

# Základy klinické onkologie

## 06 - Karcinom prsu

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



# Epidemiologie

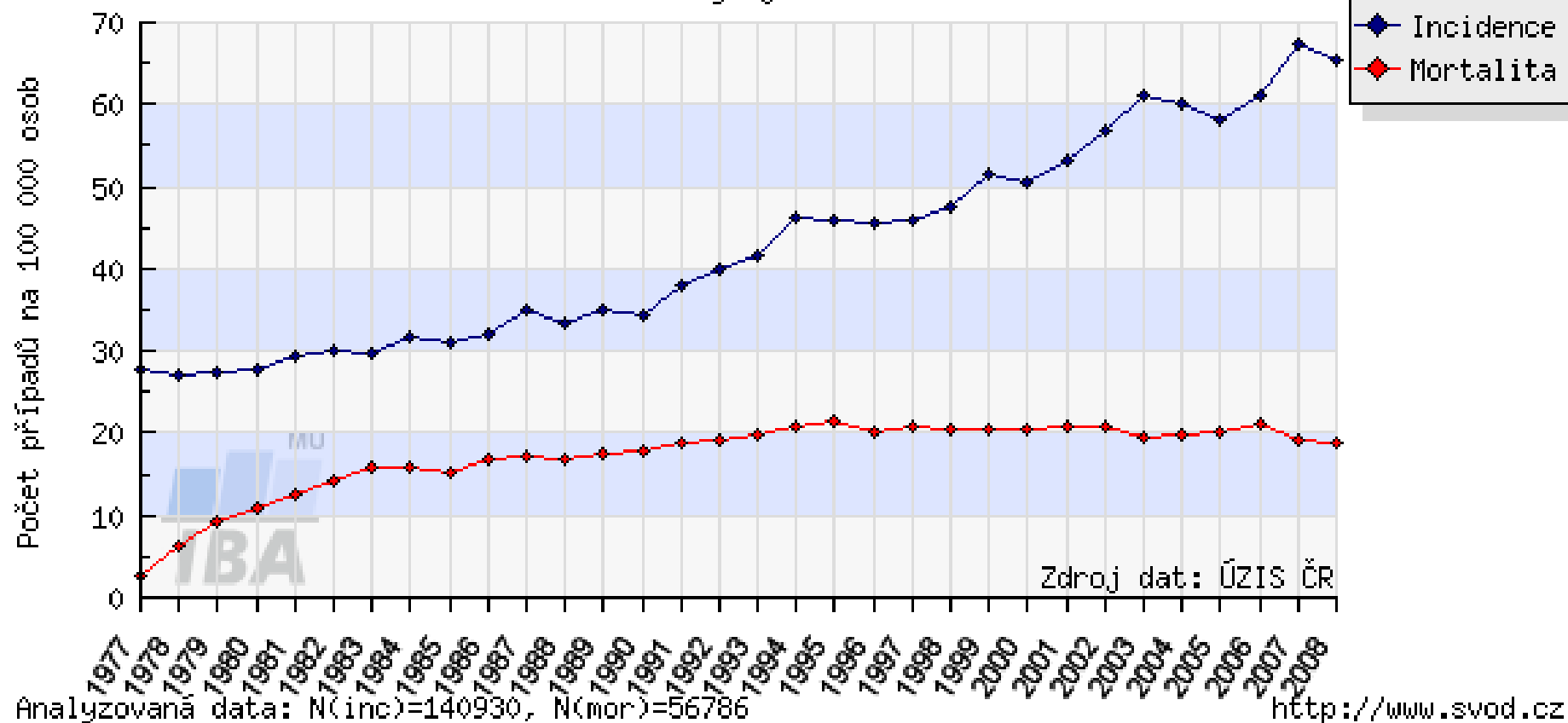
- Nejčastější onemocnění zhoubným nádorem u žen
- V roce 1999 diagnostikováno na světě 796 000 nových případů
- Incidence roste o 1-2% za rok

# Epidemiologie

- Spolu s nádory kůže patří k nejčastějším zhoubným novotvarům u žen
- Epidemiologie: Incidence 66 / 100tis. žen r. 2008
- Mortalita 18 / 100tis. žen r. 2008
- **absolutní incidence / absolutní mortalita v ČR  
6500 / 1680 případů (r. 2007)**
- Incidence stoupající tendence, mortalita v posledních letech klesá
- Největší výskyt u žen starších 45 let

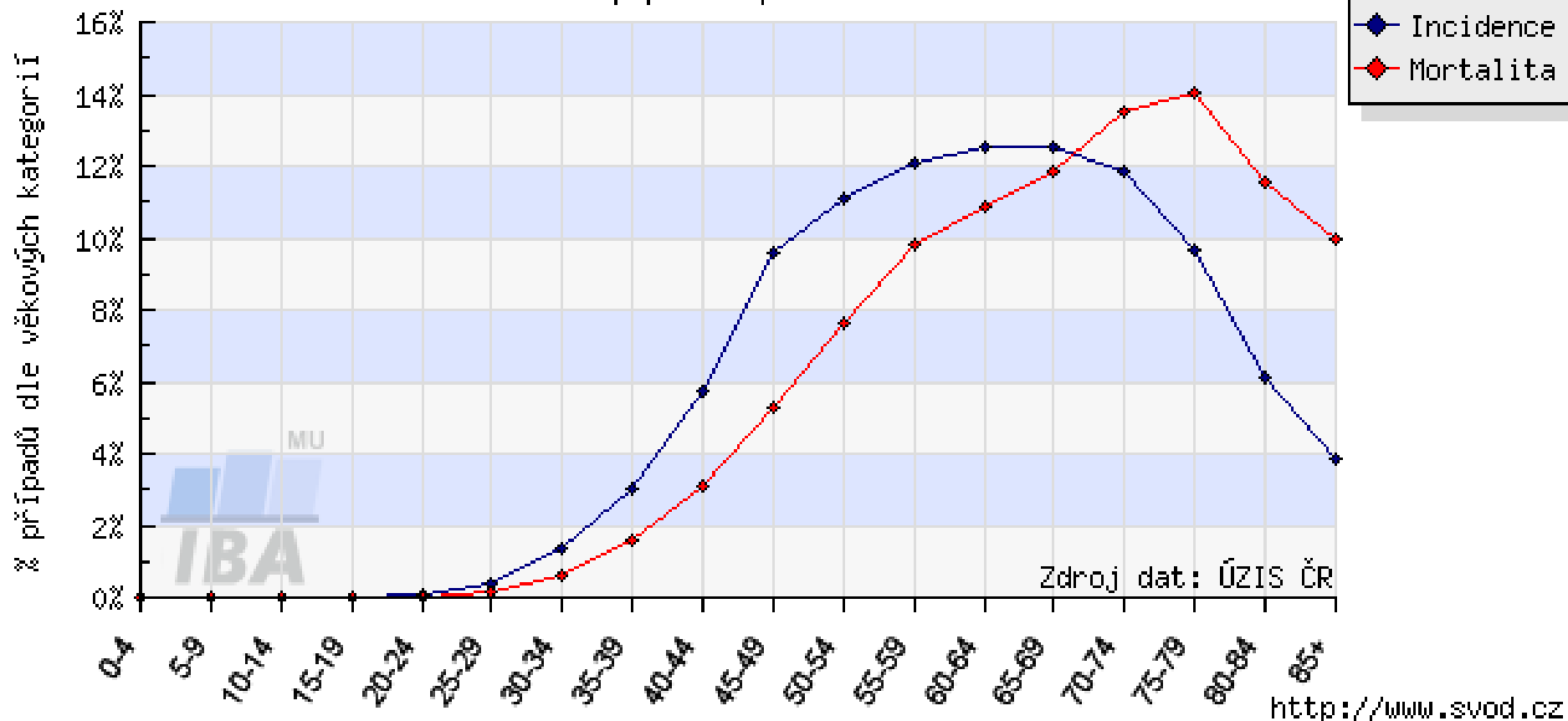
## C50,D05 - Nádory prsu

Vývoj v čase



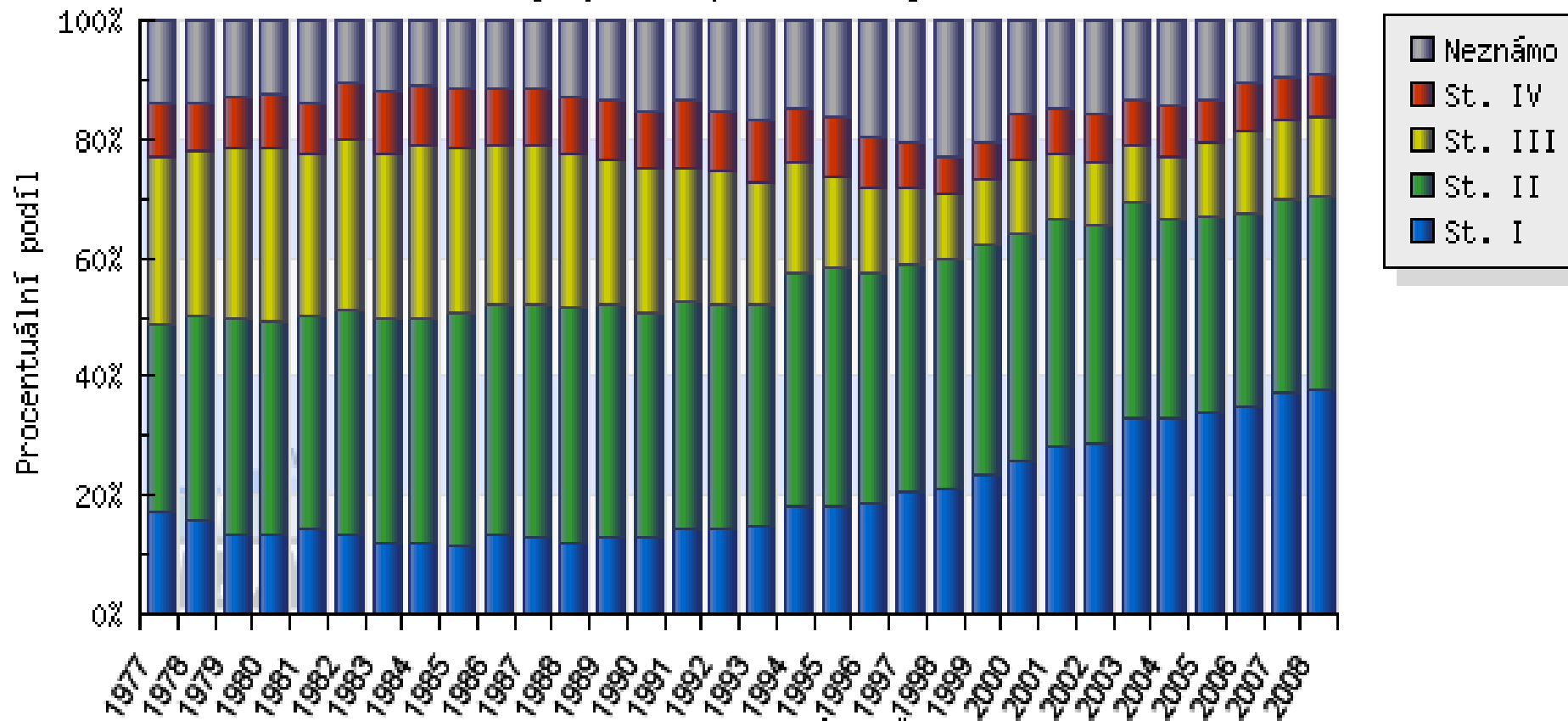
## C50,D05 - Nádory prsu

věková struktura populace pacientů za období 1977 - 2008



## C50,D05 - Nádory prsu

vývoj zastoupení klinických stadií



Analyzovaná data: N=140930

Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

**heterogenní skupina nádorů s odlišnou biologií,  
prognózou a léčebnými možnostmi**

**nejdůležitější prognostické / prediktivní faktory**

- ◆ **stage (axilární uzliny, vzdálené metastázy)**
- ◆ **resekční linie při konzervativním výkonu**
- ◆ **velikost / grade tumoru**  
    **věk při dg.**
- ◆ **histologický typ**
- ◆ **biologické parametry - ER/PR, Her2/neu, EGFR ?**

# Rizikové faktory

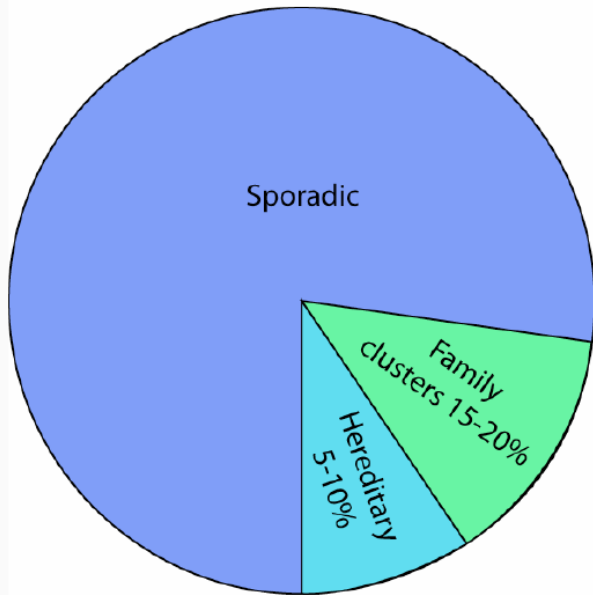
- Silné - expozice ionizujícímu záření (m.Hodgkin, např. žena, léčená radioterapií pro m.H. má v 29% riziko, že onemocní ca prsu do 55 let věku – versus 3 % riziko ženy neléčené radioth.)
- Věk prvního těhotenství (riziko stoupá s věkem prvního těhotenství)
- Časný nástup menarché (před 12. rokem)
- Pozdní nástup menopauzy (po 50. roce)
- Rodinná anamnéza (u prvostupňových příbuzných )
- Slabé –
- Hormonální substituční léčba (estrogen+progesteron), hormonální antikoncepce – výsledky nekonkluzivní, neprůkazné
- Alkohol, zvýšený příjem tuků ve výživě, obezita



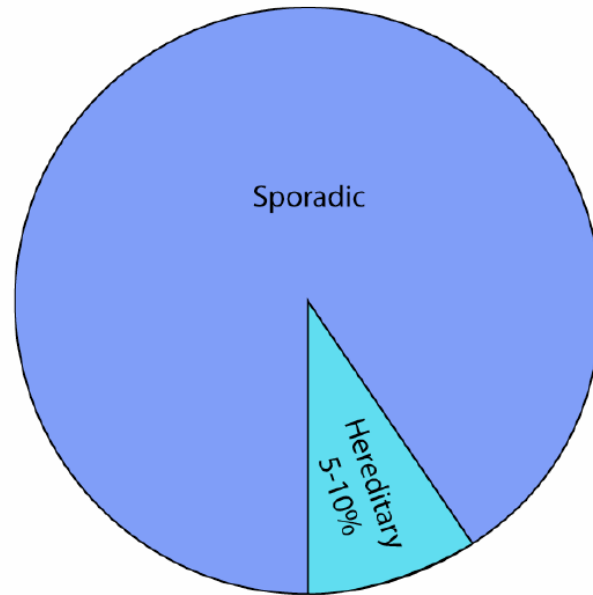
**Tabulka 1.** Mutace genů spojené s vyšším výskytem maligních nádorů včetně prsu

Mutovaný gen	Chromozom	Syndrom	Nádory
P53	17p13	Li-Fraumeni	prs, CNS, sarkomy, lymfomy, leukemie, adrenokortikální karcinomy
BRCA-1	17q21		prs, vaječníky, tlusté střevo, prostata
BRCA-2	13q12		prs, vaječníky, melanom, pankreas
PTEN	10q	Cowdenův	prs, tlusté střevo, štítná žláza, sarkomy
Reparační geny	2p, 3p, 7p	Lynchův II.	prs, tlusté střevo, děloha
STK 11		Peutzův-Jeghersův	prs, nádory GIT, čípek děložní, vaječníky, varlata
ATM		Ataxia telangiectatica	prs, žaludek, mozek, děloha, lymfomy, leukemie

Breast Cancer



Ovarian Cancer

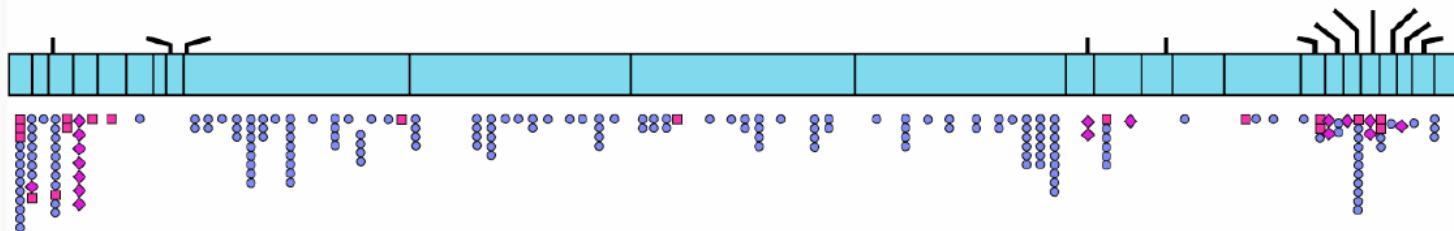


Gene	Contribution to Hereditary Breast Cancer
BRCA1	20-40%
BRCA2	10-30%
TP53	<1%
PTEN	<1%
Undiscovered genes	30-70%

# BRCA1

- Tumor suppressor gene on chromosome 17
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~500 different mutations reported

Breast Cancer Information Core



- Nonsense
- Missense
- ◆ Splice-site

# Mutace BRCA1, BRCA2

- Zárodečná mutace v jedné poškozené alele BRCA1 nebo BRCA2 genu je dostatečná k vyvolání nádorové predispozice.
- Náhodná somatická inaktivace standardní alely BRCA1 nebo BRCA2 genu pak způsobuje narušení reparačních procesů v postižené buňce, dochází ke kumulaci následných mutačních změn a může vyústit až v maligní zvrhnutí buňky

Riziko nosičů mutace genu BRCA1 – 10x vyšší riziko **ca prsu**, 30x vyšší riziko vzniku **ca ovaria** než v běžné populaci, nádory v mladším věku, 4x vyšší riziko **ca tlustého střeva**, 3x vyšší riziko **ca prostaty u mužů**

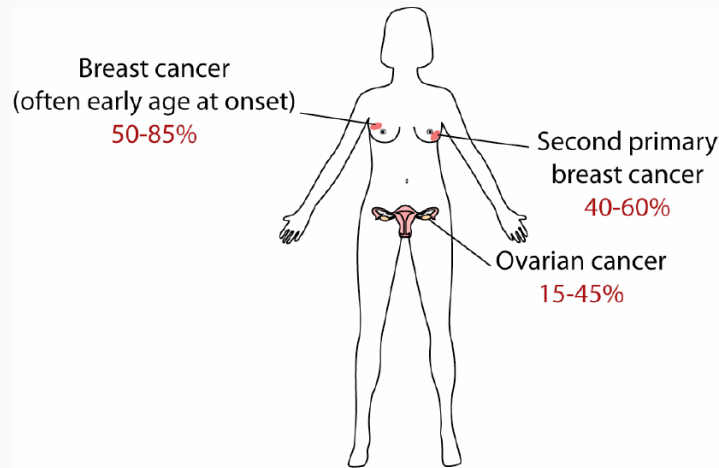
Riziko druhostranného nádoru prsu až 60%

Riziko nosičů mutace BRCA2 - 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví, 5x riziko nádorů žlučníku a žlučových cest, 3,5x slinivky, 2,5x žaludku, 2,5x melanomu a 4,5x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů. Vyšší je i riziko vzniku nádoru prsu u muže.

- Features that indicate increased likelihood of having BRCA mutations
  - Multiple cases of early onset breast cancer
  - Ovarian cancer (with family history of breast or ovarian cancer)
  - Breast and ovarian cancer in the same woman
  - Bilateral breast cancer
  - Ashkenazi Jewish heritage
  - Male breast cancer

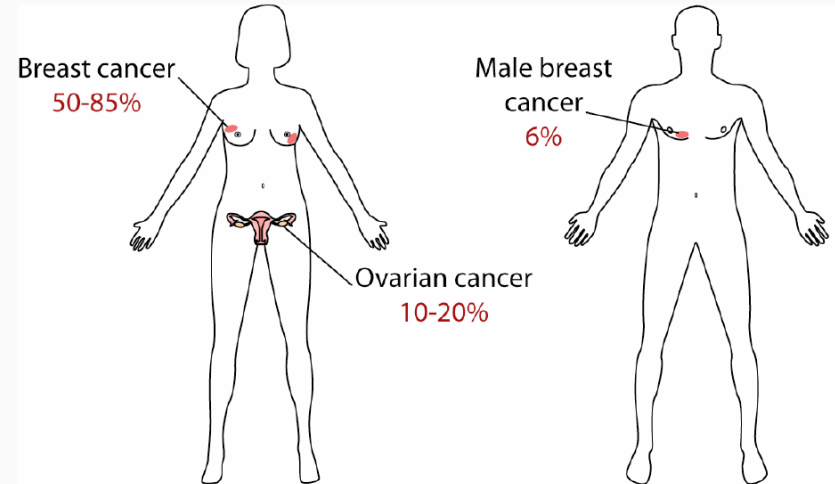
## BRCA1

- Possible increased risk of other cancers (e.g., prostate, colon)



## BRCA2

- Increased risk of prostate, laryngeal, and pancreatic cancers (magnitude unknown)



# Genetické testování

- Ca prsu ve věku do 35 let
- Ca prsu u muže jakéhokoliv věku
- Duplicita- ca vaječníku a prsu
- Bilaterální ca prsu ve věku do 50 let
- Medulární ca do 50 let
- Prognosticky nepříznivý typ s nepřítomností hormonálních receptorů (triple neg.- PR-, ER-, c-erbB2 neg.)
- Přítomnost tumoru u příbuzenstva – dva přímí příbuzní

# Zdravé nosičky mutace:

- **Samovyšetření prsů** každý měsíc, po skončení menstruace
- • U mužů je také vhodné si prsa pravidelně kontrolovat, především u nosičů BRCA2
- mutace
- • Celkovou prohlídku lékařem, onkologem, po půl roce včetně prohlídky prsů
- pohmatem a kožní prohlídky
- • **Ultrazvuk prsů od 21 let po půl roce, magnetická rezonance prsů po roce**
- • **Mamografi e prsů od 30 let každoročně (kvalitu obrazu a možnost použití posoudí lékař, radiodiagnostik, někdy je možné použití mamografi e až v pozdějším věku)**
- • V jakémkoliv věku je možné ke snížení rizika onemocnění provést **preventivní odstranění prsních žláz (mastektomii) a rekonstrukci prsů na plastické chirurgii**
- • Gynekologické vyšetření včetně transvaginalního ultrazvuku po půl roce
- • **Od 35 do 40 let je vhodné provedení preventivní gynekologické operace s odstraněním vaječníků a vejcovodů (rozsah doporučí gynekolog)**
- • Vyšetření nádorových markerů CEA, CA 15.3, CA 125 (u žen od 21 let), u mužů CEA
- a PSA (od 40 let)
- • Ultrazvuk všech břišních orgánů každoročně
- • Hemokult test ke zjištění krve ve stolici od 40 let každoročně
- • Kolonoskopie (vyšetření tlustého střeva optickým přístrojem) od 40-45 let po 2-3 letech
- • U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie po 3 letech od 45 let
- • U mužů od 45 let prohlídka prostaty urologem každoročně

# Pro ženy, které se již s nádorem prsu nebo ovaria léčily a jsou nosičkami mutace:

- U žen po operaci nádoru prsu:
  - Pravidelně celkové kontroly onkologem, včetně kožní kontroly
  - Kontroly prsů po půl roce včetně ultrazvuku
  - Mamografi e prsů po roce
  - Vhodné je použití magnetické rezonance v prevenci karcinomu prsu každoročně
  - Je možná preventivní mastektomie i druhého prsu a rekonstrukce obou prsů na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí onkolog dle celkového stavu)
  - Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa
  - Gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku po půl roce
  - Po 35 roce vhodné provedení preventivní gynekologické operace, odstranění vaječníků a vejcovodů (rozsah preventivní operace určí gynekolog)
  - Hemokult test od 40 let každoročně
  - Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech
  - U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie (vyšetření žaludku optickým přístrojem) po 3 letech od 45 let

# U žen po operaci nádoru vaječníků:

- • Pravidelně celkové kontroly gynekologem, včetně kožních kontrol
- • Kontroly prsů onkologem po půl roce včetně ultrazvuku
- • Mamografi e prsů po roce
- • Vhodné je použití magnetické rezonance v prevenci karcinomu prsu každoročně
- • Je možná preventivní mastektomie prsů a rekonstrukce na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí gynekolog a onkolog dle celkového stavu)
- • Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa
- • Hemokult test od 40 let každoročně
- • Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech
- • U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie po 3 letech od 45 let

# Klinika

- Hmatná bulka
- Příznaky velmi nenápadné
- Systémové příznaky u disseminace
- Paraneoplastické projevy

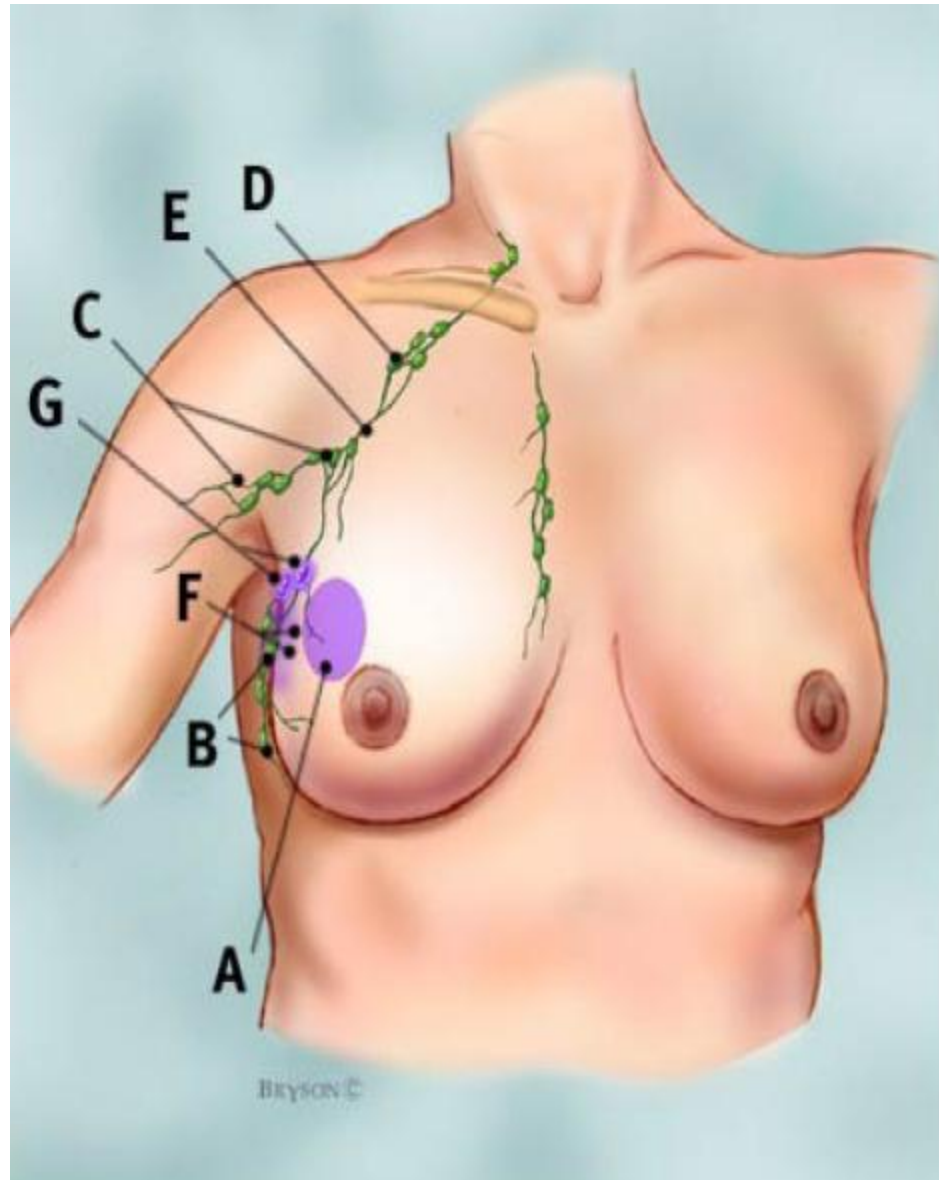


# Diagnostika

- Klinické vyšetření – palpačně hmatné ztužení v oblasti prsu, změna tvaru prsu, vtažení, peau d'orange, ulcerace, patologický výtok z bradavky, ekzematozní změny dvorce (m. Paget), hmatné lymfatické uzliny v podpaží a nadklíčku
- Mammografie, UZ prsu a svodné lymfatické oblasti
- Obligátní vyšetření- rtg plic, UZ jater, scintigrafie skeletu
- MRI prsu, CT, PET, PET/CT

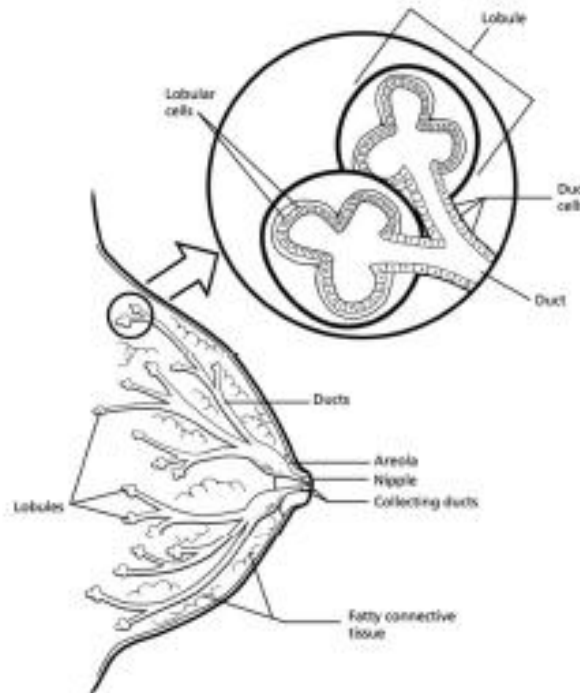
# Diagnostika

- Předoperační tru-cut biopsie, core-cut biopsy
- Stereotaktická vakuem asistovaná mammotomie-cílená biopsie podezřelého ložiska mikrokalcifikací, není –li možná běžná biopsie jehlou, umožňuje také trvalou lokalizaci ložiska pomocí vložení kontrastního klipu – lokalizace při chirurgickém výkonu, RT
- Peroperačně vyhledání **sentinelové uzliny** pomocí barviva aplikovaného do oblasti tumoru, resp. scintigraficky



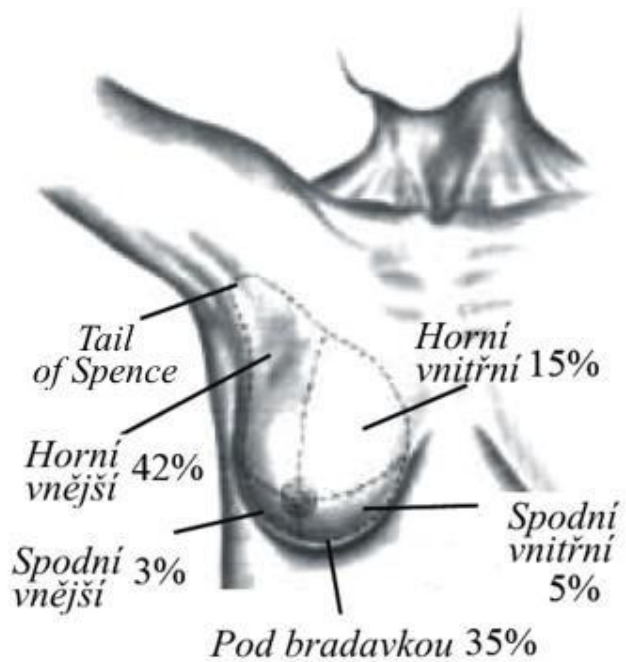
# Patologie

- Neinvazivní karcinomy
  - duktální karcinom in situ
  - lobulární karcinom in situ

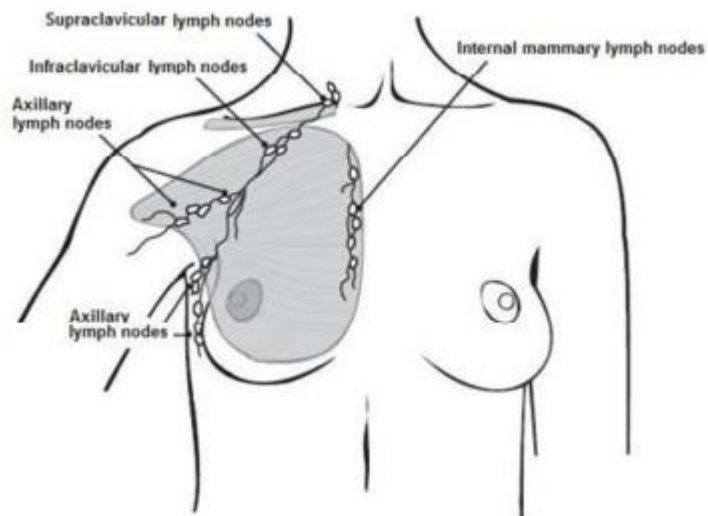


# Invazivní karcinomy

- Infiltrující lobulární – 10%
- Infiltrující **duktální** – nejčastější 75%,
  - tubulární 5% dobrá prognoza
  - medulární 7% - mladší ženy, ER-
  - mucinozní 3% - pomalu roste, velký
  - papilární 2% - multifokální, ER+
  - komedonový – vysoký maligní potenciál



*Oblasti ňadra, kde se nejčastěji vytvoří nádor*



# Biologické chování invazivních karcinomů

Lokální šíření, lymfatické, hematogenní

- Uzliny
- Plíce, játra, kosti, kůže, mozek, ovária

# Terapie

- Chirurgická
- Radioterapie
- Chemoterapie
- Hormonoterapie
- Biologická léčba
- Symptomatická léčba



# Léčba karcinomu prsu

- v léčbě se uplatňuje multimodální přístup - kombinace lokální (chirurgická léčba, radioterapie) a systemové terapie (chemoterapie, hormonální a biologická léčba)
- léčebný postup je volen s ohledem na rozsah onemocnění, prediktivní a prognostické faktory, celkový stav pacientky a její přidružená onemocnění a také s ohledem na přání pacientky

# Chirurgická léčba

- Biopsie, event. pod kontrolou sono, stereotaktická
- Peroperační biopsie
- Parciální ablace
- Modifikovaná radikální ablace
- Metastasektomie (plíce, játra, skelet)
- Spondylochirurgie
- Rekonstrukční chirurgie

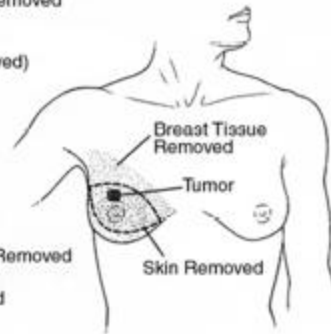
# Chirurgická léčba

- Parciální mastektomie
- Totální mastektomie – klasická, kůži šetřící (pro pozdější rekonstrukci prsu)
- Současně **sentinel node biopsy**, nebo disekce axily v rozsahu I. a II. etáže, min. 10 odebraných uzlin
- Rekonstrukce prsu – okamžitá, či odložená dle preference pacientky a nutnosti následné RT, využití autologního tkáňového laloku či aloplastická rekonstrukce pomocí implantátů po předchozí tkáňové expanzi (postupné doplňování tekutiny do expandéru-zvýšení elasticity kůže)

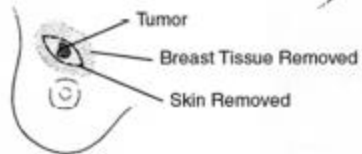
### Lumpectomy



### Total Mastectomy



### Quadrantectomy





**Modifikovaná radikální  
mastektomie**



**Prs zachovávající výkon**

T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T1mic	mikroinvaze 0,1 cm nebo méně v největším rozměru <sup>1)</sup>
T1a	větší než 0,1 cm, ne však více než 0,5 cm v největším rozměru
T1b	větší než 0,5 cm, ne však více než 1 cm v největším rozměru
T1c	větší než 1 cm, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže

**Pozn:** Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však m. pectoralis.

T4a	šíření na stěnu hrudní
T4b	edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
T4c	kriteria 4a a 4b dohromady
T4d	zánětlivý (inflamatorní) karcinom <sup>2)</sup>

# Adjuvantní terapie

- Radioterapie, chemoterapie dle stadia onemocnění, hormonální a biologická léčba
- Adjuvantní radioterapie: zajišťuje lokální kontrolu, snižuje riziko vzniku lokálních recidiv onemocnění
- Adjuvantní chemoterapie: systémová kontrola, u všech pacientů s postižením lymfatických uzlin, u tumorů vysokého gradingu G3 (agresivně rostoucí tumory)

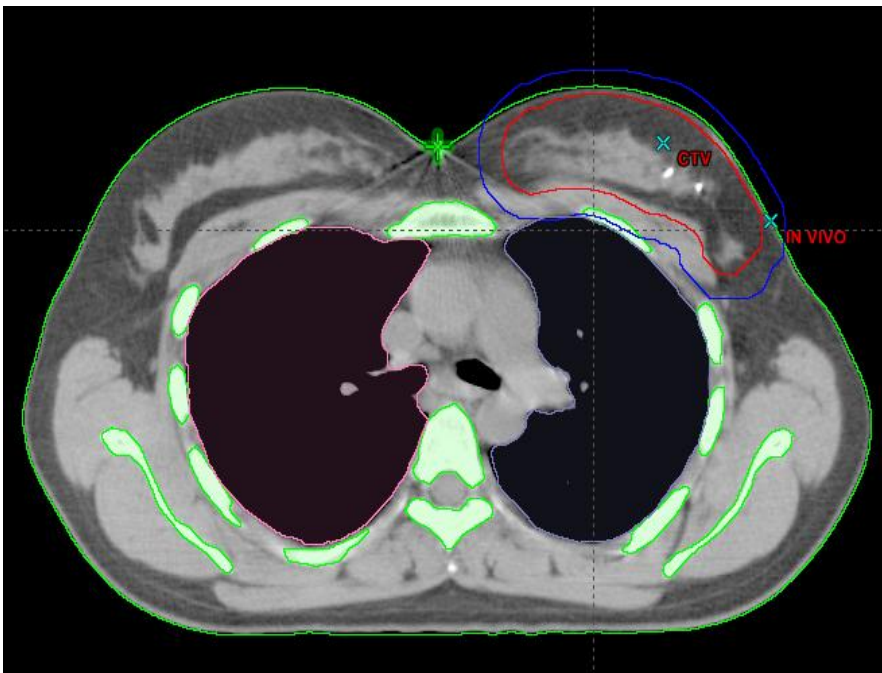
# Radioterapie

- Adjuvantní radioterapie po parciální mastektomii
- Adjuvantní radioterapie po modifikované radikální mastektomii (T větší než 5cm a více než 4 pozitivní uzliny)
- Paliativní radioterapie – neoadjuvantní
- Paliativní radioterapie metastatického postižení
- Paliativní radioterapie lokální recidivy



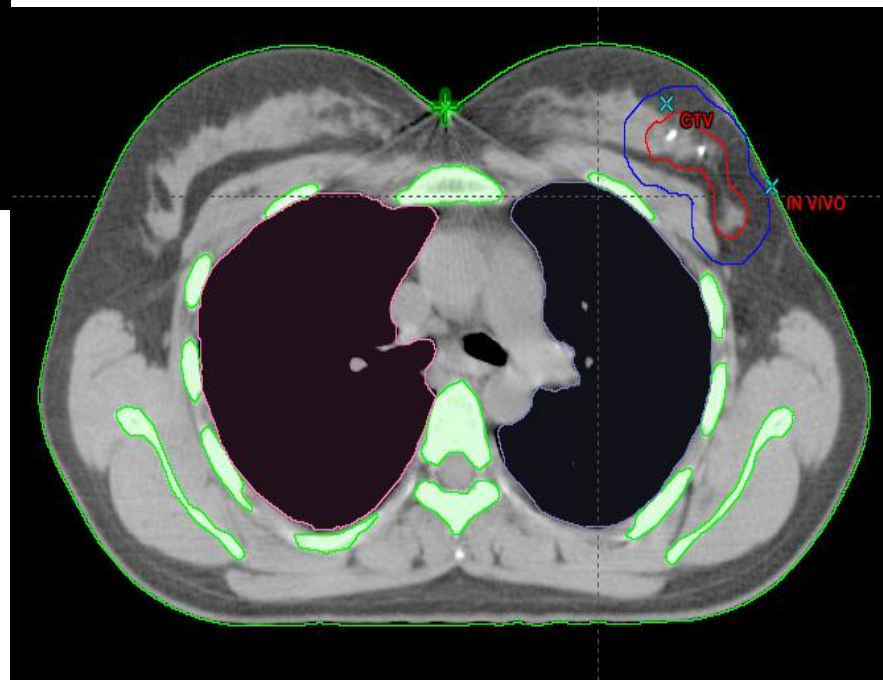
# Radioterapie

- cílový objem: celý prs/hrudní stěna ± svodná lymfatická oblast (axila/3. etáž axily, nadklíček, podklíček)
- aplikovaná dávka při zevní radioterapii je obvykle 50 Gy/5x2,0 Gy/týden a v případě po parc. mastektomii je ještě cíleně doozářeno lůžko tumoru v dávce 10-20 Gy (konformní 3D technika RT s využitím plánovacího CT vyšetření)
- Lůžko tumoru označeno při chirurgickém výkonu RTG kontrastními klipy
- ve vybraných případech - kombinace zevního ozáření celého prsu a boost lůžka tumoru jednorázově pomocí BRT v dávce 9-10 Gy (intersticiální RT)
- Kurativní RT v případě inoperability tumoru



Obr. 1

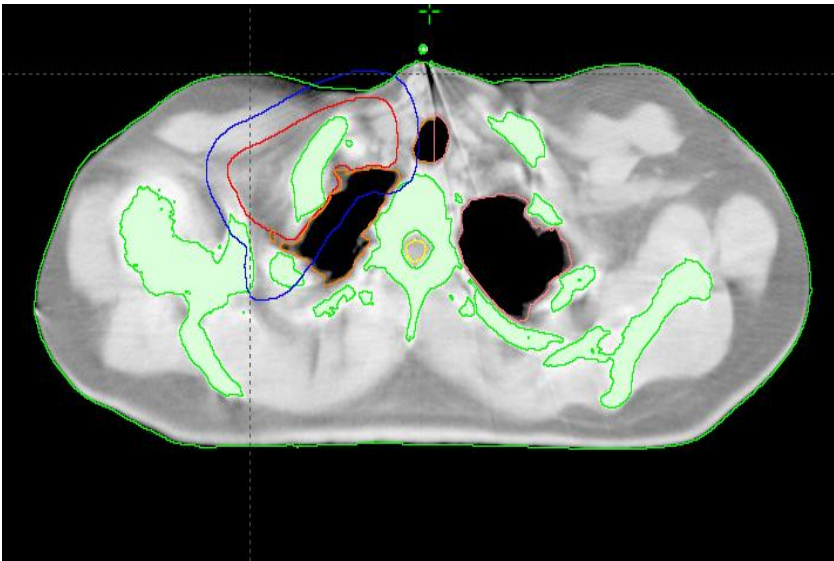
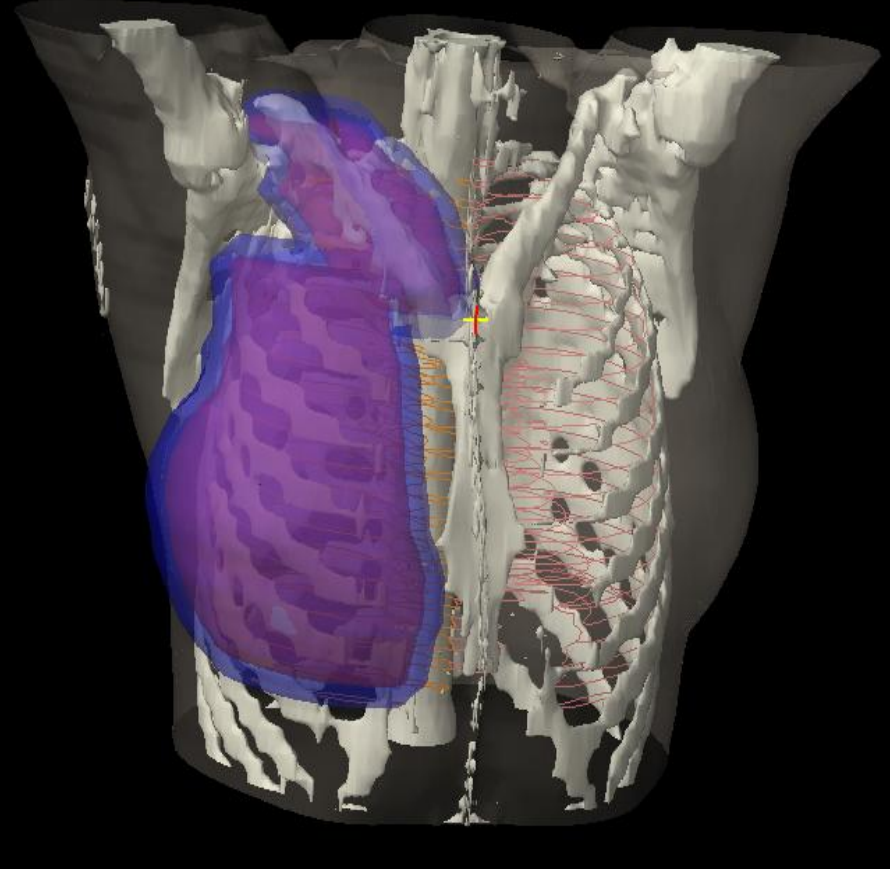
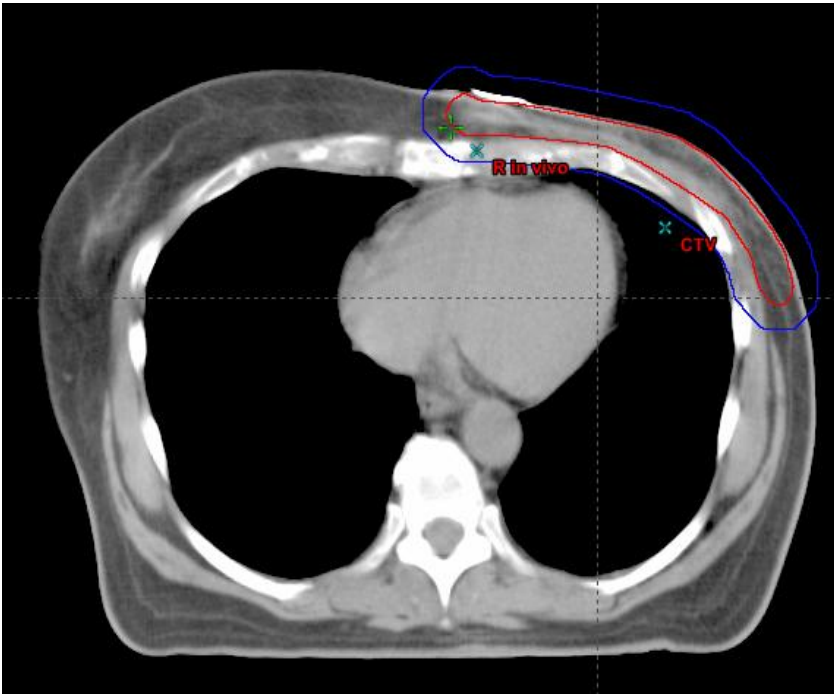
Cílový objem – mléčná žláza v celém rozsahu



Obr. 2

Boost-lůžko tumoru, RTG klipy

## Ozáření hrudní stěny po totální mastektomii



3D rekonstrukce ozařovaného objemu  
– prs a svodná lymfatická oblast

# Adjuvantní hormonoterapie

- U premenopauzálních pacientek – antiestrogeny (Tamoxifen) na dobu 5 let, možno v kombinaci s ovariální ablací na 5 let (LHRH analoga, chirurgická či radiační kastrace 5x 3,0 Gy)
- U postmenopauzálních pacientek – antiestrogeny či inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol)
- Metanalýza z r.2003 (Cuzick)- tamoxifen snižuje riziko vzniku karcinomů prsu o 38%, karcinomy s hormonálními receptorem- snížení až o 48%

## Steroid Receptors in Breast Cancer

Tumor phenotype	Phenotype frequency	Response to hormonal therapy
ER+/PR+	41%	75–80%
ER+/PR-	30%	20–30%
ER-/PR+	2%	40–45%
ER-/PR-	27%	<10%

*McGuire (1978)*

# Chemoterapie - adjuvantní

Adjuvantní = likvidace zbytkové nemoci

- především premenopauzální
- u nemocných s pozitivními uzlinami
- postmenopauzální s negativními hormonálními receptory
- základ 4 – 6 cyklů
- kombinace CMF, AC, FAC

# Chemoterapie adjuvantní

## Rizikové nemocné

- pozitivní uzliny (více než 3)
- velikost tumoru (více než 5 cm, fixace)
- premenopauza
- hormonální receptory neg.
- anaplastický tumor, G3
- angioinvaze, lymfangioinvaze

**Tab. 8.:** Definice rizikových skupin pacientek s nádory bez postižení axilárních uzlin.

Nízké riziko recidivy	ER+ a/nebo PR+ a pT ≤ 2 cm a G1 a věk ≥ 35 let
Vysoké riziko recidivy	ER- a PR- <i>nebo</i> ER+ a/nebo PR+ a pT > 2 cm nebo G2-3 nebo věk < 35 let



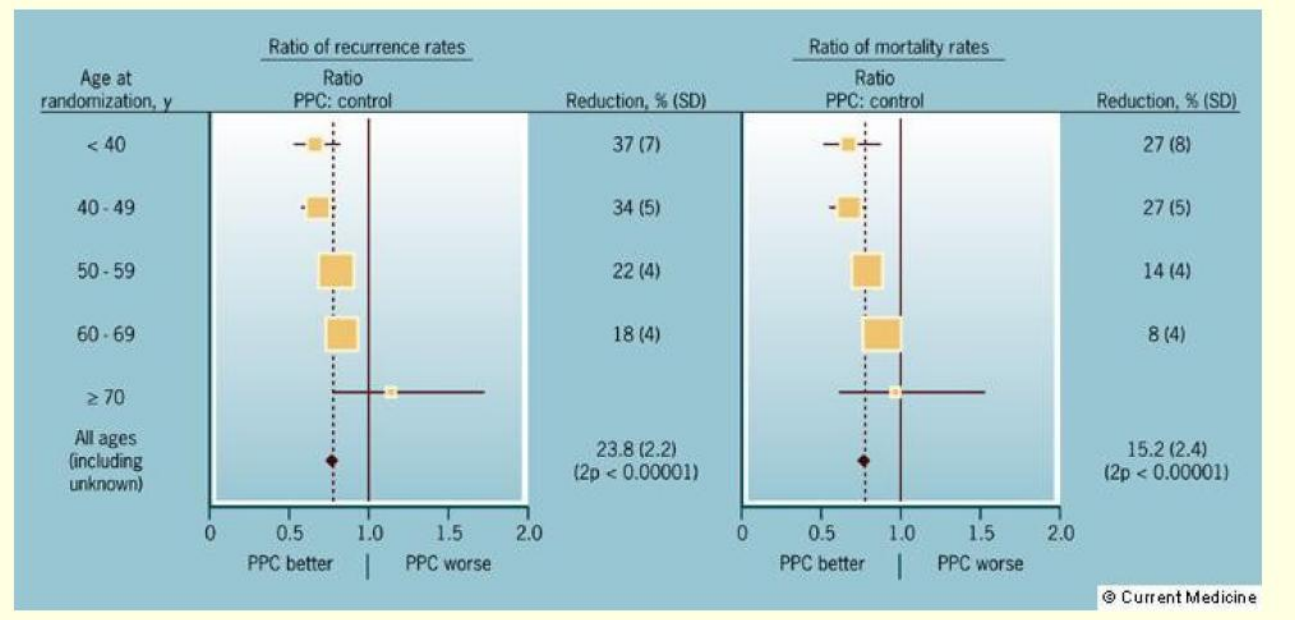
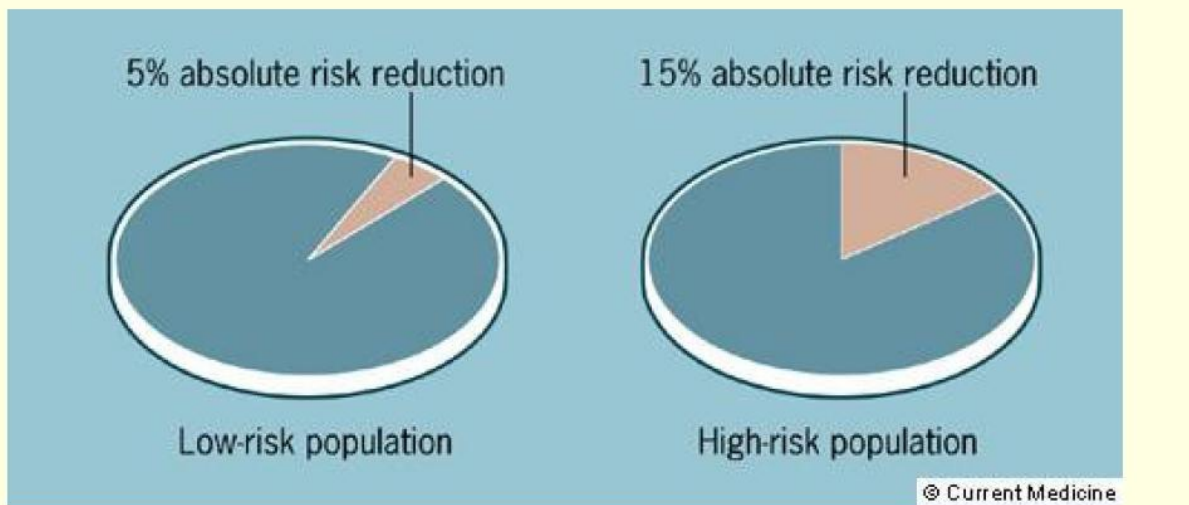
# Adjuvantní chemoterapie u rizikových nemocných

- Kombinovaná chemoterapie
- Antracykliny
- Taxany
- Sekvenční terapie
- Intenzifikační režimy

# Adjuvantní chemoterapie u starších nemocných

- Lokálně pokročilé onemocnění
- Rizikové pacientky
- Negativní hormonální receptory
- Věk – biologický
- Monoterapie – taxany, vinorelbin, capecitabin
- Event. Kombinovaná léčba

# Redukce rizika recidivy adjuvantní chemoterapií



# Neoadjuvantní chemoterapie

- Operabilní, ale lokálně pokročilý tumor
- Inoperabilní
- Cílem – down staging
- Záchovný výkon
- Kombinace FAC, AT, sekvence
- Někdy nutná radioterapie neoadjuvantní

# Paliativní chemoterapie

- Kombinovaná chemoterapie
- Sekvenční režimy
- Intenzifikační režimy

**U biologicky starších nemocných sekvenčně  
monoterapie**

**Není žádný zlatý standard paliativní  
chemoterapie**

# Karcinom prsu - fenotyp a biologie

cDNA microarray (ev. imunohistochemie) rozčlenily podle profilů genové exprese 5 základních fenotypů karcinomu prsu s odlišnou biologií, prognózou a citlivostí k terapii

luminální (A, B) - ER +

„normal breast-like“

Her2/neu +

„basal-like“

„null-type“



triple negative ( 3N )

<b>Subtyp</b>	<b>Léčba</b>	<b>Poznámky</b>
Luminal A	Hormonální	CHT lze zvážit u N>3
Luminal B (HER2 negativní)	Hormonální ± CHT	Zvážit podle pozitivitu receptorů a rizika relapsu
Luminal B (HER2 pozitivní)	CHT + anti-HER2 + hormonální	Vynechání CHT se nedoporučuje
HER2 pozitivní (non luminal)	CHT	Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované
Triple negativní (duktální)	CHT	Medulární a adenoidně cystický karcinom N0 může být pouze sledován

(podle závěrů St. Gallen 2011)

# **Triple negative karcinom prsu - klinika**

**5 - 10% všech karcinomů (duktální typ)**

**agresivní a prognosticky nepříznivé**

**častější u hereditárních karcinomů**

**časné vzdálené metastázy - mozek, plíce**

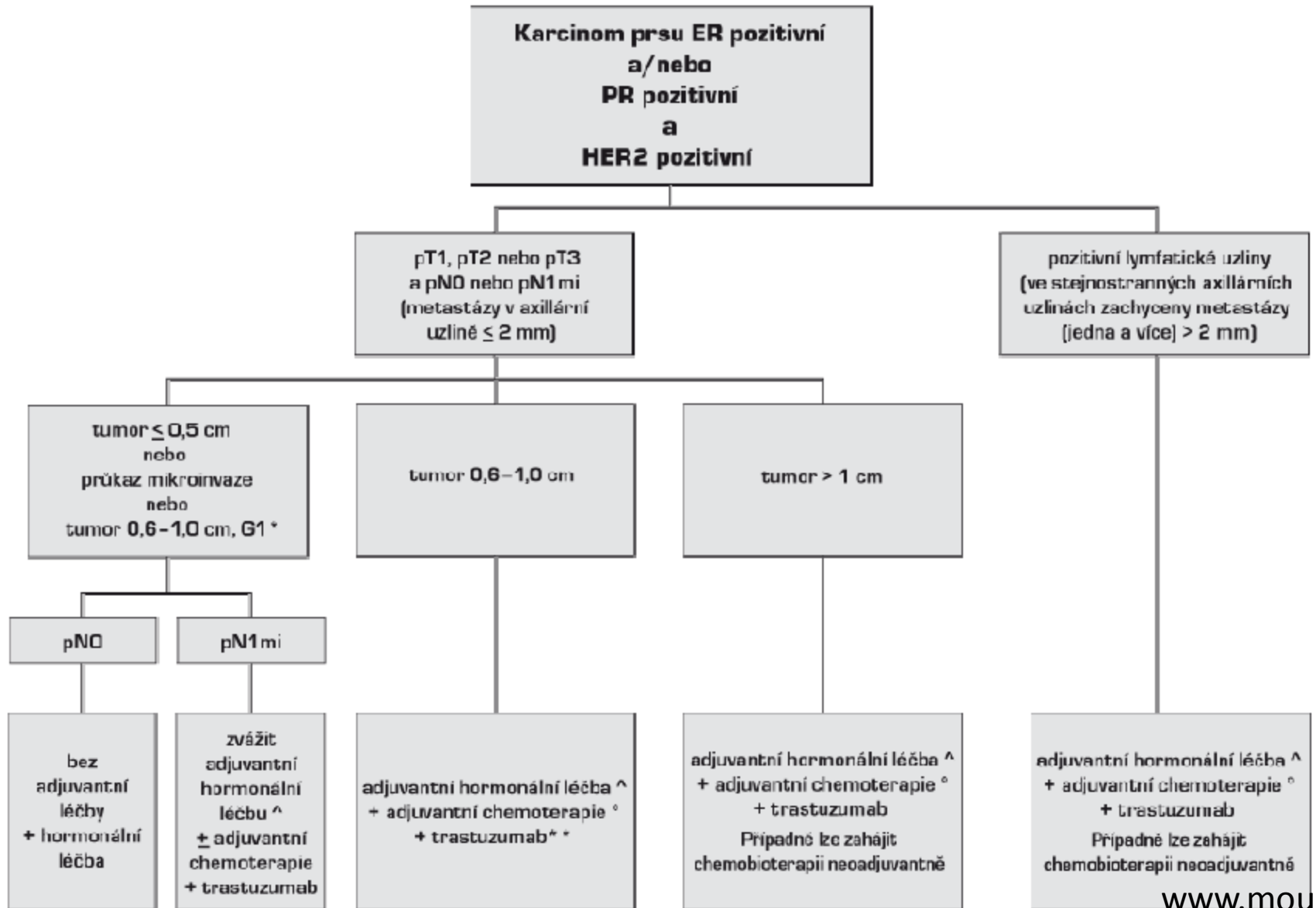


# Biologická léčba

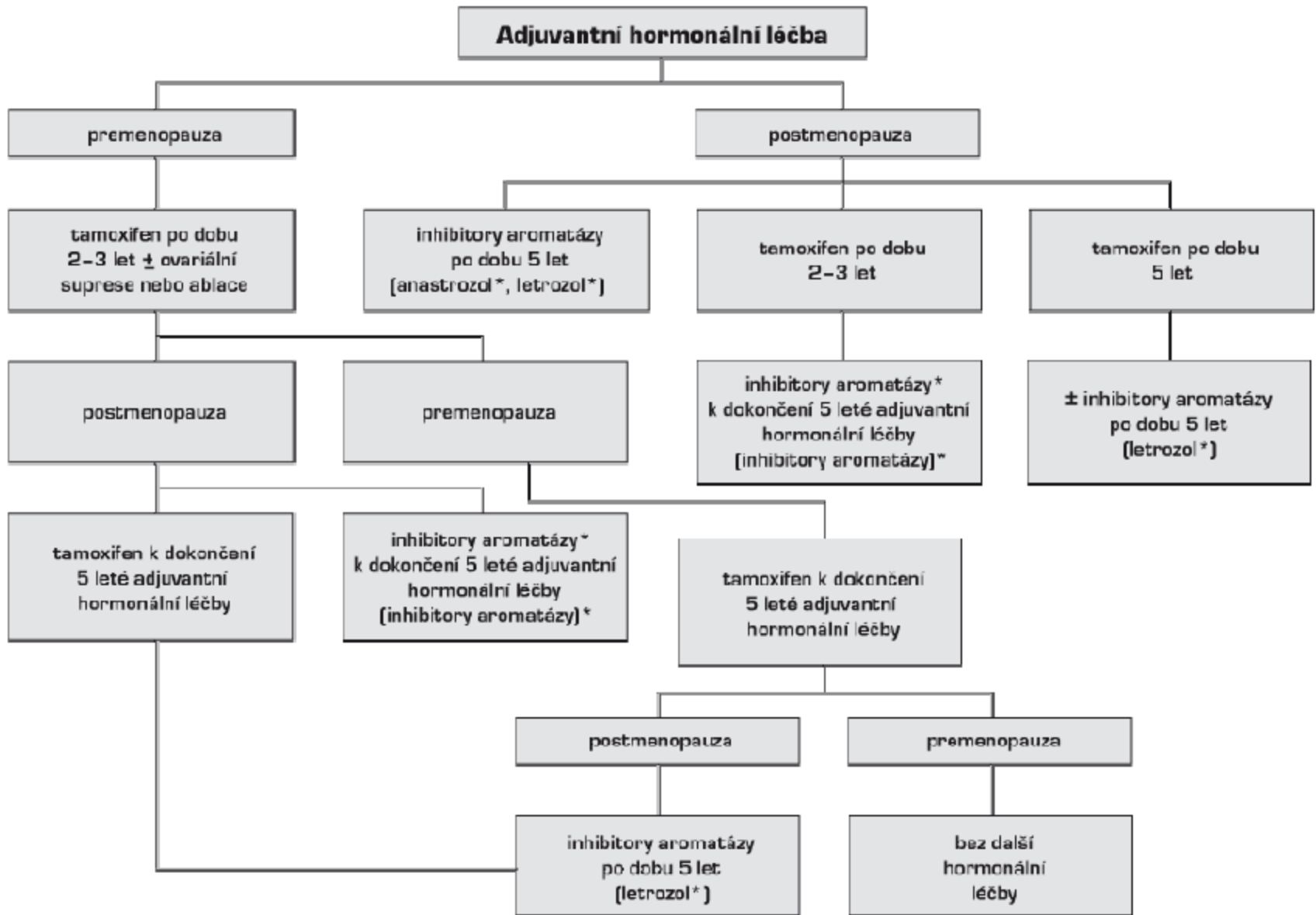
## Inhibice membránových receptorů

- protilátka proti HER-2/neu – trastuzumab
- podmínkou pozitivita FISH 3+ HER-2/neu
- samostatně nebo v kombinaci  
s chemoterapií – taxany, antracykliny
- cetuximab – ve studiích
- Lapatinib – TKI (při rezistenci na  
trastuzumab)
- bevacizumab (Avastin) – **antiangiogenní léčba**

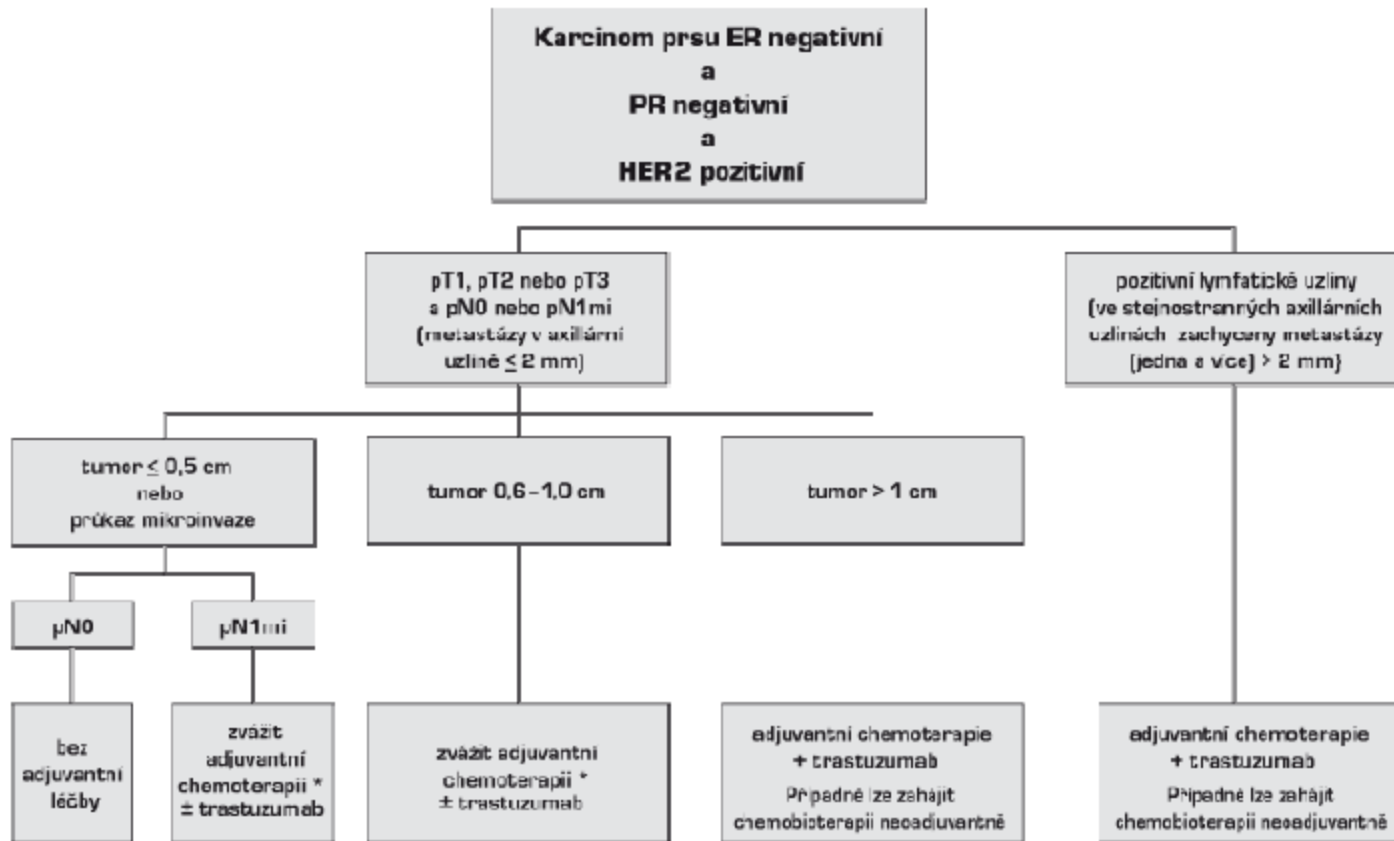
# ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



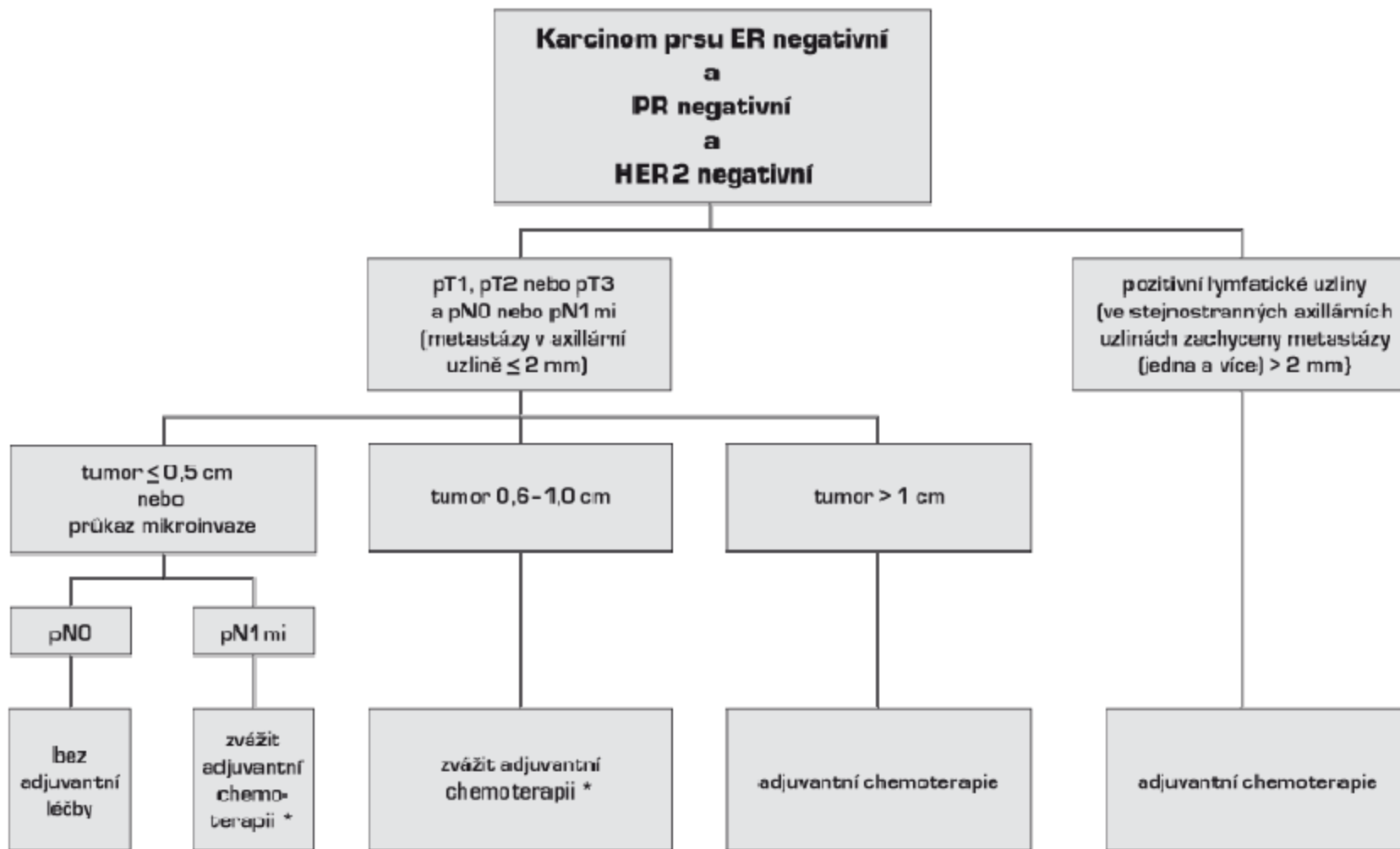
# ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU



## ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



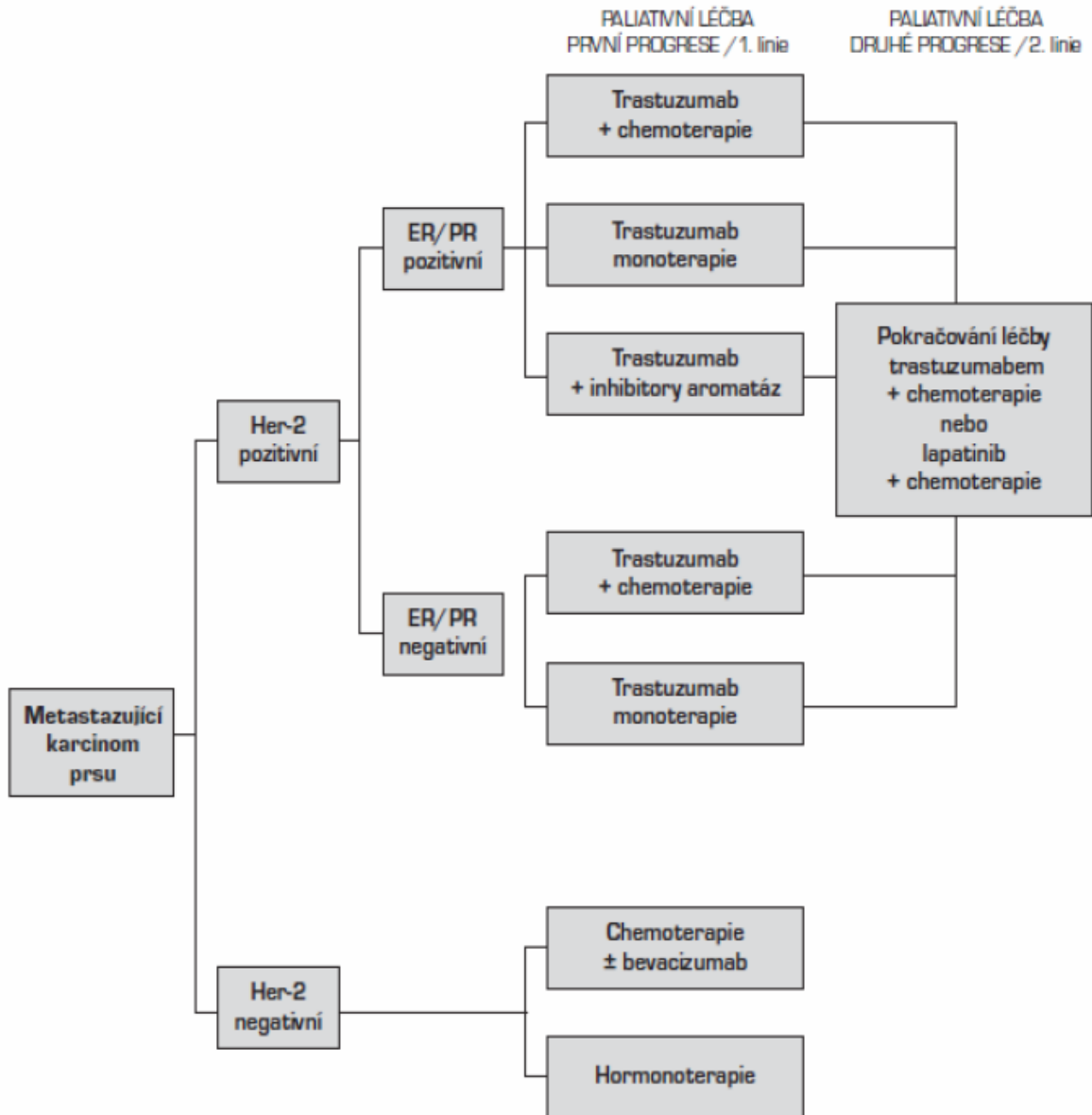
# ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO, PROGESTERONOVÉHO A HER2 RECEPTORU („triple-negative“ karcinomy)



## POZNÁMKY:

\* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

# SOUČASNÉ MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU



Chemoterapie je přínosná u nádorů s vyšším histologickým gradem, vyšší proliferací, s negativními estrogenovými receptory, s pozitivitou HER2 a u triple negativních karcinomů.

Přínos adjuvantní chemoterapie u nádorů typu *Luminal A* nebo *Luminal B HER2 negativní* je sporný. Lze ji zvážit u pacientek s postižením více než 3 axilárních uzlin. Není jasné, který režim je u této skupiny pacientek nejpřínosnější.

Pacientky s nádorem typu *Luminal B* by měly být léčené kombinací antracyklinu a taxanu.

Pro pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu je optimální kombinace antracyklin a taxan. Konkomitantní podání trastuzumabu s taxanem je účinnější než sekvenční podání trastuzumabu až po skončení chemoterapie. Pacientky s nízkým rizikem (pT1a, N0) mohou být pouze sledované.

Preferovaným režimem pro pacientky s *triple negativním* karcinomem prsu je kombinace antracyklinu, taxanu a alkylační látky. Rutinní použití karboplatiny nebo cisplatiny v adjuvanci není doporučeno. Pacientky s *medulárním a adenoidně cystickým* karcinomem bez postižení axilárních uzlin nemusí dostat adjuvantní chemoterapii.

Adjuvantní chemoterapie by měla následovat do 4 týdnů po operaci.

V případě indikace adjuvantní chemoterapie a hormonoterapie se doporučuje sekvenční podání.

<b>Stage</b>	<b>5-year Survival Rate</b>
--------------	---------------------------------

0	93%
I	88%
IIA	81%
IIB	74%
IIIA	67%
IIIB	41%
IIIC	49%
IV	15%



# Mammografický screening

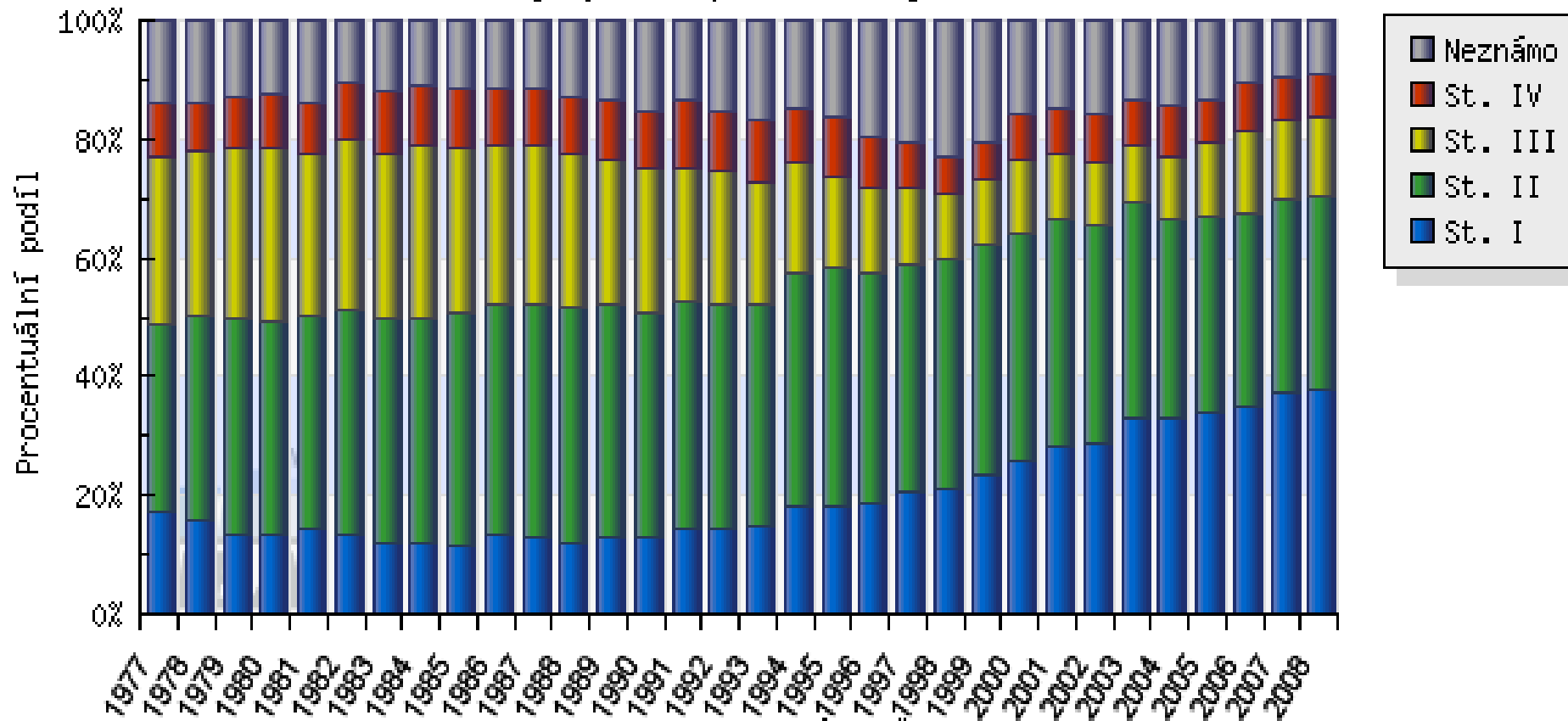
- Ženy nad 45 let
- Dvouletý interval
- Hrazeno pojišťovnou
- V 95% odhalí mammografie nádor, v 10-15% musí být doplněn UZ
- Ženy nad 40 let – možnost MRI jako samoplátci, UZ věkově neomezen
- Probíhá v ČR pouze v akreditovaných centrech

# VÝZNAM preventivních onkologických prohlídek

- Záchyt onemocnění v nižších klinických stádiích
- <http://www.linkos.cz/prevence-a-skrining/projekty-onkologicke-prevence/>

## C50,D05 - Nádory prsu

vývoj zastoupení klinických stadií



Analyzovaná data: N=140930

Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

. Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti na vybrané diagnózy ZN u mužů a žen (na 100 000 mužů/žen, evropský standard)

