

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2015

Iveta Sedláčková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Význam pozitivní lymfatické uzliny u rakoviny prsu

Iveta Sedláčková

Bakalářská práce

2015

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Iveta Sedláčková**
Osobní číslo: **Z12134**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Význam pozitivní lymfatické uzliny u karcinomu prsu**
Zadávací katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran


Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:


1. HYNKOVÁ, L., ŠLAMPA, P. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-802-1060-616
2. NAŇKA, O., ELIŠKOVÁ, M. Přehled anatomie. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2009. ISBN 978-802-4617-176
3. ČIHÁK, R. Anatomie. 3. vyd. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-802-4747-880
4. DRAŽAN, L., MĚŠŤÁK, J. Rekonstrukce prsu po mastektomii. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1123-0

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012
Termín odevzdání bakalářské práce: 7. května 2015


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Jana Holá, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 11. března 2015

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 6. 5. 2015

Iveta Sedláčková

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu své práce prof. MUDr. Karlu Odrážkovi, Ph.D. za poskytnuté rady, odbornou pomoc, trpělivost a věnovaný čas během zpracovávání výzkumu. Dále chci poděkovat MUDr. Karlu Šťastnému za umožnění podívat se na biopsii sentinelové uzliny.

ANOTACE

Tématem mé bakalářské práce je význam pozitivní lymfatické uzliny u karcinomu prsu. Práce je rozdělena do dvou částí, teoretické a výzkumné. Teoretická část se zabývá anatomíí lymfatického systému a prsu, stručnou charakteristikou karcinomu prsu, jeho diagnostikou a léčbou. Také v této části uvádím problematiku sentinelové uzliny. Výzkumná část je věnována především sentinelové uzlině, ale také obecným charakteristikám karcinomu prsu. Zahrnuje popisnou statistiku a je doplněna tabulkami a grafy.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prsu, lymfatický systém, metastáza, sentinelová uzlina, biopsie, nádor

TITLE

The importance of positive lymph node in breast cancer

ANNOTATION

The topic of my bachelor thesis is the importance of the positive lymph node in breast cancer. The work is divided into two parts, theoretical and investigative. The theoretical part deals with the anatomy of the lymphatic system and breast, brief characteristic of breast cancer, it's diagnosis and treatment. The issue of the sentinel lymph node is also included in this section. The research part is mainly devoted to both the sentinel node and general characteristic of breast cancer. It also includes descriptive statistics supplemented by charts and graphs .

KEYWORDS

breast cancer, lymphatic system, metastasis, sentinel node, biopsy, tumor

OBSAH

ÚVOD	10
CÍL PRÁCE	11
I. Teoretická část	12
1. Anatomie lymfatického systému a prsní žlázy	12
1.1. Lymfa (míza)	12
1.2. Mízní uzliny	12
1.3. Mízní kmeny	13
1.4. Mléčná žláza	13
1.4.1. Lymfatická drenáž prsu a spádové uzliny	15
2. Karcinom prsu	18
2.1. Rizikové faktory	18
2.2. Histologické typy nádorů	19
2.3. TNM klasifikace (určení stadia)	21
2.4. Symptomatologie	26
2.5. Diagnostika	26
2.5.1. Zobrazovací metody	26
2.5.1.1. Mamografie	27
2.5.1.2. Ultrasonografie	27
2.5.1.3. Magnetická rezonance	28
2.5.2. Hematologické vyšetření	28
2.5.3. Biochemické vyšetření	28
2.5.4. Histologické vyšetření	28
2.5.5. Imunohistochemické vyšetření (IHC)	29
2.6. Terapie	30
2.6.1. Chirurgická léčba	31
2.6.2. Hormonální léčba	32
2.6.3. Biologická léčba	32
2.6.4. Chemoterapie	32
2.6.5. Radioterapie	32
3. Sentinelová uzlina	34
3.1. Biopsie sentinelové uzliny	34
3.1.1. Detekce sentinelové uzliny pomocí barviva	35
3.1.2. Detekce sentinelové uzliny pomocí značeného radionuklidu	36
3.1.3. Kombinace metod - postup	37

3.1.4. Kontraindikace detekce sentinelové uzliny	37
3.2. Význam disekce axily	38
3.2.1. Komplikace disekce axily	38
3.2.2. Pozitivní sentinelová uzlina	38
3.2.3. Význam mikrometastáz v sentinelových uzlinách.....	39
3.2.3.1. Vyšetření metastáz v sentinelových uzlinách.....	40
3.3. Biopsie sentinelové uzliny a duktální karcinom in situ	40
II. Výzkumná část	41
4. Metodika.....	41
4.1. Zkoumaný soubor	41
4.2. Postup při výzkumu	41
5. Výzkumné otázky	43
6. Výsledky.....	44
7. Diskuze	58
8. Závěr.....	62
9. Použitá literatura.....	63

Seznam obrázků

Obrázek 1 Anatomie prsní žlázy	14
Obrázek 2 Axilární uzliny.....	16
Obrázek 3 Etáže axily	17
Obrázek 4 Stadia karcinomu prsu	25
Obrázek 5 Typy chirurgických operací	31
Obrázek 6 Koncept sentinelové uzliny u karcinomu prsu	34
Obrázek 7 Obarvená sentinelová uzlina	35
Obrázek 8 Graf -Výsledek SLNB v závislosti na věku	43
Obrázek 9 Graf - Počet metastáz v SLN.....	46
Obrázek 10 Graf - Vliv počtu postižených SLN na disekci axily	47
Obrázek 11 Graf - Vliv velikosti metastázy v SLN na disekci axily.....	48
Obrázek 12 Graf - Počet nádorových ložisek	51
Obrázek 13 Graf - Stupeň diferenciacie (grading) nádoru.....	53
Obrázek 14 Graf - Výskyt angioinvaze u karcinomu prsu	54

Seznam tabulek

Tabulka 1 TNM klasifikace rozdělena do jednotlivých stadií.....	25
Tabulka 2 Počet vyjmutých uzlin při SLNB.....	45
Tabulka 3 Počet SLN postižených metastázou.....	46
Tabulka 4 Rozdělení celkového počtu odstraněných uzlin (SLNB + disekce axily)	49
Tabulka 5 Karcinom prsu podle histologického typu.....	50
Tabulka 6 Karcinom prsu podle velikosti nádorového ložiska.....	52
Tabulka 7 Imunohistochemické vyšetření	55
Tabulka 8 Přehled pozitivních výsledků HER 2/neu IHC a metody FISH	56

ÚVOD

Karcinom prsu je maligní nádorové onemocnění, které je rozšířené po celém světě, především v rozvojových zemích západní Evropy a USA. Nejvíce postihuje ženy, ale asi v 1 % se může vyskytnout i u mužů. Jeho výskyt stoupá s věkem a nejčastěji postihuje ženy ve věku 50 až 75 let. Důležitou prevencí karcinomu prsu je samovyšetření prsu a mamografický screening.

U karcinomu prsu je důležitá včasná diagnostika a následná léčba. Při včasném zachycení nádorového ložiska se v dnešní době nejčastěji indikují prs šetřící operace s doplněním o vyšetření sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina je prvním místem lymfatického šíření z nádoru. Další metodou léčby je radioterapie, chemoterapie, hormonální léčba a biologická léčba.

Téma mé práce je význam sentinelové uzliny u karcinomu prsu. Práce je rozdělena do dvou částí, teoretické a výzkumné.

Teoretická část zahrnuje anatomii lymfatického systému a prsní žlázy, obecné charakteristiky karcinomu prsu – rizikové faktory, histologické typy nádorů, TNM klasifikaci, dále se zde věnuji symptomatologii, diagnostice a léčbě karcinomu prsu. V posledním bloku teoretické části práce se zabývám problematikou sentinelové uzliny.

Výzkumná část práce je zaměřena především na ověřování již známých skutečností, které se týkají sentinelové uzliny, tak charakteristikám karcinomu prsu. V tabulkách a grafech jsou uvedeny výsledky mé práce.

CÍL PRÁCE

Cílem mé práce je na základě studia odborné literatury, článků a z vlastních poznatků získaných během výzkumu, zhodnotit význam pozitivní lymfatické uzliny u karcinomu prsu. Především vliv na disekci axily.

I. Teoretická část

1. Anatomie lymfatického systému a prsní žlázy

Lymfatický systém (mízní systém) se skládá z lymfatických kapilár, cév, lymfatických uzlin, kmenů a orgánů. Lymfatickým systémem koluje lymfa (míza). Lymfatická část zahrnuje buňky, které vznikají v kostní dřeni, thymu, lymfatických uzlinách, slezině a ve tkáni trávicího traktu a bronchů. Zmíněné tkáně produkují různé druhy lymfocytů, které putují do krve, do extravaskulárních prostorů a lymfatických cév. (Naňka, Elišková, 2009, s. 133)

1.1. Lymfa (míza)

„Míza vzniká přestupem z tkáňového moku stěnou mízní kapiláry do jejího nitra.“ (Čihák, 2013, s. 171) Ve většině tkání proudí jako bezbarvá čirá tekutina, avšak může být i nažloutlá nebo bělavá. (Naňka, Elišková, 2009, s. 136)

„Do lymfy se vstřebávají bílkoviny, cholesterol a tuky ve formě mastných kyselin. Triglyceridy, proteiny, fosfolipidy a cholesterol jsou ve střevní stěně vstřebávány do lymfatických cév.“ (Naňka, Elišková, 2009, s. 136) Do lymfy přecházejí společně s tuky a proteiny také vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K), dále steroidní hormony, měď, železo a vápník.

Za pomoci dvou mízních kmenů, ductus thoracicus a ductus lymphaticus dexter, je lymfa odváděna do venózní cirkulace. (Naňka, Elišková, 2009, s. 136)

1.2. Mízní uzliny

Mízní uzliny neboli nodi lymphatici jsou vejčité nebo ledvinovité orgány o velikosti 1–30 mm. Vyskytují se na typických místech v organismu samostatně nebo ve skupinách a jsou uloženy ve vazivu nebo v tukovém vazivu. Do mízních uzlin vstupuje několik lymfatických cév, vasa afferentia. V hilu uzliny pak vystupuje pouze jediná (někdy dvě) vasa efferens, která probíhá do další nadřazené uzliny nebo do většího mízního kmene. Místo, okrsek těla nebo orgánu, odkud uzlina nebo skupina uzlin přijímá mízu svými vasa afferentia se nazývá tribunální oblast. Z tribunální oblasti pak přijímá mízu skupina uzlin tzv. regionální uzliny. (Čihák, 2013, s. 171)

Na povrchu uzliny je vazivové pouzdro, capsula nodi lymphatici. Pod pouzdrém jsou umístěny sinusy uzliny, do kterých vtéká lymfa. Celou uzlinu tvoří síť, retikulum, ve které jsou umístěny lymfocyty. Husté nahromadění lymfocytů směrem vně utváří kůru uzliny, cortex. Naopak řidší rozmístění lymfocytů směrem do centra a hilu tvoří její dřev, medulla. V kůře uzliny jsou rozmístěny lymfatické uzlíky. Střed uzlíku se nazývá zárodečné centrum, které produkuje lymfocyty.

Mízní uzliny mají několik funkcí: filtrační funkce – čistota lymfy; imunobiologické funkce uzlin – ochrana organismu, díky T a B lymfocytům uzliny je zprostředkována humorální a buněčná imunita. (Naňka, Elišková, 2009, s. 136)

1.3. Mízní kmeny

Mízní kmeny mají za úkol sbírat mízu z rozsáhlých částí lidského těla a převádět ji do krevního oběhu. Hlavní mízní kmeny jsou dva, ductus thoracicus na levé straně těla a ductus lymphaticus dexter na pravé straně těla.

Ductus lymphaticus dexter je kmen přivádějící mízu z pravé horní končetiny, pravé části hlavy a krku, ze stěn a orgánů pravé poloviny hrudníku a z horní části jater. Mezi hlavní příjmače mízy z této oblasti patří truncus jugularis dexter, truncus subclavius dexter a truncus bronchomediális dexter. (Čihák, 2013, s. 179, 182)

1.4. Mléčná žláza

Mléčná žláza, glandula mammae, je původem kožní žláza, a proto se svou stavbou podobá potním žlázám. (Dylevský, 2009, s. 511) V období embryonálním se její základ vytváří u žen i mužů v podkoží, v tzv. mléčné liště (axiloinguinální čáře), která probíhá od vrcholu podpažní jamky do středu třísla. V axiloinguinální čáře se vytvářejí základy apokrinních žláz, z nichž se nakonec vyvine mléčná žláza jako párový orgán. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 17)

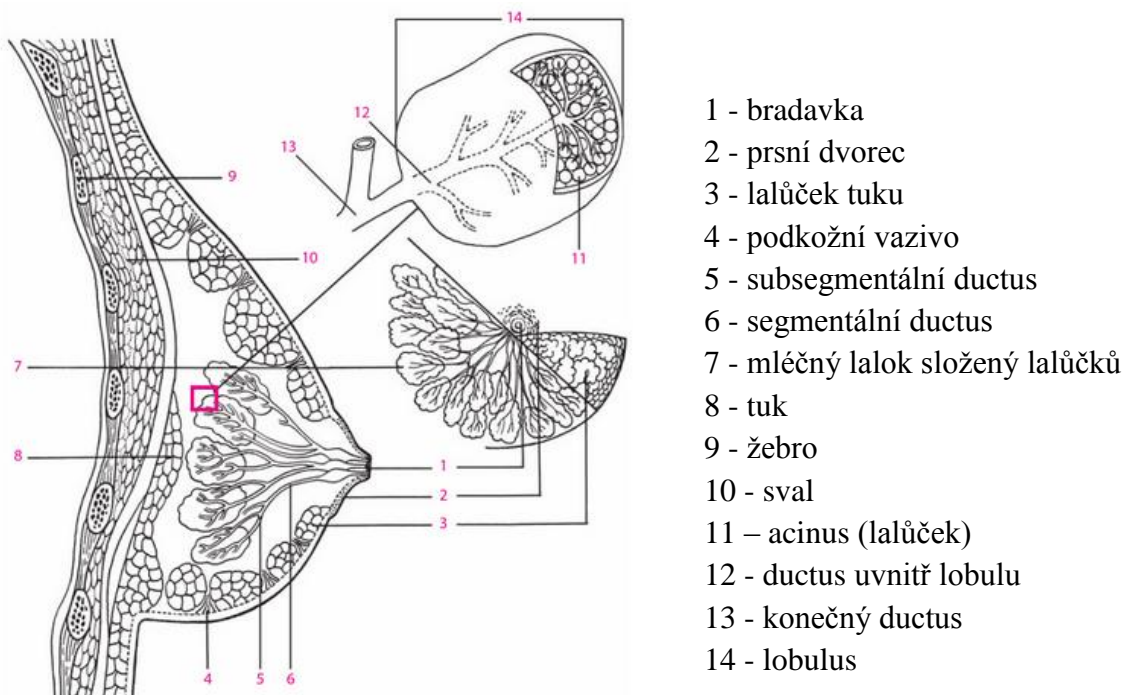
Následkem puberty u dívek se mléčná žláza výrazně rozvíjí a stává se funkční složkou prsu. Maximálního rozvoje však dosahuje až v období těhotenství a po porodu, v laktaci. U mužů její základ postupem času úplně zanikne a mění se v několik vazivových pruhů. (Dylevský, 2009, s. 511)

Prsy se na těle ženy utvářejí na přední ploše hrudníku v horizontální rovině od okraje hrudní kosti do středu podpaží a v druhém rozměru zaujímají plochu od 3. k 6. žebro.

Mléčná žláza je uložena mezi dvěma listy fascie, povrchní a hluboké. Na fascie se v okolí prsu upíná několik svalů. Mléčná žláza naléhá horními dvěma třetinami na musculus pectoralis major. Z boční strany se upíná na musculus serratus anterior a dolní třetinu mléčné žlázy zaujímají svaly musculus obliquus externus abdominis a musculus rectus abdominis. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 17, 18) Parenchymem mléčné žlázy, mezi listy fascie je propletena síť tzv. reticulum Cooperi, které upevňuje prs k pektorálnímu svalu a dává mu tvar. (Šimša, 2010, s. 143)

Prsní žlázu dospělé ženy tvoří přibližně 15–20 laloků, které dále přecházejí v lalůčky složené z váčků, alveolů. Z lalůčku vycházejí drobné vývody, které se sbíhají a pokračují z každého laloku jako jeden ductus lactifer, mlékovod. Mlékovody vedou k prsní bradavce, mamilla, a vyústí u ní ven z těla na jejím povrchu. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 18)

„Podkladem prsní bradavky jsou snopce spirálně orientovaného hladkého svalstva, které přechází i za nejbližší okolí prsní bradavky a tvoří svalový podklad prsního dvorce.“ (Dylevský, 2009, s. 511) Prsní dvorec, areola mammae, obsahuje mazové žlázy a je tmavěji pigmentován než tkáň v okolí. Na sagitálním řezu v obrázku č. 1 můžeme vidět složení mléčné žlázy.



Obrázek 1 Anatomie prsní žlázy (Abrahámová a kol., 2009, s. 16)

V těhotenství se rozvíjejí buňky mlékovodů a alveolů a po porodu jsou schopny produkovat mateřské mléko. Vyprazdňování sekretu probíhá pomocí svalových buněk uložených na povrchu alveolů a snopce hladké svaloviny prsního dvorce a bradavky. Sekreci mléka aktivuje hormon prolaktin, estrogen přispívá k růstu mlékovodů a progesteron podporuje růst sekrečních úseků žlázy. (Dylevský, 2009, s. 511)

Počátkem 25. roku života ženy se začínají objevovat involuční změny. „*Teprve od 35. roku však narůstá převaha involučních procesů nad tvorbou nových struktur prsu – období involuce.*“ (Dražan, Měšťák, 2006, s. 17) Involuční období je charakterizováno adenózou, fibrózou, fibrocystickými změnami a cystami různé velikosti. Při normálním procesu involuce dochází ke ztrátě lobulárního epitelu a stromatu, případně jeho náhradě fibrózní tkání. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 17)

Mamillou prochází sagitální a transverzální rovina, která rozděluje prs na čtyři kvadranty – zevní horní kvadrant (ZHK), vnitřní horní kvadrant (VHK), vnitřní dolní kvadrant (VDK) a zevní dolní kvadrant (ZDK).

Pod povrchem prsu je spleť sítě tepen a žil. Největší podíl na cévním zásobení má arteria thoracica interna. Žíly vytvářejí bohatou pletěň, která je nejhustší pod prsním dorcem. (Coufal, Fait, 2011, s. 23)

Nervy prsu jsou senzitivní a vycházejí z nn. intercostales (II. - VI.), a také z nn. supraclaviculares. Nejdůležitější je nervové zásobení centrální oblasti prsu, kde dominuje nejvíce IV. interkostální nerv. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 18)

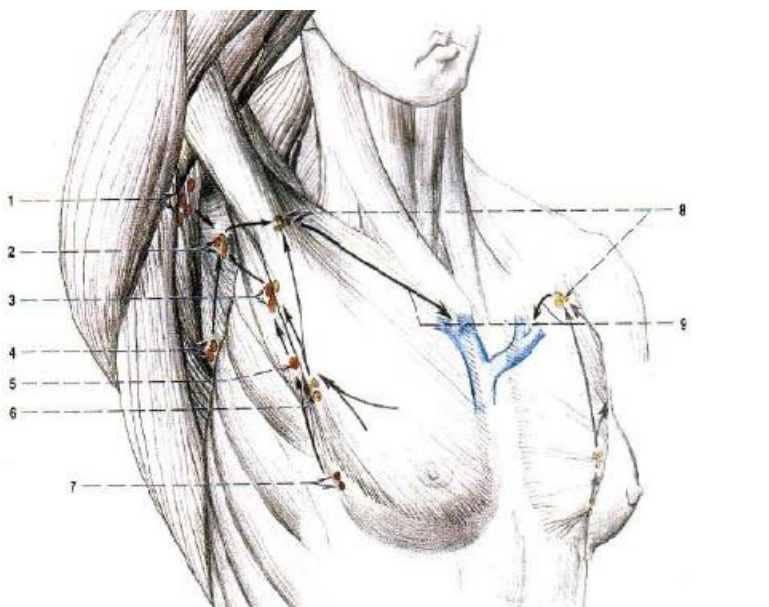
1.4.1. Lymfatická drenáž prsu a spádové uzliny

Lymfatické cévy prsu vytvářejí bohaté pleteně, které se shromažďují pod prsním dorcem (subareolární plexus – Sappey) a pod kůží (subdermální plexus). (Dražan, Měšťák, 2006, s. 18) Tyto pleteně následně sbírají další síť z mléčné žlázy a napojují se na hluboký systém lymfatických pletení, a dále pokračují do regionálních uzlin.

Většina lymfy, asi 75–95%, je odváděna do axilárních uzlin. (Naňka, Elišková, 2009, s. 138)

Axila je prostoupena několika skupinami lymfatických uzlin.

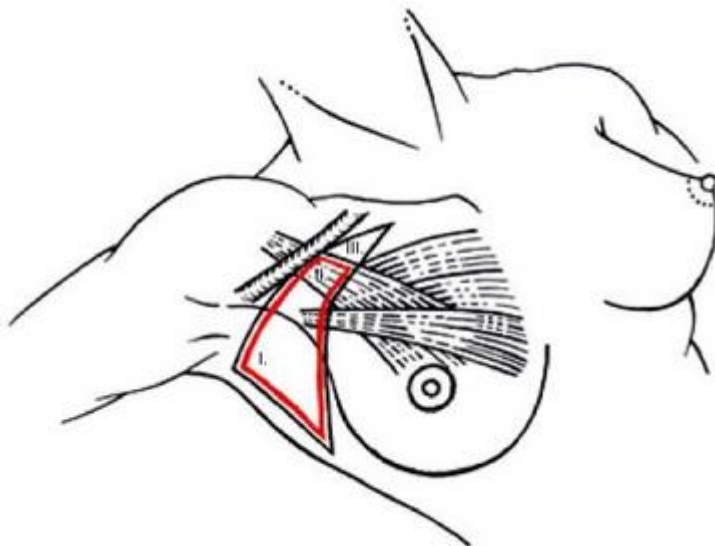
1. **Nodi lymphatici axillares apicales (laterales)** je skupina 4 až 6 uzlin, které vedou podél vény axillaris a zásobují převážně horní končetinu. Leží ve II. nebo III. etáži axily. (Obrázek 2, č. 8)
2. **Nodi lymphatici axillares anteriores (pectorales)** je skupina 4 až 5 uzlin probíhající zevně podél dolního okraje malého pectorálního svalu a představují nejdůležitější drenáž vedoucí z prsu. (Obrázek 2, č. 3)
3. **Nodi lymphatici axillares subscapulares (posteriores)** je skupina 6 až 7 uzlin v zadní části axily. (Obrázek 2, č. 4)
4. **Nodi lymphatici centrales (superficiales)** je skupina 3 až 4 uzlin nacházející se v tuku axily mezi přední a zadní linií. Tyto uzliny jsou většinou ve srovnání s ostatními větší, a proto bývají hmatné. (Obrázek 2, č. 2)
5. **Nodi lymphatici infraclaviculares (uzliny subklavikulární)** je skupina asi 6 až 12 uzlin, které jsou uloženy ve III. etáži axily v zadní části nad horním okrajem malého pectorálního svalu. Již nejsou běžnou součástí axilární disekce.
6. **Interpektorální uzliny (Rotterovy uzliny)** jsou uloženy mezi velkým a malým pectorálním svalem. Uzliny bývají malé a jejich počet ve skupině je hodně variabilní. Většinou jde o 1 až 4 uzliny. (Obrázek 2, č. 6)



Obrázek 2 Axilární uzliny (Čihák, 2013, s. 189)

Uzliny v axile se také rozdělují podle etáží. (Obrázek 3)

- I. etáž – uzliny dolní axily laterálně od malého pektorálního svalu a pod vena axillaris
 - II. etáž – uzliny ve střední axile pod malým pektorálním svalem
 - III. etáž – uzliny vrcholu axily mediálně od malého pektorálního svalu
- (Šimša, 2010, s. 145)



Obrázek 3 Etáže axily (Coufal, Fait, 2011, s. 30)

2. Karcinom prsu

Karcinom prsu (C50) patří k nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorům u žen. I když se jeho výskyt každoročně zvyšuje, díky moderním diagnostickým a léčebným postupům klesá mírně úmrtnost. (Pecha, Kolařík, Menzlová, 2011, s. 16) Výskyt karcinomu prsu stoupá s věkem, největší nárůst tohoto onemocnění je po 50. roce a je vzácný před 25. rokem života ženy. (Kubecová, 2011, s. 69)

2.1. Rizikové faktory

Přesný vývoj vzniku primárního zhoubného nádoru prsu doposud není znám. Na vzniku karcinomu se nejčastěji podílejí hormonální a genetické faktory.

Hormonálními vlivy se rozumí především dlouhodobé působení estrogenů na mléčnou žlázu. (Kubecová, 2011, s. 69) „*Po navázání estrogeneru na estrogenní receptor (ER) je indukovaná zvýšená exprese některých růstových faktorů a pravděpodobně i onkogenů, jejichž produkty pak ovlivňují proliferační aktivitu buněk. Produkce TGF – α (transforming growth factor α) vyvolává proliferaci epitelových buněk.*“ (Šlampa, Petera, 2009, s. 205)

Ženy, které prodělaly časnou menarché, pozdní menopauzu, jsou bezdětné nebo měly první těhotenství po 35. roce, jsou rizikovějšími skupinami pro vznik karcinomu prsu.

Jako u mnoha onemocnění, také u karcinomu prsu souvisí rizikové faktory s obezitou. Je pravděpodobné, že aromatázy v tukové tkáni přeměňují androgeny na estrogeny. (Šlampa, Petera, 2009, s. 205) Existuje mnoho dalších nežádoucích vlivů, které mohou přispívat ke vzniku karcinomu prsu. Jsou to například jiná onemocnění v prsu - atypická duktální a lobulární hyperplázie, mnohočetná papilomatóza a fibrocystické onemocnění doprovázené proliferativními změnami.

Za rizikové faktory můžeme označit také věk, familiární výskyt, výskyt karcinomu vaječníku a při výskytu karcinomu v jednom prsu je pětinasobně vyšší riziko vzniku v druhém prsu. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 24) Kvůli opakujícím se ozařování prsu pro benigní onemocnění nebo při léčbě jiné malignity se může projevit i riziko ionizujícího záření. (Šlampa, Petera, 2007, s. 205)

Díky antiproliferačním působkům zůstávají rizikové faktory v rovnováze. Pokud se rovnováha naruší, dochází ke vzniku genetických degenerací. Ve většině případů umí buňka

škody napravit, v opačném případě dochází k aktivaci některých onkogenů nebo k poruchám opravných genů.

Asi u 75–85 % žen vzniká karcinom prsu jako tzv. sporadická forma. U dědičných genetických abnormalit se uplatňuje v 10–15 % tzv. hereditární forma. (Šlampa, Petera 2009, s. 205) Hereditární forma je podmíněna mutací genu BRCA 1 (breast cancer) umístěný na 17. chromozomu a genu BRCA 2 na 13. chromozomu. Většinou postihuje oba prsy a od forem sporadických se liší svým biologickým chováním. (Tomášek, 2015, s. 311)

2.2. Histologické typy nádorů

Vývoj karcinomu prsu probíhá ve více fázích, které se postupně stupňují. Z počátku se v prsu objevují dysplastické změny, poté atypické dysplastické změny, následuje karcinom in situ, který se v konečné fázi vyvine v karcinom invazivní.

Karcinomy prsu se rozdělují na neinvazivní a invazivní. (Šlampa, Petera, 2009, s. 205-206)

Neinvazivní karcinomy:

Neinvazivní karcinomy vznikají z premaligních změn (hyperplázií) a označují se jako kacinomy in situ. (Prausová, 2010, s. 27) Prognóza neinvazivních karcinomů je velmi dobrá, nepronikají do okolního stromatu. Prvním náznakem karcinomu in situ může být nález abnormálních mikrokalcifikací na mamografu. (Vodička, 2014, s. 103)

DCIS (duktální karcinom in situ)

Vzniká z maligně transformovaných epitelových buněk ductů (vývodů). (Prausová, 2010, s. 27) Makroskopický nález je různorodý. Změny nemusejí být hmatné ani viditelné, nemusejí být odlišitelné od normální nebo dysplastické mléčné žlázy. Příležitostně se mohou vytvářet výraznější fibrózní pruhy a také tuhé ohraničené ložisko. (Coufal, Fait, 2011, s. 48)

LCIS (lobulární karcinom in situ)

Vzniká z maligně transformovaných epitelových buněk prsních lobulů. (Prausová, 2010, s. 27) Je méně častý a vyskytuje se prakticky pokaždé jako nehmatná a makroskopicky neviditelná léze. (Coufal, Fait, 2011, s. 48) Pro tento typ karcinomu je charakteristické, že jej

nelze zobrazit pomocí mamografie. Častěji se vyskytuje u žen v menopauze a je multicentrický. (Šlampa, Petera, 2009, s. 206)

Invazivní karcinomy:

Pokud transformované klony buněk léze in situ získají schopnost infiltrovat stroma, vzniká invazivní karcinom. Často se jedná již o hmatnou lézi, makroskopicky jde většinou o solidní tužší žlutobílé ložisko, sem tam s proužky a nekrózami. (Coufal, Fait, 2011, s. 50)

Duktální karcinom

Invazivní duktální karcinom je nejčastěji se vyskytující karcinom u rakoviny prsu zastoupen asi u 80 % případů. Často vytváří vzdálené metastázy v plicích, kostech a játrech.

Lobulární karcinom

Zastoupen asi u 10 % případů onemocnění. Může být bilaterální a multicentrický. Pro tento typ je charakteristické, že vytváří metastázy v ovariu, v retroperitoneu a na meningách.

Mimořádně se v prsu může objevit sarkom, lymfom nebo maligní melanom. (Šlampa, Petera, 2009, s. 206)

Speciální typy nádorů:

Pagetův karcinom

Pagetův karcinom prsní bradavky je forma DCIS při němž může být přítomna i invazivní duktální komponenta. Při tomto typu karcinomu postihují nádorové buňky z ductů epidermis bradavky. Jeho výskyt je vzácný, většinou se objevuje u žen kolem 60. roku věku. Projevuje se pálením bradavky, často vzniká strup, který pak krvácí. Léčí se chirurgicky excizí centra prsu s bradavkou a dvorcem. (Vodička, 2014, s. 103)

Inflamatorní (erysipeloidní) karcinom

Je nejhorší a velmi agresivní forma karcinomu prsu. Patří mezi duktální karcinomy a šíří se velmi rychle do celého prsu včetně kůže. (Prausová, 2010, s. 28) Kůže je oteklá, červená, infiltrovaná a má vzhled pomerančové kůry (peau d'orange). Karcinom je špatně diferencovaný s negativními ER a PR. Roste velmi rychle a časně zakládá metastázy v axile a ostatních orgánech, jde o karcinom s velmi špatnou prognózou. (Šlampa, Petera, 2009, s. 206)

Léčí se pomocí chemoterapie, při ústupu onemocnění se provede mastektomie s odstraněním lymfatických uzlin axily. (Vodička, 2014, s. 103)

Fyloidní nádor

Fyloidní nádor (dříve cystosarcoma phyllodes), je zvláštní tumor mléčné žlázy, který je zařazen mezi fibroadenomy. Vzniká na podkladě chorobně se šířící fibroepiteliální, ale hlavně stromální složky mléčné žlázy. Většinou se jedná o neopouzdržený, rychle se šířící nádor, který může dosahovat velkých rozměrů.

Zda se jedná o nádor benigní, semimaligní (polozhoubný) nebo maligní, se zjistí až po histologickém zpracování. Ve většině případů bývá benigní. V případě maligní formy se mohou tvořit metastázy především mimo spádové lymfatické uzliny a rychlým růstem často dochází k zvrhodatění kůže. Fyloidní tumor má sklon v 20-30% recidivovat. U benigní a semimaligní formy se provádí exstirpace nádoru s 1 cm lemem zdravé tkáně a následným sledováním, maligní forma se řeší totální nebo parciální mastektomií bez disekce axily s pooperačním ozářením. (Engelová, Fulík, 2012)

2.3. TNM klasifikace (určení stadia)

Pomocí systému TNM (tumor – nodus – metastasis) se klasifikuje rozsah onemocnění. Je to důležitý prognostický faktor, od něhož se odvíjí i léčebná strategie. (Coufal, Fait, 2011, s. 99)

Podle American Joint Committee on Cancer (AJCC) se TNM klasifikace rozděluje na klinickou (cTNM), patologickou (pTNM), klasifikaci recidivujícího tumoru (rTNM) a pitevni (aTNM). Níže je podrobněji uvedena klinická a patologická klasifikace.

- cTNM – stanovuje se před zahájením léčby primárního tumoru spíše ke zjištění diagnózy a je založena na klinickém vyšetření, zobrazovacích metodách a bioptickém vyšetření
- pTNM – stanovuje se po operačním výkonu z primárního tumoru, lymfatických uzlin a vzdálených metastáz, slouží ke stanovení správné prognózy a doporučení následující léčby (Červinka, 2011, s. 13)

Pacient musí pro úplné určení TNM klasifikace podstoupit různé vyšetření. Pravidelnými samovyšetřeními prsu a návštěvami mamografie se zajistí včasné zjištění nádoru. Případně se doplňuje ultrasonografickým vyšetřením (T). Postižení regionálních

lymfatických uzlin se zjistí klinickým a ultrasonografickým vyšetřením (N). Pro zjištění případných vzdálených metastáz se zajistí klinické vyšetření, RTG plic, ultrasonografie jater a scintigrafie kostí (M). (Coufal, Fait, 2011, s. 99)

Klinická cTNM klasifikace

Karcinom prsu stadia **T** se používá k vyhodnocení primárního nádoru.

TX je primární nádor, který nelze hodnotit.

T0 je stadium bez známek primárního nádoru.

Tis je karcinom in situ „*lobulární nebo intraduktální karcinom in situ nebo Pagetova choroba prsní bradavky bez prokazatelného nádoru*). *Pagetova choroba s prokazatelným nádorem se klasifikuje podle velikosti nádoru.*“ (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

T1 je nádor o velikosti ≤ 2 .

- T1mic – mikroinvaze $\leq 0,1$ cm
- T1a je velikosti $>0,1$ a $\leq 0,5$ cm
- T1b je velikosti $>0,5$ a ≤ 1 cm
- T1c je velikosti >1 a ≤ 2 cm

T2 je nádor o velikosti >2 a ≤ 5 cm.

T3 má velikost >5 cm. (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

T4 je „*nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže (hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a m. serratus anterior, ne však m. pectoralis)*).

- T4a – šíření na hrudní stěnu
- T4b – edém (včetně peau d'orange), ulcerace kůže hrudníku nebo satelitní uzly v kůži téhož prsu
- T4c – kritéria T4a a T4b současně
- T4d – *inflammatorní karcinom*“ (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

Klasifikace **N** se používá pro hodnocení regionálních uzlin. Mezi uzliny které se hodnotí, jsou zařazeny uzliny stejnostranné - axilární (interpektorální Rotterovy, uzliny v průběhu v. axillaris), infraklavikulární, supraklavikulární, vnitřní mamární.

NX – regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit (odstraněny dříve/nebyly k vyšetření odstraněny)

N0 – v regionálních lymfatických uzlinách nejsou metastázy (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

N1 – metastázy jsou „*v pohyblivé stejnostranné axilární lymfatické uzlině (uzlinách)*“

N2a – metastázy jsou ve stejnostranné axilární lymfatické uzlině (uzlinách) fixované navzájem nebo k jiným strukturám

N2b – metastázy jsou pouze v klinicky zjevných vnitřních prsních uzlinách (uzlině) bez klinicky evidentních metastáz v axilárních uzlinách

N3 – metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních lymfatických uzlinách (uzlině), s nebo bez postižení axilárních lymfatických uzlin; nebo klinicky zřejmé metastázy ve stejnostranné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností klinicky evidentních metastáz v axilárních lymfatických uzlinách; nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární lymfatické uzlině (uzlinách), s nebo bez postižení axilárních nebo vnitřních mamárních lymfatických uzlin“ (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

- N3a – metastázy jsou ve stejnostranných infraklavikulárních uzlinách (uzlině)
- N3b – metastázy jsou ve vnitřních prsních a axilárních uzlinách
- N3c – metastázy jsou v supraklavikulárních uzlinách (uzlině)

Klasifikace **M** zhodnocuje vzdálené metastázy.

MX – vzdálené metastázy nejsou hodnotitelné

M0 – nevyskytují se vzdálené metastázy

M1 – vyskytují se vzdálené metastázy (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

Patologická pTNM klasifikace

Klasifikace pT je shodná s T klasifikací. Velikost ložiska se stanoví ze změřené invazivní složky tumoru. Pokud je složka in situ více než 4 cm a invazivní složka méně než 0,5 cm, nádor se vyhodnotí jako pT1a.

Klasifikace pN zhodnocuje regionální lymfatické uzliny po předchozí resekci dolní axily (I. etáž). K vyšetření by se mělo zajistit 6 a více lymfatických uzlin. Tato klasifikace se využívá také pro vyšetření 1 a více SLN. Pokud je vyšetřena pouze SLN, používá se označení sn, např. pN2 (sn).

pNX - regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit (odstraněny dříve/nebyly k vyšetření odstraněny)

pN0 – v regionálních lymfatických uzlinách nejsou metastázy

- pN0 (i+) – v regionálních lymfatických uzlinách jsou izolované nádorové buňky (ITC) velikosti <0,2 cm

- pN0 (i-) – v regionálních lymfatických uzlinách nejsou přítomny izolované nádorové buňky (ITC)

pN1 - metastázami jsou postiženy 1-3 stejnostranné axilární a/nebo vnitřní mamární lymfatické uzliny (uzlina)

- pN1mi – mikrometastázy velikosti $>0,2$ a ≤ 2 cm
- pN1a - metastázami jsou postiženy 1-3 stejnostranné axilární lymfatické uzliny (uzlina), z nichž alespoň 1 dosahuje >2 mm v největším rozměru
- pN1b - metastázami jsou postiženy stejnostranné vnitřní mamární lymfatické uzliny, při disekci SLN jsou identifikovatelné mikrometastázy, ale klinicky negativní
- pN1c - metastázami jsou postiženy 1-3 stejnostranné axilární a vnitřní mamární lymfatické uzliny (uzlina) s mikrometastázami identifikovatelnými při disekci SLN, avšak klinicky negativní

pN2 – metastázami je postiženo 4-9 stejnostranných axilárních lymfatických uzlin nebo klinicky pozitivní stejnostranné vnitřní mamární lymfatické uzliny (uzlina) bez metastáz v axile (TNM, 2004, s. 115-116)

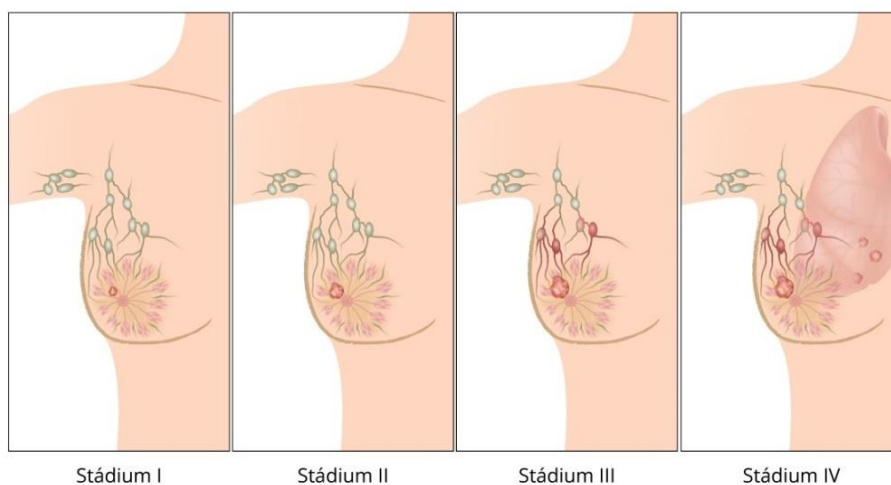
- „pN2a – metastázy v 4-9 axilárních mízních uzlinách, z nichž alespoň jedna je větší než 2 mm“ (TNM, 2004, s. 116)
- pN2b – metastázy jsou klinicky pozitivní ve vnitřní mamární lymfatické uzlině (uzlinách) bez metastáz v axile (TNM, 2004, s. 116)

pN3 – metastázy v 10 a více stejnostranných axilárních lymfatických uzlinách; nebo ve stejnostranných podklíčkových lymfatických uzlinách; nebo v klinicky zjevných stejnostranných vnitřních mamárních lymfatických uzlinách s přítomností jedné či více pozitivních axilárních lymfatických uzlin; nebo metastázy ve více než 3 axilárních lymfatických uzlinách, s klinicky negativními, mikroskopickými metastázami ve vnitřních mamárních lymfatických uzlinách; nebo metastázy ve stejnostranných nadklíčkových lymfatických uzlinách

- pN3a - metastázy v 10 a více axilárních lymfatických uzlinách (alespoň jedna je větší než 2 mm), nebo metastázy v podklíčkových lymfatických uzlinách
- pN3b - metastázy v klinicky zjevné vnitřní mamární uzlině (uzlinách) s přítomností pozitivní axilární lymfatické uzliny (uzlin); nebo metastázy ve více než 3 axilárních lymfatických uzlinách a mikrometastázy ve vnitřních mamárních uzlinách zjištěných disekcí sentinelové uzliny, avšak klinicky neprůkazné
- pN3c – metastázy v nadklíčkové lymfatické uzlině (uzlinách)“ (TNM, 2004, s. 117)

Klasifikace pM je shodná s klasifikací M.

Karcinom prsu se podle klasifikace TNM rozděluje také do jednotlivých stadií (Obrázek 4 a tabulka 1). (TNM, 2004, s. 117)



- I. Drobné ložisko v místě, nešíří se do okolí, není nález v uzlinách.
- II. Ložisko do dvou cm, zasažení ne více než 3 podpažních uzlin.
Nebo ložisko od 2-5cm bez zasažení uzlin.
- III. Nádor je větší než 5 cm.
Nádor je větší než 5 cm a jsou zasaženy 1-3 uzliny podpaží.
Nádor je menší než 5 cm a jsou zasaženy 4-9 uzlin.
- IV. Vzdálené metastázy do orgánů, prorůstání primárního nádoru do okolí.

Obrázek 4 Stadia karcinomu prsu (web symptomy.cz)

Tabulka 1 TNM klasifikace rozdělena do jednotlivých stadií (Hynková, Šlampa, 2012, s. 155)

	T	N	M		T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium IIIA	T0	N2	M0
Stadium I	T1	N0	M0		T1,2	N2	M0
Stadium IIA	T0,1	N1	M0		T3	N1,2	M0
	T2	N0	M0	Stadium IIIB	T4	N0,1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0	Stadium IIIC	T0-4	N3	M0
	T3	N0	M0	Stadium IV	T0-4	N0-3	M1

2.4. Symptomatologie

Základní příznaky onemocnění prsu se ve většině případů zjistí u samovyšetření prsu, které by se mělo stát pravidelným návykem žen. Obvykle tomu tak ale není a převážná většina ložisek je identifikována na mamografu. (Adam, Vorlíček, Vaníček, 2002, s. 214)

Příznaky se liší podle histologického typu a stadia karcinomu. Nejčastější příznak karcinomu prsu se projevuje jako nebolestivá hmatná rezistence v prsu, vzácněji také v axile. Méně častými příznaky jsou změny velikosti prsu, deformace povrchu prsu s pevnou fixací kůže k nádoru, retrakce bradavky nebo kůže, edémy kůže (včetně peau d'orange), erytémy kůže, asymetrie bradavek, ulcerace a ekzém bradavky, výtok z bradavky (hlavně s příměsí krve), bolest v prsu. (Tomášek, 2015, s. 312)

Nejčastěji bývá postižen horní zevní kvadrant prsu (45 %) a centrum prsu pod dvorcem (25 %), dále v menší míře je postižen horní vnitřní kvadrant (15 %), dolní zevní kvadrant (10 %) a dolní vnitřní kvadrant (5 %). (Vodička, 2014, s. 103)

2.5. Diagnostika

„Časná diagnóza zvyšuje záchyt nádorů nižších stádií onemocnění a snižuje mortalitu.“ (Dražan, Měšťák, 2006, s. 25)

Základem pro stanovení správné diagnózy je klinické vyšetření, které zahrnuje anamnestické údaje (rodinné a osobní), a vyšetření pohledem a pohmatem. Při fyzikálním klinickém vyšetření lékař hodnotí prsy a spádové uzliny. Také se soustředí na obtíže pacientky. (Kubecová, 2011, s. 71)

2.5.1. Zobrazovací metody

Mezi nejčastěji využívané přístroje pro zobrazení prsní žlázy patří mamografie, dále ultrasonografie a magnetická rezonance. Ostatní zobrazovací metody se pro diagnostiku karcinomu prsu používají méně.

Při patologické sekreci z prsní bradavky je indikována tzv. duktografie k odhalení intraduktální léze. Duktografie je rentgenový snímek před kterým se aplikuje KL do mlékovodů. (Coufal, Vuk, 2011, s. 75) Zvláště pro vyloučení nebo potvrzení metastatického šíření je indikována počítačová tomografie (CT), ultrasonografické vyšetření jater, RTG plic, scintigrafie skeletu a PET/CT. (Šlampa, Petera, 2007, s. 207)

2.5.1.1. Mamografie

Vyšetření prsní žlázy na mamografu je rentgenologické vyšetření měkkým zářením. Standardně se provádí ve dvou projekcích. Rozlišují se dva způsoby mamografického vyšetření – screeningové a diagnostické.

Screeningové preventivní vyšetření je určené pro bezpříznakové ženy a umožňuje včasného zachycení patologických změn v prsu s cílem snížit časnou léčbou mortalitu karcinomu prsu. Na mamografický screening mají nárok ženy od 45 let jednou za dva roky. (Coufal, Fait, 2011, s. 63) Vyšetření slouží také jako průkaz kalcifikace v prsu nebo zjištění časných recidiv. (Šlampa, Petera, 2007, s. 206)

Diagnostické vyšetření je určené pro ženy s hmatným nálezem a na mamografu je možné určit velikost léze, vztah k okolním strukturám a vyloučit vícečetné postižení jednoho či obou prsů.

Citlivost mamografického vyšetření závisí na věku ženy, neboť denzita prsní tkáně s věkem klesá. Proto při vyšetření v mladém věku (méně než 40 let) se může stát, že obrázek bude přesvícený a nebude na něm nic vidět. U žen po 60. roce života je citlivost mamografie až 95%. (Coufal, Vuk, 2011, s. 63-64) Ložiska na mamografu se mohou zobrazit jako cípaté léze, shluk mikrokalcifikací nebo jako denzní ložisko. (Kubecová, 2011, s. 71)

Mikrokalcifikace u DCIS jsou zobrazitelné spíše na mamografu i u žen s denzní žlázou. (Coufal, Fait, 2011, s. 68)

2.5.1.2. Ultrasonografie

Ultrasonografie (USG) je druhá nejčastěji využívaná metoda pro vyšetření prsu. Slouží jako doplňkové vyšetření k mamografii při zjištění ložiska a je samozřejmostí při biopsii. Pro mladé ženy pod 40 let je USG významnou screeningovou metodou. Zvláště u žen s genetickým rizikem, u těhotných, a také při zjištění příliš denzní tkáně na mamografu. (Becker, 2005, s. 124) Při USG prsu je důležité vyšetřit i celou axilu kvůli uzlinovým metastázám. (Coufal, Fait, 2011, s. 69)

Výhodou USG je vynechání ionizujícího záření. Nevýhodou při detekci ložisek do 1 cm u bezpříznakových žen v pokročilé involuci. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 27)

2.5.1.3. Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR mamografie – MRM) je využívána při vyšetření prsu jako doplňková metoda. Slouží jako rutinní vyšetření pro ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Indikuje se i v případě vyloučení multicentricity a multifokality, recidivy v jizvě nebo jako kontrola po neoadjuvantní léčbě. (Tomášek, 2015, s. 311) Pro vyšetření MRM se používá kontrastní látka (KL), pacientka leží na břiše a její prsy jsou fixovány v otvorech speciální mamární cívky. Bez KL jsou vyšetřovány ženy se silikonovými implantáty pro kontrolu jejich ruptury nebo pro vyloučení či časnou detekci maligního ložiska. (Coufal, Fait, 2011, s. 70)

Další indikace pro MRM je nejasný výsledek na mamografii a USG, u pacientů s pozitivním genem BRCA 1 a BRCA 2, pro diagnostiku multifokality a multicentricity a po operacích prsu. (Šlampa, Petera, 2009, s. 206)

2.5.2. Hematologické vyšetření

Stanovení krevního obrazu je důležité vyšetření před plánovaným chirurgickým výkonem.

2.5.3. Biochemické vyšetření

Biochemické vyšetření se zavádí kvůli stanovení nádorových markerů CEA (karcinoembryonální antigen) a CA 15-3 (carbohydrate antigen 15-3), které se opakovaně vyšetřují kvůli sledování průběhu léčby i po jejím ukončení kvůli možnosti recidivy. (Prausová, 2010 s. 28)

2.5.4. Histologické vyšetření

I když je mamografický nález jasný, pacientky musí podstoupit také vyšetření bioptické. Na základě vyšetření získané tkáně prsu by měla být biopsie jako poslední metoda ke stanovení správné diagnózy a následující léčby.

Vzorky jsou odebírány pomocí punkční biopsie (core-cut, core-needle, tru-cut pod USG kontrolou) nebo v rámci vyšetření odstraněného nádoru. U ložisek, která jsou viditelná pouze na mamografu, se punkční biopsie provádí pomocí stereotaxe nebo se ložisko označí drátkem. (Dražan, Měšťák, 2006, s. 26)

Hlavním důvodem proč se před operací dělá punkční biopsie, je stanovení, zda se vůbec jedná o nádor či nikoli, jestli je zhoubný či nezhoubný, a o jaký typ nádoru jde. U chirurgicky odstraněného nádoru poskytne histologické vyšetření dostatek informací pro následující léčbu. (Prausová, 2010, s. 28)

Histologický popis nádoru ukáže:

- velikost nádoru
 - histologický typ nádoru (viz histologická klasifikace)
 - stupeň diferenciací (grading)
 - Dobře diferencované nádory (grade 1) jsou nejméně agresivní a rostou nejpomaleji
 - Středně diferencované (grade 2)
 - Špatně, málo nebo níže diferencované (grade 3) rostou rychle a mají tendenci k metastazování a šíření do okolních struktur
 - Nediferencované (anaplastické) nádory (grade 4)
 - přítomnost/nepřítomnost lymfangoinvaze
 - multifokalita, resekcí linie
- (Hynková, Šlampa, 2012, s. 155)

2.5.5. Imunohistochemické vyšetření (IHC)

Stanovení přítomnosti či nepřítomnosti hormonálních receptorů (estrogenních a progesteronových) ukáže, zda by mohla být indikována hormonální léčba. Podle imunohistochemické klasifikace se tumory rozdělují na dependentní (tumory s pozitivními hormonálními receptory a tudíž reagují na hormonální léčbu) a nondependentní (nereagují na hormonální léčbu).

HER 2/neu (C-erb-B2) je bílkovina, která je ve zvýšeném množství přítomna asi u 10-15 % karcinomů prsu. Zvýšená exprese vede ke zrychlení růstu nádorových buněk, zvýšení jejich invazivity, šíření v těle a k celkovému zhoršení prognózy.

Přítomnost hormonálních receptorů HER 2/neu je vyšetřována imunohistochemicky. U případů HER 2/neu silně pozitivní (3+) nebo slabě pozitivní (2+) je před zahájením léčby ještě ověřena přítomnost zvýšené amplifikace genu pomocí metody FISH. Pro terapii anti-

HER 2 trastuzumabem jsou vhodné nádory, které jsou imunohistochemicky silně pozitivní (3+) nebo vykazují amplifikaci genu HER-2/neu. (Prašová, 2010, s. 28)

Imunohistochemicky se také vyšetřuje marker Ki67 a onkoprotein p53. (Šlampa, Petera, 2007, s. 205,207)

Výsledek z histologického vyšetření je za běžných okolností k dispozici během 5-7 dnů od odběru. Někdy je zapotřebí mít výsledek již během operace, k tomu se využívá tzv. rychlá biopsie (peroperační biopsie), kdy je tkáň vyšetřena po hlubokém zmrazení. (Šimša, 2010, s. 156)

2.6. Terapie

K sestavení léčebného procesu u karcinomu prsu je potřebný multidisciplinární přístup. Vyžaduje se spolupráce od více odborníků: chirurgie, patologie, radiační onkologie, klinické onkologie, radiodiagnostiky a dalších.

Léčebná strategie je volena také s ohledem na prognostické a prediktivní faktory, stav pacientky a přidružená onemocnění. (Hynková, Šlampa, 2012, s. 155) Konečná léčebná strategie je často stanovena až po radikálním operačním výkonu s detailním rozбором nádorové tkáně. (Kubecová, 2011, s. 74)

Prognostické faktory umožňují odhadnout pravděpodobnou prognózu nemocné a prediktivní faktory posuzují pravděpodobnou odpověď pacientky na zvolené léčebné postupy. Prognostické a prediktivní faktory nelze rozdělit, tudíž se můžou prolínat. Nejpodstatnější je pro určení prognózy klinické stádium a postižení lymfatického systému. Další důležité prognostické a prediktivní faktory jsou:

- klinické stádium
- postižení uzlin
- velikost nádoru
- věk a ovariální funkce
- hormonální receptory
- histologický typ nádoru, grading a způsob šíření
- EIC (extenzivní intraduktální karcinom)
- zvýšená exprese genu HER 2/neu
- aneuploidie DNA (poruchy DNA)

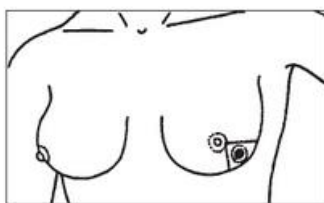
Léčebná strategie u karcinomu prsu se liší v závislosti na stádiu. (Šlampa, Petera, 2009, s. 209)

2.6.1. Chirurgická léčba

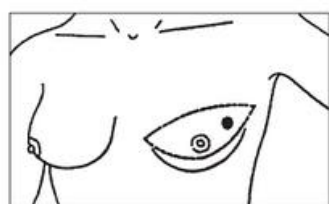
První úspěšné operace karcinomu prsu prováděl v 19. století americký chirurg William Halsted. Dříve se jednalo o velice radikální výkon zaujímající odstranění celého prsu se zásahem do svaloviny stěny hrudní doplněný o exenteraci axily. Pacientkám tato operace nepřinášela žádné výhody. Proto byla později navržena tzv. modifikovaná radikální mastektomie, která znamenala ponechání svaloviny stěny hrudní. V některých případech se ještě dnes využívá tento typ mastektomie, tedy odstranění celého prsu a axilárních uzlin. (Vodička, 2014, s. 105) V současnosti se ale ve většině případů provádí zachovné, prs šetřící výkony (parciální mastektomie), kdy se odstraní pouze postižená část prsu s bezpečnostním lemem. Parciální mastektomie může být různého rozsahu: kvadrantektomie, lumpektomie, tumorektomie a obvykle se doplňuje o vyšetření sentinelové uzliny. Také se úspěšně kombinuje s pooperačním ozářením. (Tomášek, 2015, s. 315) Jednotlivé typy některých operací jsou uvedeny v obrázku 5.



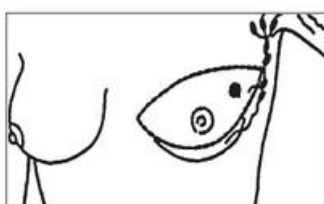
Obr. 8.1 Lumpektomie – odstranění chorobného ložiska s lemem prsní tkáně



Obr. 8.2 Parciální výkon – kvadrantektomie



Obr. 8.3 Totální mastektomie



Obr. 8.4 Mastektomie a vynětí mizních uzlin

Obrázek 5 Typy chirurgických operací (Abrahámová a kol., 2009, s. 78)

Stadium I. a II. – parciální mastektomie + SLNB

Stadium III. – modifikovaná radikální mastektomie s odstraněním uzlin I. a II. etáže

Stadium IV. – individuální přístup (Kubecová, 2011, s. 74-75)

2.6.2. Hormonální léčba

Hormonální léčba je zahájena při pozitivní odezvě hormonálních receptorů na povrchu nádorových buněk. Indikuje se pro adjuvantní terapii a v pokročilém stadiu i při metastatickém postižení. Primárně se k léčbě používá antiestrogen tamoxifen a při negativní odezvě se indikují blokátory aromatáz – anastrozol, letrozol, exemestan. Při nádorovém onemocnění prsu přeměňují aromatázy v tukové tkáni androgeny na estrogenery. (Kubecová, 2011, s. 75-76)

2.6.3. Biologická léčba

Biologická léčba se využívá s cílem zbrzdit nádorový růst. Jsou indikovány monoklonální protilátky - trastuzumab (Herceptin). Před zahájením léčby je nutné vyšetřit onkogen HER 2/neu a stanovit míru jeho exprese na povrchu nádorových buněk. (Kubecová, 2011, s. 76-77)

2.6.4. Chemoterapie

Cíl chemoterapie je spojen jak s neoadjuvantní léčbou (zmenšit ložisko před operací), tak s adjuvantní léčbou (snížit riziko diseminace). U pokročilých stadií je aplikována paliativní léčba k zpomalení/zastavení nádorové progresy. (Kubecová, 2011, s. 76)

Pro léčbu chemoterapií se nejčastěji kombinují 2-3 cytostatika: cyklofosfamid, metotrexát, 5 – fluorouracil, doxorubicin, a další. (Prausová, 2010, s. 31)

2.6.5. Radioterapie

Radioterapie představuje důležitou součást léčby karcinomu prsu. Ozařování se vykonává prostřednictvím vysokoenergetických lineárních urychlovačů formou teleterapie, zevního ozáření, ale také je možnost užití brachyterapie, vnitřního ozáření. (Kubecová, 2011, s. 75)

Abychom dosáhli předpokládaného léčebného účinku, je nutné ozářit cílenou oblast dostatečně vysokou dávkou. Cílenou oblastí je prs nebo hrudní stěna s možností ozáření svodné lymfatické oblasti (uzliny axilární, nadklíčkové, někdy parasternální). Záleží na lokálním rozsahu onemocnění, rozsahu chirurgického výkonu a na prognostických faktorech.

Radioterapie u karcinomu prsu se nejčastěji využívá adjuvantní, a je prokázáno, že snižuje riziko výskytu recidiv. (Hynková, Šlampa, 2012, s. 156-157)

Největší význam má radioterapie u parciální mastektomie. Ozařuje se celý prs a podle nutnosti i spádové uzliny, které jsou velmi důležitým prediktivním faktorem pro celkové přežití. (Doležel, 2012) Adjuvantní radioterapie se zahajuje do 6 týdnů od operace nebo v případě plánované adjuvantní chemoterapie se s radioterapií začíná až po 2–6 měsících od operace. Jak pro ozáření prsu, tak hrudní stěny se používá standartní frakcionace 5x týdně 1,8-2 Gy/den v celkové dávce 45–50 Gy. (Hynková, Šlampa, 2012, s. 157) Pacientky jsou ozařovány v poloze na zádech a s rukama za hlavou. Pro přesné ozáření jsou fixovány speciálními pomůckami.

Kvůli možnosti vzniku lokálních recidiv se navyšuje dávka na oblast lůžka primárního tumoru, tzv. boost. Dávka boostu je závislá na prognostických faktorech (grading, velikost ložiska, volný okraj). Buď pomocí teleterapie nebo intersticiální brachyterapie se oblast lůžka/jizvy ozařuje dávkou 10–16 Gy. (Doležel, 2012) Brachyterapie je využívána spíše u pacientek s objemnými prsy a pro nádory uložené více jak 3-4 cm pod kůží. S použitím speciálních jehel, které se zavedou přímo do cílového objemu v prsu, se provede jednorázové ozáření pomocí afterloadingového přístroje.

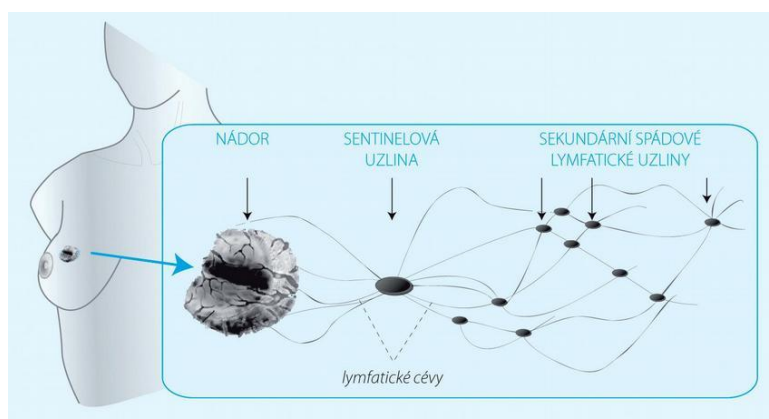
U lokálně rozšířeného karcinomu prsu nebo při vzdáleném metastatickém postižení se aplikuje paliativní radioterapie. Dávky jsou nižší a stanovují se podle místa postižení. (Hynková, Šlampa, 2012, s. 157-158)

3. Sentinelová uzlina

3.1. Biopsie sentinelové uzliny

Teorie sentinelové uzliny se poprvé začala rozvíjet v 60. a 70. letech, do praxe byla zavedena koncem 20. století. Biopsii SLN využívali pro různá maligní onemocnění včetně karcinomu prsu. K detekci se využívala jak metoda barvením, tak i značení radioaktivním prvkem. První výsledky byly pozitivní. Bylo zjištěno, že nádorové buňky z primárního ložiska odtékají lymfatickými cévami do regionálních spádových uzlin a nejprve postihují tzv. sentinelovou „strážní“ uzlinu. (Pecha, Kolařík, Menzlová, 2011, s. 16-17)

Sentinelová uzlina jako první přijímá lymfatickou drenáž z primárního tumoru a je proto prvním místem metastatického šíření z karcinomu. (Obrázek 6) Z toho důvodu se histopatologicky, imunohistochemicky nebo také molekulárně biologicky vyšetřuje. (Becker, 2005, s. 139)



Obrázek 6 Koncept sentinelové uzliny u karcinomu prsu (Šimša, 2010, s. 147)

Bylo prokázáno, že biopsie sentinelové uzliny (SLNB) snižuje morbiditu, stanoví pravděpodobnější diagnózu a je výhodná po časové a ekonomické stránce. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 65)

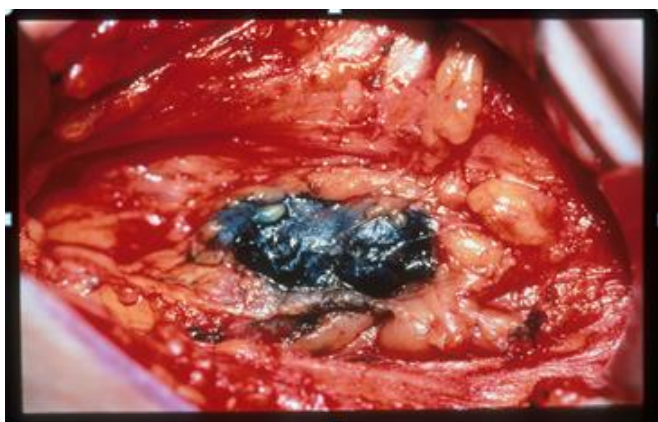
SLNB byla zavedena u žen, které před operací karcinomu prsu nejeví klinické známky postižení axilárními metastázami. Odstraněním pouze SLN, je ve srovnání s disekcí axily zajištěno menší trauma pacientky, a také výrazně nižší riziko vzniku dlouhodobých komplikací. Histopatologickým vyšetřením SLN zjistíme pozitivitu či negativitu nádorového šíření. Ženy s pozitivní SLN jsou podrobeny disekci axily. (Coufal, Vrtělová, Krsička, 2012)

Pozitivní odezva detekce SLN závisí na lymfatické drenáži, která je úzce spjata s velikostí primárního ložiska. U pokročilých tumorů může být fyziologická lymfatická drenáž porušena. Kvůli odstranění uzlin z podpaží často dochází k obstrukci lymfatických cest a to vede k odklonění lymfatického toku. S tím souvisí fakt, že u pokročilých nádorů po chirurgické operaci, neoadjuvantní chemoterapii nebo po radioterapii selhává metoda detekce SLN, ale také může docházet k její falešné negativitě. Kvůli odklonění lymfatických cest je i riziko vzniku metastáz v intramamárních uzlinách. Proto je dobré u nádorů nad 2 cm přemýšlet, zda i přes peroperační zjištění negativní SLN, je nutné provést i disekci okolních a podezřelých uzlin. Riziko selhání detekce SLN je také v těhotenství, v době laktace, také u multifokálního a multicentrického nádoru. (Šimša, 2010, s. 143-144, 147, 149)

K detekci SLN jsou v současné době známy dvě základní metody, a to metoda barvením pomocí modrého barviva a metoda značením prostřednictvím radiokoloidu. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 65)

3.1.1. Detekce sentinelové uzliny pomocí barviva

V Evropě se k barvení používá patentní modř (patent blau), lze využívat i jiné látky – izosulfanovou modř nebo indocyaninovou zeleň. Patentní modř, chemicky trifenylmethan, je lymfotropní a lipofilní látka, která se vstřebává do lymfatických cév a je odváděna do spádových uzlin. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 65) Barvivo se aplikuje subkutánně nad tumorem, do okolí tumoru nebo do subareolárních lymfatických cév. (Šimša, 2010, s. 151) Poté cestuje lymfou do žilního systému a zapříčiní modré zbarvení jak lymfatických cév a uzlin (Obrázek 7), které jsou pak snadněji identifikovatelné. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 65)



Obrázek 7 Obarvená sentinelová uzlina (Červinka, Šťastný, Šiler, 2006, s. 260)

Barvivo se vpichuje těsně před operací, před rouškováním nebo po rouškování. Přes kůži nebývá viditelné, musí se preparovat v podkoží podél zbarvených lymfatických cév nebo se detekuje modře obarvená uzlina, horší identifikace je však při hlouběji uložených uzlinách. (Coufal, Fait, 2011, s. 216)

Výhodou metody je malá časová náročnost a nízké náklady. Nevýhodou metody je náročnost na přesnou preparaci SLN a schází možnost lokalizovat uzlinu předoperačně. Také je možné riziko vzniku anafylaktického šoku jako následek alergické reakce na barvivo. (Becker, 2005, s. 139-140)

3.1.2. Detekce sentinelové uzliny pomocí značeného radionuklidu

„Vyhledávání uzlin pomocí značeného koloidu je považováno za základ metody a identifikace modří jako doplňující postup.“ (Neoral, Bohanes, 2012, s. 66)

Pro tuto metodu se nejčastěji u nás využívá ^{99m}Tc – albumin (technecium značené albuminem). Také jsou známy jiné preparáty, a to ^{99m}Tc – sulphur koloid nebo ^{99m}Tc – rhenium sulfid. Značený radionuklid se aplikuje subdermálně, subareolárně nebo peritumorózně na oddělení nukleární medicíny maximálně jeden den před operací. Nosič radiofarmaka, koloid, je transportován do uzliny a jeho vychytání je závislé na velikosti částic aplikovaného radiofarmaka. Optimální velikost částic je přibližně 80 – 100 nm. Na rozdíl od předchozí metody pomocí patentní modří dochází k vyššímu záchytu ve vzdálenějších uzlinách.

Interval mezi aplikací radiokoloidu a operačním výkonem se pohybuje od 1–24 hodin, záleží na zvyklosti pracoviště. Na operačním sále je uzlina detekována pomocí gama sondy. Pro přesné zaměření místa s aktivitou je důležitým faktorem konstrukce kolimátoru gama sondy, stejně tak podstatná je technika měření, kdy je nutné neustále udržovat směr sondy. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 66)

Výhoda této metody je minimální trauma a detekování extraaxilárních lymfatických uzlin. Nevýhodou je riziko při zacházení s radioaktivní látkou a také nároky na technické vybavení. (Becker, 2005, s. 140)

3.1.3. Kombinace metod - postup

Kombinací metod se úspěšnost detekce SLN zvyšuje a pohybuje se kolem 95 %. (Šimša, 2010, s. 152)

Nejprve se pacientce na oddělení nukleární medicíny aplikuje radiofarmakum (radiokoloid) o aktivitě kolem 80 MBq a asi po 60 minutách následuje lymfoscintigrafie. U nehmatných ložisek je třeba aplikovat radiokoloid a následovně i patentní modř pod USG kontrolou. Mezi aplikací radiokoloidu a vyšetřením si pacientka masíruje místo vpichu kvůli lepšímu zafixování radiofarmaka.

Lymfoscintigrafií se provede tzv. mapping lymfatických uzlin a na těle pacientky se označí křížkem aktivní uzlina/uzliny. Ještě v ten samý den nebo druhý den, nejpozději však do 24 hodin od aplikace radiofarmaka je pacientka převezena na operační sál, záleží na zvyklosti oddělení.

Operace je provedena v celkové anestezii. Pár minut před chirurgickým výkonem se aplikuje 4 vpichy patent blau naředený fyziologickým roztokem, promasíruje se okolí vpichu a následně se za pomoci sondy zjistí místo s maximální aktivitou. Po 5–10 minutách se provádí incize v axile. Sentinelová uzlina je z většiny lokalizována v oblasti I. etáže mezi laterální žílou a 3. mezižeberním nervem. Během operace chirurg preparuje podél modře zbarvené lymfatické cévy až k nabarvené uzlině. Za sentinelovou uzlinu může být považována také ta uzlina, která má zbarvenou pouze přívodnou lymfatickou cévu. Při operaci je nutná jemná operační technika a také trpělivost chirurga. Jeho úkolem je palpačně kontrolovat operační pole a odstranit všechny podezřelé (tuhé) uzliny. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 66-67)

3.1.4. Kontraindikace detekce sentinelové uzliny

Při vyšetřeních a operačních výkonech se vždy musejí předpokládat možné kontraindikace. Pro detekci SLN to jsou: těhotenství/laktace, předchozí operační výkon, podezření na postižení axily, nádor >3 cm, předchozí chemoterapie/radioterapie prsu, multifokální/multicentrický karcinom. U některých vyjmenovaných kontraindikací je možné se o detekci SLN pokusit, ale s rizikem selhání a volbou náhradního řešení. (Šimša, 2010, s. 149)

3.2. Význam disekce axily

Součástí chirurgického odstranění karcinomu prsu je i operace spádových mízních uzlin. Dříve se jako hlavní léčebnou metodou stala disekce axily, při které byly odstraněny všechny lymfatické uzliny z podpaží. Až u dvou třetin operovaných patientek tento typ výkonu sloužil pouze k potvrzení, že lymfatické uzliny nebyly postiženy druhotnými ložisky.

Disekce axily je provázena řadou dlouhodobých komplikací. V dnešní době se v první řadě pro průkaz metastatického šíření využívá metoda sentinelové biopsie, která má v současné době největší význam u časného karcinomu prsu. (Coufal, Vrtělová, Krsička, 2012)

3.2.1. Komplikace disekce axily

Disekce axily bývá provázena řadou pooperačních komplikací. Po odstranění axilárních uzlin z axily vzniká riziko otoku stejnostranné horní končetiny, parestézie kůže paže, poruchy hybnosti ramenního kloubu.

Lymfedém stejnostranné horní končetiny je nejobávanější komplikace po léčbě karcinomu prsu a uvádí se až ve 30 % případů. V polovině případů dosahuje takových rozměrů, že má velký vliv na kvalitu života pacientky. (Strnad, 2011) Pooperační ozařování axily se také negativně podílí na vzniku lymfedému. Riziko vzniku lymfedému stoupá u mastektomie a je závislé na rozsahu výkonu v axile.

Parestezie a poruchy citlivosti vznikají na vnitřní straně paže ihned po chirurgickém zásahu. Většina obtíží je spojena s poraněním interkostobrachiálního nervu. Neurologické potíže přetrvávají asi ve 20 % případů. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 64)

3.2.2. Pozitivní sentinelová uzlina

Ženy s pozitivní SLNB jsou tradičně doporučeny pro standartní axilární disekci. Při operaci je odstraněno alespoň deset uzlin z I. a II. etáže k histopatologickému prozkoumání. Tento postup však není jednoznačně přínosný. Ukázalo se, že metastatické šíření po doplnění komplexní disekce axily se potvrdilo pouze u 35–50 % patientek, tedy u poloviny až 2/3 patientek byla SLN jedinou uzlinou postiženou nádorovým procesem. Z toho důvodu se začalo uvažovat, zda je vůbec nutné doplňovat axilární disekci. (Pecha, Kolařík, Menzlová, 2011, s. 19)

„Randomizovaná studie American College of Surgeons Oncology Group Z0011 si dala za cíl zjistit, zda je vůbec disekce axily po pozitivní SLNB nutná bez ohledu na individuální odhad postižení nesentinelových uzlin.“ (Coufal, Vrtělová, Krsička, 2012) Studie rozdělila pacientky na dvě skupiny: 1. s doplněnou disekcí axily a 2. bez disekce axily. Sledovanou skupinou tohoto výzkumu byly pacientky s absolvovanou parciální mastektomií a pozitivní SLNB. Podmínkou pro výzkum byla také velikost primárního ložiska (≤ 5 cm), počet postižených SLN (≤ 2), vyloučení pacientek s multicentrickými nádory a extrakapsulárním přerůstáním uzlinových metastáz nebo jejich svazků. U zkoumaných dvou souborů nebyl zaznamenán velký rozdíl v počtu recidiv ať už lokálních nebo regionálních.

Z této studie někteří lékaři vyvodili, že vynechání axilární disekce lze u výskytu ITC/mikrometastáz v jedné SLN, u makrometastáz jen pokud byla provedena parciální mastektomie a před chirurgickým výkonem nebylo klinicky zjevné uzlinové postižení.

Lze říci, že pokud je indikována axilární disekce při pozitivitě SLNB a není zjištěné žádné postižení uzlin, tak 1/2 až u 2/3 pacientek operace spíše ublíží z důvodu častých trvalých následků. (Coufal, Vrtělová, Krsička, 2012)

3.2.3. Význam mikrometastáz v sentinelových uzlinách

„Nádorový proces se šíří z primárního nádoru cestou lymfogenní a hematogenní. Oba směry šíření jsou na sobě relativně nezávislé.“ (Neoral, Bohanes, 2012, s. 60) Stav lymfatických uzlin je nejdůležitější prognostický faktor pro určení vzdálené diseminace a přesné identifikace stadia onemocnění.

Metastázy jsou shluky nádorových buněk. Jsou rozděleny podle velikosti na makrometastázy, mikrometastázy a submikrometastázy. Podle klasifikace American Joint Committee on Cancer se makrometastázy prezentují od 2 mm, mikrometastázy jsou velikosti 0,2–2 mm a submikrometastázy jsou v největším rozměru 0,2 mm a menší. Submikrometastázy jsou označovány jako izolované nádorové buňky (ITC) a detekují se s pomocí hematoxylinu-eosinu nebo imunohistochemickým vyšetřením. Hlavní význam představuje výzkum nálezů mikrometastáz a submikrometastáz v SLN z důvodu doplnění či vynechání disekce axily.

Uvádí se přímý vztah mezi velikostí nádoru a metastazováním do mízních uzlin. (Neoral, Bohanes, 2012, s. 60, 73) Velikost metastázy v SLN je přímo úměrná vzniku jakékoliv metastázy v nesentinelové uzlině a riziku vzniku dalších sekundárních ložisek.

V přítomnosti sentinelové mikrometastázy se uvádí, že u 15–20 % je riziko vzniku postižení uzlin nesentinelových.

Submikrometastázy neboli izolované nádorové buňky (ITC) v SLN představují riziko vzniku metastáz v nesentinelových uzlinách asi 10 %. S pacientkami, kterým byly zjištěny ITC v sentinelové uzlině, se postupuje jako s ženami, které mají SLNB negativní. (Pecha, Kolařík, Menzlová, 2011, s. 19)

3.2.3.1. Vyšetření metastáz v sentinelových uzlinách

Po dokončené operaci SLNB jsou všechny vyjmuté uzliny rozkrájeny na 2 mm široké řezy, nabarveny hematoxylinem-eosinem a vyšetřeny prostřednictvím mikroskopie. Při neprokázání metastáz se provádí IHC vyšetření s průkazem cytokeratinů. Toto vyšetření zvyšuje záchyt mikrometastáz a submikrometastáz až o 10 %. (Červinka, Šťastný, Šiller, 2006, s. 260)

3.3. Biopsie sentinelové uzliny a duktální karcinom in situ

DCIS je typ nádoru u kterého by nemělo docházet k metastatickému šíření. Proto se u běžných typů DCIS disekce axilárních uzlin neprovádí. Avšak po resekci nádoru a jeho histopatologickém vyšetření se přesto musela některá (asi 1/3) ložisek přehodnotit na karcinom invazivní. (Coufal, Vrtělová, Krsička, 2012)

Pokud je u potvrzeného DCIS při konečném vyhodnocení zjištěna invaze nebo pozitivní SLN, tak se další vývoj léčby stáčí směrem jako by se jednalo o karcinom invazivní. Riziko pro pozitivitu SLN představují spíše karcinomy DCIS, které jsou objemnější, málo diferencované (grade 3) a u žen, kterým byla indikována mastektomie. (Pecha, Kolařík, Menzlová, 2011, s. 20) U ložisek s nejasným výskytem invazivity se doporučuje provádět také biopsie SLN. Při postižení SLN se nepřímo stvrzuje výskyt invazivní komponenty. (Šimša, 2010, s. 159)

II. Výzkumná část

4. Metodika

4.1. Zkoumaný soubor

Zkoumaným souborem byly ženy s karcinomem prsu, které podstoupily i biopsii sentinelové uzliny. Ženy k výzkumu jsem vybírala náhodně, a to z roku 2005 až 2012. V původním souboru bylo 274 žen, ale 9 z nich jsem musela vyřadit. U 3 žen nebyly nalezeny SLN; u 4 žen nebyla provedena SLNB pro peroperačně zjištěný pokročilejší uzlinový nález, u kterého lékaři zahájili disekci axily, nikoliv biopsii SLN; u 1 ženy nebyl karcinom v prsu prokázán (jen suspektní cytologie při výtoku z mamily) a 1 žena měla SLN po chemoterapii. Tedy konečný zkoumaný soubor obsahuje 265 žen.

Můj výzkum je kvantitativní založen na retrospektivním šetření.

4.2. Postup při výzkumu

Pacientky pro můj výzkum jsem shromažďovala z Onkologického centra Multiscan v Pardubicích. Data sem získávala z programu MEDEA, do kterého jsem se dostala pomocí uživatelského jména a hesla lékaře, nebo jsem pracovala s tištěnými chorobopisy patientek. V obou případech jsem informace hledala podle data, kdy byla provedena biopsie sentinelové uzliny.

Původní tabulka obsahovala 3 části – informace z biopsie sentinelové uzliny, z disekce axily (pokud byla indikována) a informace z operace karcinomu prsu.

U biopsie sentinelové uzliny jsem musela vyhledat celkový počet vyjmutých uzlin, výsledek, počet postižených sentinelových uzlin, velikost největší metastázy v mm a infiltraci přes pouzdro. U disekce axily, pokud byla indikována, jsem nejprve zapsala datum výkonu, a poté jsem opět hledala celkový počet vyjmutých uzlin, výsledek a počet postižených uzlin. U operace karcinomu prsu jsem zapisovala datum provedené operace, histologický typ, invazivní intraduktální komponentu, in situ komponentu, počet nádorových ložisek, velikost největšího ložiska v mm, grading, angioinvazi, hormonální receptory (estrogenové a progesteronové), proliferační marker Ki67, onkoprotein HER 2/neu metodou ICH, případně FISH.

Pro zpracování dat jsem používala převážně program Microsoft Excel 2010 a Statistica 2012. Pro můj výzkum jsem použila popisnou statistiku a výsledky jsem znázornila pomocí grafů nebo tabulek.

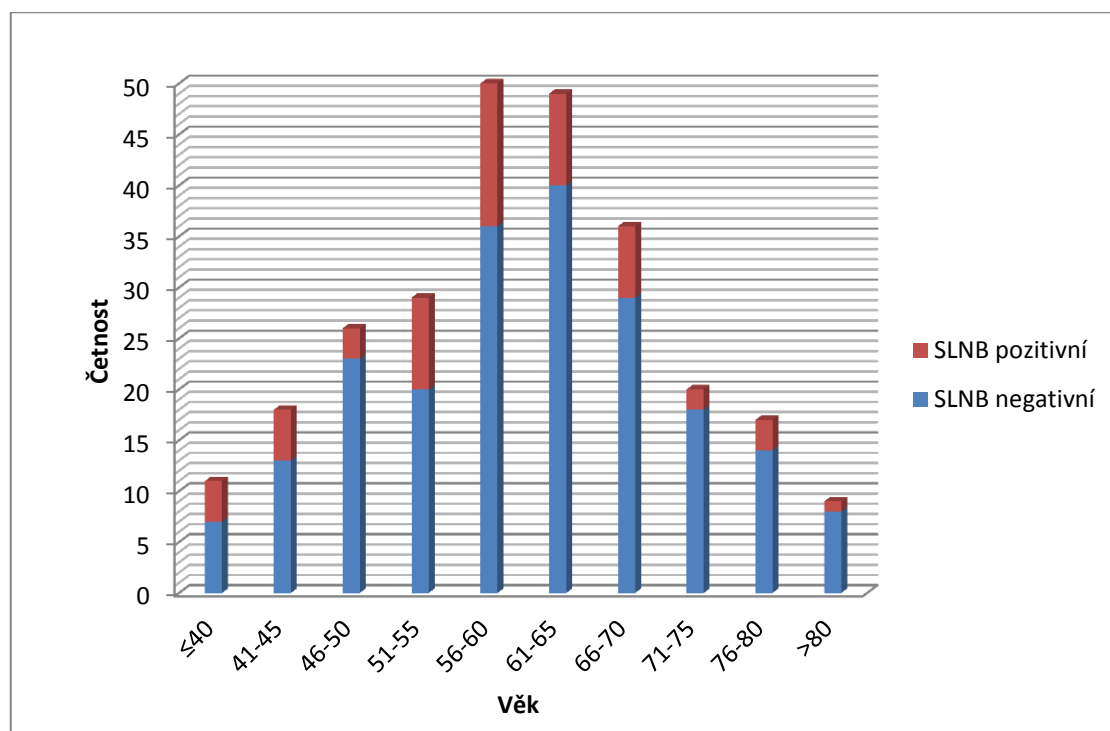
5. Výzkumné otázky

1. V kolika letech se u pacientek nejčastěji prováděla SLNB?
2. Je při SLNB odstraněna nejčastěji 1 sentinelová uzlina?
3. Je při histologickém vyšetření SLN zjištěna metastáza spíše v 1 uzlině?
4. Klesá v dnešní době zachyt makrometastáz v SLN?
5. Má význam operovat axilu pouze s 1 postiženou SLN?
6. Má význam operovat axilu s metastázou v $SLN \leq 1 \text{ mm}$?
7. Platí, že je při disekci axily vyjmuto alespoň 10 uzlin?
8. Stoupají nálezy neinvazivních karcinomů?
9. Bývá v prsu více ložisek než 1?
10. Jaká velikost u nádorů prsu dominuje?
11. Jaký grading mají karcinomy prsu nejčastěji?
12. Patří angioinvaze mezi často popisované při sepisování protokolu?
13. Může se alespoň u 80 % pacientek indikovat hormonální léčba?
14. Je prováděn FISH i u pozitivních HER 2/neu (3+)?

6. Výsledky

1. V kolika letech se u pacientek nejčastěji prováděla SLNB?

V grafu č. 8 jsou znázorněny výsledky z biopsie sentinelové uzliny v závislosti na věku rozdělené do intervalů. Z 265 pacientek jsem zaznamenala 208 žen s negativní sentinelovou uzlinou a 57 žen mělo pozitivní výsledek. Modus i průměr věku, kdy byla nejčastěji prováděna SLNB, jsem u obou zjistila stejný (60 let). Z grafu je patrné, že výskyt karcinomu prsu stoupá s věkem. Před 40. rokem se vyskytuje ojediněle a od 40 let se jeho výskyt postupně zvyšuje. Nejvyšší četnost je zaznamenána mezi 56. a 70. rokem. Po 80. roce je karcinom prsu přítomen v nižším množství, podobně jako před 40. rokem života ženy.



Obrázek 8 Graf -Výsledek SLNB v závislosti na věku (Zdroj vlastní)

2. Je při SLNB odstraněna nejčastěji 1 sentinelová uzlina?

V tabulce č. 2 můžeme vidět, kolik sentinelových uzlin vyjmuli lékaři při SLNB. Z 265 biopsií SLN jsem zjistila, že počet vyjmutých uzlin se pohyboval od 1 do 7 uzlin. U 24 % pacientek, téměř u 1/4 z celkového počtu, byla odstraněna 1 sentinelová uzlina, u 21 % pacientek byly odstraněny 3 sentinelové uzliny. Mediánem jsem zjistila, že nejčastěji bývají odstraněny 2 sentinelové uzliny. To znamená, že u 76 % biopsií SLN bývají vypreparovány 1-3 SLN. V menší míře se při SLNB vyjme 4 a více uzlin.

Tabulka 2 Počet vyjmutých uzlin při SLNB (Zdroj vlastní)

	Počet vyjmutých uzlin	Absolutní četnost	Relativní četnost
	1	64	24%
	2	83	31%
	3	56	21%
	4	34	13%
	5	15	6%
	6	10	4%
	7	3	1%
Medián	2 uzliny		

3. Je při histologickém vyšetření SLN zjištěna metastáza spíše v 1 uzlině?

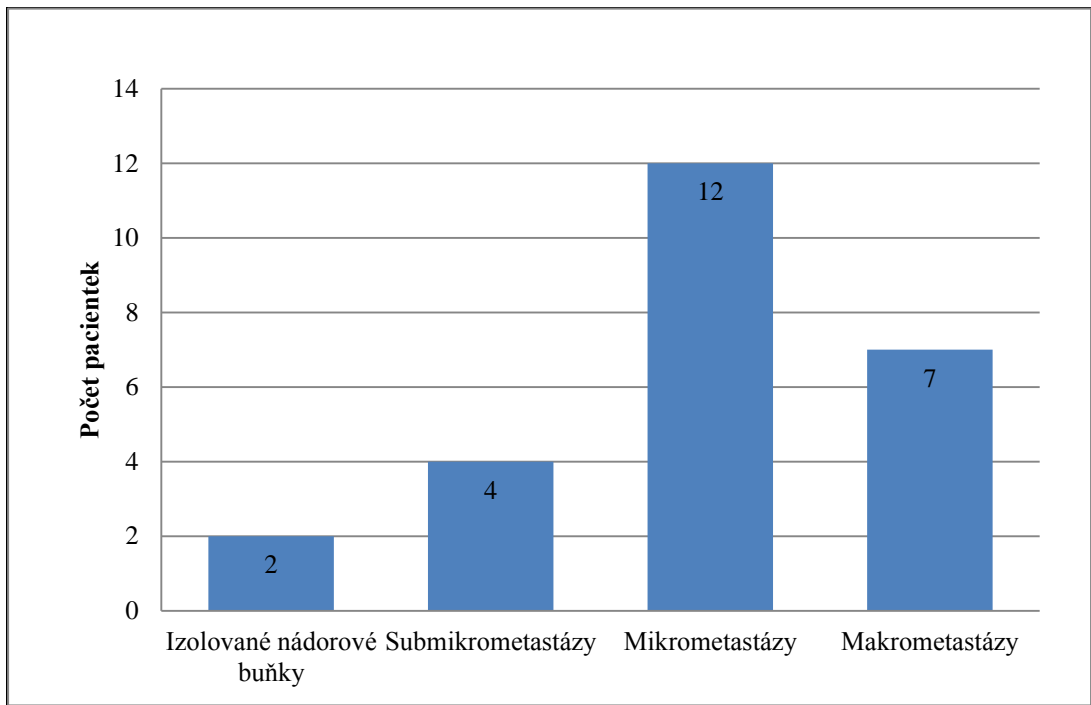
V tabulce č. 3 je znázorněna četnost SLN, které jsou postižené metastázou. Z celkového souboru byla postižena SLN metastázou u 57 pacientek. Většina žen (43) měla postiženou 1 SLN, zbylých 14 měly postižených více SLN.

Tabulka 3 Počet SLN postižených metastázou (Zdroj vlastní)

Počet postižených uzlin	Absolutní četnost	Relativní četnost
1	43	75,4 %
>1	14	24,6 %
Celkem	57	100 %

4. Klesá v dnešní době záchyt makrometastáz v SLN?

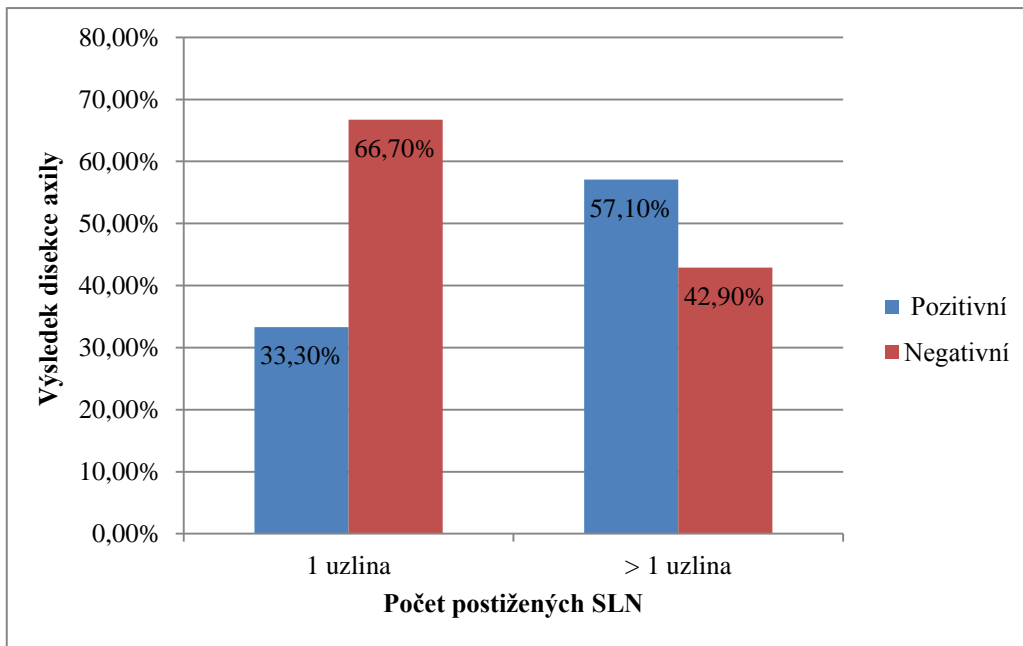
Graf č. 9 navazuje na předchozí tabulku (č. 3). U 2 žen byly zaznamenány ITC, u 4 žen submikrometastázy, u 12 žen mikrometastázy a u 7 žen makrometastázy. U 32 žen nebyla v popisu patologa uvedena velikost uzlinové metastázy.



Obrázek 9 Graf - Metastázy v SLN (Zdroj vlastní)

5. Má význam operovat axilu pouze s 1 postiženou SLN?

V grafu č. 10 je znázorněn procentuální počet patientek s 1 nebo více postiženými SLN, které mají vliv na disekci axily. Patientky s 1 postiženou SLN mělo výsledek disekce axily pozitivní 33,3 % žen a negativní 66,7 % žen. Naopak patientky s více než 1 postiženou SLN měly výsledek opačný. Pozitivní disekci axily mělo 57,1 % patientek a negativní výsledek jsem zaznamenala u 42,9 % patientek.

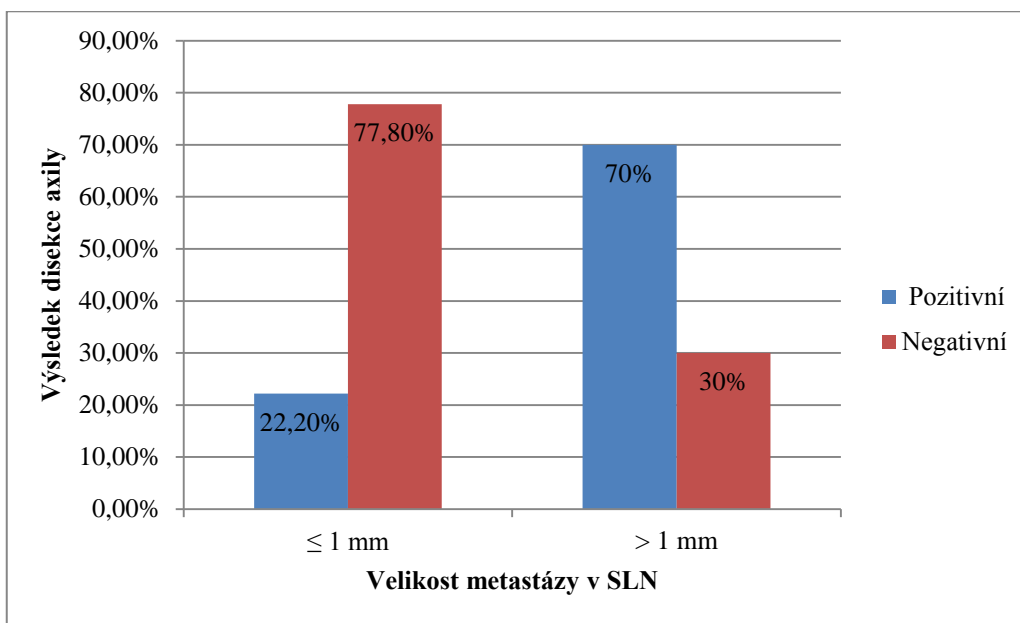


Obrázek 10 Graf - Vliv počtu postižených SLN na disekci axily (Zdroj vlastní)

p = 0,123 X² test

6. Má význam operovat axilu s metastázou v SLN ≤ 1 mm?

V grafu č. 11 je uveden procentuální počet pacientek, které mají pozitivní nebo negativní disekci axily v závislosti na velikosti metastázy v SLN. Nejprve jsem si musela zjistit medián velikosti metastázy, který mi vyšel 1 mm. Pacientky s metastázou v SLN ≤ 1 mm mělo výsledek disekce axily pozitivní 22,2 % žen a negativní 77,8 % žen. Naopak pacientky s metastázou v SLN > 1 mm mělo výsledek disekce axily pozitivní 70 % žen a negativní 30 % žen.



Obrázek 11 Graf - Vliv velikosti metastázy v SLN na disekci axily (Zdroj vlastní)

$p = 0,037$ X^2 test ($p = 0,070$ Fisherův test)

7. Platí, že je při disekci axily vyjmuto alespoň 10 uzlin?

V tabulce č. 4 je uvedena četnost vyjmutých uzlin získaná z mého souboru pacientek. Počet odstraněných uzlin při disekci axily se pohybuje v rozmezí 4 až 20 uzlin. Z mého souboru jsem zjistila, že chirurgové při operaci nejčastěji odstranili 9 (14 %) uzlin, poté 11 (12 %) a 12 (12 %) uzlin, následně 10 (10 %) a 13 (10 %) uzlin. Medián i průměr mi vyšel stejný – 11 uzlin.

Tabulka 4 Rozdělení celkového počtu odstraněných uzlin (SLNB + disekce axily) (Zdroj vlastní)

Celkový počet odstraněných uzlin při SLNB a disekci axily	Absolutní četnost	Relativní četnost
4	1	2%
5	2	4%
6	4	8%
7	1	2%
8	1	2%
9	7	14%
10	5	10%
11	6	12%
12	6	12%
13	5	10%
14	4	8%
15	1	2%
16	1	2%
17	2	4%
18	2	4%
19	1	2%
20	1	2%
Medián	11 uzlin	
Průměr	11,3 \cong 11uzlin	

8. Stoupají nálezy neinvazivních karcinomů?

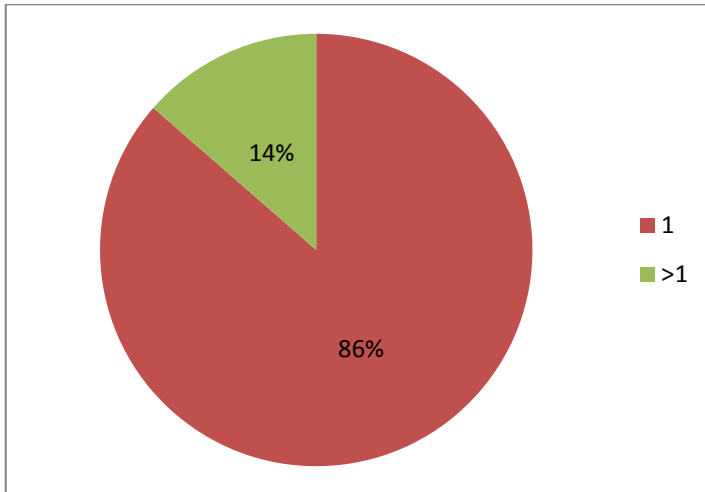
Do tabulky č. 5 jsem rozdělila karcinom prsu podle histologického typu. Jasný nadprůměr (87,5 %) zastupuje invazivní duktální karcinom a jeho podtypy (mucinózní, scirhotický, medulární, gelatinózní, papilární), který je přítomen u 232 pacientek. Karcinom invazivní lobulární je popsán u 22 žen (8,3 %) a je zařazen mezi invazivní karcinomy, které dohromady tvoří 95,8%. Zároveň lze z tabulky vyčíst procentuální zastoupení neinvazivních karcinomů prsu, mezi které patří DCIS (8) : LCIS (1), dohromady s 3,4 %. V poslední řadě zmiňuji maligní fyloidní tumor, který bývá u onemocnění prsu řazen zvlášť a v mém souboru se vyskytuje u 2 pacientek (0,8 %).

Tabulka 5 Karcinom prsu podle histologického typu (Zdroj vlastní)

Histologický typ	Absolutní četnost	Relativní četnost
Invazivní duktální	232	87,5 %
Invazivní lobulární	22	8,3 %
DCIS	8	3,0 %
LCIS	1	0,4 %
Maligní fyloidní tumor	2	0,8 %
Invazivní	254	95,8 %
Neinvazivní	9	3,4 %

9. Bývá v prsu více ložisek než 1?

V grafu č. 12 je uveden počet nádorových ložisek u karcinomu prsu. Z celého souboru mělo 86 % pacientek 1 nádorové ložisko. Ostatních 14 % více nádorových ložisek, přičemž u jedné pacientky bylo nalezeno 16 nádorových ložisek.



Obrázek 12 Graf - Počet nádorových ložisek (Zdroj vlastní)

10. Jaká velikost u nádorů prsu dominuje?

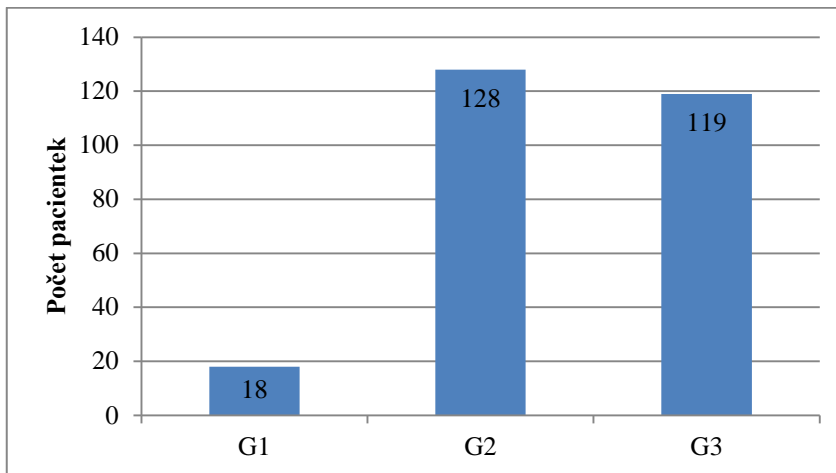
V tabulce č. 6 jsou uvedeny velikosti nádorových ložisek v mm rozdělených do intervalů. Velikost nádorového ložiska ovlivňuje vznik metastáz v SLN, ostatních uzlinách a vzdálených orgánech a tkáních. Velikosti se pohybují od 0,1-45 mm. Nejvíce nádorů s počtem 86 bylo v intervalu 6–10 mm, následně pak v intervalu 11–15 mm bylo 85 nádorů. Mediánem jsem pak určila nejčastější četnost velikosti nádorového ložiska, která je 12 mm. Průměrná velikost ložiska je 13,3 mm.

Tabulka 6 Karcinom prsu podle velikosti nádorového ložiska (Zdroj vlastní)

Velikost největšího ložiska (mm)	Absolutní četnost
≤5	27
6-10	86
11-15	85
16-20	36
21-25	14
26-30	7
<30	8
Nelze určit, není uvedena	2
Medián	12
Průměr	13,3

11. Jaký grading mají karcinomy prsu nejčastěji?

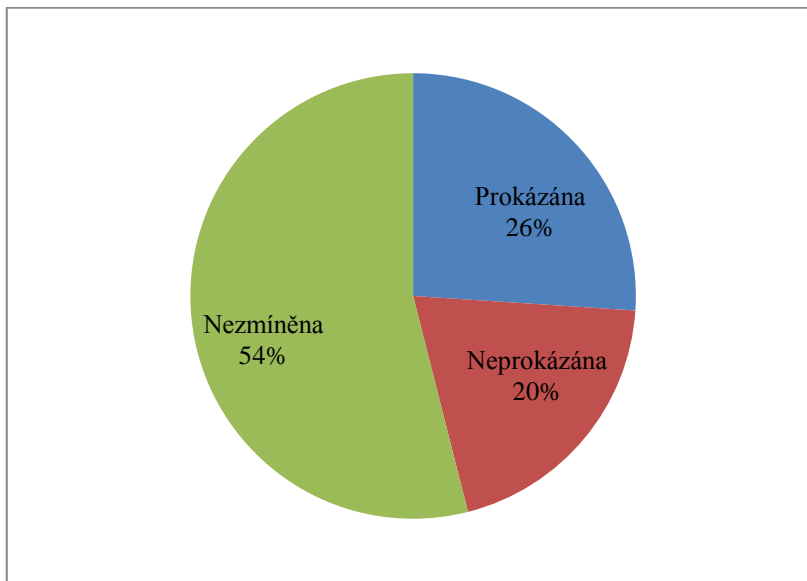
Ve sloupcovém grafu č. 13 můžeme vidět, jaký stupeň diferenciacce měly karcinomy prsu. Pouze 18 pacientek mělo dobře diferencovaný karcinom (G1) a ostatních 247 mělo středně (G2) nebo málo (G3) diferencovaný karcinom. Nediferencovaný (G4) karcinom neměla žádná pacientka z mého souboru. Výsledky G2 a G3 byly téměř stejné. Nádory G2 se vyskytly u 128 pacientek a nádory G3 u 119 pacientek.



Obrázek 13 Graf - Stupeň diferenciacce (grading) nádoru (Zdroj vlastní)

12. Patří angioinvaze mezi často popisované při sepisování protokolu?

Angioinvaze/lymfangioinvaze je prorůstání nádoru do krevních nebo lymfatických cév. Při jejím zjištění je větší pravděpodobnost vzniku metastáz ve vzdálených strukturách. V grafu č. 14 jsem znázornila její přítomnost či nepřítomnost. Angioinvaze byla prokázána u 26 % pacientek, u 20 % prokázána nebyla. U zbývajících 54 % pacientek nebyla angioinvaze vůbec popsána.



Obrázek 14 Graf - Výskyt angioinvaze u karcinomu prsu (Zdroj vlastní)

13. Může se alespoň u 80 % pacientek indikovat hormonální léčba?

V tabulce č. 7 jsou uvedeny výsledky z imunohistochemického vyšetření, které jsou důležité kvůli možnosti hormonální léčby. Hormonálně dependentní jsou ty nádory, které mají hodnotu ER a PR z IHC alespoň ≥ 1 %. Takových nádorů jsem v souboru zaznamenala dohromady 412, z toho bylo 205 ER a 207 PR. Proliferační marker Ki67 je přítomný dohromady u 234 pacientek, z toho 229 mělo pozitivní výsledek a medián činil 15 %. Jeho pozitivita značí vysokou mitotickou aktivitu, a proto je spojena s horší prognózou. HER 2/neu pozitivitu vykazuje 20 pacientek, z toho u 2 byla zjištěna pomocí metody FISH. V některých případech nedošlo k IHC vyšetření z různých důvodů. Bylo to hlavně v roce 2005, kdy ještě nebyla tak dobrá technologie, anebo měli k vyšetření nedostatek materiálu. Také v tomto roce byl ojediněle vyšetřován marker Ki67.

Tabulka 7 Imunohistochemické vyšetření (Zdroj vlastní)

	ER	PR	ER/PR	Ki67	HER 2/neu
Pozitivní	77%	78%	86%	86%	8%
Negativní	20%	19%	12%	2%	71%
Neuvedeny	2%	2%	1%	10%	21%
Neprovedeno z různých důvodů	1%	1%	1%	2%	0%

14. Je prováděn FISH i u pozitivních HER 2/neu (3+)?

Tabulka č. 8 má návaznost na předchozí tabulku (č. 7). Zde jsem rozdělila pozitivní výsledky z IHC vyšetření HER 2/neu (2+ a 3+), které byly v některých případech ověřeny ještě metodou FISH, u jedné pacientky se provedla metoda FISH dokonce i s výsledkem HER 2/neu (1+). Stanovení onkoko proteinu HER 2/neu je důležité z hlediska možnosti léčby monoklonální protilátkou trastuzumabem. Před zahájením léčby by se měla ještě provést kontrola pomocí metody FISH (in situ hybridizace), která ověří přítomnost zvýšeného počtu kopií genu = amplifikace. Vhodných pacientek pro metodu FISH bylo v celkovém souboru 46, z toho 1 byla vyšetřena i s HER 2/neu (1+). Metodu FISH provedli patologové u 33 pacientek a 10 z nich mělo pozitivní výsledek. S HER 2/neu (2+) bylo vyšetřeno 20 pacientek se zjištěním positivity u 1. Pacientky, které vykazují HER 2/neu (3+), nemusejí být prověřeny metodou FISH. Avšak i tak byla zhotovena u 12 z 18 pacientek s pozitivitou u 8.

Tabulka 8 Přehled pozitivních výsledků HER 2/neu IHC a metody FISH (Zdroj vlastní)

HER 2/neu	Absolutní četnost	FISH celkem	FISH pozit.
1+	1	1	1
2+	28	20	1
3+	18	12	8
Celkem	47	33	10

7. Diskuze

Má práce se zabývá významem pozitivní lymfatické uzliny u karcinomu prsu.

Podle běžného postupu chirurgické léčby karcinomu prsu má být u pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou doplněna disekce axily. Z proběhlých randomizovaných studií vyplývá, že u některých skupin žen tato operace nezlepšuje léčebné výsledky. Obecně je známo, že pokud je první spádová (sentinelová) uzlina negativní, je riziko postižení ostatních uzlin minimální. Takové pacientky můžeme považovat za pN0 a ušetřit je axilární disekce.

Ještě v nedávné době se většina odborníků držela faktu, že pokud je SLN pozitivní, je doplnění disekce axily nezbytné jak pro získání informace o počtu pozitivních nesentinelových uzlin, tak z hlediska lokální kontroly onemocnění a celkového přežití.

V posledních letech dochází ke změně indikačních kritérií adjuvantní systémové léčby, nejdůležitějším určujícím faktorem není stav lymfatických uzlin, ale typ nádoru. Odborníci už několik let shromažďují informace z jednotlivých pracovišť, které naznačují, že u pacientek s vynechanou disekcí axily nebyly pozorovány výrazně horší výsledky, a proto vzniká otázka, zda doplnění disekce axily přináší pacientkám s pozitivní SLNB prospěch z hlediska lokální kontroly onemocnění nebo celkového přežití.

Všechny následující otázky a diskuze vyplývají z 2 proběhlých studií - studie ACOSOG Z0011 (1999 – 2004) a studie IBCSG 23-01 (2001 – 2010).

Do studie Z0011 byly zařazeny pacientky, které splňovaly tyto požadavky: metastázy v 1-2 SLN bez extrakapsulárního šíření metastázy, invazivní karcinom cT1 – cT2 řešený parciální mastektomií, bez neoadjuvantní léčby, klinicky negativní uzliny v axile, také byla podmínkou pooperační radioterapie na celou oblast prsu a standardní systémová léčba. Poté studie pacientky náhodně rozdělila do 2 skupin – s doplněnou disekcí axily a bez disekce axily. Cílem studie bylo zjistit, zda skupina pacientek bez disekované axily bude mít horší celkové přežití. Výsledky 5letého celkového přežití a lokální/axilární rekurence se však lišily jenom o 1-2 %.

Do druhé studie 23-01 byly zahrnuty pouze ty pacientky, které měly v 1 nebo více SLN mikrometastázy bez známek extrakapsulárního šíření. Současně měly invazivní karcinom prsu ≤ 5 cm (povolena i totální mastektomie) a klinicky negativní uzliny v axile. Poté studie pacientky rozdělila náhodně na 2 skupiny – s doplněnou disekcí axily a bez disekce axily. Tentokrát bylo primárním cílem zjistit, zda skupina pacientek s vynechanou

disekcí axily bude mít horší přežití bez známek onemocnění. Výsledky se opět výrazně nelišily.

Doporučení z konference v St. Gallen z roku 2013 zohledňují výsledky proběhlých studií. Pokud pacientky splňují podmínky studie Z0011 a mají v SLN makrometastázu, tak by nemusely absolvovat axilární disekci. U pacientek s mikrometastázou v SLN je vynechání disekce považováno za bezpečné. Otázky o vynechání disekce axily také vznikají při pozitivní sentinelové biopsii s totální mastektomií, zda bude doplněna radioterapií. Pokud radioterapie u pacientů s pozitivní SLN neproběhla, disekce axily se provádí.

Dříve se po neoadjuvantní chemoterapii prováděla primárně disekce axily, nyní dle nových studií lze využít také metodu SLNB.

Z mého souboru jsem zjistila následující:

Otázka č. 1 V kolika letech se u pacientek nejčastěji prováděla SLNB?

Karcinom prsu se nejčastěji objevoval u pacientek v 56-70 letech, a tudíž byla i v tomto věku nejčastěji provedena SLNB. Věk pacientek jsem rozdělila do 10 intervalových skupin. Úplně nejvíce pozitivních i negativních SLNB (18,8 %) bylo zjištěno pacientkám ve věkovém intervalu 56-60 let a to s počtem 13,5 % negativních a 5,3 % pozitivních biopsií SLN. Věková hranice, ve které je zachycen karcinom prsu a provedena SLNB odpovídá skutečnosti.

Otázka č. 2 Je při SLNB odstraněna nejčastěji 1 sentinelová uzlina?

Sentinelová uzlina by měla být pouze 1, ale z velké většiny tomu tak není. Z důvodu téměř shodného odtoku lymfy do více uzlin současně, je při SLNB odstraněn větší počet. Z mého souboru jsem zjistila, že 3/4 pacientek mělo sentinelových uzlin více. Nejčastěji bývají 2.

Otázka č. 3 Je při pozitivitě SLNB zjištěna metastáza převážně v 1 uzlině?

Pokud je z celkového počtu SLN zjištěna metastáza pouze v 1 uzlině, tak platí, že je menší riziko následného postupu nádorových buněk do dalších uzlin v axile. Z toho také vyplývá, že je i menší riziko napadení vzdálených orgánů. Podle výsledků mělo 1 postiženou SLN 75,4 % (2/3) pacientek.

Otázka č. 4 Klesá v dnešní době záchyt makrometastáz v SLN?

Ženám, kterým byla zjištěna metastáza v SLN se následně musela stanovit její velikost. Velikost nádorového ložiska má přímou souvislost na výskyt metastáz v SLN. Je snahou zachytit v SLN co nejmenší metastázy, protože se tak může upustit od disekce axily. Podle mého výzkumu tuto skutečnost prokázat nemůžu, neboť patologové nepopsali velikost metastázy u všech pacientek a výsledky mohou být zkreslené.

Otázka č. 5 Má význam operovat axilu pouze s 1 postiženou SLN?

Ke zjištění, zda má vliv počet postižených SLN na disekci axily jsem použila X^2 test. Výsledek $p = 0,123$ znamená, že rozdíl u zkoumaných 2 skupin není statisticky významný.

Podle výsledků si myslím, že mezi skupinami s 1 a více než 1 postiženou SLN není velký rozdíl. Výsledek z operované axily kvůli 1 postižené SLN byl negativní u 66,7 % a pozitivní u 33,3 %. Ve srovnání s literaturou mi vychází, že jsou 2/3 pacientek opravdu zbytečně operovány. Proto by bylo dobré zjistit, čím jsou tyto pacientky specifické, aby se jim zbytečně neprováděl výkon, který je spojen s rizikem lymfedému a dalšími možnými komplikacemi. Pacientkám, které přišly v rámci operace i o celý prs si stěžují spíše na problémy spojené s odstraněním uzlin z axily, které způsobují nemožnost vykonávání běžných činností.

Otázka č. 6 Má význam operovat axilu s metastázou v SLN ≤ 1 mm?

Ke zjištění, zda má vliv velikost metastázy v SLN na disekci axily jsem použila X^2 test. Výsledek $p = 0,037$ znamená, že rozdíl u těchto 2 skupin je statisticky významný. Také jsem použila Fisherův test s výsledkem $p = 0,070$.

Pokud se v SLN usídí nádorové buňky a začnou růst, vzniká riziko postupu nádorových buněk do dalších uzlin. Platí, že čím je velikost metastázy v SLN menší, tím je nižší riziko postižení dalších nesentinelových uzlin. Z toho důvodu musím opakovat fakt, že využitím pravidelného screeningu je možné zachycení včasného karcinomu prsu a zabránit tak rozšířením nádorového procesu po celém těle. Zjistila jsem, že pozitivní výsledek disekce axily při velikosti metastázy v SLN ≤ 1 mm mělo pouze 22,2 % žen, zbytek 77,8 % měl výsledek disekce negativní. Do velikosti 1 mm můžeme zařadit pacientky se submikrometastázami a část pacientek s mikrometastázami. Bohužel ze souboru nelze zjistit, které pacientky měly s mikrometastázami pozitivní disekci axily a které ji měly negativní.

Otázka č. 7 Platí, že je při disekci axily vyjmuto alespoň 10 uzlin?

Disekce axily by se měla provádět s odebráním alespoň 10 lymfatických uzlin z I. a II. etáže axily. Do celkového počtu se započítávají i uzliny z biopsie SLN. Podle mých výsledků nejčastěji 11 vyjatých uzlin mohu tuto otázku potvrdit.

8. Závěr

Cílem mé bakalářské práce bylo zjistit, jaký význam zaujímá pozitivní sentinelová uzlina u karcinomu prsu.

Multidisciplinární přístup u karcinomu prsu je důležitou součástí úspěšné léčby. Pacientky by měly být vyšetřovány a léčeny na pracovištích, kde s tímto onemocněním mají bohaté zkušenosti. Je zřejmé, že každé tělo nefunguje stejně, a proto by se k pacientkám mělo přistupovat individuálně. Nejdůležitější je zjistit si co nejvíce informací o vyskytujícím se onemocnění, aby se stanovila co možná nejúčinnější léčba. Předcházet karcinomu prsu můžeme pravidelnými samovyšetřeními prsu a návštěvami mamografu. Bohužel někdy může mít onemocnění tak agresivní průběh, že ani po pravidelných kontrolách nelze zabránit možnému úmrtí.

Metoda sentinelové uzliny se stala pro velkou většinu pacientů alternativou k disekci axily a mnoha operovaným lidem zajistila lepší kvalitu života. Pokud je v sentinelové uzlině zjištěna metastáza, doposud nejsou jasně dané postupy pro následující léčbu. Do budoucna bych navrhovala sledovat pacientky, které měly pozitivní SLNB a negativní disekci axily.

9. Použitá literatura

ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002, ISBN 80-716-9792-3.

BECKER, Horst D. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Překlad Miloslav Duda. Praha: Grada, 2005, xxv, 852 s. ISBN 80-247-0720-9.

COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 414 s. ISBN 978-802-4736-419.

COUFAL, Oldřich — VRTĚLOVÁ, Pavlína — KRŠIČKA, Petr. Operace mizních uzlin u karcinomů prsu - současný pohled. *Postgraduální medicína* [online], 2012, roč. 14, č. 4, s. 376-383 [cit 2015-04-16]. ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/operace-miznich-uzlin-u-karcinomu-prsu-soucasny-pohled-464239>

ČERVINKA, Vladimír. *VÝZNAM SUBKLASIFIKACE POSTIŽENÍ SENTINELOVÝCH UZLIN U KARCINOMU PRSU PRO DALŠÍ CHIRURGICKOU LÉČBU* [online]. Hradec Králové, 2011 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/102819/>. Disertační práce. Lékařská fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce Pavel Jandík.

ČERVINKA, Vladimír, Karel ŠTASTNÝ, Jiří ŠILLER et al. Sentinelová uzlina v praxi. *Onkología* [online]. 2006, roč. 1, s. 259-261 [cit. 2015-04-12]. ISSN 1336-8176. Dostupné z: www.solen.sk/pdf/Cervinka.pdf.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. 3., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2013, 497 s. ISBN 978-802-4747-880

DOLEŽEL, Martin. Radioterapie karcinomu prsu. *Postgraduální medicína* [online], 2012, roč. 14, č. 5, s. 561-568 [cit 2015-04-14]. ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-karcinomu-prsu-464729>

DRAŽAN, Luboš a Jan MĚŠTÁK. *Rekonstrukce prsu po mastektomii*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 166 s. ISBN 80-247-1123-0

DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 532 s. ISBN 978-80-247-3240-4.

ENGELOVÁ, Daniela — FULÍK, Jan. Benigní onemocnění prsní žlázy. *Postgraduální medicína* [online], 2012, roč. 14, č. 9, s. 1029-1032 [cit 2015-04-14]. ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/benigni-onemocneni-prsni-zlazy-467506>

HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-802-1060-616

KUBECOVÁ, Martina. *Onkologie: učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty*. ISBN 978-80-254-9742-5. 2011

NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Editor Lubomír Houdek. Praha: Karolinum, 2009, xi, 416 s. ISBN 978-802-4617-176.

NEORAL, Čestmír a Tomáš BOHANES. *Biopsie sentinelové uzliny: lymfadenektomie u solidních nádorů*. 1. vyd. Editor Lubomír Houdek. Praha: Galén, 2012, 141 s. Jessenius. ISBN 978-807-2628-827.

PECHA, Václav — KOLAŘÍK, Dušan — MENZLOVÁ, Erika, et al. Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu. *Onkologie* [online], 2011, roč. 5, č. 1, s. 16-22. [cit 2015-04-17] ISSN: 1802-4475. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/01/04.pdf>

PRAUSOVÁ, Jana. Karcinom prsu-problém i v 21. století. In: Interní medicína pro praxi [online]. 2010 [cit 2015-04-05]. Dostupné z: www.solen.cz/pdfs/int/2010/01/05.pdf

STRNAD, Pavel. Radionavigované chirurgické výkony u karcinomu prsu. *Postgraduální medicína* [online], 2011, roč. 13, č. 9, s. 1018-1023 [cit 2015-04-14]. ISSN: 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/radionavigovane-chirurgicke-vykony-u-karcinomu-prsu-462099>

ŠIMŠA, Jaromír. *Sentinelová uzlina: lymfadenektomie u solidních nádorů*. Praha: Maxdorf, 2010, 312 s. Jessenius. ISBN 978-807-3452-131.

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Karolinum, c2007, xviii, 457 s. ISBN 978-802-4614-434.

TNM klasifikace zhoubných novotvarů [online]. Česká verze 6. vyd. Editor L Sobin, Christian Wittekind. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2004, 196 s [cit 2015-04-19]. ISBN 8072803913. Dostupné z: www.uzis.cz/system/files/tnm6_cz.pdf

TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie: minimum pro praxi*. 1. vyd. Praha: Axonite CZ, 2015, 445 s. Asclepius. ISBN 978-80-88046-01-1

VODIČKA, Josef. *Speciální chirurgie*. 2., dopl. vyd. Praha: Karolinum, 2014. ISBN: 978-80-246-2512-6.

ZIMOVJANOVÁ, Martina. Multidisciplinární přístup v léčbě pacientek s karcinomem. *Lékařské listy* [online]. 2012, roč. 59, č. 7, s. 7-10 [cit. 2015-04-18]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/multidisciplinari-pristup-v-lecbe-pacientek-s-karcinomem-prsu-450781>

Zdroje obrázků

ABRAHÁMOVÁ, Jitka. *Co byste měli vědět o rakovině prsu* [online]. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 143 s. [cit. 2015-04-29]. Doktor radí. ISBN 978-802-4730-639. Rakovina prsu: příznaky a léčba. Dostupné z: http://books.google.cz/books/about/Co_byste_m%C4%9Bli_v%C4%9Bd%C4%9Bt_o_rakovin%C4%9B_prsu.html?id=pt1sYWxafsYC&redir_esc=y

COUFAL, Oldřich a Vuk FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 414 s. ISBN 978-802-4736-419.

ČERVINKA, Vladimír, Karel ŠTASTNÝ, Jiří ŠILLER et al. Sentinelová uzlina v praxi. *Onkológia* [online]. 2006, roč. 1, s. 259-261 [cit. 2015-04-12]. ISSN 1336-8176. Dostupné z: www.solen.sk/pdf/Cervinka.pdf.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. 3., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2013, 497 s. ISBN 978-802-4747-880

KNOTKOVÁ, Simona. Symptomy: příznaky nemocí [online]. 2013 [cit. 2015-04-29]. Dostupné z: <http://www.symptomy.cz/nemoc/rakovina-prsu>

ŠIMŠA, Jaromír. *Sentinelová uzlina: lymfadenektomie u solidních nádorů*. Praha: Maxdorf, 2010, 312 s. Jessenius. ISBN 978-807-3452-131.