

PREDIKCE RIZIKA VZNIKU KARCINOMU PRSU U ŽEN V ČESKÉ REPUBLICE – METODIKA SBĚRU DAT PRO VALIDACI MATEMATICKÉHO PREDIKTIVNÍHO MODELU

PREDICTION OF ORIGIN RISK OF BREAST CANCER IN WOMEN THE CZECH REPUBLIC – METHODOLOGY OF THE DATA COLLECTION FOR VALIDATION OF THE MATHEMATIC PREDICTIVE MODEL

SVOBODNÍKA¹, ABRAHÁMOVÁ J.², KUBALA E.², DUŠEK L.¹, FORETOVÁ L.³, VYZULA R.^{1,3}, SMÉKAL V.⁴, ŽALOUDÍK J.^{1,3}

¹UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM V BRNĚ

²FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE S POLIKLINIKOU V PRAZE

³MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

⁴FAKULTA SOCIÁLNÍCH STUDIÍ MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

Souhrn: V České republice byla za garance Masarykova onkologického ústavu v Brně zahájena studie, jejímž cílem je validace nebo modifikace existujících matematických modelů predikujících riziko vzniku karcinomu prsu u nesymptomatických žen. V první fázi projektu byl na základě revize odborné literatury sestaven dotazník potenciálních rizikových faktorů vývoje onemocnění a navržen metodika jeho distribuce ve vybraných centrech ČR. Validace prediktivního modelu bude vycházet z databáze údajů vzniklé digitalizací vytvořených dotazníků. Konečným cílem je získání podkladů pro realizaci softwarového nástroje umožňujícího výpočet individuálního relativního rizika vzniku karcinomu prsu u českých žen. Kromě jasného přínosu pro individuálně zaměřené posuzování rizika slouží výstupy jako nezbytný základ pro optimalizaci prevence nebo zabezpečení včasné diagnostiky onemocnění u rizikové skupiny. Článek přináší jednak přehled literatury a jednak konečnou podobu dotazníku z ní vyplývající.

Abstract: A study has been initiated aimed on a validation of existing Gail's model in the Czech Republic and development of an original model estimating the risk of breast cancer in women. First, a questionnaire of potential risk factors has been proposed based on a relevant literature search and the methodology of questionnaire distribution in the Czech Republic has been suggested. Validation of a predictive model will be based on statistical analyses of the collected data. The goal of such a predictive model is to create a computer program, allowing calculation of the individual risk of breast cancer in Czech women. Valid assessment of the individual risk is essential for health care providers for counselling and individual care management, including the selection of women for regular preventive measures.

Úvod

Karcinom prsu představuje celosvětově jednu z nejčastějších nádorových diagnóz u žen. S cílem snížení mortality a morbidity na toto onemocnění jsou ve státech s vyspělou úrovní zdravotnické péče organizovány finančně nákladné projekty zaměřené na včasnou diagnostiku maligního onemocnění prsu jako nutného předpokladu úspěšné léčby (*University of Oxford 1999, Prout et al. 2000, Gail et al. 1992*). Nezastupitelnou úlohu v takovýchto projektech hrají modely predikující individuální riziko vzniku karcinomu prsu v daném časovém období na základě analýzy rizikových faktorů. Kvalitní odhad skutečného rizika vzniku malignity u jednotlivé ženy umožňuje zpracování individuálního preventivního postupu snižujícího pravděpodobnost vzniku onemocnění nebo zabezpečujícího diagnostiku karcinomu v časně fázi vývoje.

V České republice v současnosti neexistuje celorepublikově organizovaný program zaměřený na řešení rizik souvisejících s maligním onemocněním prsu, existující projekty vyplývají z aktivit jednotlivých skupin lékařů a mají charakter pilotních projektů regionálního významu. Otázka efektivity a nákladnosti jakéhokoli preventivního programu v této oblasti přitom nemůže být diskutována jinak než na základě validních analýz časového vývoje incidence a mortality onemocnění (Národní onkologický registr, demografické údaje) a dále údajů o distribuci rizikových faktorů v reálné populaci získané napří-

klad dotazníkovým průzkumem jak je popisováno v této práci.

Cíle dotazníkové studie zaměřené na validaci prediktivního modelu individuálního rizika vzniku karcinomu prsu jsou:

1. vytvořit praktický nástroj (software) pro individuálně zaměřenou predikci rizika maligního onemocnění prsu při respektování specifík české populace
2. vytvořit podklady pro hodnocení efektivity preventivních programů zaměřených na záchyt karcinomu prsu u populace ČR
3. přispět k objasnění vlivu potenciálních prediktorů (a jejich vzájemné interakce) na vznik zhoubného novotvaru prsu
4. přispět k posouzení možného nadhodnocení nebo podhodnocení rizika vzniku karcinomu prsu při odhadu pomocí teoretických nástrojů.

Na závěr úvodní kapitoly je nutné zdůraznit, že výše zmíněná dotazníková studie nemá žádnou přímou souvislost s konkrétními preventivními programy plánovanými pro ČR jakoukoli institucí. Studie vznikla na základě výstupů z pilotní studie mammografického screeningu ČR ve Fakultní Thomayerově nemocnici (Praha 4), která v letech 1996 – 2001 (*Abrahamová et al. 2000a,b, Dušek et al. 2000*) indikovala odlišnou rizikovou hodnotu mezinárodně uznaných parametrů v podmínkách ČR. Autoři jsou navíc přesvědčeni, že spuštění jakéhokoli preventivního programu by nemělo být podmiňováno výsled-

ky této dotazníkové akce, po svém zpracování tyto však mohou přispět ke zkvalitnění managementu rizika u monitorovaných žen.

Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu

Při diskusi o prediktivních faktorech vzniku karcinomu prsu je nutné tyto odlišit od faktorů predikujících *vývoj onemocnění* (faktory spojené s metastazováním, predikcí odpovědi na léčbu, relapsu onemocnění apod.) a ovlivňujících *mortalitu* na danou diagnózu. Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu zde rozumíme parametry zvyšující *individuální riziko vzniku karcinomu prsu u zdravé ženy*.

Epidemiologické studie zaměřené na analýzu rizikových faktorů vzniku karcinomu prsu vedly k identifikaci parametrů, které je možné rozdělit do několika skupin podle mechanismu působení při vzniku nádoru. Společným jmenovatelem většiny známých rizikových faktorů je jejich vliv na *metabolismus ženských estrogenů* nebo přímé ovlivnění hladiny volných estrogenů v organismu. Mezi faktory s odlišným mechanismem účinku patří *genetická predispozice* (většinou autosomální mutace tumor supresorových genů). V literatuře existuje konsensus, že podíl karcinomu prsu vzniklých v důsledku dědičných změn DNA je 5-10%. Zbývající skupinu rizikových faktorů tvoří *expozice prokázaným karcinogenům* (radiační záření, xenobiotika apod.) a *osobní historie patologických změn prsní tkáně*.

Z pohledu možné prevence vzniku karcinomu prsu je důležitá klasifikace rizikových faktorů na skupinu parametrů ovlivnitelných *změnou životního stylu* (expozice karcinogenům, fyzická aktivita, stravovací návyky aj.) a na *parametry nemodifikovatelné* (genetická predispozice).

Praktický pohled na problematiku predikce individuálního rizika vzniku karcinomu prsu nabízí klasifikaci rizikových faktorů na skupinu parametrů odhadnutelných „neinvasivními metodami“ (věk, počet porodů aj.), tedy parametry analyzovatelné prostřednictvím dotazníků a pohovorů s relativně nízkými náklady a na skupinu parametrů vyžadujících laboratorní diagnostické zázemí (histopatologické biomarkery).

Faktory životního stylu

Kouření - Provedené epidemiologické studie nepřinesly jednoznačné závěry o významnosti aktivního kouření nebo zvýšené expozici tabákovému kouři (pasivní kouření) jako faktorů zvyšujících riziko vzniku karcinomu prsu. Je zřejmé, že při účinku polyaromatických uhlovodíků při iniciaci vzniku tumoru hraje významnou úlohu enzymatická aktivita N-acetyltransferázy (NAT2), dosavadní studie nepotvrdily přímou souvislost mezi polymorfismem genu NAT2 a rizikem vzniku karcinomu prsu (Wartenberg et al. 2000, Delfino et al. 2000, Bennicke 1995, Furundzic 1998, Millikan 1998).

Alkohol - Aktuální epidemiologické studie potvrdily nepříznivý vliv zvýšené konzumace alkoholu na riziko vzniku karcinomu prsu. Do mechanismu účinku se promítá především ovlivnění hladiny estrogenů, narušení integrity buněčných membrán a inhibice reparací DNA (Protheroe 1999, NCI 1998, Furundzic 1998).

Stravovací návyky - Množství a složení přijímané potravy tvoří komplexní faktor s přímým vztahem k riziku vzniku karcinomu prsu, epidemiologické studie se potýkají s problémem parametrického hodnocení stravovacích návyků. Energetická hodnota potravy ovlivňuje energetický metabolismus organismu a tedy produkci steroidních hormonů, zastoupení a typ tuků v potravě spolu s podílem příjmu zeleniny a ovoce hrají výraznou roli při vzniku malignit obecně (Timothy 1996, Frankel 1998).

Obezita - Množství tělesného tuku, jeho distribuce v organismu a věk výskytu nadváhy ovlivňují metabolismus estrogenů a mohou tak zvýšit riziko vzniku karcinomu prsu. Epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko vývoje onemocnění u žen s nadváhou diagnostikovaných po menopauze, naproti

tomu u žen s karcinomem prsu zaznamenaným před menopauzou bylo prokázáno snížené riziko spojené s přítomností tělesné nadváhy (Pujol 1997, Furundzic 1998, Brandt 2000, Protheroe 1999, Frankel 1998).

Fyzická aktivita - Fyzická aktivita ženy (vrcholová a rekreační sport, denní režim, typ zaměstnání apod.) představuje významný komplexní faktor s epidemiologicky potvrzeným přímým vztahem k riziku vzniku karcinomu prsu. Komplexní vliv fyzické aktivity zahrnuje odlišné mechanismy působení spojené s energetickým metabolismem organismu. Zvýšená fyzická námaha inhibuje produkci steroidních hormonů v ovariích a snižuje hladinu krevního inzulínu. S fyzickou aktivitou je spojená i snížená produkce IGFBP-1, proteinu ovlivňujícího statut IGF (insulin-like growth factor). Pozitivní vliv fyzické aktivity na snížení rizika vzniku karcinomu prsu může být dále zprostředkován stimulací imunitního systému a to především v posílení jeho role při rozpoznání a likvidaci neoplastických buněk (Shoff 2000, Ueji 1998, Jasienska 2000, McTiernan 2000, Furundzic 1998).

Osobní anamnéza

Národnost - Riziko vývoje karcinomu prsu vykazuje odlišnosti u etnických skupin, u bělošské populace je hodnoceno riziko výrazně vyšší než u populace černošské a u asiatek, mortalita na danou diagnózu vykazuje odlišný trend (vyšší mortalita u černošek) (NCI 1998).

Věk - Hlavní rizikový faktor vzniku onemocnění, u žen nad 50 let věku je zaznamenáváno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu (Gail 1989, NCI 1998).

Tělesná výška - Do současnosti byly provedeny dvě studie analyzující vztah mezi tělesnou výškou jako nezávislým prediktorem a rizikem vzniku karcinomu prsu, prokázaly zvýšené riziko rozvoje malignity u vyšších žen (Brandt 2000, Swanson 1996).

Střední krevní tlak - V literatuře je dokumentován vztah mezi zvýšeným středním krevním tlakem v době těhotenství a vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu (Richardson 2000).

Historie histopatologické změny prsní tkáně - Výskyt patologické změny prsní tkáně v osobní anamnéze ženy představuje významný a potvrzený predikční faktor vzniku karcinomu prsu (NCI 1998, McPherson 2000, Bruzzi 1997).

Hormonální a gynekologické faktory

Menarche - Dřívější nástup menstruace (před dvanáctým rokem) patří k opakovaně validovaným významným rizikovým faktorům vzniku karcinomu prsu. (Jasienska 2000, Prout 2000, McTiernan 2000, Furundzic 1998, NCI 1998)

Menopauza - Věk ženy při menopauze ovlivňuje délku expozice organismu estrogenům a je tak interpretovatelným prediktivním rizikovým faktorem. Určení věku menopauzy je při kvantifikaci rizika významné i pro interaktivní působení s jinými faktory (obezita, hormonální terapie aj.) (Pujol 1997, Brandt 2000, Muti 2000, Jasienska 2000, NCI 1998, Furundzic 1998).

Věk při prvním porodu - U bezdětných žen a u žen s prvním těhotenstvím po 30. roku života je hodnoceno výrazně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu v důsledku absence nebo opožděné diferenciaci prsní tkáně (NCI 1998, Prout 2000, Jasienska 2000).

Počet porodů - Faktor počtu porodů je v predikci rizika vzniku karcinomu prsu nezávislý na věku při prvním porodu, u žen s vyšším počtem dětí je pozorováno snížení rizika v důsledku kratší životní expozice endogenním steroidním hormonům (Jasienska 2000, Cumming 1994, Protheroe 1999).

Kojení - Přítomnost kojení v průběhu těhotenství a délka kojení ovlivňují přímo hladinu estrogenů v ženském organismu a byly potvrzeny jako faktory s protektivním účinkem na rozvoj maligního onemocnění prsu (Bernier 2000, Newcomb 2000).

Gynekologická operace - Provedení ovariectomie a věk při dané operaci patří k významným faktorům rizika vzniku karcinomu prsu, mechanismus účinku je zřejmý – snížení expozice

prsní tkáň endogenním steroidním hormonům (Jasienska 2000).

Hormonální léčba - Hormonální přípravky obecně (náhradní hormonální léčba v klimakteriu, hormonální antikoncepce) ovlivňují přímo metabolismus steroidních hormonů v ženském organismu. Studie zaměřené na analýzu vlivu užívání hormonálních přípravků nepřinášejí jednoznačné závěry, obecně je ale možno říci, že u žen užívajících tyto přípravky existuje zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu, podstatný je ale věk při užívání a délka období užívání (Schairer 1999, University of Oxford 1999, McPherson 1995, Furundzic 1998, NCI 1998).

Genetické faktory

Výskyt malignit v rodinné anamnéze - Zřejmý vztah mezi zárodečnými mutacemi specifických genů a rizikem vzniku karcinomu prsu byl potvrzen řadou epidemiologických studií. Analýza rodinné anamnézy je základním indikátorem možné hereditární formy nádorů prsu. Na podkladě rizikové rodinné anamnézy, která musí posuzovat nejméně tři generace, věk při výskytu nádorového onemocnění a potvrdit udávané diagnózy v dokumentaci, je možné indikovat molekulárně genetické testování dnes známých predispozičních genů BRCA1 a BRCA2. Tyto geny patří do skupiny tumor supresorových genů a nosičství zárodečné mutace u ženy znamená vysoké riziko onemocnění nádorem prsu během života. Podle studií geneticky podmíněných nádorů bylo stanoveno přibližné celoživotní riziko možného onemocnění nádorem prsu až 85%, tj. až 10x vyšší než má ostatní populace. Penetrance genu je však různá u různých žen i v rámci jedné rodiny a nelze s určitostí předpovědět, zda a kdy se nádorové onemocnění objeví (Ford et al. 1998). Záleží na mnoha dalších rizikových faktorech jak genetických (polygenní dědičnost imunologických, metabolických funkcí) i faktorech životního stylu.

Predikce genetického rizika onemocnění by měla patřit do rutinní praxe každého, kdo se zabývá diagnostikou nádorů prsu. Potvrzená dědičná forma onemocnění u pacientky má význam i pro vyšší rizika sekundárního nádoru prsu, které je mnohem vyšší než u nedědičné formy. Dále se zvyšuje i riziko jiných typů nádorů, především nádorů vaječníků, tlustého střeva, a follow-up pacientů musí s těmito riziky do budoucna počítat. Genetické vyšetření umožňuje predikci rizika u dalších zatím zdravých příbuzných, což má velký vliv na správně vedenou primární a sekundární prevenci nádorů. Mutace v BRCA1 nebo BRCA2 genu jsou dědičné autosomálně dominantně a potomek nosiče mutace má 50% riziko stejnou mutaci zdědit.

Významnost analýzy genetických faktorů při odhadu individuálního rizika v klinické praxi je dokumentována vývojem specifických softwarových nástrojů pro odhad a interpretaci genetické predispozice karcinomu prsu. (Magnusson 1998, Andrieu 1998, Emery 2000, Harold 2000, NCI 1998, Furundzic 1998)

Ostatní faktory

Vzdělání - Komplexní faktor zahrnující gynekologické aspekty, režim dne s ohledem na fyzickou aktivitu apod. Je dokumentován vztah mezi nejvyšším dosaženým vzděláním žen a pravidelným prováděním samovyšetřování prsu.

Bydliště - Komplexní faktor zaměřený na odlišení rozdílných aspektů života na venkově a ve městě (fyzická aktivita, expozice karcinogenům apod.)

Životní prostředí - Analýzy vztahu mezi kontaminací životního prostředí a incidencí novotvarů se v současnosti zaměřují především na studium xenobiotik. Vztah mezi expozicí halogenovaným uhlovodíkům a rizikem vzniku karcinomu prsu není v literatuře jednoznačně dokumentován (Wolff 2000, Veer 1997, Zheng 1999, Aronson 2000).

Psychologické aspekty - Onkologické choroby jsou řazeny mezi psychosomatická onemocnění (Mohapl 1992). Studie analyzující osobnostní charakteristiky ve vztahu k riziku vzniku nádorového onemocnění jsou většinou retrospektivní

a zamezující tak objektivnímu posouzení stavu pacienta před vývojem onemocnění. Dreher (1987) ve své prospektivní studii prokázal 2,5x vyšší riziko vzniku malignity u osob s prokázanými depresivními stavy. Provedené epidemiologické studie poskytují nekonzistentní závěry o úloze akutních a/nebo chronických depresivních stavů žen a riziku vzniku karcinomu prsu. Nejasný je zároveň mechanismus účinku, předpokládá se ovlivnění metabolismu a produkce ženských hormonů. (Jacobs 2000, Ford 2000, Protheroe 1999, Chen 1995)

Existující prediktivní modely

V současnosti nepoužívanějším modelem predikujícím riziko vzniku karcinomu prsu (invazivního i *in situ*) u žen v 5letém časovém horizontu nebo k odhadu celoživotního rizika je *Gailův model* vytvořený na základě analýzy souboru pacientek účastnicích se mammografického screeningového projektu Breast Cancer Detection Demonstration Project v USA (Gail et al. 1989). Odhad rizika vývoje karcinomu je v modelu kvantifikován analýzou pěti rizikových faktorů a to: *věku, věku při první menstruaci, věku při prvním porodu, absolutním počtu nejbližších příbuzných s karcinomem prsu (matka, sestra, dcera) a počtu provedených biopsií prsu (identifikovaných atypických hyperplazií prsní tkáň)*. Model byl s ohledem na svou empirickou podstatu validován v řadě projektů na odlišných populacích žen (Gail et al. 1992, Spiegelman et al. 1994, Bondy et al. 1994). Pro usnadnění použití modelu v medicínské praxi byly vyvinuty softwarové kalkulátory (Benichou 1993) a grafické nástroje (Benichou et al. 1996). Původní Gailův model byl mírně modifikován pro výpočet rizika vzniku pouze invazivního karcinomu prsu (Anderson et al. 1992), verze je rovněž dostupná v softwarové podobě (NCI 1998). Gailův model je široce používán především v klinické praxi a to jako pomůcka při zvažování benefitu chemoprevence (Tamoxifen aj.) a jiných preventivních opatření (profylaktická mastectomie) u žen s vysokým individuálním rizikem vzniku onemocnění. Aktuálně je ve vývoji nová verze modelu s rozšířeným spektrem rizikových faktorů o kvantifikaci density prsní tkáňe na mammografickém snímku jako nezávislého prediktoru vývoje karcinomu (Benichou et al. 1997). Není jistota jak funguje Gailův model vyvinutý v multinationální a multikulturní populaci USA v podmínkách našich, tedy v naší ženské populaci. Validace Gailova modelu je tedy z tohoto pohledu nezbytná.

K dalším známějším a využívaným modelům predikce vzniku karcinomu prsu patří *Clausův model*, analyzující podrobně genetické aspekty predispozice vývoje karcinomu. Celoživotní empirické riziko vzniku nádorů prsu je kalkulováno pro ženu pomocí údajů o výskytu nádorů prsu u příbuzných prvního a druhého stupně s ohledem na věk při výskytu onemocnění. Empirická rizika byla kalkulována v rámci Cancer and Steroid Hormone Study a tabulkové hodnoty je možné s určitou mírou pravděpodobnosti přenést do situace dané rodiny. Kalkulace empirického rizika je běžně používána v genetickém poradenství k orientačnímu zhodnocení míry rizika při prvním rozboru rodinné anamnézy a v případě, že se molekulárně genetickým vyšetřením nepodařilo zachytit mutaci v BRCA1 nebo BRCA2 genu, ale podle rodinné anamnézy je riziko nádorového onemocnění vyšší než u ostatní populace. U vysoce rizikové rodinné anamnézy výpočet empirického rizika pomocí Clausova modelu může znamenat odhad nejnižšího rizika možného onemocnění. Skutečné riziko nádorového onemocnění může být vyšší, jestliže BRCA1 nebo BRCA2 test byl sice negativní, ale stále je velmi pravděpodobná dědičná forma například způsobená mutací v dosud neznámém genu.

Na rozdíl od dvou předcházejících modelů, které pracují s prediktivními faktory zjistitelnými dotazníkem nebo pohovorem, existují tendence k vytvoření modelů využívajících výsledků náročnějších diagnostických vyšetření, např. *multigenový model* kvantifikující riziko na základě analýzy rizikových genů.

Obr. 1: Dotazník rizikových faktorů karcinomu prsu RF-C50

VÁŽENÁ RESPONDENTKO, PROSÍME VÁS O LASKAVÉ VYPLNĚNÍ DOTAZNÍKU, KTERÝ BUDE SLOUŽIT KE STUDIU VLIVU RIZIKOVÝCH FAKTORŮ NA VZNIK KARCINOMU PRSU. POKUD NA NĚKTEROU OTÁZKU NEBUDE ZNÁT ODPOVĚD, PROSÍM NEODPOVÍDEJTE.

KÓD CENTRA [] /200... [] ROK NAR. []
 BYDLIŠTĚ [] MĚSTO / OBEC [] JMÉNO LÉKAŘE []
 - ROK DIAGNÓZY []

1. Uveďte prosím, jaký je důvod Vaší dnešní návštěvy lékaře.
 pořadí vyšetření (1., 2., ...)
 PREVENTIVNÍ MAMMOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ [] ČAS INTERVAL MEZI VYŠETŘENÍMI (měsíce) []
 DIAGNOSTIKOVANÉ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ PRSU []
 JINÉ ONEMOCNĚNÍ PRSU []
 DIAGNOSTIKOVANÉ ONEMOCNĚNÍ PRSU NEZNÁMÉHO TYPU []
 SUBJEKTIVNÍ OBTÍŽE []

2. Uveďte prosím Vaše nejvyšší ukončené vzdělání:
 ZÁKLADNÍ []
 VYUČENA []
 STŘEDNÍ []
 VYSOKOŠKOLSKÉ []

3. Zapište se prosím:
 BĚLOŠKA []
 ROMKA []
 ASIATKA []
 ČERNOŠKA []

6. Jte-li v průběhu života nadváhou (obezitou)?
 NE []
 ANO OD VĚKU [] LET DO VĚKU [] LET
 DOSUD []
 PRŮMĚRNÁ VÁHA V OBDOBÍ OBEZITOU [] kg

7. Kouříte, nebo kouřila jste v minulosti?
 NE []
 ANO OD VĚKU [] LET DO VĚKU [] LET
 DOSUD [] ASI [] CIGARET ZA DEN []

8. Pobývala, nebo pobýváte po významnou část dne v prostorách se zvýšenou koncentrací tabákového kouře (..pasivní kouření)?
 NE []
 ANO OD VĚKU [] LET DO VĚKU [] LET [] DOMA (RODINNÝ PŘÍSLUŠNÍK KUŘÁK) [] V ZAMĚŠTNÁNÍ []
 DOSUD []

9. Pijete, nebo pila jste v minulosti alkohol?
 NE []
 ANO OD VĚKU [] LET DO VĚKU [] LET [] DOSUD []
 PIVO, ASI [] 0,5 l TÝDNĚ [] VÍNO, ASI [] de TÝDNĚ []
 TVRDÝ ALKOHOL, ASI [] „MALÝCH PANÁČKŮ“ TÝDNĚ []

10. Pravidla jste v průběhu života vrcholový sport?
 NE []
 ANO OD VĚKU [] LET DO VĚKU [] LET DRUH SPORTU []

11. Sportujete rekreačně?
 NE []
 ANO []

12. Jak dlouho jste v průběhu života vykonávala zaměstnání.
 FYZICKY NAMÁHAVÉ: [] LET [] SEDAVÉ: [] LET [] JINÉ [] LET
 UVEĎTE PROSÍM VAŠE HLAVNÍ ZIVOTNÍ ZAMĚŠTNÁNÍ: []

13. Pracujete, nebo pracovala jste v průběhu života v nočních směnách?
 NE []
 ANO KOLIK LET? []

14. Jte čerstvé ovoce a zeleninu?
 NE []
 ANO [] DENNĚ []
 ALESPŮ 4x TÝDNĚ []
 MĚNĚ NEŽ 4x TÝDNĚ []

15. Jaké upřednostvujete tuky při přípravě jídel?
 ŽIVOČIŠNÉ []
 DROSTLINNÉ []

16. Pravidla pravidelně samovyšetřování prsu?
 NE []
 NEPRAVIDELNĚ (méně jak jednou měsíčně) []
 PRAVIDELNĚ (alespoň jednou měsíčně) []

17. Nahmatala jste si při samovyšetřování prsu, když švat (bulku, hrův)?
 NE []
 ANO []

18. Uveďte prosím Váš věk při první menstruaci.
 VĚK PRVNÍ MENSTRUACE: [] LET

22. Kolikrát jste po porodu?
 NE, Z DŮVODU: [] NECHTĚLA JSEM [] NEMOHLA JSEM []
 ANO JAK DLOUHO (POČET TÝDNŮ) []
 1. TĚHOTENSTVÍ: []
 2. TĚHOTENSTVÍ: []
 3. TĚHOTENSTVÍ: []
 4. TĚHOTENSTVÍ: []
 5. TĚHOTENSTVÍ: []
 DALŠÍ TĚHOTENSTVÍ: []

23. Pokud jste matka, byl u Vás v průběhu těhotenství zaznamenán zvýšený krevní tlak?
 ANO []
 NE [] NEVÍM []

24. Pokud jste matka, byly u Vás v průběhu těhotenství/zaměstnání zaznamenány abnormálně intenzivní zářivací potře (zvrcení)?
 ANO []
 NE []

25. Uveďte prosím, zda u Vás v průběhu života došlo k přerušení těhotenství?
 NE []
 ANO []
 POČET UMĚLÝCH POTRATŮ [] VE VĚKU []
 POČET PŘIROZENÝCH POTRATŮ [] VE VĚKU []

19. Bylo u Vás v minulosti diagnostikováno některé z následujících onemocnění?
 NEZHŮBNÝ NÁDOR PRSU, NEZH. ONEMOC. PRSU []
 ZÁMĚT PRSU []
 ZHOUBNÝ NÁDOR PRSU: []
 ROK DIAGNÓZY []
 ZHOUBNÝ NÁDOR VAJEČNÍKU []
 ZHOUBNÝ NÁDOR ZAŽIVACHO TRAKTU []
 JINÉ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ: []
 ROK DIAGNÓZY []
 INFERNÍ MONOKLEÓZA []
 ŽÁDNÉ Z UVEDENÝCH ONEMOCNĚNÍ []

20. Pokud jste matka, uveďte prosím počet porodů:
 POČET PORODŮ: []
21. Pokud jste matka, uveďte prosím Váš věk při porodech:
 VĚK PŘI 1. PORODU []
 VĚK PŘI 2. PORODU []
 VĚK PŘI 3. PORODU []
 VĚK PŘI 4. PORODU []
 DALŠÍ PORODY []

Predikce rizika vývoje karcinomu prsu u českých žen

Problematika predikce rizika vývoje novotvaru prsu u českých žen má svá specifika vyplývající z (i) cíle využití prediktivního modelu a (ii) omezené možnosti aplikace existujících modelů. Snaha o validaci prediktivního modelu využitelného v České republice je reakcí na právo českých žen znát objektivní míru rizika vývoje onemocnění na jedné straně a na potřebu nástroje nápomocného při plánování preventivních projektů na straně druhé. Riziko vývoje maligního onemocnění prsu je u některých žen subjektivně nadhodnocováno a doprovázeno neopodstatněnými obavami z úmrtí na tuto diagnózu, naopak podceňování rizika může vést k diagnostice onemocnění v pokročilém stadiu znemožňující úspěšnou terapii. Hodnocení efektu potenciálního zavedení i plošných preventivních programů (nákladnost versus redukce mortality) vyžaduje srovnání více alternativ rozsahu preventivní péče vycházejících z různé velikosti rizikové skupiny žen zahrnutých do programu. I při respektování věku jako hlavního rizikového faktoru je vhodné při vymezení rizikové skupiny doplnit věkovou hranici podrobnějším hodnocením subjektivního rizika. Je zřejmé, že čtyřicetiletá žena s potvrzenou genetickou predispozicí bude mít z pravidelného preventivního vyšetření větší benefit ve srovnání s padesátiletou ženou bez rizikových faktorů.

Nemožnost přímé aplikace existujících zahraničních prediktivních modelů vyplývá ze specifických podmínek jejich vývoje a ze situace v České republice. Gailův model je určen pro odhad rizika u žen s pravidelným mammografickým vyšetřením v intervalu jednoho roku v rámci projektu Breast Cancer Detection Demonstration Project z čehož vyplývá i spektrum hodnocených rizikových faktorů (počet provedených biopsií). Gailův model a jeho publikované modifikace tedy nelze přímo použít k validnímu odhadu rizika vzniku onemocnění u českých žen. Clausův prediktivní model je specificky zaměřený na analýzu genetické predispozice a postihuje tak jen část významných rizikových faktorů. Na druhé straně parametry užívané Gailovým modelem jsou biologicky velmi dobře obhajitelné a s největší pravděpodobností je žádná validační studie v ČR nebude z modelu vyřazovat, spíše bude modifikován jejich relativní význam a případně bude přidáno několik parametrů dalších – tedy závěry zde popisované studie nemohou zcela anulovat případné výstupy již získané dle Gailova modelu. Vývoj a validace prediktivního modelu vzniku karcinomu prsu respektujícího specifické podmínky České republiky bude vycházet z databáze rizikových faktorů žen zjištěných vytvo-

řenými dotazníky. Dotazník rizikových faktorů splňující klinické požadavky (vyčerpávající spektrum potenciálních rizikových faktorů) a požadavky na statistické analýzy (parametrizace rizikových faktorů) bude distribuován ve vybraných centrech ČR s cílem zajištění geograficky reprezentativního vzorku rizikové populace žen. Data rizikových faktorů budou zjišťována s ohledem na rovnoměrné zastoupení obou skupin populace žen (i) ženy participující v regionálních preventivních projektech (spoluúčast mammografických center) (ii) ženy bez pravidelných klinických a mammografických vyšetření (organizace sběru dat podle možností regionů).

Závěr

Poklesu mortality a morbidity na karcinom prsu u ženské populace je možné v současnosti dosáhnout především kvalitním managementem rizik spojených s touto diagnózou. Základem těchto projektů je identifikace rizikových skupin žen, u kterých je systémem pravidelných preventivních odborných vyšetření (mammologický screening) zajištěna diagnostika onemocnění v rané fázi vývoje s předpokladem úspěšné léčby. Efektivita jakéhokoli preventivního programu měřena v celkových nákladech na prodloužení života nemocných je z podstatné části ovlivněna velikostí monitorované populace a také skutečnou hodnotou rizika zařazeného jedince pro vznik onemocnění.

V souladu s probíhajícími diskusemi o nevhodnější formě programu řízení rizik spojených s karcinomem prsu u žen v České republice byla provedena analýza možnosti predikce individuálního rizika vývoje onemocnění u českých žen. S ohledem na nejisté možnosti aplikace existujících zahraničních modelů byla navržena studie s cílem sběru dat potenciálních prediktorů vývoje karcinomu prsu u nesymptomatických žen pro vývoj prediktivního modelu vzniku onemocnění využitelného v podmínkách České republiky. V první fázi projektu byl vytvořen dotazník potenciálních rizikových faktorů a byla navržena jeho distribuce ve vybraných centrech ČR. V další fázi bude formou pravidelných interních analýz ověřována prognostická síla a distribuce jednotlivých rizikových faktorů, po dosažení reprezentativního vzorku bude navržen vícerozměrný prediktivní model platný pro podmínky České republiky. Základní informace o projektu a digitální verze dotazníku studie jsou dostupné na internetové adrese <http://www.uoc.muni.cz/carmen/index.htm>, kde je projekt prezentován pod názvem „STUDIE RF-C50“.

Literatura

1. Abrahámová J., Kubala E., Kordíková D., Boublíková L., Dušek L., Kvasnička I., Horák J.: Mammography screening program in the Prague 4 district – results of a four year pilot study. Poster. ASCO 2000 Annual Meeting, 2000a.
2. Abrahámová J., Kubala E., Dušek L.: Širokoplošný mammografický screening, pětileté výsledky pilotní studie na území Prahy 4. V J. Abrahámová (ed.) Vybrané otázky onkologie IV. s. 75–80. Nakladatelství Galén, Praha, 2000b.
3. Anderson, S., J., Ahn, S., Duff, K.: NSABP Breast cancer Prevention Trial risk assessment program, version 2. NSABP Biostatistical Center Technical Report, August 14, 1992.
4. Andrieu, N., Smith, T., Duffy, S., Zaridze, D.G., Renaud, R., Rohan, T., Gerber, M., Luporsi, E., Le M., Lee, H.P., Lifanova, Y., Day, N.E.: The effects of interaction between familial and reproductive factors on breast cancer risk: a combined analysis of seven case-control studies. *Br J Cancer*, 77: 1525-1536, 1998.
5. Aronson, K.J., Miller, A.B., Woolcot, C.G., Sterns, E.E., McCready, D.R., Lickley, L.A., Fish, E.B., Hiraki, G.I., Holloway, C., Ross, T., Hanna, W.M., Sengupta, S.K., Weber, J.P.: Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*, 9: 55-63, 2000.
6. Benichou, J.: A computer program for estimating individualized probabilities of breast cancer. *Comput Biomed Res*, 26: 373-82, 1993.
7. Benichou, J., Byrne, C., Gail, M.: An approach to estimating exposure-specific rates of breast cancer from a two-stage case-control study within a cohort. *Statistics in Medicine*, 16: 133-151, 1997.
8. Benichou, J., Gail, M., H., Mulvihill, J., J.: Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. *J Clin Oncol*, 14: 103-10, 1996.
9. Bennis, K., Conrad, C., Sabroe, S., Sorensen, H.T.: Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ*, 1431-1433, 1995.
10. Bernier, M.O., Plu-Bureau, G., Bossard, N., Ayzac, L., Thalabard, J.C.: Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. *Hum Reprod Update*, 6: 374-386, 2000.
11. Bondy, M., L., Lustbader, E., D., Halabi, S., Ross, E., Vogee, V., G.: Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 86, 620-5, 1994.
12. Bruzzi, P., Dogliotti, L., Naldoni, C., Bucchi, L., Costantini, M., Cicognani, A., Torta, M., Buzzi, G.F., Angeli, A.: Cohort study of association of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast. *BMJ* 314: 925-928, 1997.
13. Cauley, J.A., Lucas, L., Kuller, L.H., Stone, K., Browner, W., Cummings, S.R.: Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*, 130: 270-277, 1999.
14. Claus et al.: The calculation of breast cancer risk for women with first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res. And Treatment* 28, 115-20, 1993.
15. Claus et al.: Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer: Implications for risk prediction. *Cancer*, 73, 643-51, 1994.
16. Colditz, G.A.: Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 27: 125-134, 2000.
17. Cumming, P., Stanford, J.L., Daling, J.R., Weiss N.S., McKnight, B.: Estimating the risk of breast cancer in relation to the interval since last term pregnancy. *Epidemiology*, 8: 488-494, 1997.
18. Delfino, R.J., Smith, C., West J.G., Lin, H.J., White, E., Liao, S.Y., Gim, J.S., Ma H.L., Butler, J., Anton-Culver, H.: Breast cancer, passive and

- active smoking and N acetyltransferase 2 genotype. *Pharmacogenetics*, 10: 461-469, 2000.
19. Dušek, L., Svobodník, A., Regner, B., Abrahámová, Kubala, E.: Vícerozměrná statistická analýza potenciálních prediktorů maligních a benigních nálezů při screeningu karcinomu prsu – pilotní analýza 3800 digitálních záznamů. V J. Abrahámová (ed.) *Vybrané otázky onkologie IV*. s. 72 – 74. Nakladatelství Galén, Praha, 2000.
 20. Emery, J., Walton, R., Murphy, M., Austoker, J., Yutkin, P., Chapman, C., Coulson, A., Glasspool, Fox, J.: Computer support for interpreting family histories of breast and ovarian cancer i primary car. comparative study with simulated cases. *BMJ*, 321: 28-32, 2000.
 21. Evans, D.G.R., Fentiman, I.S., McPherson, K., Asbury, D., Ponder, B.A.J., Howell, A.: Familial breast cancer. *BMJ*, 308:183-187, 1994.
 22. Fabian, C.J., Zalles, C., Kamel, S., McKittrick, R., Moore, W.P., Zeiger S., Simon, C., Kimler, B., Cramer, A., Garcia, F.: Biomarker and cytologic abnormalities in women at high and low risk for breast cancer. *J Cell Biochem Suppl*, 17: 153-160, 1993.
 23. Feigelson, H.S., McKean-cowdin, R., Coetzee, G.A., Stram, D.O., Kolonel, L.N., Henderson, B.E.: Building a multigenic model of breast cancer susceptibility: CYP17 and HSD17B1 are two important candidates. *Cancer Res*, 61: 785-789, 2001.
 24. Ford et al.: Breast Linkage Cancer Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families, *AmJ Hum Genet* 62, 767-689, 1998.
 25. Frankel, S., Gunnel, D.J., Peters, D.J., Maynard, M., Smith, G.D.: Childhood energy intake and adult mortality from cancer: the Boyd Orr cohort study. *BMJ*, 316: 499-504, 1998.
 26. Furundzic, D., Djordjevic, M., Bekic, A.J.: Neural networks approach to early breast cancer detection. *J Syst Arch*, 44: 617-633, 1998.
 27. Gail, M., H., Benichou, J.: Assessing the risk of breast cancer in individuals. In: DeVita VT Jr, Hellman, S., Rosenberg, S., A., editors. *Cancer prevention*. Philadelphia (PA): Lippincott. 1992.
 28. Gail, M., H., Brinton, L., A., Byar, D., P., Corle, D., K., Green, S., B., Schairer, C., Mulvihill, J., J.: Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. *J Natl Cancer Inst*, 81: 1879-1886, 1989.
 29. Gallo, J.J., Armenian, H.K., Ford, D.E., Eaton, W.W., Khachatryan, A.S.: Major depression and cancer: the 13-year follow-up of the Baltimore epidemiologic catchment area sample (United States). *Cancer Causes Control*, 11: 751-758, 2000.
 30. Chen, C.C., David, A.S., Nunnerley, H., Michell, M., Dawson, J.L., Berry, H., Dobbs, J., Fahy, T.: Adverse life events and breast cancer: case-control study. *BMJ*, 311: 1527-1530, 1995.
 31. Jacobs, J.R., Bovasso, G.B.: Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychol Med*, 30: 669-678, 2000.
 32. Jasienska, G., Thune, I., Ellison, P.T.: Energetic factors, ovarian steroids and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prevention*, 9: 231-239, 2000.
 33. Key, T.J.A., Thorogood, M., Appleby, P.N., Burr, M.L.: Dietary habits and mortality in 11 000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. *BMJ*, 313: 775-779, 1996.
 34. Magnusson, C., Colditz, G., Rosner, B., Bergstrom, R., Persson, I.: Association of family history and other risk factors with breast cancer risk. *Cancer Causes Control*, 9: 259-267, 1998.
 35. McPherson, K., Steel, C.M., Dixon, J.M.: Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ*, 321: 624-628, 2000.
 36. McTiernan, A.: Physical activity and the prevention of breast cancer. *Medscape Women's health*, 5, 2000.
 37. Moore, D.F., Chatterjee, N., Pee, D., Gail, M.H.: Pseudo-likelihood estimates of the cumulative risk of an autosomal sominant disease from a kin-cohort study. *Genet Epidemiol*, 20: 210-227, 2001.
 38. NCI: Breast Cancer Risk Assessment Tool for Health Care Providers. Office of cancer communication. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 1998.
 39. Newcomb, P.A., Trentham-Dietz, A.: Breast feeding practices in relations to endometrial cancer risk, USA. *Cancer Causes Control*, 11: 663-667, 2000.
 40. Protheroe, D., Turvey, K., Horgan, K., Benson, E., Bowers, A., House, A.: Stressful life events and difficulties and onset of cancer: case-control study. *BMJ*, 319: 1027-1030, 1999.
 41. Prout, M.N.: Breast cancer risk reduction: What do we know and where should we go? *Medscape Women's Health* 5, 2000.
 42. Pujol, P., Galtier-Dereure, F., Bringer, J.: Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod*, 1: 116-125, 1997.
 43. Richardson, B., Peck, J., Wormuth, J.: Mean arterial pressure, pregnancy induced hypertension, and preeclampsia. Evaluation as independent risk factors and as surrogates for high maternal serum alpha-protein in estimating breast cancer risk. *Ann Epidemiol*, 10: 464, 2000.
 44. Shariar, C., Gail, M., Byrne, C., Rosenberg, P.S., Sturgeon, S.R., Brinton, L.A., Hoover R.N.: Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst*, 91: 264-270, 1999.
 45. Shoff, S. M., Newcomb, P.A., Trentham-Cietz, A., Remington P. L., Mittendorf R., Greenberg E.R., Willett W.C.: Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 9: 591-595, 2000.
 46. Spiegelman, D., Colditz, G., A., Hunter, D., Hertzmark, E., Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 86: 600-7, 1994.
 47. Swanson, C., A., Brinton, L., A., Taylor, P., R., et al.: Body size and breast cancer risk assessed in women participating in the breast cancer demonstration project. *Am J Eepidemiol*, 7: 698-706, 1996.
 48. Ueji, M., Ueno, E., Osei-Hyiman, D., Takahashi, H., Kano, K.: Physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study of Japanese women. *J Epidemiol*, 8:116-122, 1998.
 49. University of Oxford: The Million women study: design and characteristics of the study population. University of Oxford, 1999.
 50. van den Brandt P.A., Spiegelman D., Yaun S.S., Adami H.O., Beeson L., Folsom A.R., Fraser G., Goldbohm R.A., Graham S., Kushi L., Marshall J.R., Miller A.B., Rohan T., Smith-Warner S.A., Speizer F.E., Willett W.C., Wolk A., Hunter D.J.: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 152: 514-527, 2000.
 51. Veer, P., Lobbezoo, I.E., Moreno-Martín, J.M., Guallar, E., Gómez-Aracena, J., Kok, F.J., Kardinaal, A.F.M., Kohlmeier, L., Martin, B.C., Strain, J.J., Thamm, M., Zoonen, P., Baumann, B.A., Huttunen, J.K.: DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 315:81-85, 1997.
 52. Warmuth, M.A., Sutton, L.M., Winner, E.P.: A review of hereditary breast cancer: from screening to risk factor modification. *Am J Med*, 102: 407-415, 1997.
 53. Wartenberg, D., Calle, E.E., Thun, M.J., Heath, C.W., Lally, C., Woodruff, T.: Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1666-1673, 2000.
 54. Wolff, M.S., Zeleniuch-Jacquotte, A., Dubin, N., Toniolo, P.: Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*, 9: 271-277, 2000.
 55. Zheng, T., Holford, T.R., Mayne, S.T., Tessari, J., Owens, P.H., Zahm, S.H., Zhang, B., Dubrow, R., Ward, B., Carter, D., Boyle, P.: Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in connecticut. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*, 8: 407-411, 1999.