

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD  
Ústav radiologických metod

Jana Žáčková

**Mamografický screening, testování a následné sledování žen  
se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu  
v České republice**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Kateřina Spáčilová

Olomouc 2013

## **Anotace bakalářské práce**

### **Název práce:**

Mamografický screening, testování a následné sledování žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu v České republice.

### **Název práce v AJ:**

Mammography screening, testing and subsequent observation women with a high risk of breast cancer in the Czech Republic.

**Datum zadání:** 2012-11-26

**Datum odevzdání:** 2013-04-30

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Žáčková Jana

**Vedoucí práce:** MUDr. Kateřina Spáčilová

**Oponent práce:** MUDr. Lucie Hallamová

**Abstrakt v ČJ:** Bakalářská práce se věnuje screeningovému programu karcinomu prsu a genetické predispozici tohoto onemocnění. Cílem práce bylo předložit poznatky o prevenci a mamografickém screeningu karcinomu prsu, dále o testování genetických mutací, o možnostech prevence a sledování zdravých nosiček mutace. Bakalářská práce se zaměřuje především na strukturu mamografického screeningu a diagnostický algoritmus pravidelných kontrol zdravých nosiček genetických mutací. Práce byla tvořena na základě odborných článků dohledaných v českých periodikách Klinická onkologie, Česká radiologie, Aktuální gynekologie a porodnictví, Onkologie, Interní medicína pro praxi, Medicína pro praxi, Onkologická péče, Praktická radiologie, Klimakterická medicína.

**Abstrakt v AJ:** This bachelor thesis focuses on screening program of breast cancer and genetic predisposition of this disease. The main objective of this thesis is to submit findings of prevention and mammography screening of breast cancer, further the genetic mutation testing, prevention possibilities and healthy mutation carriers observation. The thesis focus especially on mammography screening structure and diagnostic algorithm of regular monitoring for healthy genetic mutation carriers. The main basis for this thesis were scientific articles found in Czech journals *Klinická onkologie*, *Česká radiologie*, *Aktuální gynekologie a porodnictví*, *Onkologie*, *Interní medicína pro praxi*, *Medicína pro praxi*, *Onkologická péče*, *Praktická radiologie*, *Klimakterická medicína*.

**Klíčová slova v ČJ:** karcinom prsu, mamografie, mamografický screening, prevence, genetické mutace, BRCA 1, BRCA 2.

**Klíčová slova v AJ:** breast cancer, mammography, mammography screening, prevention, genetic mutations, BRCA 1, BRCA 2.

**Rozsah:** 40s., 13příl.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2013

-----

podpis

Děkuji MUDr. Kateřině Spáčilové, za odborné vedení bakalářské práce. Děkuji také své rodině za veškerou podporu a pomoc, kterou mi poskytovali.

## Obsah

<b>Úvod</b> .....	7
<b>1. Epidemiologie a prevence karcinomu prsu</b> .....	9
<b>2. Screeningový program karcinomu prsu</b> .....	12
<b>2.1 Struktura mamografického screeningu</b> .....	12
<b>2.2 Mamografické vyšetření</b> .....	17
<b>2.3 Doplnující zobrazovací metody screeningu</b> .....	20
<b>3. Testování genetických mutací</b> .....	23
<b>3.1 Mutace v genu BRCA 1 a BRCA 2</b> .....	24
<b>4. Prevence karcinomu prsu u nosiček genetických mutací</b> .....	28
<b>4.1 Chirurgické možnosti prevence</b> .....	29
<b>5. Sledování zdravých nosiček genetických mutací</b> .....	32
<b>Závěr</b> .....	35
<b>Seznam použitých zdrojů práce</b> .....	36
<b>Seznam zkratk</b> .....	41
<b>Seznam příloh</b> .....	43

## Úvod

Karcinom prsu patří v České republice i na celém světě mezi nejčastější zhoubné nádory u žen a jeho incidence stále stoupá (Daneš, 2007a, s. 12 – 14; Mužík et al., 2009, s. 7; Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008, s. 84 – 85; Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34; Chmelíková, 2010, s. 27 – 29). Většina nádorů prsu vzniká sporadicky, ale malá část populace může být nosičem genetických mutací způsobující dědičný syndrom tohoto onemocnění (Foretová, 2008b, s. 44 – 48; Foretová, 2010c, s. 510 – 515; Goetz, Foretová, Puchmajerová, 2006, s. 44 – 47).

V souvislosti s problematikou karcinomu prsu je zkoumaný problém bakalářské práce položen v těchto otázkách: Jaké nejnovější informace o prevenci a screeningovém programu karcinomu prsu byly publikovány v České republice?; Jaké informace o testování, prevenci a následném sledování zdravých nosiček genetických mutací byly publikovány v odborných člancích?

Cílem bakalářské práce bylo sumarizovat nejnovější publikované poznatky v oblasti screeningového programu karcinomu prsu a genetické predispozice tohoto onemocnění. Cíl práce byl rozdělen do tří dílčích cílů:

Cíl 1: Předložit poznatky o prevenci a mamografickém screeningu karcinomu prsu.

Cíl 2: Doložit informace o testování genetických mutací.

Cíl 3: Přednést informace o možnostech prevence a sledování zdravých nosiček mutace.

V případě této bakalářské práce bylo použito k nastudování daného tématu pět titulů vstupní studijní literatury:

ABRAHÁMOVÁ J., DUŠEK L. a kolektiv. *Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu*. Praha: Grada, 2003, 227 s. ISBN: 80-247-0499-4.

COUFAL, O.: *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha, Grada Publishing a.s., 2009. Praha: Grada, 2011. 416 s. ISBN 978-80-247-3641-9.

DANEŠ, J a kolektiv: *Základy mamografie: Vybrané kapitoly pro lékaře a laboranty*. 1. vydání. Praha: X-Egem, 2002. 199 s. ISBN 80-7199-062-0.

HLADÍKOVÁ, Zuzana a kolektiv: *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. Olomouc: UP Olomouc, 2009. 106 s. ISBN-13: 978-80-244-2268-8.

SKOVAJSOVÁ, M: *Mamodiagnostika: Integrovaný přístup*. 1. vydání. Praha: Galén, 2003. 301 s. ISBN 80-7262-220-X.

Pro vyhledávání odborných článků k bakalářské práci byla použita tato klíčová slova: karcinom prsu, mamografie, mamografický screening, prevence, genetické mutace, BRCA 1, BRCA 2. Rešeršní činnost probíhala prostřednictvím odborných databází: Bibliographia medica Českoslovacca (Medvik), Medline, Ebsco, PubMed. Kromě odborných databází byly použity i internetové vyhledávače a webové stránky: Solen, Google, Mamo.cz, Mou.cz, Linkos.cz. Vzhledem k tomu, že bakalářská práce se věnuje dané problematice pouze v rámci České republiky, byla rešeršním jazykem zvolena čeština. Mamografický screening byl v ČR zahájen v roce 2002, proto je zvoleno rešeršní období mezi roky 2002 – 2013.

Podle klíčových slov bylo dohledáno a prostudováno 87 článků. Z toho 36 článků bylo relevantních a bylo následně použito k tvorbě bakalářské práce. Zbylých 51 článků neodpovídalo tématu nebo neobsahovalo dostatek informací o zkoumaném problému bakalářské práce.



## 1. Epidemiologie a prevence karcinomu prsu

Karcinom prsu patří mezi nejčastější zhoubné novotvary u žen (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008, s. 84 – 85). Počet nově diagnostikovaných karcinomů ročně stoupá (Mužík et al., 2009, s. 7). Těž situace mortality na toto onemocnění je neuspokojivá, avšak v poslední době sledujeme mírné zlepšení (Konopásek, 2007, s. 22). Do roku 2007 naznačuje nápadný vzestup křivky incidence provyšetřovanost sledované populace díky screeningovému programu a vyššímu záchytu karcinomů v klinicky němém stádiu. Podle grafu incidence a mortality zhoubných nádorů prsu v ČR do roku 2007 (viz graf 1, s. 43) pozorujeme oploštění křivky mortality, dokonce i její mírný pokles (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15).

Výrazný vzrůst incidence po startu organizovaného screeningu zapříčinila detekce bezpříznakových onemocnění vzniklých u pacientek během delšího období v minulosti (tzv. prevalenční screening). Avšak v dalších kolech by se měla vrátit na původní úroveň, protože jsou dále objevovány karcinomy vzniklé během doby od posledního vyšetření (tzv. incidenční screening), (Májek et al., 2012, s. 48 – 51). Výskyt karcinomu do 20 let života je vzácný a do 30 let neobvyklý, tedy incidence výrazně roste s věkem. Riziko dosahuje nejvyšších hodnot kolem 50. roku života (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008, s. 84 – 85).

Velký důraz je kladen na primární prevenci. Avšak opatření týkající se životního stylu nejsou jednoznačně určena, ale omezení kouření a konzumace alkoholu by se mělo ženám důrazně doporučovat. Riziko vzniku karcinomu prsu ovlivňuje velké množství faktorů, ale nejčastěji se jedná o jejich kombinace (Zikán, 2007, s. 18 – 21).

Karcinom mammy se řadí mezi hormonálně dependentní nádory, tudíž v etiologii této choroby je prokázána významná role estrogenů (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008, s. 84 – 85). Tedy menarché nastupující před 12. rokem života a pozdní menopauza po 55. roku patří do skupiny významných rizikových faktorů (Zikán, 2007, s. 18 – 21). V postmenopauzálním období života mají ženy, zvláště obézní ženy, zvýšené riziko díky tomu, že tuková tkáň je hlavním zdrojem estrogenů. Faktorem vyššího rizika je považovaná i nuliparita. Avšak první porod ženy, který proběhl až po 35. roce, se vyznačuje ještě vyšším rizikem (Chovanec, Dostálová,

Navrátilová, 2008, s. 84 – 85). Proto by se mělo každé ženě doporučit těhotenství před dovršením 30 let.

Zikán (2007, s. 18 – 21) ve svém článku uvádí, že v rámci doporučení primární prevence bychom měli ženě poradit, aby dbala kontrole svých dietních zvyklostí a výživy vůbec. Avšak Konopásek (2007, s. 22) v komentáři k Zikánovu článku zdůrazňuje spíše pravidelnou fyzickou zátěž, čímž je možné obezitě předcházet. Názory obou autorů ve svém článku potvrzuje i Jana Prausová. Ta uvádí, že na vzniku karcinomu se spolupodílejí jak nedostatečná fyzická aktivita i dietní faktory, jako již zmiňovaný alkohol nebo vysoký příjem tuků, ale také vliv estrogenních hormonů. Prausová poukazuje na užívání exogenních estrogenů, jako substituční léčbu žen po menopauze déle než 5 let (Prausová, 2010, s. 26 – 32).

Vzhledem k tomu, že hlavním rizikovým faktorem je genetická predispozice, což je faktor neovlivnitelný, tak přednější oblastí zájmu se stala sekundární prevence (Zikán, 2007, s. 18 – 21). Podle Konopáskova (2007, s. 22) by se pravidelné samovyšetřování prsů a podstoupení mamografickému vyšetření mělo stát pro ženy samozřejmostí. I podle Prausové k včasnému záchytu přispívá nejjednodušší vyšetření, a to je již zmiňované samovyšetření prsů. Také doporučuje, že druhý nebo třetí den po menstruaci je nejvhodnější pro provedení vyšetření (Prausová, 2010, s. 26 – 32). Ženy, které již nemenstruují, si mohou určit kterýkoliv snadno zapamatovatelný den v měsíci (Chovanec, Dostálová, Navrátilová, 2008, s. 84 – 85). Každá žena bez rozdílu by měla být poučena o technice samovyšetřování a také o tom, že každou atypickou změnu má ihned hlásit svému praktickému lékaři (Zikán, 2007, s. 18 – 21).

Pokyny pro správné provádění samovyšetření prsů můžeme dohledat kdekoli na internetu, v různých letácích, brožurách nebo v odpovídající literatuře. Nejvhodnější doporučení je k dispozici na webovém portálu [www.mamo.cz](http://www.mamo.cz) v sekci pro veřejnost, kde nalezneme podrobný popis vhodné techniky, s příslušnými fotografiemi a také s videem doplněným o podrobný komentář. Vyšetřit sama sobě prsy není nic složitého, ale dodržovat pravidelnost samovyšetřování bývá už náročnější. Podle doktorky Skovajsové je důležité vždy začít sebezpozorováním, sledovat možné změny tvaru prsu (asymetrie, deformace...) nebo změny na kůži (vtahování kůže, vzhled pomerančové kůry, dolíky...). Některé změny mohou být velice nápadné a na první pohled nepřehlédnutelné (například výtok z bradavky nebo zarudnutí kůže). Nejlepší je postavit se před zrcadlo, pozorovat prsy v poloze se spuštěnými rukama zpředu a

z boku po obou stranách. Dále pomalu spouštíme ruce a pečlivě prohlížíme měnící se tvar prsu. Všechny asymetrické (tedy jen na jednom z prsů) nebo neobvyklé změny při tomto pozorování a následném manévru s rukama signalizují, že není něco v pořádku. Následně se provádí cílené prozkoumání všech částí prsů a okolních struktur. Prs se pomyslně dělí na 4 části (horní, dolní zevní kvadrant a horní, dolní vnitřní kvadrant) a při vyšetřování je zásadní nevynechat žádnou z částí prsu. Pomocí tří prstů lehce tlačíme a pomalými krouživými pohyby prohmatáváme postupně celý prs a totéž zopakujeme na druhé straně. Ruka na vyšetřované straně je zvednuta a tou druhou provádíme vlastní vyšetření. K prsům patří i podpaží (axila) a okolí prsu. V podpaží se mohou objevit hmatné lymfatické uzliny, které při jejich zduření mohou v horším případě znamenat přítomnost nádorového onemocnění prsu. Při samovyšetřování je dobré porovnávat oba prsy naráz, to však jde jen v případě vyšetření vnitřních částí prsů. Opět krouživými pohyby mírným tlakem prohmatáváme stejná místa v jednom okamžiku (Skovajsová, 2009a, s. 1 - 3). Dále by mělo být lékařem prováděno klinické vyšetření prsů (jedná se o vyšetření pohmatem). Zikán doporučuje vyšetřovat ženy od 20. roku života každé tři roky, po dovršení 39. roku pak každý rok (Zikán, 2007, s. 18 – 21).

## 2. Screening karcinomu prsu

Karcinom prsu představuje stále nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění a zvyšování incidence ZNP zapříčinilo zavedení screeningového programu nádorů prsu (Bílková et al., 2011, s. 272 – 278). Na podkladě doporučení Rady EU je všem členským státům doporučeno vést tři screeningové programy: screening nádorů prsu, screening nádorů kolorekta a screening nádorů děložního čípku (viz tabulka 1, s. 44). U těchto screeningových programů je prokázáno, že snižují ve sledované populaci úmrtnost těchto onemocnění (Májek et al., 2012, s. 48 – 51).

V České republice byl organizovaný, datově auditovaný screeningový program zahájen v říjnu 2002. Jedná se o záchyt přednádorových a časných stádií karcinomu prsu (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). Svobodník a kol. (2007, s. 163 – 166) uvádí, že v některých centrech se provádělo preventivní mamografické vyšetření již před spuštěním oficiálního screeningu.

Cílem screeningu je zvýšení podílu časných stádií na úkor stádií pokročilých (Bílková et al., 2011, s. 272 – 278), a tím docílit snížení mortality v populaci českých žen (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). Další z cílů preventivního programu je omezení ablačních operací, zvýšení podílu chirurgických výkonů zachovávající prsní žlázu, širší uplatnění cílených operací na lymfatických uzlinách a snížení počtu terapií pomocí cytotoxických chemoterapeutik (Bílková et al., 2011, s. 272 – 278). Právě včasná diagnostika je důležitým eliminátorem hodnot mortality na toto onemocnění, protože nádor nalezený v nejmenší zobrazitelné velikosti, především nehmatné léze, znamená převážně dobře léčitelný nádor (Skovajsová, Svobodník, 2007, s. 1 – 5).

### 2.1 Struktura mamografického screeningu

Screeningového programu se mohou od roku 2002 účastnit všechny ženy starší 45 let, bez ohledu na to, u jaké pojišťovny jsou registrovány. Nově byla v únoru 2010 také zrušena dřívější horní hranice 69 let věku klientek, což je v rámci evropských standardů neobvyklé. Též určení dolní věkové hranice je v celé Evropě nejnižší (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). Hlavní podmínkou možné účasti je především, že

nesmí být u ženy prokázány žádné příznaky spojené s tímto onemocněním. Bezplatné mamografické vyšetření je prováděno ve dvouletých intervalech a je pokryto ze zdrojů veřejného pojištění. Toto vyšetření lze absolvovat již od 40. roku života, avšak žena si mamografii hradí sama, jako tzv. samoplátkyně. Také screeningové vyšetření, které si klientka vyžádá mimo určený časový interval, musí zaplatit (Miškovská, 2006, s. 219 - 221). Pro ženy mladší 40 let není mamografické vyšetření vhodné, proto se mladším ženám doporučuje provést ultrazvuk prsů a jen v případě patologického nebo nejasného nálezu se doplňuje vyšetřením na mamografu (Bílková et al., 2011, s. 272 – 278). I v tomto případě pacientka k sonografickému vyšetření přichází jako samoplátkyně. Ultrazvuk patří mimo jiné k doplňkovým metodám mamografie (Miškovská, 2006, s. 219 - 221).

Na každém pracovišti je o klientkách veden záznam o provedených vyšetření i jejich výsledcích v písemné, filmové, popřípadě elektronické podobě. Pro kontinuitu screeningu nádorů prsu je zásadní, aby všechny záznamy o preventivních vyšetření byly k dispozici na jednom pracovišti, protože důležitým faktorem časného záchytu nádoru je dynamika změn v čase. Z toho vyplývá, že při změně mamodiagnostického centra, které klientka navštěvuje, má stávající pracoviště povinnost zajistit přesun její celé dokumentace, samozřejmě pod podmínkou souhlasu dané klientky (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). Jednou z důležitých podmínek pro zvýšení přínosu screeningu a včasné diagnostice preklinických stádií je především periodicita (Kodl et al., 2009, s. 342 – 347).

Povinnost odesílat ženy na preventivní mamografické vyšetření má gynekolog a praktický lékař (Bílková et al, 2011, s. 272 – 278). Na žádanku musí uvést správný kód diagnózy Z. 123, vypsát slovem „screeningová mamografie“ a pacientku odeslat na akreditované screeningové pracoviště. Také on nebo sestra musí klientce vysvětlit důvod, důležitost a průběh vlastního vyšetření (Miškovská, 2006, s. 219 - 221).

Legislativním podkladem screeningového programu je vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 372/2002 Sb. a doporučeným standardem, který byl zveřejněn ve Věstníku MZ ČR (částka 11/2002), dále standard pro provedení datového auditu center uvedený tamtéž (částka 12/2002), (Svobodník et al., 2007, s. 163 – 166). Screening je také řízen dle doporučení Evropské komise (Daneš, 2007a, s. 12 – 14).

Spuštěním organizovaného screeningu došlo k oddělení a pojmenování mamární diagnostiky v rámci radiologie. Základem preventivního programu není samotný

mamografický přístroj, ale zkušený mamodiagnostik, organizace screeningu a kontrola kvality preventivních vyšetření. Ukazatelem dobrého mamodiagnostického centra je počet vyšetření za rok, a proto jednou z podmínek účasti screeningu je minimálně 4500 vyšetřených žen během kalendářního roku (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15).

Screeningová akreditovaná centra musí projít procesem akreditace, podrobit se následnému monitorování a kontrolování dle určených pravidel (Svobodník et al., 2007, s. 163 – 166). Pracoviště, které se ucházejí o zapojení do screeningového programu, musí dokázat, že dané podmínky splňují a budou schopni je nadále dodržovat. Screeningová mamodiagnostická pracoviště musí mít k dispozici tyto zobrazovací metody: mamografii, duktografii a ultrasonografii prsu, také vyhovující technické vybavení pro intervenční výkony pod sonografickou nebo mamografickou kontrolou (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). Akreditace funguje na základě splnění náročných kritérií, která jsou stanovena zákonem. Centra dále musí zabezpečit návaznost následné diagnostiky a terapie.

Důležitými kritérii jsou také délka objednávacích termínů a doba do určení diagnózy (Miškovská, 2006, s. 219 - 221). České ženy jsou většinou o výsledku informovány ihned po vyšetření nebo ve velmi krátké době (Skovajsová, Svobodník, 2007, s. 1 – 5). Aby se předešlo zbytečné nejistotě a stresu žen, tak diagnostika negativního nálezu by měla být co nejrychlejší, nejlépe během jednoho dne. Čekání na negativní výsledek by nemělo být delší jak tři pracovní dny a k oznámení pracovní diagnózy nemocné ženě by mělo dojít nejpozději do 15 dnů (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15).

Před vlastním vyšetřením má žena za úkol vyplnit anamnestický dotazník, proto je vhodné, aby se dostavila s časovým předstihem přibližně 30 minut. Pořízené snímky ve dvou základních projekcích hodnotí dva rentgenologové, proto se na zprávu čeká několik minut až půl hodiny. Podle výsledku se mohou lékaři případně dohodnout na doplňujícím vyšetření, většinou se jedná o vyšetření pomocí ultrazvuku (Miškovská, 2006, s. 219 – 221).

Každé centrum se musí po dvouletém působení znovu reakreditovat a podrobit se kontrole nad odbornou způsobilostí, technickou vybaveností, také zajištění následné péče o pacientku s prokázaným zhoubným nádorem (Skovajsová, Svobodník, 2007, s. 1 – 5). Ve věstníku MZ ČR 4/2010 bylo však zveřejněno prodloužení akreditační doby na 3 roky (Májek et al, 2013). Používané zdravotnické prostředky musí odpovídat

ustanovením zákona č. 123/2000 Sb., mamografický přístroj nesmí být starší jak 8 let a ultrazvukový přístroj musí disponovat sondou o frekvenci 7, 5 MHz. Stereotaktické zařízení není nezbytnou součástí pracoviště, ale je nutné zabezpečit jeho dostupnost (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15).

Kontrolu dodržování stanovených pravidel, průběžné monitorování činnosti center a vědecký rozvoj projektu mají v České republice za úkol dvě nezávislé komise. První je Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR a druhou je pak Komise odborníků pro mamární diagnostiku KOMD (Svobodník et al., 2007, s. 163 – 166).

Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR se skládá ze dvou radiologů mamodiagnostiků, dále ze zástupců Státního úřadu pro jadernou bezpečnost SÚJB a Masarykova onkologického ústavu v Brně. V komisi jsou začleněni i zástupci zdravotních pojišťoven, včetně VZP, jmenovaní zástupci Ministerstvem zdravotnictví a v neposlední řadě zástupci patientských organizací. Komise zasedá přibližně jednou za 2 měsíce, projednává a vyhodnocuje žádosti nových pracovišť a výsledky z kontrol pracovišť stávajících. Dále řeší koncepční úkoly, jako jsou změny v legislativě a hustota sítě akreditovaných center (Daneš, 2007a, s. 12 – 14).

V KOMD jsou především přední odborníci mamární diagnostiky z Radiologické společnosti, zástupci ze Sdružení nestátních ambulantních radiologů SNAR a z Asociace mamodiagnostiků ČR (AMA CZ), (Svobodník et al., 2007, s. 163 – 166). Tato komise vydává doporučení a pokyny pro řízení českého screeningu (Daneš, 2007a, s. 12 – 14).

Pravidelný datový audit, což znamená sběr a statistické zpracování dat z akreditovaných pracovišť, je pod záštitou Institutu biostatistiky a analýz LF a PřF MU (IBA). Sběr přesně definovaných, strukturovaných dat je podmínkou pro reakreditaci a setrvání v projektu, proto jsou po centrech závazně vyžadována. Při zpracování dat nejsou porušovány žádné legislativní normy, zejména je respektován zákon č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů (Svobodník et al., 2007, s. 163 – 166).

Pro přehlednost, sběr a správnou strukturu dat screeningových center byl vytvořen softwarový program MaSc, který zajišťuje digitalizaci, bezpečnou archivaci a přenos všech shromážděných údajů. Všechna centra jsou povinna vést záznamy o svém fungování a o všech klientkách v přesně dané struktuře, aby byly k dispozici pro kontrolu úplnosti dokumentace a k následnému statistickému zpracování (Daneš,

2007a, s. 12 – 14). Za pomoci tohoto programu se kontroluje sběr i kvalita odevzdávaných dat. Prostřednictvím aplikace MaSc se také rozhoduje, zda má pracoviště nadále právo na spoluúčast ve screeningu a získá opět potřebnou akreditaci. V rámci prováděné kontroly musí lékaři a radiologické asistentky doložit účast ve vzdělávacích programech. Dále se hodnotí kvalita vydávaných výsledků vyšetření a preciznost provedených screeningových snímků (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15).

Sběr a analýzu dat financuje AMA CZ z finančních prostředků, které pro ně získává Avon Cosmetics z prodeje propagačních materiálů označených růžovou stužkou. AMA CZ je také provozovatelem důležitého zdroje informací o preventivním programu pro odborníky i laickou veřejnost, a tím je webový portál [www.mamo.cz](http://www.mamo.cz). Zde je také umožněn prostor pro dotazy na čelní odborníky v oblasti screeningu u nás (Daneš, 2007a, s. 12 – 14). Nedílnou součástí informačního podkladu screeningového programu je sledování výskytu zhoubných nádorů. V případě mamografického screeningu nádorů prsu, je v ČR zajištěno Národním onkologickým registrem ČR (NOR ČR). NOR ČR a dalších devět národních registrů spadá pod správu Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), (Májek et al., 2012, s. 48 – 51).

Hlavním úskalím českého screeningového programu je nižší účast žen. Místo požadované sedmdesátiprocentní účasti se pohybujeme kolem hranice pouze čtyřiceti procent (Kříž, 2007, s. 16). Asi polovina žen se z mnoha důvodů k preventivnímu mamografickému vyšetření nedostavila a nelze ani očekávat, že všechny ženy ze sledované populace toto vyšetření podstoupí (Bílková et al., 2011, s. 272 – 278). Sice každoročně zvyšující se počet nám přináší jistou naději na zlepšení, abychom však dosáhli výrazného snížení mortality, musí se návštěvnost screeningu vyšplhat až na osmdesátiprocentní hranici. Podle Skovajsové a Svobodníka je také na místě si uvědomit, kolik žen podstupuje mamografii v akreditovaných centrech a kolik mimo ně. Právě český screeningový program trpí odlivem žen do nekontrolovaných mamografických pracovišť, kam jsou odesílány svými obvodními lékaři či specialisty ze zvyku a bez dostatečných znalostí o problematice sekundární prevence (Skovajsová, Svobodník, 2007, s. 1 – 5).

Dalším neopomenutelným problémem je větší počet doplňujících, především ultrazvukových vyšetření, protože počet těchto vyšetření převyšuje o deset procent hranici danou státy Evropské unie. Ultrasonografie sice nezpůsobuje vyšší radiační zátěž, ale má jistý negativní vliv na ekonomiku screeningového programu. Je to dáno



snahou mamodiagnostiků o preciznost při zjišťování počátečních změn na screeningových mamogramech (Kříž, 2007, s. 16).

Z nulové pozice při startu screeningu se účast českých žen v roce 2009 dostala přes padesátiprocentní hranici. Účast zahrnuje i opakované návštěvy žen, nejedná se tedy o prostý součet žen, které někdy a třeba jen jednou screeningovou mamografií absolvovaly. Severské země s třicetiletou tradicí screeningu mají až 80% úspěšnost, avšak součástí programu je pravidelné adresné zvaní. O zavedení organizovaného adresného zvaní v ČR se zatím polemizuje (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). A podle Kříže (2007, s. 16) by v budoucnosti adresného oslovování žen měly hrát větší roli zdravotní pojišťovny.

## **2.2 Mamografické vyšetření**

Cílený screening má za úkol odhalit karcinom v době, kdy je klinicky němý a nemetastazuje krevní cestou do celého těla. Screeningem se snažíme dosáhnout snížení úmrtnosti a odhalit co nejvyšší množství carcinoma in situ (CIS) v populaci sledovaných žen (Chmelíková, 2010, s. 27 – 29). Mamografie představuje zatím nejvhodnější metodu pro diagnostiku karcinomu prsu, ale především pro screening (Daneš, 2007a, s. 12 – 14). Společně s klinickým vyšetřením a ultrasonografií zaručuje mamografie vysokou výtěžnost screeningového programu. Dokáže spolehlivě odhalit klinicky němou lézi (Chmelíková, 2010, s. 27 – 29). Mamografie se vyznačuje vysokou senzitivitou i specificitou a to i u malých nádorů. K tomu je relativně levná a rychlá, proto zcela vyhovuje vyšetřování velkého počtu žen. Je reprodukovatelnou metodou a umožňuje tedy srovnávat snímky z jednotlivých návštěv klientky. Navíc diagnostický přínos výrazně převyšuje obávané riziko z ozáření (Daneš, 2009b, s. 13 – 17).

Žena je vyšetřena ve dvou základních projekcích. První stanovenou projekcí je mediolaterální šikmá projekce (MLO, z angl. mediolateral-oblique view) a druhou je kraniokaudální projekce (CC, z angl. cranio-caudal view), (Chmelíková, 2010, s. 27 – 29). Vlastní vyšetření se provádí vestoje, 2 projekce na každý prs, tedy získáme 4 mamografické snímky. Pro lepší čitelnost snímku je nutné prs zkomprimovat, což může být pro některé klientky bolestivé, avšak tlak komprese není pro žlázu nijak

zraňující (Miškovská, 2006, s. 219 – 221). Při pořizování snímků by měla být vždy zachycena bradavka z profilu a musí být zobrazeno co nejvíce prsní tkáně (Chmelíková, 2010, s. 27 – 29).

Pro hodnocení screeningových mamogramů se v ČR používá klasifikace BI-RADS (Svobodník et al., 2007, s. 163 – 166). Toto hodnocení slouží k vyjádření mamodiagnostika na další postup (obvyklé sledování v rámci screeningového programu, doplnění dalšího vyšetření, kontrola v kratším časovém intervalu, ...). Hodnotící kategorie se stanovují ihned po provedení daného vyšetření a pro každou vyšetřovací zobrazovací metodu zvlášť (mamografie, ultrasonografie, magnetická rezonance, apod.). Určení kategorie není možné dodatečně měnit (například po provedení doplňujícího vyšetření nebo po zjištění výsledku biopsie).

Klasifikace se dělí do jednotlivých kategorií: BI-RADS 0 – nelze rozhodnout o výsledku, nález není kompletní, nutné doplnit dalším zobrazovacím vyšetřením. Příklady: nepřehledný MG obraz, ložiskový stín nejasné etiologie či lokální asymetrie denzity na mamogramu (po MG následuje UZ), nespecifický UZ obraz u mladší ženy s podezřelým palpačním nálezem (po UZ doplňujeme MG), jakýkoliv nespecifický obraz na MG i UZ vyžadující použití další vyšetřovací zobrazovací modalit, např. MRM.

BI-RADS 1 – negativní nález, doporučeno pokračování rutinního sledování v rámci screeningu. BI-RADS 2 – benigní nález, nejsou přítomny žádné známky malignity, a tudíž je doporučen běžný screening. Do této kategorie řadíme i cysty, které z léčebných (ne diagnostických) důvodů punktuje tenkou jehlou. Příklady: cysty, zvětšené lymfatické uzliny s obvyklou strukturou, typické kalcifikované fibroadenomy, kalcifikace benigního charakteru, ...). Frekvence dalších kontrol v případě kategorie 1 a 2 je individuální a závisí na statistickém riziku karcinomu prsu každé ženy. Pokud mladá žena mimo screeningový věk není nosičkou mutace BRCA 1 a 2, nejde o ženu s velmi vysokým rizikem karcinomu prsu nebo s výrazně pozitivní rodinnou anamnézou, nejsou další kontroly opodstatněné. U ženy ve screeningovém věku s průměrným nebo lehce zvýšeným rizikem karcinomu prsu je vhodný běžný screening. Avšak u ženy užívající HST, se doporučuje screening kombinovaný meziročně s vyšetřením, které si pacientka hradí sama.

BI-RADS 3 – pravděpodobně benigní nález. Doporučena kontrola v kratším časovém intervalu (zpravidla za 3 – 6 měsíců). Příklady: nejednoznačné

mikrokalcifikace neprokazující známky malignity, solidní útvary velmi pravděpodobně benigního charakteru.

BI-RADS 4 – podezřelý nález. V tomto případě máme tři subkategorie dle výše pravděpodobnosti malignity. Jedná se o 4a oddíl s nízkou pravděpodobností malignity nad 3%, dále 4b oddíl představující střední riziko možné malignity a 4c oddíl vykazující vysokou pravděpodobnost malignity do 94%. Nutnost indikovat následné vyšetření pomocí biopsie (FNAB, core-cut, mamotomie, operační biopsie). Příklady: lehce nepravidelná formace, nejednoznačné mikrokalcifikace, cysta se ztlustělou stěnou, lehce nepravidelný stín na MG, apod.

BI-RADS 5 – pravděpodobně maligní nález. Jedná se o velmi vysokou pravděpodobnost malignity (nad 95%). Opět je indikována biopsie (FNAB, core-cut, vakuová nebo operační biopsie). Příklady: cípatý stín na MG, hypoechogenní útvar se známkami malignity na UZ, apod. U kategorií 4 a 5 je možné doplňovat další zobrazovací metody k přesnějšímu určení stádia, velikosti, vyloučení multifokality, vzdálených metastáz, apod. BI-RADS 6 – kategorie, která je vyhrazena pro známou malignitu ověřenou pomocí bioptického vyšetření (například před či v průběhu chemoterapie, před operací, atd.), (KOMD, 2008a, s. 1 – 8).

Další kategorizací používanou ve screeningovém programu je klasifikace dle Tabára. Hodnocení určuje typ prsní žlázy podle její denzity a dělí se do 5 typů Tabár I – V. Prsní žláza typu Tabár I se vyznačuje středně denzní fibroglandulární strukturou. Tabár II je involuční typ prsní žlázy většinou u starších žen. Tabár III je nízcce denzní typ žlázy s reziduální fibroglandulární strukturou. Typ žlázy Tabár IV má denzní granulární strukturu a žláza typu Tabár V se prokazuje velmi vysokou denzitou (KOMD, 2009b).

Kodl a kol. se ve svém článku vyjadřuje k působení ionizujícího záření, které s mamografickým screeningem úzce souvisí. Zabývali se odhadem rizika plynoucího z ozáření, které by mohlo způsobit vznik rakoviny mléčné žlázy indukované zářením. Autoři se shodli na tom, že není na místě zvažované snížení věku žen pro vstup do screeningu pod 45 let, ani zkrácení dvouletého intervalu na jeden rok. Došlo by k dvojnásobnému zvýšení radiačního rizika bez vyšší efektivity pro záchyt karcinomu (Kodl et al., 2009, s. 342 – 347).

Lékař posuzující screeningové mamogramy musí být atestován v oboru radiologie a musí mít zhodnoceno minimálně 2000 snímků asymptomatických žen za rok

v posledních třech letech své praxe. Také po radiologických asistentkách je vyžadováno ekvivalentní vzdělání, nejlépe absolvování specializačního studia (atestace). Při procesu reakreditace jsou lékaři i asistentky proškoleni specializovanými kurzy, které se zaměřují na diagnostické a organizační aspekty preventivního vyšetřování prsu a problematice radiační ochrany (Skovajsová, 2011b, s. 9 - 15).

### **2.3 Doplnující zobrazovací metody screeningu**

Mezi základní metody řadíme především mamografii a ultrazvuk (Bílková et al., 2009, s. 69 – 75). Ultrazvuk zastupuje významnou roli v oblasti prevence a diagnostiky karcinomu prsu a to v případě diferenciací ložiskových stínů a symetrických denzit (Kutilová, 2010, s. 43). Ultrasonografické vyšetření prsů, uzlin podpaží a nadklíčkové oblasti má význam v první řadě u mladých žen s hmatnou rezistencí. V tomto případě může být mamografie nepřehledná (Prausová, 2010, s. 26 – 32). Ultrazvuk je nedílnou součástí vyšetřovacího algoritmu a díky vývoji v oblasti této modality se využívají i další metody, jako je USG zobrazení s aplikací kontrastní látky 2. generace a sonoelastografie. Sonoelastografie za pomoci ultrazvukových vln posuzuje charakter elasticity tkáně (Kutilová, 2010, s. 43).

Jako doplňující metoda je využívána magnetická rezonance (Bílková et al., 2009, s. 69 – 75). Zavedením nových sekvencí, použitím speciální prsní cívkou a aplikací paramagnetické kontrastní látky se MR mamografie stala významným článkem diagnostického algoritmu v oblasti zobrazování prsní žlázy. K hlavním indikacím MR mamografie se řadí: rozlišení pooperačních a postradiačních změn od recidivy karcinomu prsu; detekování multifokálních, multicentrických a bilaterálních lézí; posouzení tumorózního postižení (infiltrace do okolních tkání); nález metastáz lymfatických uzlin bez známek primárního tumoru; vyšetřování pacientek se silikonovými implantáty (léze, poškození implantátu); screening u vysoce rizikových pacientek (genové mutace); diferenciální diagnostika maligních a benigních lézí, sledování odpovědi na terapii; předoperační staging a plánování následující léčby. Přihlédnutím k hormonálnímu vlivu na změnu intenzity signálu po podání kontrastní látky je nutné podstoupit vyšetření v 2. - 3. týdnu menstruačního cyklu. Dalším limitujícím faktorem je nutná doba odstupu od chirurgického zákroku, core-cut biopsie

či vakuové biopsie; uvádí se minimálně 6 měsíců. Dále je doporučováno provést vyšetření s osmnáctiměsíčním odstupem od prodělané radioterapie (Řezáčová, Juričková, 2009, s. 61 – 68). Oproti klasickým metodám MG a UZ poskytuje magnetická rezonance morfoloickou i funkční informaci, a to díky postkontrastnímu syčení prsní žlázy. Jedinou indikací bez kontrastní látky je již zmiňované hodnocení celistvosti prsního implantátu, možné poškození či ruptura (Schneiderová, 2010, s. 43 – 44). O funkci MR mamografie ve screeningu se zatím neuvažuje z důvodu její časové a finanční náročnosti (Řezáčová, Juričková, 2009, s. 61 – 68).

Při stanovení správné diagnózy je možné využít i další metody pracující na principu ionizujícího záření, jako jsou mammoscintigrafie, výpočetní tomografie, pozitronová emisní tomografie či hybridní přístroj PET/CT (Bílková et al., 2009, s. 69 – 75). Za pomoci těchto metod lze hodnotit vztah nádoru k okolním strukturám nebo odlišit nenádorovou rezistenci od karcinomu (Prausová, 2010, s. 26 – 32). Nezastupitelnou úlohu mají při stanovení rozsahu onemocnění, zejména v případě hledání vzdálených metastáz a při recidivě (Bílková et al., 2009, s. 69 – 75). Výpočetní tomografie a ultrazvuk slouží při postižení vnitřních orgánů, k odhalení plicních metastáz se využívá rentgenového snímku. Ve výčtu diagnostických metod nesmí chybět nukleárněmedicínské vyšetření scintigrafie kostí, která posuzuje možné metastazování ve skeletu (Prausová, 2010, s. 26 – 32).

K nově používaným metodám, fungující na jiných principech, než je ionizující záření a ultrazvuk, patří elektrická impedanční tomografie, mikrovláknová radiometrie a také CT laserová mamografie (CTLM). Vyšetření CTLM zprostředkovává detekci patologických cévních změn v prsu, avšak není schopna jednoznačně odlišit maligní nádor od benigního. V tomto případě je core-cut biopsie nezastupitelnou vyšetřovací metodou. Další technický rozvoj a studie ukážou, jaké místo v diagnostickém procesu by CTLM mohla zaujmout (Bílková et al., 2009, s. 69 – 75).

Nemocná žena má právo být informována předoperačně o povaze léze a rozsahu operačního výkonu. K tomu nám slouží intervenční diagnostické výkony: vakuová biopsie (mamotomie), core-cut biopsie nebo aspirační biopsie tenkou jehlou. Zmiňovaná mamotomie přispívá nenahraditelně k ověřování nejasných drobných nálezů a mikrokalcifikací ve screeningu, a také ke snížení četnosti diagnostických excisí (Skovajsová, Váša, 2010, s. 43). Vakuová biopsie funguje na principu aktivního nasávání tkáně pod tlakem, který je vytvořen ve vakuové pumpě. Při vakuové biopsii

používáme jehlu (mamotom) o průsvitu 11 gauge a lze ji provádět pod mamografickou i ultrasonografickou kontrolou. Pomocí stereotaktické core-cut biopsie lze získávat cylindrické vzorky tkáně. Jehly používané při core-cut biopsii se do prsu zavádějí speciálním bioptickým dělem, které řídí sílu a hloubku průniku jehly (Chmelíková, 2010, s. 27 – 29).

### 3. Testování genetických mutací

Karcinom prsu představuje v současné době jedno z nejčastěji diagnostikovaných maligních onemocnění u žen. Jedná se o multifaktoriální onemocnění vznikající na základě interakcí genetických faktorů a vlivu prostředí (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54). Nádor prsu patří v naší republice k jedné z nejčastějších příčin úmrtí (Foretová, 2008b, s. 44 – 48), přibližně každou desátou ženu během jejího života toto maligní onemocnění postihne (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54).

Karcinom mammy se vyskytuje ve dvou patogenicky odlišných formách. U většiny žen se karcinom prsu vyvíjí ve formě sporadického onemocnění (Pohlraich et al., 2012, s. 59 – 66). V kterékoli buňce prsní žlázy může dojít k primární genetické události, která je přenášena na buněčné potomky vytvářející nádorový klon. K dosažení plně rozvinutého maligního fenotypu je nutné nahromadění minimálně 6 – 7 dalších mutací onkogenů a dalších tzv. epigenetických událostí. Totiž žádná jediná mutace nemá schopnost přetransformovat normální buňku v buňku nádorovou (Goetz, Foretová, Puchmajerová, 2006, s. 44 – 47).

U většiny sporadických karcinomů je brán v úvahu věk, gynekologické a endokrinologické události v životě ženy, životní styl, vliv prostředí a především rodinná anamnéza (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54). Asi u 5 – 20% nemocných žen lze očekávat dědičnou etiologii onemocnění. Tedy žena zdědila z předchozí generace mutaci v genu, který reguluje buněčný cyklus a opravuje náhodně vzniklé chyby v DNA. Mutace je zakódovaná ve všech buňkách jejího organismu (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). U tohoto procentuálního odhadu je patrný familiární výskyt, který může, ale také nemusí znamenat dědičnost. Ve sledovaných případech rodin musí být splněna určitá věková kritéria a četnost výskytu (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Riziko vzniku karcinomu prsu tedy vzrůstá s vyšším počtem postižených členů rodiny a s nižším věkem v době jejich diagnózy. K odhadu výše rizika byly vytvořeny tzv. Clausovy tabulky (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54).

Z důvodu, že organismus již jednu mutaci nese od narození, je riziko vzniku u hereditární formy nádoru mnohonásobně vyšší (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Pro hereditární karcinomy prsu je typické, že onemocnění postihuje ženy v nižší

věkové hranici, dochází často k bilaterálnímu postižení a nosiče mutací ohrožuje i zvýšené riziko vzniku nádorů v jiných lokalizacích (Pohlraich et al., 2012, s. 59 – 66).

### **3.1 Mutace v genu BRCA 1 a BRCA 2**

V roce 1994 a 1995 byly po zdlouhavém zkoumání popsány geny BRCA1 a BRCA2. V případě zdědění zárodečné mutace je u ženy zvýšená pravděpodobnost vzniku onemocnění nádoru prsu a vaječníků (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Gen BRCA1 je lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q21) a BRCA2 je umístěn na dlouhém raménku 13. chromozomu (13q12 – 13). Proteiny BRCA1 a BRCA2 se účastní řady pochodů při udržení stability genomu. Jedná se v první řadě o reparaci dvouvláknových zlomů DNA, regulaci transkripce (Zimovjanová, 2009, s. 348 – 350) a důležitou roli mají také při regulování buněčného cyklu (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Mutace těchto genů jejich funkce poškozují (Zimovjanová, 2009, s. 348 – 350). Testování obou genů je poměrně zdlouhavé, protože k mutaci může dojít v kterékoli lokalizaci kódujících úseků (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Pravděpodobnost přenosu mutace z rodiče na potomka je 50%, jedná se tedy o autozomálně dominantní dědičnost (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33).

Podle Bartoňkové a kol. (2003, s. 28 – 34) byla asi u 52% dědičných forem karcinomu prsu prokázána mutace v genu BRCA1, u 32% mutace v genu BRCA2 a u zbylých 16% se hovoří o mutaci genu způsobenou jiným dědičným syndromem. Díky výzkumu byly objeveny i další mutace genů, avšak BRCA1 a BRCA2 mutace patří k těm nejčastějším a riziko onemocnění prsu v případě těchto dvou mutací dosahuje v některých případech až desetinásobku běžného populačního rizika (Foretová, 2008b, s. 44 – 48).

Testování predispozičních genů BRCA1 a BRCA2 je dnes v České republice považováno za běžný standard (Foretová, 2007a, s. 3 – 5). V případě podezření na dědičnou formu karcinomu prsu může onkolog, praktický lékař nebo jiný specialista pacientce a jejím příbuzným doporučit genetickou konzultaci (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Klienti mají možnost navštívit oddělení lékařské genetiky, které je v České republice dostupné v každém větším městě.



Klientka si sjedná nebo je pozvána ke konzultaci, kdy genetik získává podrobné informace o nádorových i jiných onemocněních vyskytujících se v její rodině. Genetik má za úkol zjistit všechny podrobné informace o typu nádorů a věku nemocného v době diagnózy (Foretová, 2007a, s. 3 – 5). V rámci genetické konzultace je podrobně sestavena osobní a rodinná anamnéza klientky v čtyřgeneračním rodokmenu. Tyto údaje je možné vyčíst z lékařské dokumentace, úmrtních listů i národního onkologického registru (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Často jsou informace o vzdálených příbuzných nesprávné nebo neúplné, ale k určení možného dědičného syndromu je důležité zajistit co nejrozsáhlejší a nejpřesnější údaje o rodinné anamnéze. U žen je důležité zabezpečit informace o histologickém typu nádoru a přítomnosti receptorů, protože některé typy nádorů se vyskytují v rámci dědičnosti častěji (Foretová, 2007a, s. 3 – 5).

V naší republice je molekulárně genetické vyšetření nabízeno těm pacientkám, u kterých byly splněny základní indikační kritéria k testování genů BRCA1 a BRCA2 (viz tabulka 2, s. 44), (Zimovjanová, 2009, s. 348 – 350). Nejdříve proběhne genetická konzultace, kde klientka dostane potřebné informace o genetickém vyšetření a vysvětlení dědičné podstaty nádorů (Foretová, 2007a, s. 3 – 5). Pokud pacientka chce vyšetření podstoupit, je nutný její písemný souhlas. K testování je potřeba odebrat 10 ml žilní krve, z které se následně izoluje DNA potřebná k vlastní genetické analýze (Zimovjanová, 2009, s. 348 – 350).

Genetické testování je v podstatě hledání mutace v uvedených genech BRCA1 a BRCA2. Testování je vhodné provádět nejprve u léčené pacientky, v případě vícečetného postižení v rodině je zahájeno u nejrizikovější pacientky, např. s nejčasnějším výskytem nádoru, s oboustranným postižením nebo duplicitou nádoru prsu i vaječníků. V mnoha rodinách bylo nalezeno onemocnění hereditárními nádory spolu s nádory náhodně vzniklými. Je to dáno především tím, že sporadický nádor prsu postihuje starší ženy (Foretová, 2007a, s. 3 – 5). Jedná se o tzv. fenokopie, které mohou vlastní genetické vyšetření značně zkomplikovat (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Zimovjanová (2009, s. 348 – 350) uvádí, že asi v 50% všech nalezených mutací byly popsány tři mutace v genu BRCA1 a dvě mutace v genu BRCA2, a že každá rodina může mít svou vlastní mutaci. V případě negativního výsledku testování BRCA 1 a 2 genů u nemocné pacientky nelze možnost dědičné predispozice k nádorům vyloučit.

Můžeme se setkat, buď s genem, který není rutinně testován nebo s genem, který nebyl ještě objeven (Foretová, 2008b, s. 44 – 48).

Výsledkem testování může být: patogenní mutace byla nalezena a je možné tedy testovat zdravé příbuzné, nebo mutace v testovaných genech nebyla prokázána a není tedy povoleno testovat zdravé rodinné příslušníky, protože dědičnost není vyloučena (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34).

Pokud se mutace zodpovídá za vysoké riziko vzniku karcinomu u pacientky prokáže, je vyšetření nabízeno dalším příbuzným v riziku, tedy rodičům, sourozencům obou pohlaví i vzdáleným příbuzným. Genetické vyšetření je zpřístupněno všem rodinným příslušníkům od 18 let věku. Informace o preventivních genetických vyšetření předává pacientka sama a k tomuto účelu jsou k dispozici informační materiály a letáky, kde se příbuzní pacientky dozví konkrétní pokyny a informace o vyšetření (Foretová, 2007a, s. 3 – 5).

Po ukončení testování je klient pozván na další konzultaci s genetikem, kde mu jsou oznámeny výsledky analýzy a je mu nabídnuto doporučení následné preventivní péče. Genetik dále navrhuje kandidáty na genetické testování (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Po sdělení výsledku je rizikovým osobám doporučeno další sledování ve specializovaných centrech (Foretová, 2007a, s. 3 – 5), kde je po genetikovi pověřen koordinátorem péče klinický onkolog, který spolupracuje s radiology, chirurgy, plastickými chirurgy, gynekology, psychology a jinými specialisty (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34).

Riziko onemocnění nádory je u nosiček mutací genů BRCA 1 a 2 oproti ostatní populaci několikanásobně zvýšeno (Foretová, 2010c, s. 510 – 515). Riziko onemocnění karcinomu prsu se u běžné populace pohybuje v rozmezí 8 – 10%, avšak u nosiček BRCA1 nebo BRCA2 mutace riziko dosahuje až 85%. Míra rizika vzniku nádoru ovaria v populaci se udává kolem 2%, ale u nosiček BRCA1 se zvýší třicetinásobně (60%) a u nosiček BRCA2 desetinásobně (20%), (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Hodnoty relativního rizika jsou vyjádřeny v tabulace (viz tabulka 3, s. 45), (Foretová, 2010c, s. 510 – 515). Individuální variabilita těchto rizik je pozorována i v rámci jedné rodiny a stejné mutace (Foretová, 2008b, s. 44 – 48).

Dosud byly popsány vrozené mutace několika tumor supresorových genů, tedy BRCA 1 a 2, dále p53, ATM, PTEN, které způsobují dědičné nádorové syndromy karcinomu prsu. Kolem 90% všech případů dosud definovaných hereditárních

predispozic tvoří mutace v genech BRCA 1 a 2, ve zbylých 10 – 15% se jedná o mutace nejednoznačně definovaných genů. Mezi ně patří geny s nízkou penetrací, které celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu zvyšují výrazně méně. Jedním z těchto genů je intenzivně studovaný gen CHEK 2. Výsledky, publikované kolektivem autorů Klinické onkologie z roku 2005, vypovídají o nízké četnosti mutace CHEK 2 v České republice. Také došli k závěru, že by bylo možné zařadit vyšetření této mutace do analýzy hlavních predispozičních genů BRCA 1/2 (Kleibl et al., 2005, s. 98 – 101).

#### 4. Prevence karcinomu prsu nosiček genetických mutací

U přibližně poloviny zdravých osob pocházející z rodin s pozitivně testovanou osobou byla mutace prokázána (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Informace o primární i sekundární prevenci jsou nosičům mutací předávány již při konzultaci s genetikem o výsledcích genetického testování (Foretová, 2008b, s. 44 – 48).

V rámci prevence by se měly nosičky mutace vyvarovat snadno ovlivnitelných rizikových faktorů (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34), proto je zásadní pacientkám zdůraznit nutnost dodržování zdravého životního stylu, především nekuřáctví (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Bartoňková a kol. totiž uvádí, že kouření představuje závažné onkologické riziko a v práci publikované v roce 2001 bylo prokázáno zvýšené riziko nádoru prsu u kuřáček z rodin s pozitivní rodinnou anamnézou. Také ženy s minimální konzumací alkoholu mají pravděpodobnost vzniku nádoru prsu nižší než ženy, které alkohol konzumují ve větší míře. Do správného životního stylu patří i pravidelná fyzická aktivita, která je i v běžné populaci spojena s nižším rizikem karcinomu prsu.

Z hormonálních faktorů je diskutovanou otázkou nasazení hormonální substituční léčby a orálních kontraceptiv. Zatížení exogenními estrogény je nižší než odpovídající expozice endogenními pohlavními hormony, proto nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu v případě hormonální substituční terapie v délce 5 let u nosiček mutace, které podstoupily v 35 až 40 letech profylaktickou adnexektomií. Ale v případě podávání této léčby v době fyziologické menopauzy se riziko vzniku nádoru prsu zvyšuje. Vliv hormonální antikoncepce na riziko vzniku karcinomu ovarií a prsu u mladých nosiček mutace v BRCA1 nebo BRCA2 genu byl zjišťován ve dvou studiích s protichůdnými závěry. Z toho vyplývá, že zvýšení rizika zapříčiněného užíváním hormonální antikoncepce nebylo potvrzeno, ale ani vyvráceno (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34).

Další možností prevence u geneticky postižených žen je chemoprevence, což znamená dlouhodobé podávání dobře tolerovaných léčiv nebo potravinových doplňků, které mají schopnost narušovat proces kancerogeneze (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33). Z tohoto důvodu bylo testováno několik skupin léčiv (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34) a preventivní účinnost prokázal lék tamoxifen, raloxifen a anastrozol.

V tuto chvíli není k dispozici v oblasti chemoprevence dostatek informací a důkazů účinnosti, proto nepatří do standardu prevence nosiček genetických mutací (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33).

#### **4.1 Chirurgické možnosti prevence**

Zdravým nosičkám genových mutací jsou nabízeny i chirurgické možnosti prevence (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33). Prvním preventivním výkonem je profylaktická bilaterální subkutánní mastektomie. Jedná se o chirurgické odstranění prsních žláz, které u zdravých nosiček mutace snižuje riziko karcinomu prsu na 1 – 5% (Foretová, 2010c, s. 510 – 515). Důvodem, že nedocílíme nulového pooperačního rizika, je nemožnost kompletního odstranění celé prsní žlázy (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Při operaci nemusí být odstraněna periferní část prsního parenchymu nebo žláza v okolí areoly, a právě v těchto lokalizacích se může karcinom objevit. Preventivní účinek profylaktické mastektomie se udává vyšší u nosiček BRCA1 než u BRCA2. Nabízet preventivní operace je vhodné již mladším ženám, protože provedením profylaktické mastektomie v 25 letech docílíme zvýšení pravděpodobnosti dožití sedmdesáti let o 2 – 3% ve srovnání s tím, kdyby pacientka operaci podstoupila až ve 40 letech. Potíž je v tom, že většina žen k tak časně operaci nepřistoupí. Především z důvodu těhotenství a kojení, ale také psychologické a estetické aspekty hrají v rozhodování ženy velkou roli. Profylaktická kontralaterální mastektomie je zvažována také u žen, které nádorem prsu již onemocněly. Bylo totiž zjištěno, že riziko časově následného kontralaterálního karcinomu prsu u žen s BRCA1 mutací je kolem 63%, pokud byl první nádor objeven do 40 let věku a 20%, pokud žena onemocněla až po 50. roku života (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33).

Mastektomie se zatím jeví jako nejúčinnější preventivní opatření, jak u geneticky postižených žen zabránit onemocnění nádorem prsu (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Vlastní chirurgický výkon provádí specializovaná centra plastické chirurgie. Zde se plastický chirurg s pacientkou domluví s ohledem na další faktory (anatomická struktura, změny po radioterapii, apod.) na určitém typu výkonu (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33). Máme možnost provést subkutánní mastektomii s primární nebo sekundární rekonstrukcí prsu, kdy je zachován dvorec s bradavkou,

nebo kůži šetřící mastektomii s primární rekonstrukcí společně s odstraněním areolomamilárního komplexu. Rekonstrukce prsu by měla proběhnout při vlastní mastektomii, anebo 1 – 3 měsíce od odstranění prsní žlázy. Škála rekonstrukčních metod je široká a první možnost spočívá v rekonstrukci živou tkání pacientky (laloky podbříšku – TRAM nebo – DIEP metoda asi 90% výkonů, nebo pomocí m. latissimus dorsi asi 10% výkonů). Další možností je náhrada s použitím prsních implantátů, které mohou být plněny silikonem, fyziologickým roztokem nebo kombinovaně. Oba typy rekonstrukcí hradí pojišťovna, jen v případě silikonových implantátů se udává delší čekací lhůta (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Nevýhodou chirurgického preventivního řešení může být zatížení morbiditou nebo možné problémy v sexuální sféře života pacientky (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54).

Další možnou chirurgickou prevencí pro nosičky BRCA 1 a 2 mutací je profylaktická adnexektomie (Foretová, 2010c, s. 510 – 515), která snižuje riziko vzniku karcinomu ovarií, ale sekundárně i riziko vzniku karcinomu prsu (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33). Profylaktická adnexektomie eliminuje riziko onemocnění nádorem tuby a ovaria u nosiček mutace z předpokládaných 60% pro BRCA1 nosičky a z 20% pro BRCA2 nosičky na 1 – 5% (Foretová, 2010c, s. 510 – 515). Redukce rizika karcinomu prsu je výrazně odlišná pro mutace obou genů. V případě pozitivně testovaných žen na BRCA1 mutaci se riziko snížilo v rozmezí 35 – 64% a pro mutaci BRCA2 se riziko zmenšilo na 26 – 84%. Důležité je, že pomocí této operace docílíme snížení incidence obou karcinomů, a tím dosahujeme pozitivnějších hodnot mortality těchto onemocnění.

O rozsahu plánované operace pečlivě diskutujeme s pacientkou. Rozhodování o rozsáhlejšímu chirurgickému výkonu, kdy je profylaktická adnexektomie doplněna o hysterektomii, ovlivňují tři důležité faktory. Za prvé mutace genu BRCA1/2 představují přibližně trojnásobně vyšší riziko onemocnění karcinomem těla i hrdla děložního. Za druhé odstraněním vejcovodů zabráníme možnému vzniku karcinomu tohoto úseku, který by byl jinak ponechán ve stěně děložní. Za třetí rozšířením výkonu o hysterektomii redukuje riziko vzniku karcinomu endometria, který by mohl být indukován podáváním tamoxifenu v případě preventivního opatření nebo léčby již diagnostikovaného karcinomu prsu (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33).

Důležitým faktorem při rozhodování pro profylaktickou adnexektomii je její načasování. Pro dosažení nejlepšího preventivního účinku se doporučuje provést

operaci v období mezi 35. – 40. rokem života ženy (Foretová, 2010c, s. 510 – 515). V kontrastu s tím je nutné brát v úvahu možné kardiovaskulární potíže a další vedlejší důsledky způsobené předčasnou menopauzou. Také nesmíme opomenout, zda si žena nepřeje mít v budoucnu ještě potomky (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33).

## 5. Sledování zdravých nosiček genetických mutací

Se zdravým nosičem mutace je nutné prodiskutovat všechny aspekty možné preventivní péče (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34), která musí být komplexní a pro danou osobu přijatelně organizována. V případě nutnosti celoživotního sledování, začínajícího často již v mladém věku, se někdy setkáváme s únavou a neochotou účastnit se pravidelných kontrol, proto je na místě dobrá komunikace a především motivace lékařem nebo sestrou mezi jednotlivými návštěvami onkologického centra (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). I když návrh prevence se musí často přizpůsobit závažnosti rodinné anamnézy a četnosti výskytu v rodině, byla kolektivem autorů Klinické onkologie sestavena obecná schémata sledování, jak pro ženy nosičky mutace, tak i pro muže nosiče mutace genů BRCA1 a BRCA2 (viz tabulka 4, 5, s. 46), (Foretová, 2010c, s. 510 – 515).

Mimo návrhu prevence od kolektivu autorů Klinické onkologie vytvořila Komise odborníků pro mamární diagnostiku ve spolupráci s klinickými onkology další návrh vyšetřovacího algoritmu žen se zvýšeným rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu. Ženy se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu dělíme do tří skupin dle výše rizika pravděpodobnosti vzniku nádoru vypočítaného dle Clausových tabulek. Do první skupiny řadíme ženy s nízkým rizikem vzniku karcinomu prsu do 10%. Míra rizika je prakticky shodná s rizikem běžné populace, u které se udává osmiprocentní riziko vzniku nádorového onemocnění prsu, proto jsou tyto ženy vyšetřovány screeningovou mamografií od 45 let a také samovyšetřování prsu je doporučováno 1x měsíčně.

Druhá skupina žen se prokazuje mírou rizika v intervalu 10 – 20%, tj. střední riziko. Stejně jako v první skupině je nutné provádět jednou měsíčně samovyšetřování prsů, ale už nespádají do screeningového programu. Tyto ženy jsou zařazeny do dispenzárního programu zpravidla o 10 let dříve, než byl karcinom prsu v rodině diagnostikován. Klinické vyšetření prsů 1x ročně od 25 let věku. Mamografické nebo ultrazvukové vyšetření prsů pacientky podstupují také 1x ročně. Zobrazovací metody určuje mamodiagnostik, podle charakteru prsní žlázy a věku pacientky. Ve věku 35 let je pacientce provedena první mamografie, tzv. iniciální mamografie, podle které stanovíme typ prsní žlázy dle klasifikace Tabár I – V. Dále MG probíhá pravidelně po 1 – 2 letech podle denzity prsní žlázy (u denzního typu prsu Tabár IV, V se střídá



MG/UZ). Kontroly žen s vyšším rizikem nad 20% jsou hrazeny ze zdravotního pojištění, ale u nižších rizik si klientka hradí preventivní kontroly jako samoplátkyně.

Ve třetí skupině jsou zahrnuty ženy s vysokým rizikem (nad 20%) vzniku zhoubného nádoru prsu a ženy s genovou mutací. Samovyšetřování prsů je nutné opět provádět 1x měsíčně a začátek dispenzarizace o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině. Pro tuto skupinu žen je prioritní vyšetření magnetickou rezonancí. MR mamografie bývá indikována od 25 let do 50 let věku 1x ročně. Od 25 let věku žena každý půlrok podstupuje ultrazvukové vyšetření prsů. Iniciální mamografii provádíme již ve 30 letech a dále probíhá mamografie v jednoročním časovém intervalu. U typu prsní žlázy Tabár 4 a 5 lze MG provádět po dvou letech a střídá se s ultrasonografickým vyšetřením (např. tukový typ prsu: každoročně MRM + MG + UZ po 6 měsících, denzní typ prsu: 1. rok MRM + MG + UZ o 6 měsících, 2. rok MRM + UZ po 6 měsících). Ženy, které podstoupily subkutánní mastektomii, nemají vyšší riziko než ostatní populace a není třeba je mamograficky sledovat častěji než v běžném mamografickém screeningu (Májek et al., 2013).

Dispenzární program pro zdravé nosičky mutací genů BRCA 1 a 2 spočívá v pravidelných půlročních kontrolách (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33). Cílem programu je záchyt karcinomu prsu v časném stádiu, kdy je vysoce pravděpodobné, že primární nádor bude možné léčit chirurgicky. Diagnostika by měla být bez postižení lymfatických uzlin a bez nálezu vzdálených metastáz (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54). Intenzita screeningu musí být vysoká, možná malignita je totiž zjištěna obvykle během krátké doby. Četnost výskytu hereditární formy nádoru prsu již ve věku 19 – 24 let není neobvyklá a přibližně 50% žen onemocní do 40 let života. Nesmíme opomenout také pravidelné kontroly vaječníků a středem pozornosti by měly být i další orgány. Z tohoto důvodu je důležité ženám zdůraznit pravidelné půlroční návštěvy svého gynekologa (Novotný, Zimovjanová, 2011, s. 30 – 33).

V rámci pravidelného sledování nosiček mutací je zásadní zmínit důležitost fyzikálního vyšetření, ať již samovyšetřování, které by měla žena provádět pravidelně každý měsíc, či pohmatové vyšetření, které je součástí půlroční kontroly u klinického onkologa. Nádory nosiček mutací v BRCA genech se na mamografii obtížně detekují. Její senzitivita se pohybuje v rozmezí 44 – 70%, ale vyšší senzitivita byla opakovaně zjištěna u ultrazvukového vyšetření, proto je na místě kombinace vyšetření obou modalit. Ještě vyšší senzitivita byla prokázána u magnetické rezonance 71 – 100%

(Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54), proto použití magnetické rezonance by mělo být samozřejmostí, především pro mladé ženy (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). Magnetická rezonance má však výraznou nevýhodu, u provedených vyšetření se setkáváme až s 10% výskytem falešně pozitivních výsledků. Screening ovariálního karcinomu sledováním hodnot CA - 125 markru a vyšetřováním transvaginálním ultrazvukem jsou ověřené metody k detekci nádoru, avšak výsledky různých studií nejsou optimistické, protože většina nádorů je zachycena až ve stádiu III a IV. Právě ultrazvuk ani CA – 125 nejsou tak citlivé, aby odhalily karcinom v časných stádiích I a II (Macháčková et al., 2006, s. 48 – 54).

## Závěr

Cílem bakalářské práce bylo předložit poznatky o screeningovém programu karcinomu prsu v České republice. Program byl v ČR zahájen na konci roku 2002 (Daneš, Skovajsová, Bartoňková, 2010, s. 42; Svobodník et al., 2007, s. 161 – 166; Skovajsová, 2011, s. 9 – 15; Bílková et al., 2011, s. 272 – 278). Plošný screening je zajišťován sítí akreditovaných screeningových center (Daneš, Skovajsová, Bartoňková, 2010, s. 42) a v době tvorby bakalářské práce je zapojeno 61 mamodiagnostických pracovišť (Májek et al., 2013). Právo na bezplatné preventivní vyšetření jednou za dva roky mají všechny ženy starší 45 let. V roce 2009 úmrtnost na karcinom prsu naznačuje mírný pokles (Skovajsová, 2011b, s. 9 – 15). Ke snížení mortality přispívá medicínský pokrok v podobě nových generací chemoterapeutik, výkonnějších a přesnějších radioterapeutických přístrojů. Ale podle Skovajsové a Svobodníka zlepšení situace úmrtí na nádorová onemocnění prsu v ČR zapříčinila především včasná diagnostika (Skovajsová, Svobodník, 2007, s. 1 – 5).

Další cíl bakalářské práce se zaměřil na testování genetických mutací, prevenci a sledování zdravých nosiček mutace. U malé části populace může karcinom prsu vykazovat familiární etiologii (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34; Goetz, Foretová, Puchmajerová, 2006, s. 44 – 47; Foretová, 2007a, s. 3 – 5; Foretová, 2008b, s. 44 – 48; Foretová, 2010c, s. 510 – 515). V případě podezření na dědičnou formu karcinomu prsu může onkolog, praktický lékař nebo jiný specialista doporučit genetickou konzultaci a následné testování přítomnosti genetických mutací (Foretová, 2008b, s. 44 – 48). V ČR je běžným standardem analýza predispozičních genů BRCA 1 a 2 (Foretová, 2007a, s. 3 – 5). Genetické vyšetření je nabízeno pacientkám, které splnily základní indikační kritéria. Podle výsledku pacientky se pokračuje testováním příbuzných starších osmnácti let (Zimovajanová, 2009, s. 348 – 350). Práce se také zabývá prevencí karcinomu prsu u zdravých nosiček genetických mutací. Jedná se především o chirurgickou prevenci, která se zatím jeví jako nejúčinnější preventivní opatření (Bartoňková et al., 2003, s. 28 – 34). Geneticky postižené ženy musí být celoživotně sledovány. Pravidelné kontroly probíhají ve specializovaných onkologických centrech. Úkolem pravidelného vyšetřování nosiček genetických mutací je včasný záchyt nádorového onemocnění (Foretová, 2008b, s. 44 – 48).

## Seznam použitých zdrojů práce

BARTOŇKOVÁ, H., FORETOVÁ, L., HELMICOVÁ, E., KALÁBOVÁ, R., KLEIBL, Z., KONOPÁSEK, B., KRUTÍLKOVÁ, V., MACHÁČKOVÁ, E., NOVOTNÝ, J., PETRÁKOVÁ, K., PETRUŽELKA, L., PLEVOVÁ, P., PHLREICH, P., ROB, L., SKOVAJSOVÁ, M., VESELÝ, J., ŽALOUDÍK, J. 2003. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA 1 nebo BRCA 2. *Klinická onkologie* [online]. 2003, 16(1), 28 – 34[cit. 3. 2. 2013]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2003-02-15-1/>.

BÍLKOVÁ A., ZEMANOVÁ M., JANÍK, V., VRÁNOVÁ J. 2011. Porovnání úmrtnosti žen na karcinom prsu ujištěným při screeningovém a diagnostickém vyšetření. *Česká radiologie*. 2011, 65(4), 272 – 278. ISSN 1210-7883.

BÍLKOVÁ, A., JANÍK, V., BENDO VÁ, M., SVOBODA, B. 2009. Computed tomography laser mammography (CTLM) – nová vyšetřovací metoda v mamární diagnostice. *Česká radiologie*. 2009, 63(1), 69 – 75. ISSN 1210-7883.

DANEŠ, J. 2007a. Mamografický screening v České republice. *Klimakterická medicína*. 2007, 1(12), 12 – 14. ISSN neuvedeno.

DANEŠ, J. 2009b. Screening karcinomu prsu, situace a perspektivy v České republice. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. 2009, 3, 13 – 17. ISSN 1803-9588.

DANEŠ, J., SKOVAJSOVÁ, M., BARTOŇKOVÁ, H. 2010. Screening ca prsu v České republice. *Česká radiologie*. 2010, 64(suppl 1), 42. ISSN 1210-7883.

FORETOVÁ, L. 2007a. Genetické vyšetření a klinické sledování u dědičného syndromu nádorů prsu a vaječníků. *Onkologická péče*. 2007, 9(2), 3 – 5. ISSN 1214-5602.

FORETOVÁ, L. 2008b. Genetika nádorů prsu. *Onkologie* [online]. 2008, 2(1), 44 – 48[cit. 19. 2. 2013]. ISSN 1803-5354. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200801-0009.php>.

FORETOVÁ, L. 2010c. Jak sledovat pacienty s výskytem nádoru v rodině?. 2010 *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 12(10), 510 – 515[cit 7. 2. 2013]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: [http://www.internimedicina.cz/artkey/int-201010-0013\\_Jak\\_sledovat\\_pacienty\\_s\\_vyskytem\\_nadoru\\_v\\_rodine.php](http://www.internimedicina.cz/artkey/int-201010-0013_Jak_sledovat_pacienty_s_vyskytem_nadoru_v_rodine.php).

GOETZ, P., FORETOVÁ, L., PUCHMAJEROVÁ, A. 2006. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. *Klinická onkologie* [online]. 2006, 19(suppl), 44 – 47[cit. 3. 2. 2013]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2006-04-30-supplement/>.

CHMELÍKOVÁ, M. 2010. Screeningová mamografie. *Praktická radiologie*. 2010, 15(3), 27 – 29. ISSN 1211-5053.

CHOVANEC, J., DOSTÁLOVÁ, Z., NAVRÁTILOVÁ, J. 2008. Karcinom prsu – aktuální problém. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2008, 10(2), 84 – 85[cit. 3. 2. 2013]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/artkey/int-200802-0010.php>.

KLEIBL, Z., NOVOTNÝ, J., MALÍK, R., BEZDÍČKOVÁ, D., KLEIBLOVÁ, P., FORETOVÁ, L., KRUTÍLKOVÁ, V., CÍNEK, M., ILENČÍKOVÁ, D., PETRUŽELKA, L., MATOUŠ, B., POHLREICH, P. 2005. Výskyt a význam mutace chek2\*1100delc u patientek s karcinomem prsu v kontrolní skupině zdravých žen v České republice. *Klinická onkologie* [online]. 2005, 18(3), 98 – 101[cit. 8. 2. 2013]. ISSN1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2005-06-15-3/>.

KODL, O., JURSIKOVÁ, E., DANEŠ, J., TOMÁŠEK L. 2009. Přínos a radiační riziko při mamografickém screeningu za období 2003 – 2007. *Česká radiologie*. 2009, 63(4), 342 – 347. ISSN 1210-7883.

KOMD. 2008a. Praktický návod na používání hodnotících kategorií dle BI-RADS. Program mamografického screeningu v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita. 2013 [cit. 27. 3. 2013]. Dostupné z: <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-prsu--samovysetreni-prsu>.

KOMD. 2009b. Klasifikace dle Tabára. Program mamografického screeningu v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2013 [cit. 27. 3. 2013]. Dostupné z: <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-prsu--samovysetreni-prsu>.

KONOPÁSEK, B. 2007. Komentář k článku Prevence karcinomu prsu. *Klimakterická medicína*. 2007, 1(12), 22. ISSN neuvedeno.

KŘÍŽ, R. 2007. Komentář k článku Mamografický screening v České republice. *Klimakterická medicína*. 2007, 1(12), 16. ISSN neuvedeno.

KUTILOVÁ, R. 2010. USG elastografie a CEUS u ca prsu. *Česká radiologie*. 2010, 64(suppl 1), 43. ISSN 1210-7883.

MACHÁČKOVÁ, E., PLEVOVÁ, P., LUKEŠOVÁ, M., VAŠÍČKOVÁ, P., FORETOVÁ, L. 2006. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klinická onkologie* [online]. 2006, 19(suppl), 48 – 54 [cit. 8. 2. 2013]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2006-04-30-supplement/>.

MÁJEK, O., DANEŠ, J., SKOVAJSOVÁ, M., BARTOŇKOVÁ, H., ŠNAJDROVÁ, L., GREGOR, J., MUŽÍK, J., DUŠEK, L. Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice [online]. ISSN 1804-0861. Masarykova univerzita, Brno, 2013. [cit. 2013-04-04]. Dostupný z: <http://www.mamo.cz>.

MÁJEK, O., MUŽÍK, J., DUŠEK, L., DANEŠ, J., ZAVORAL, M., SUCHÁNEK, Š., DVOŘÁK, V. 2012. Je vliv organizovaného screeningu zhoubných nádorů patrný v datech Národního onkologického registru ČR. *Edukační sborník* [online]. Masarykův onkologický ústav v Brně při příležitosti konání XXXVI. Brněnských onkologických dnů a XXVI. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky v roce 2012. 2012, 48 – 51 [cit. 3. 2. 2013]. ISBN 978-80-86793-23-8. Dostupné z: <http://www.mou.cz/edukacni-sborniky-bod/t2074>.

MÍŠKOVSKÁ, Z. 2006. Včasný záchyt a management onemocnění prsu – doporučený postup pro praktické lékaře. *Medicína pro praxi* [online]. 2006, 5, 219 – 221 [cit. 8. 2. 2013]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200605-0004.php>.

MUŽÍK, J., DUŠEK, L., ABRAHÁMOVÁ, J., KOPTÍKOVÁ, J. 2009. Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice. *Onkologie* [online]. 2009, 3(1), 7[cit. 19. 2. 2013]. ISSN 1803-5354. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200901-0002.php>.

NOVOTNÝ, J., ZIMOVJANOVÁ, M. 2011. Možnosti preventivních opatření u nosičů mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. *Onkologie* [online]. 2011, 5(1), 30 – 33[cit. 19. 2. 2013]. ISSN 1803-5354. Dostupné z: [http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201101-0007\\_Moznosti\\_preventivnich\\_opatreni\\_u\\_nosicu\\_mutaci\\_genu\\_BRCA1\\_a\\_BRCA2.php](http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201101-0007_Moznosti_preventivnich_opatreni_u_nosicu_mutaci_genu_BRCA1_a_BRCA2.php).

POHLREICH, P., KLEIBL, Z., KLEIBLOVÁ, P., JANATOVÁ, M., SUKUPOVÁ, J., MACHÁČKOVÁ, E., HÁZOVÁ, J., VAŠÍČKOVÁ, P., ŠTAHLOVÁ-HRABINCOVÁ, E., NAVRÁTILOVÁ, M., SVOBODA M., FORETOVÁ, L. 2012. Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice. *Klinická onkologie* [online]. 2012, 25(suppl), 59 – 66[cit. 12. 2. 2013]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2012-08-15-supplement-1/>.

PRAUSOVÁ, J. 2010. Karcinom prsu – problém i v 21. Století. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 12(1), 26 – 32[cit. 7. 2. 2013]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: [http://www.internimedicina.cz/artkey/int-201001-0005\\_Karcinom\\_prsu\\_8211\\_problem\\_i\\_v\\_21\\_stoleti.php](http://www.internimedicina.cz/artkey/int-201001-0005_Karcinom_prsu_8211_problem_i_v_21_stoleti.php).

ŘEZÁČOVÁ, J., JIŘÍČKOVÁ, P. 2009. MR mammografie, doplňková modalita diagnostiky onemocnění prsu. *Česká radiologie*. 2009, 63(1), 61 – 68. ISSN 1210-7883.

SCHNEIDEROVÁ, M. 2010. MR prsu v diagnostice a screeningu. *Česká radiologie*. 2010, 64(suppl 1), 43 – 44. ISSN 1210-7883.

SKOVAJSOVÁ, M. 2009a. Preventivní samovyšetření prsu. Program mamografického screeningu v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2013 [cit. 27. 3. 2013]. Dostupné z: <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost-rakovina-prsu--samovysetreni-prsu>.

- SKOVAJSOVÁ, M. 2011b. Screening nádorů prsu v České republice: Výsledky fungování akreditovaných mamodiagnostických screeningových center za období 2003 – 2009. *Onkologie* [online]. 2011, 5(1), 9 – 15 [cit. 19. 2. 2013]. ISSN 1803-5354. Dostupné z: [http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201101-0003\\_Screening\\_nadoru\\_prsu\\_v\\_Ceske\\_republice\\_Vysledky\\_fungovani\\_akreditovanych\\_mamodiagnostickykh\\_screeningovykh.php](http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201101-0003_Screening_nadoru_prsu_v_Ceske_republice_Vysledky_fungovani_akreditovanych_mamodiagnostickykh_screeningovykh.php).
- SKOVAJSOVÁ, M., SVOBODNÍK, A. 2007. Přínos a rezervy screeningu nádoru prsu v ČR. *Onkologická péče*. 2007, 11(1), 1 – 5. ISSN 1214-5602.
- SKOVAJSOVÁ, M., VÁŠA, P. 2010. Intervence v mamologii. *Česká radiologie*. 2010, 64(suppl 1), 43. ISSN 1210-7883.
- SVOBODNÍK, A., DANEŠ, J., SKOVAJSOVÁ, M., BARTOŇKOVÁ, H., KLIMEŠ, D., KOMOLÍKOVÁ, L., DUŠEK, L. 2007. Aktuální výsledky mamografického screeningu v České republice. *Klinická onkologie* [online]. 2007, 1(suppl 20), 163 – 166 [12. 2. 2013]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2007-03-15-supplement-1-20/>.
- ZIKÁN, M. 2007. Prevence karcinomu prsu. *Klimakterická medicína*. 2007, 1(12), 18 – 21. ISSN neuvedeno.
- ZIMOVJANOVÁ, M. 2009. Hereditární karcinom prsu. Příklad vzácnější formy karcinomu prsu v populaci. *Onkologie* [online]. 2009, 3(6), 348 – 350 [cit. 19. 2. 2013]. ISSN 1803-5354. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200906-0006.php>.



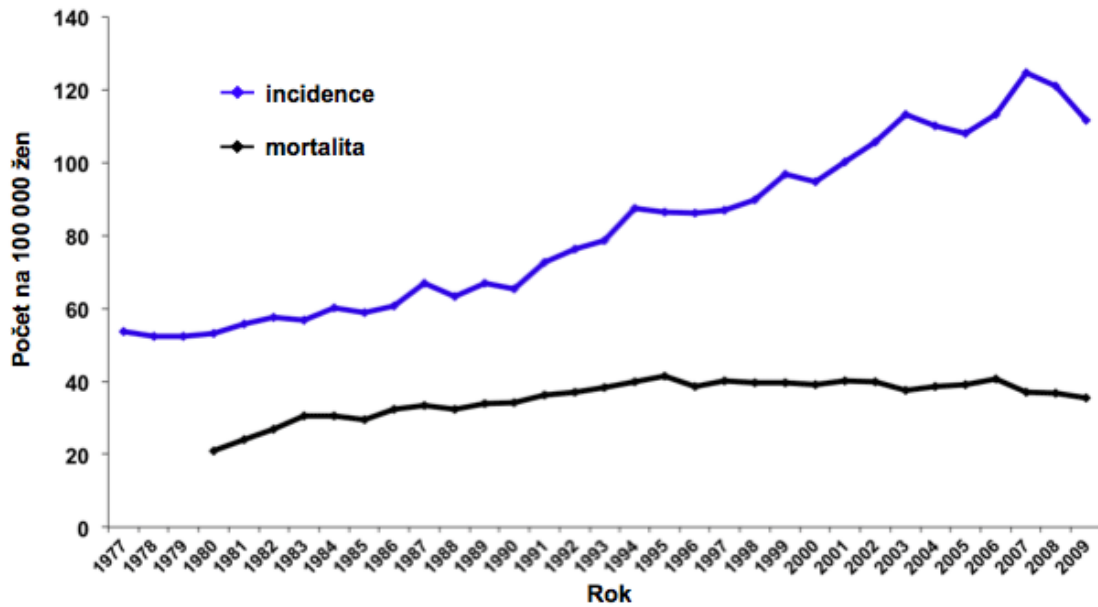
## Seznam zkratek

AMA	Asociace mamodiagnostiků
ATM	Tumor supresorový gen způsobující dědičný nádorový syndrom
BI-RADS	Breast imaging-reporting and data systém
BRCA	Mutace genu způsobující dědičný syndrom karcinomu prsu a vaječníků
CA	Tumor marker
CC	Cranio-caudalview, kraniokaudální projekce
CEA	Tumor marker
CIS	Carcinoma in situ
CTLM	Computed tomography laser mamography
DIEP	Rekonstrukční metoda prsní žlázy
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EU	Evropská unie
FNAB	Fine needle aspiration biopsy, aspirační biopsie tenkou jehlou
HST	Hormonální substituční terapie
CHEK 2	Checkpoint kinase 2, patogenní mutace
IBA	Institut biostatistiky a analýz
KOMD	Komise odborníků pro mamární diagnostiku
LF MU	Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
MG	Mamografie
MLO	Mediolateral-obliqueview, mediolaterální šikmá projekce

MR	Magnetická rezonance
MRM	Mamografie magnetickou rezonancí
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
p53	Protein kódovaný genem TP53 a zároveň transkripční faktor zabráňující vzniku nádorů
PET/CT	Pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie
PřF MU	Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity
PTEN	Tumor supresorový gen způsobující dědičný nádorový syndrom
RR	Relativní riziko
SNAR	Sdružení nestátních ambulantních radiologů
SÚJB	Státní úřad pro jadernou bezpečnost
TRAM	Rekonstrukční metoda prsní žlázy
USG	Ultrasonografie
UZ	Ultrazvuk
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
ZNP	Zhoubné novotvary prsu

## Seznam příloh

### Grafy



**Graf 1:** Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů prsu u žen v České republice od roku 1977 (Májek et al., 2013).

## Tabulky

**Tabulka 1:** Screeningové programy nádorových onemocnění dle doporučení Rady EU a jejich dostupnost v ČR (Májek et al., 2012, s. 48 – 54).

Preventivní program	Cílová populace	Screeningová metoda
Program screeningu karcinomu prsu	Ženy ve věku od 45 let	Mamografické vyšetření jednou za dva roky
Program screeningu kolorektálního karcinomu	Muži a ženy ve věku od 50 let	<b>50–54 let věku</b> – test na okultní krvácení jednou ročně
		<b>Od 55 let věku</b> – test na okultní krvácení jednou za dva roky NEBO primární screeningová kolposkopie jednou za 10 let
Program screeningu karcinomu děložního hrdla	Ženy ve věku 15 let	Cytologické vyšetření stěru z děložního hrdla jednou ročně

**Tabulka 2:** Indikační kritéria k mutační analýze genů BRCA1 a BRCA2. (Zimovjanová, 2009, s. 348 – 350).

Sporadické formy	Familiární formy
Karcinom prsu vzniklý do 35. roku života Karcinom ovaríí vzniklý do 40. roku života	Alespoň 3 příbuzní s karcinomem prsu a/nebo ovaria
Bilaterální karcinom prsu nebo ovaria s první diagnózou pod 50 let, nebo pacientka s duplicitním karcinomem prsu a vaječníků v jakémkoli věku	2 příbuzní prvního stupně (2. stupeň laterálně) s karcinomem prsu a/nebo ovaria, z nichž alespoň jeden byl diagnostikován pod 50 let života
Muž s diagnózou karcinomu prsu	Příbuzní pozitivně testovaných osob
Medulární a atypický medulární karcinom	
Triple negativní karcinom prsu	

**Tabulka 3:** Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů BRCA1 nebo BRCA2 nádorovým onemocněním vyjádřena relativní mírou incidence oproti běžné populaci. (Foretová, 2010c, s. 510 – 515).

<b>Nosič mutace genu BRCA 1</b>		<b>Nosič mutace genu BRCA 2</b>	
Karcinom prsu do 70 let	RR = 10	Karcinom prsu	RR = 10
Metachronní karcinom prsu	37%-52%	Karcinom vaječníků	RR = 10
Karcinom vaječníků	RR = 30	Karcinom žlučníku a žlučových cest	RR = 4,97
Kolorektální karcinom	RR = 4,11	Karcinom slinivky břišní	RR = 3,51
Karcinom prostaty	RR = 3,33	Karcinom žaludku	RR = 2,59
Karcinom prsu u muže	RR = 50	Karcinom prostaty	RR = 4,65
		Maligní melanom	RR = 2,58
		Karcinom prsu u muže	RR = 100

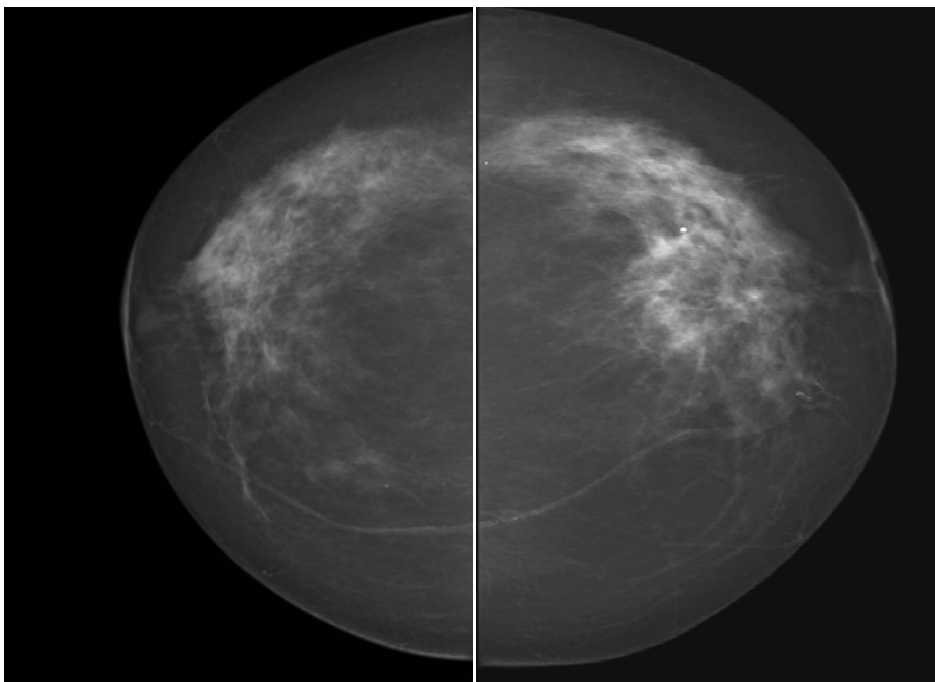
**Tabulka 4:** Doporučované dispenzární schéma pro zdravé ženy nosičky mutace v BRCA1 nebo BRCA2 genech (Foretová, 2010c, s. 510 – 515).

<b>Vyšetření</b>	<b>Od věku</b>	<b>Intervaly mezi vyšetřeními</b>
Samovyšetřování prsů	20	1 měsíc
Klinické vyšetření prsů	20	6 měsíců
Ultrazvuk prsů	20	6 měsíců
Mamografie	30	1x rok
Magnetická rezonance prsů	20	1x rok (u premenopauzálních žen; postmenopauzálně při nejasné mamografii)
Transvaginální ultrazvukové vyšetření vaječníků a transkutánní vyšetření celého břicha	20	1x 6 – 12 měsíců <sup>1)</sup>
Nádorové markery CA 125, CEA, CA 15,3	20	1x rok <sup>1)</sup>
Hemokult test	45	1x rok
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Kožní vyšetření <sup>2)</sup>	20	1x rok
<sup>1)</sup> u žen do 35 let věku a po adnexetomii 1x ročně, u žen po 35 letech věku bez adnexetomie 1x za 6 měsíců <sup>2)</sup> u nosiček mutace genu BRCA 2		

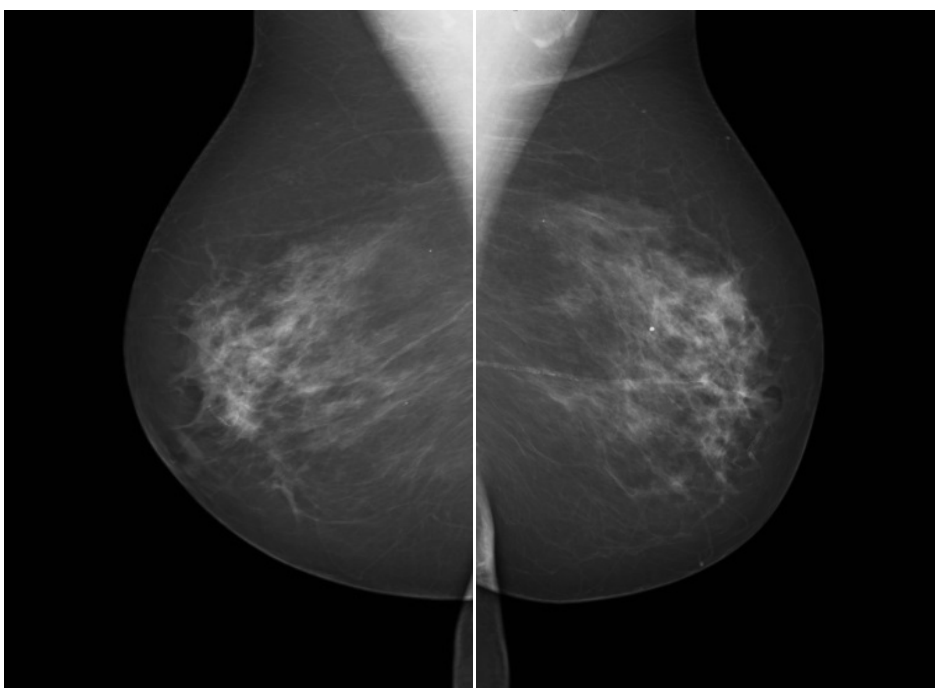
**Tabulka 5:** Doporučené schéma dispenzarizace pro zdravé muže nosiče mutací genů BRCA1 a BRCA2 (Foretová, 2010c, s. 510 – 515).

<b>Vyšetření</b>	<b>Od věku</b>	<b>Frekvence</b>
Samovyšetřování prsů	20	1x 3 měsíce
Hemokult test	45	1x ročně
Nádorové markery CEA, CA 19,9, PSA, v PSA	45	1x ročně
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Vyšetření prostaty per rektum	45	1x ročně
Ultrazvuk břicha	45	1x ročně
Kožní vyšetření	21	1x ročně

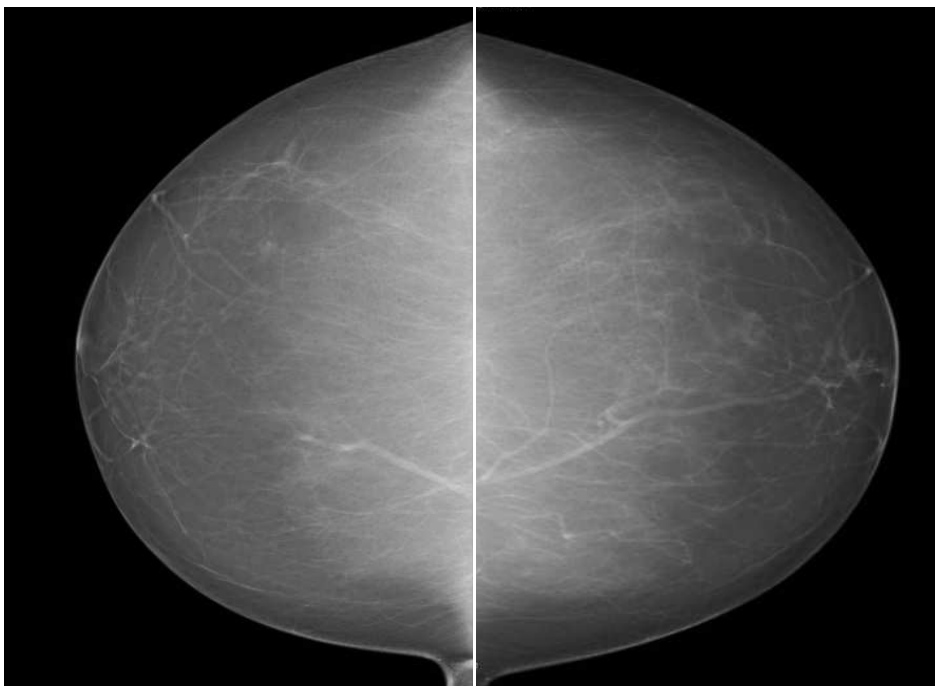
## Obrázky



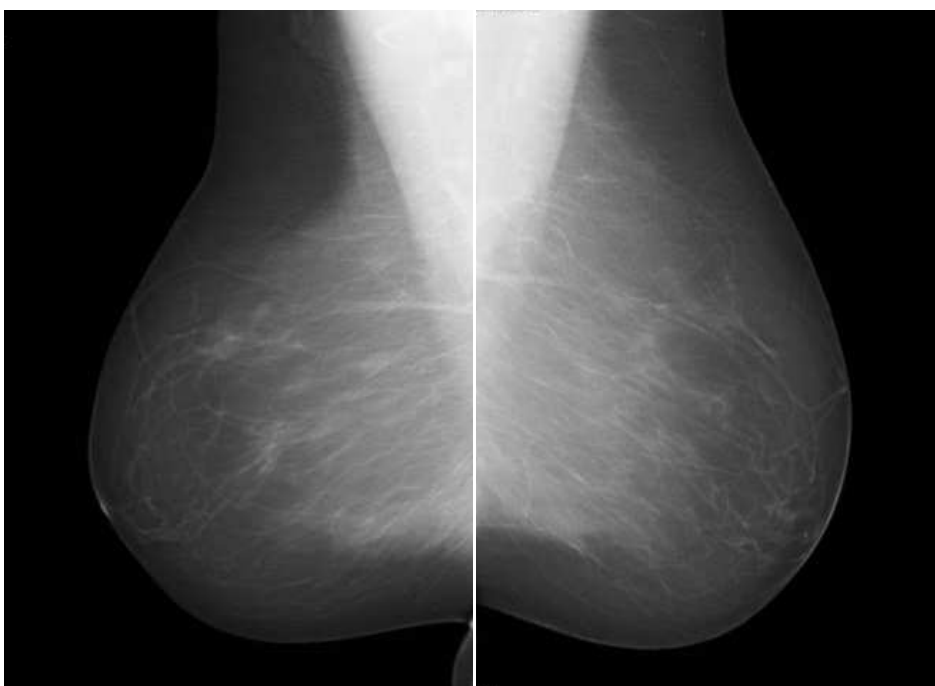
**Obrázek 1:** Tabár I, CC projekce (Ambulantní kartotéka Fakultní nemocnice Olomouc)



**Obrázek 2:** Tabár I, MLO projekce (Ambulantní kartotéka Fakultní nemocnice Olomouc).

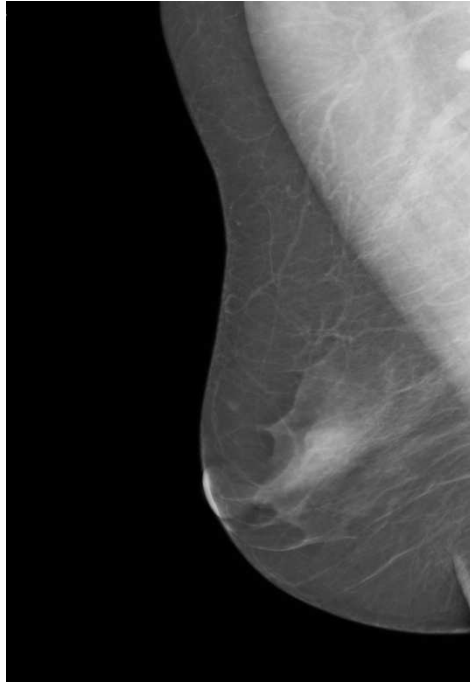


**Obrázek 3:** Tabár II, CC projekce (Všeobecná kartotéka, Fakultní nemocnice Olomouc).

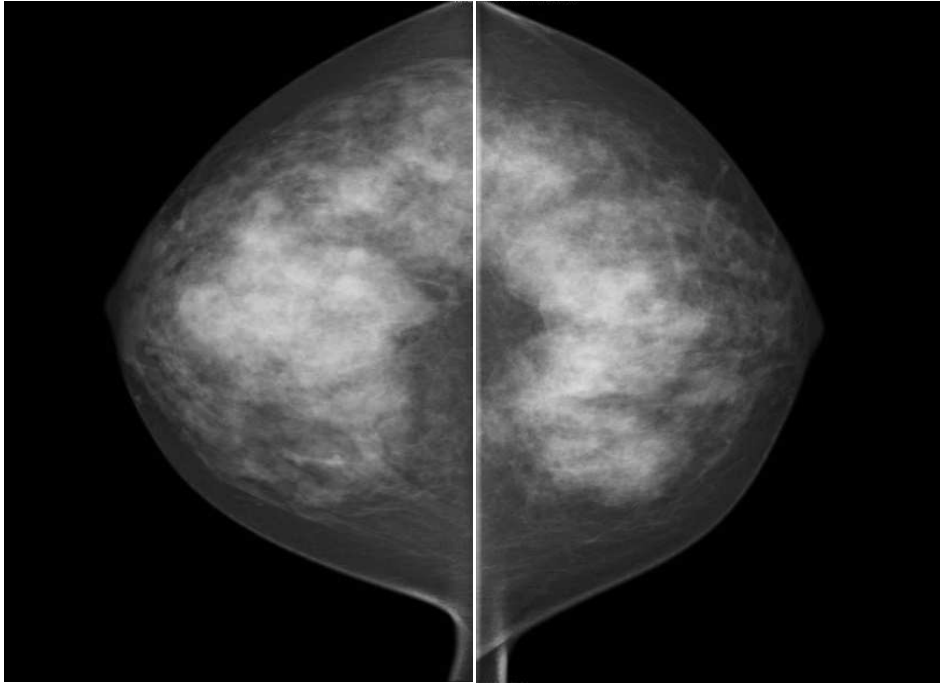


**Obrázek 4:** Tabár II, CC projekce (Všeobecná kartotéka, Fakultní nemocnice Olomouc).

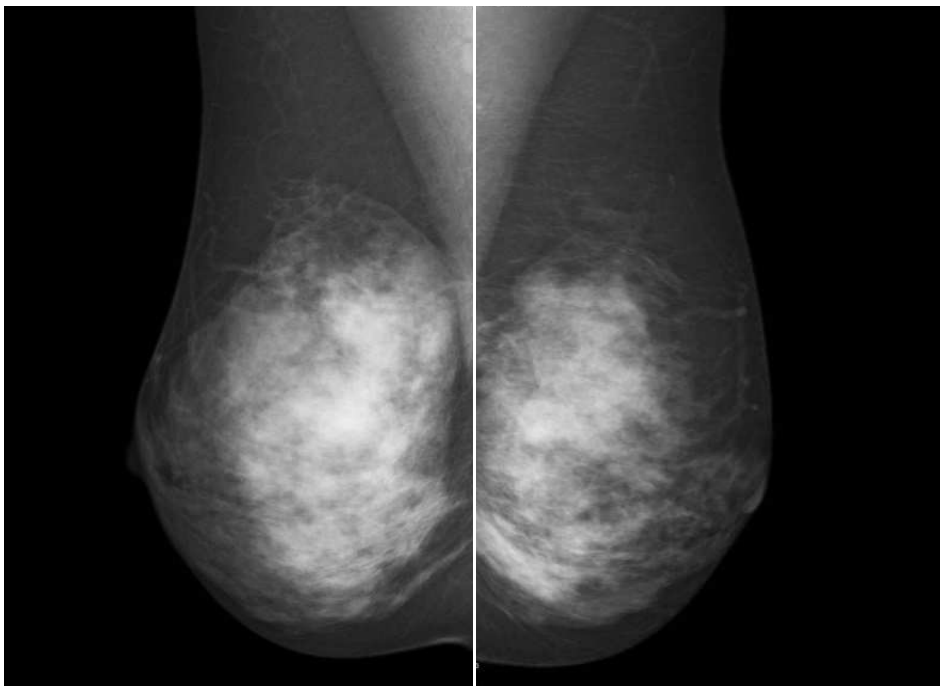




**Obrázek 5:** Tabár III, MLO projekce (Fakultní nemocnice Olomouc).



**Obrázek 6:** Tabár IV-V, CC projekce (Fakultní nemocnice Olomouc).



**Obrázek 7:** Tabár IV-V, MLO projekce (Fakultní nemocnice Olomouc).