2018. Original Study: Male Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* [online]. **18**(5), s. 997-1002 [cit. 2019-01-13]. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.06.013. ISSN 1526-8209. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820918300168>
19. MA, Fangchao a kol., 2005. Mortality in Florida professional firefighters, 1972 to 1999. *American Journal of Industrial Medicine* [online]. **47**(6), s. 509-517 [cit. 2018-12-29]. DOI: 10.1002/ajim.20160. ISSN 0271-3586. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajim.20160>

20. OTTINI, Laura a kol., 2010. Male breast cancer. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* [online]. **73**(2), s. 141-155 [cit. 2019-02-05]. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003. ISSN 1040-8428. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084280900078X>
21. REIS, Leonardo Oliveira a kol., 2011. Male breast cancer. *Aging Male* [online]. 2011, **14**(2), s. 99-109 [cit. 2019-01-05]. DOI: 10.3109/13685538.2010.535048 ISSN 1368-5538. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=f040d2ca-8dc5-4fed-a220-b4a848d6efb3%40sessionmgr4007>
22. RICHTER, Igor a kol., 2017. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty [Options of Chemotherapy in the Treatment of Prostate Cancer]. *Klinická Onkologie: Časopis České A Slovenské Onkologické Společnosti* [online]. **30**(1), s. 28-33 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.14735/amko201728. ISSN: 0862-495X. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=dbf4df57-44ec-4a96-811b-e4a6fc598062%40sessionmgr104>
23. RON, Elaine a kol., 2005. Male Breast Cancer Incidence Among Atomic Bomb Survivors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. **97**(8), 603-605 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.1093/jnci/dji097. ISSN 1460-2105. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jnci/article/97/8/603/2544189>
24. SEULGGI, Choi a kol., 2018. Effect of Smoking Cessation and Reduction on the Risk of Cancer in Korean Men: A Population Based Study. *Cancer Research And Treatment* [online]. **50**(4), s. 1114-1120 [cit. 2019-02-20]. DOI: 10.4143/crt.2017.326 ISSN 2005-9256. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=c9d299ce-1f3a-4a1b-bdb0-d27cf850bdfb%40sdc-v-sessmgr06>
25. SHAHIDSALES, Soodabeh a kol., 2017. Male breast cancer: a review of literature. *Reviews in Clinical Medicine* [online]. **4**(2), s. 69-72 [cit. 2018-12-19]. ISSN 2345-6256. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=d9d8d247-4c51-48c8-8116-393d5810cad6%40sessionmgr4006>

26. SIDDHARTHA, Deb a kol., 2012. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. *BMC Cancer* [online]. **12**(1), s. 1-13 [cit. 2019-01-20]. DOI: 10.1186/1471-2407-12-510. ISSN 1471-2407. Dostupné z: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-510>
27. SPIERS, Valerie, 2012. Perspective: Not just for women. *Nature* [online]. **485**(7400), s. 66 [cit. 2019-03-05]. DOI: 10.1038/485S66a. ISSN 1476-4687. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=334835d7-5ba0-4768-b357-18265242c97f%40sessionmgr101>
28. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-246-1443-4
29. VETTO, John a kol., 1998. Accurate and cost-effective evaluation of breast masses in males. *American Journal Of Surgery* [online]. 1998, **175**(5), s. 383-387 [cit. 2019-03-05]. ISSN 0002-9610. Dostupné z: [https://ac.els-cdn.com/S0002961098000464/1s2.0S0002961098000464main.pdf?\\_tid=bbf75444-f858-43a4a24ecc5459a32985&acdnat=1551816399\\_98881056445693caf0354c137f24b28a](https://ac.els-cdn.com/S0002961098000464/1s2.0S0002961098000464main.pdf?_tid=bbf75444-f858-43a4a24ecc5459a32985&acdnat=1551816399_98881056445693caf0354c137f24b28a)
30. VOMÁČKA, Jaroslav a kol., 2015. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. 2. doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4508-3

## Seznam zkratek

AR	=	androgenní receptor
BMI	=	body mass index (index tělesné hmotnosti = váha v kg / (výška v m) <sup>2</sup> )
CCB	=	core cut biopsy
CP	=	cytosarcoma phylloides
ČR	=	Česká Republika
DKIS	=	duktální karcinoma in situ
ER	=	estrogenní receptor
FNAB	=	fine needle aspiration biopsy (aspirační biopsie tenkou jehlou)
FSH	=	folikuly stimulační hormon
HER2	=	humánní epidermální receptor 2
i.v.	=	intra venosis (do žíli)
IDP	=	intraduktální papilom
ILK	=	invazivní lobulární karcinom
IPK	=	invazivní papilokarcinom
KS	=	Klinefelterův syndrom
LH	=	luteinizační hormon
MK	=	mucinózní karcinom
MKP	=	mužský karcinom prsu
mm.	=	musculi (svaly)
MR	=	magnetická rezonance
NOR	=	Národní onkologický registr
PET/CT	=	pozitronová emisní tomografie / výpočetní tomografie
PR	=	progesteronový receptor
SK	=	sekretorický karcinom
SNB	=	sentinel node biopsy (biopsie spádové mízní uzliny)
SR	=	Slovenská Republika
Tis	=	karcinoma in situ
ZOP	=	záchovná operace prsu
5-ARI	=	5- $\alpha$ reduktázový inhibitor
<sup>18</sup> FDG	=	fluorodeoxyglukóza
<sup>1</sup> H	=	hydrogenium (vodík)