

## Obsah

1 ÚVOD .....	9
2 HISTÓRIA SLEDOVANIA A LIEČBY NÁDOROV PRSNÍKA .....	11
2.1 Prvotné obdobie a záznamy .....	11
2.1.1 Karcinóm prsníka ako systémové ochorenie .....	12
2.1.2 Karcinóm prsníka ako lokálne ochorenie .....	12
2.2 Súčasné obdobie – 20.–21. storočie .....	13
3. EPIDEMIOLOGIA OCHORENIA .....	14
3.1 Incidencia karcinómu prsníka .....	14
3.2 Epidemiológia a etiopatogenéza karcinómu prsníka .....	18
3.3 Rizikové faktory vzniku karcinómu prsníka .....	21
3.3.1 Genetická záťaž .....	22
3.3.2 Gény podmieňujúce vznik a fenotyp malígneho ochorenia prsníka .....	22
4. GENETIKA A MOLEKULOVÁ BIOLÓGIA KARCINÓMU .....	31
4.1 Karcinogenéza ako konverzia buniek závislých od homeostázy spätnoväzbovej regulácie k bunkám schopným autonómneho rastu a invázie .....	31
4.2 Malígne ochorenie ako porucha geneticky kontrolovaného bunkového cyklu .....	32
4.3 Formy a mechanizmy zmeny genetického materiálu v procese karcinogenézy .....	32
4.3.1 Prolifерácia buniek ako podmienka prejavu mutácie .....	34
4.3.2 DNA ako subjekt poškodenia a indukcie zmeny .....	35
4.3.3 Kontrolné mechanizmy bunky – úloha kontrolných bodov .....	36
4.3.4 Získanie autonómnosti a nesmrteľnosti malígne bunky a úloha teloméry .....	38
4.3.5 Získanie nezávislosti od inhibičných rastových stimulov a úloha nádorových supresorových génov .....	38
4.3.6 Súhrn mechanizmu karcinogenézy .....	40
5. VÝVIN PRSNÍKA A VZNIK MALÍGNEHO OCHORENIA .....	42
5.1 Prsník a jeho mliečna žľaza .....	42
5.1.1 Anatómia a architektúra prsníka .....	42
5.1.2 Embryonálny vývin prsníka .....	48
5.1.3 Postnatálny vývin prsníka počas detského a adolescentného obdobia .....	51
5.1.4 Postnatálne štruktúrne zmeny prsníka v adolescentnom a adultnom období .....	55
5.2 Mamárna stróma .....	63
5.2.1 Vplyv mamárnej strómy na vývin prsníka .....	63
5.2.2 Mamárna stróma a karcinóm prsníka .....	67
5.3 Mamárna vaskulatúra .....	69
5.3.1 Formovanie vaskulárneho systému .....	70

5.3.2 Vznik vaskulárneho systému karcinómu prsníka – angiogénne prepnutie (swich) .....	72
5.4 Bunková epitelovo-mezenchýmová premena .....	74
5.4.1 Epitelovo-mezenchýmová transpozícia vo vývoji karcinómu prsníka .....	76
5.4.2 Epitelovo-mezenchýmová transpozícia a liečba karcinómu prsníka .....	78
5.5 Rastové faktory .....	79
5.5.1 Rastové faktory ovplyvňujúce tyrozínkinázy .....	80
5.5.2 Rastové faktory ovplyvňujúce cytokinázový systém .....	84
5.5.3 Vplyv hormónov na rastové faktory .....	86
5.6 Steroidové hormóny a ich metabolity .....	88
5.6.1 Ovariálne steroidy vo vývine prsníka a jeho nádoru .....	89
5.6.2 Estrogénová a progesterónová signalizácia v tkanive prsníka .....	90
5.6.3 Mechanizmus karcinogenézy indukovanej estrogénom a progesterónom .....	93
5.7 Imunitný systém .....	94
5.7.1 Vplyv imunitného systému na vývoj dukto-lobulárnej jednotky .....	95
5.7.2 Nádorová imunoeditácia a spontánna regresia karcinómu .....	96
5.8 Apoptóza .....	99
5.8.1 Úloha apoptózy počas vývinu prsníka .....	100
5.8.2 Apoptóza v období involúcie prsníka .....	101
5.8.3 Apoptóza a karcinóm prsníka .....	102
5.9 Vplyv tkanivového mikroprostredia na vývin prsníkovej žľazy .....	105
5.9.1 Normálne mikroprostredie a vývin prsníka .....	106
5.9.2 Tkanivé mikroprostredie prsníka a vznik karcinómu .....	110
5.10 Epigenetika .....	117
5.10.1 Epigenetické zmeny .....	118
5.10.2 Epigenetika vo vývine prsníka a jeho karcinómu .....	120
6. GÉNY PODMIEŇUJÚCE VZNIK KARCINÓMU PRSNÍKA .....	141
6.1 Gény vysokej penetrancie .....	141
6.1.1 BRCA-syndróm .....	141
6.1.1.1 Štruktúra, funkcia a porucha funkcie BRCA-génov .....	142
6.1.1.2 Incidencia a mutačné spektrum BRCA 1 a BRCA 2 génov .....	147
6.1.1.3 Prítomnosť BRCA-mutácie a riziko vzniku karcinómu prsníka .....	147
6.1.1.4 Histopatológia a fenotypový prejav karcinómov podmienených BRCA 1 a BRCA 2 ..	149
6.1.1.5 Prognóza karcinómu prsníka podmieneného BRCA 1 a BRCA 2 .....	150
6.1.1.6 Manažment a prevencia u jedincov s nálezom mutácie BRCA-génov .....	150
6.1.1.7 Manažment klinicky zdravých nosičov mutácie BRCA .....	150
6.1.1.8 Manažment nosičov mutácie BRCA-génov s rozvinutým karcinómom prsníka ....	153
6.1.2 Nádorový supresorový gén <i>p 53</i> .....	153
6.1.2.1 Štruktúra a lokalizácia génu <i>p 53</i> .....	153
6.1.2.2 Aktivácia a funkcia génu <i>p 53</i> .....	154
6.1.2.3 Formy inaktívácie génu <i>p 53</i> .....	157
6.1.2.4 Mutácie génu <i>p 53</i> .....	158
6.1.2.5 Polymorfizmy génu <i>p 53</i> .....	160
6.1.2.6 Prognostický a prediktívny význam génu <i>p 53</i> .....	161
6.2 Gény strednej a nízkej penetrancie .....	162
6.2.1 Protoonkogén <i>HER 2</i> .....	163
6.2.1.1 Štruktúra protoonkogénu <i>HER 2</i> .....	163
6.2.1.2 Receptor <i>HER 2</i> ako člen receptorov epidermálnych faktorov .....	164
6.2.1.3 Mechanizmus aktivácie receptorov <i>HER</i> .....	164
6.2.1.4 Funkcie protoonkogénu <i>HER 2</i> .....	165
6.2.1.5 Mechanizmy zmenenej aktivity a funkcie protoonkogénu <i>HER 2</i> .....	166
6.2.1.6 Polymorfizmus protoonkogénu <i>HER 2</i> .....	167
6.2.1.7 Incidencia a fenotypový prejav karcinómov prsníka podmienených <i>HER 2</i> .....	168
6.2.1.8 Prognostický a prediktívny význam <i>HER 2</i> v manažmente pacientky .....	169
6.2.2 Systém <i>MDR</i> .....	171

6.2.2.1 Štruktúra a funkcia génu <i>MDR</i> a glykoproteínu P (P-gp) .....	171
6.2.2.2 Genotyp <i>MDR 1</i> a karcinóm prsníka .....	173
<b>7. GÉNY PODMIEŇUJÚCE FENOTYP A BIOLOGICKE SPRÁVANIE</b>	
<b>KARCINÓMU PRSNÍKOVEJ ŽLAZY – GÉNOVÁ PROFILÁCIA</b> .....	182
7.1 Génová profilácia karcinómu prsníka .....	182
7.1.1 Génový profil a nová taxonómia karcinómu prsníka .....	183
7.1.2 Biológia karcinómu prsníka z pohľadu molekulovej taxonómie .....	185
7.2 Génový profil metastatického ložiska primárneho karcinómu prsníka .....	194
7.2.1 Metastáza a mechanizmus metastázovania .....	195
7.2.2 Genetická heterogenita metastázy primárneho karcinómu .....	200
7.3 Molekulová biológia benígnych a premalígnych lézií prsníka .....	204
7.3.1 Biológia premalígnych lézií prsníka .....	205
7.3.2 Genomika a génová expresia premalígnych lézií prsníka .....	208
7.3.3 Medzinádorová a vnútronádorová heterogenita premalígnych lézií .....	215
7.4 Biológia normálneho tkaniva prsníka .....	218
7.4.1 Génová expresia histologicky normálneho tkaniva prsníka .....	218
7.4.2 Génový profil histopatologicky normálneho epitelu prsníkovej žľazy ako signatúra rizika vzniku karcinómu .....	220
7.5 Génový profil karcinómu prsníka v koncepcii súčasnej praxe .....	226
7.5.1 Prediktívne, prognostické a riziko hodnotiace modely .....	226
7.5.2 Génový profil ako nástroj na hodnotenie prognózy .....	230
7.5.2.1 Oncotype Dx <sup>TM</sup> .....	230
7.5.2.2 MammaPrint <sup>®</sup> .....	236
7.5.2.3 Rotterdamská 76-génová signatúra .....	237
7.5.2.4 Signatúra H/I BCP .....	238
7.5.3 Mikroarray/QRT-PCR génový profil v hodnotení predikcie a liečby .....	238
7.5.4 Mikroarray génový profil ako nástroj skríningu karcinómu .....	243
<b>ZÁVER</b> .....	256
Epilóg .....	260
Zoznam obrázkov .....	261
Zoznam tabuliek .....	266
Zoznam skratiek a symbolov .....	268