

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

**Histopatologické prediktivní faktory postižení lymfatických uzlin  
u karcinomu prsu**

Aneta Šimčíková

Bakalářská práce

2015

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Aneta Šimčíková  
Osobní číslo: Z12137  
Studijní program: B5345 Specializace ve zdravotnictví  
Studijní obor: Radiologický asistent  
Název tématu: Histopatologické prediktivní faktory postižení lymfatických uzlin u karcinomu prsu  
Zadávající katedra: Katedra informatiky, managementu a radiologie

### Zásady pro vypracování:

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., ŠLAMPÁ, P. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6
2. ČIHÁK, R. Anatomie 3. 2. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-274-1132-X
3. ŠIMČA, J. Sentinelová uzlina Lymfadenektomie u solidních nádorů. 1. vyd. Praha: MAXDORF, 2010. ISBN 978-80-7345-213-1
4. COUFAL, O., FAIT, V. Chirurgická léčba karcinomu prsu. 1. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3641-9
5. HLADÍKOVÁ, Z. Diagnostika a léčba onemocnění prsu. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8

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

Aneta Šimčíková

Poděkování:

Tímto bych velice ráda poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce panu prof. MUDr. Karlu Odrážkovi, Ph.D. za jeho pomoc a trpělivost při vytváření mé bakalářské práce a za pomoc při vypracování výzkumné části mé bakalářské práce.

## **ANOTACE A KLÍČOVÁ SLOVA**

V mé bakalářské práci se zabývám histopatologickými prediktivními faktory postižení lymfatických uzlin u karcinomu prsu.

V teoretické části se budu zabývat diagnostikou a léčbou karcinomu prsu, významem lymfatické uzliny u karcinomu prsu.

Ve výzkumné části budu zabývat metodikou, kde budu popisovat charakteristiku souboru, sledované ukazatele, získávání dat, statistiku, výsledky porovnání nálezů v sentinelových a axilárních uzlinách, text doplním o tabulky a grafy. Diskuse pokrývá problematiku predikce postižení lymfatických uzlin, porovnávám dosažené výsledky s literaturou. Závěr obsahuje sumarizaci výstupů práce a doporučení pro praxi.

### **Klíčová slova:**

Sentinelová uzlina, axilární uzlina, karcinom prsu, radioterapie, onkologie, prediktivní faktory

## **ANNOTATION**

In my work I deal with histopathologic factors predictive of lymph nodes in breast cancer. The theoretical part will deal with the diagnosis and treatment of breast cancer, the importance of lymph nodes in breast cancer.

In the research part will deal with the methodology, which I will describe the characteristics of the file, data collection, statistics, results of a comparison of findings in sentinel and axillary lymph nodes, complementing the text tables and graphs.

The discussion covers issues prediction of lymph nodes, compare the results with the literature. Conclusion contains a summary of work outputs and recommendations for practice

### **Key words**

SLN, axillary lymph node, breast cancer, radiotherapy, oncology, predictive factors

## Obsah

1	Cíle práce .....	12
2	Teoretická část .....	13
2.1	Anatomie .....	13
2.1.1	Anatomie lymfatického systému .....	13
2.1.2	Obecná onkologie .....	15
2.1.3	Klinická klasifikace nádorů, určení stádia .....	16
2.1.4	Léčba.....	17
2.2	Karcinom prsu .....	19
2.2.1	Etiologie.....	19
2.2.2	Rizikové faktory .....	19
2.2.3	Histopatologie .....	20
2.2.4	Příznaky karcinomu prsu .....	21
2.2.5	Diagnostika karcinomu prsu .....	21
2.2.6	TNM klasifikace u karcinomu prsu .....	24
2.2.7	Klinická stádia .....	25
2.2.8	Prognostické a prediktivní faktory.....	26
2.2.9	Karcinom prsu v těhotenství .....	27
2.2.10	Karcinom prsu u mužů.....	28
2.2.11	Terapie karcinomu prsu .....	28
2.3	Detekce sentinelová uzliny .....	37
2.3.1	Historie detekce sentinelové uzliny .....	37
3	Výzkumná část.....	42
3.1	Metodika výzkumu.....	42
3.2	Charakteristika zkoumaného souboru .....	42
4	Diskuze .....	59
5	Závěr .....	62

6	Citovaná literatura.....	63
---	--------------------------	----



## Seznam obrázků

Obrázek 1 Anatomie prsu .....	13
Obrázek 2 Stavba lymfatické uzliny .....	15
Obrázek 3 Snímek pacientky na duktografii.....	23
Obrázek 4 Stadia rakoviny prsu .....	26
Obrázek 5 Ukázka epitézy .....	30
Obrázek 6 Izocentrická technika.....	35
Obrázek 7 Lineární urychlovač s fixační pomůckou .....	35
Obrázek 8 Aplikace brachyterapie prsu .....	36
Obrázek 9 Sloupcový graf - Procentuální zastoupení věku respondentek .....	44
Obrázek 10 Sloupcový graf - procentuální zastoupení respondentek s velikostí nádoru do 12 mm a nad 12 mm .....	45
Obrázek 11 Sloupcový graf – Procentuální zastoupení respondentek s různým stupněm gradingu .....	46
Obrázek 12 Sloupcový graf – Procentuální zastoupení respondentek s pozitivní, negativní a neznámou angioinvasí .....	48
Obrázek 13 Sloupcový graf – Procentuální zastoupení respondentek s různými počty nádorových ložisek .....	49
Obrázek 14 Sloupcový graf– Procentuální zastoupení respondentek s různými histologickými typy nádorů .....	51
Obrázek 15 Sloupcový graf- Procentuální zastoupení respondentek se sentinelovými uzlinami .....	52
Obrázek 16 Sloupcový graf- Procentuální zastoupení pacientek s pozitivními sentinelovými uzlinami .....	53
Obrázek 17 Sloupcový graf - Vliv velikosti tumoru na pozitivitu sentinelových uzlin .....	54
Obrázek 18 Sloupcový graf - Vliv počtu nádorových ložisek na pozitivitu sentinelových uzlin .....	55
Obrázek 19 Sloupcový graf- Vliv histopatologických typů na pozitivitu sentinelových uzlin .....	56
Obrázek 20 Sloupcový graf- Vliv PR na pozitivitu sentinelových uzlin .....	57
Obrázek 21 Sloupcový graf- Vliv ER na pozitivitu sentinelových uzlin .....	58

## **Seznam tabulek**

Tabulka 1 Četnost věkového zastoupení respondentek .....	43
Tabulka 2 Četnost zastoupení pohlaví pacientů .....	44
Tabulka 3 Četnost respondentek s velikostí nádoru do 12 mm a nad 12mm .....	45
Tabulka 4 Četnost respondentek s různým stupněm gradingu .....	46
Tabulka 5 Četnost respondentek s pozitivní, negativní, nebo neznámou angioinvazí .....	47
Tabulka 6 Četnost respondentek s různými počty nádorových ložisek.....	49
Tabulka 7 Četnost respondentek s různými histologickými typy nádorů .....	50
Tabulka 9 Četnost respondentek se sentinelovými uzlinami .....	52
Tabulka 10 Četnost respondentek s pozitivními sentinelovými uzlinami .....	53

## Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen a jeho incidence se každým rokem zvyšuje o 1-2%. U mužů se vyskytuje asi v 1%. Výskyt karcinomu s věkem stoupá.

U karcinomu prsu je důležitá prevence v podobě samovyšetření prsu, které by měla žena provádět každý měsíc a mamografický screening, který se provádí u žen nad 45 let. Ale i při vzrůstající incidenci karcinomu prsu dochází k setrvalému nebo mírně klesajícímu trendu výskytu rakoviny prsu díky moderním diagnostickým a terapeutickým postupům. Důležitou rolí určení stádia karcinomu prsu je biopsie sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina je první spádová uzlina lymfatického šíření nádoru.

Biopsie sentinelových uzlin je základní chirurgickou metodou pro určení stavu axilárních lymfatických uzlin u časného karcinomu prsu. Biopsie sentinelových uzlin má nižší morbiditu než axilární disekce.

V mé práci se budu věnovat histopatologickým prediktivním faktorům postižení sentinelových a axilárních lymfatických uzlin u karcinomu prsu.

## **1 Cíle práce**

Ve své práci se zaměřuji na odhalení závislosti positivity sentinelových uzlin a histopatologických faktorů. Výzkum zabývající se určením vlivu histopatologických faktorů na počet a pozitivitu sentinelových uzlin byl proveden na určitém vzorku 274 pacientek s karcinomem prsu. Vyhodnocení dat výzkumu je shrnuto pomocí tabulek a grafů.

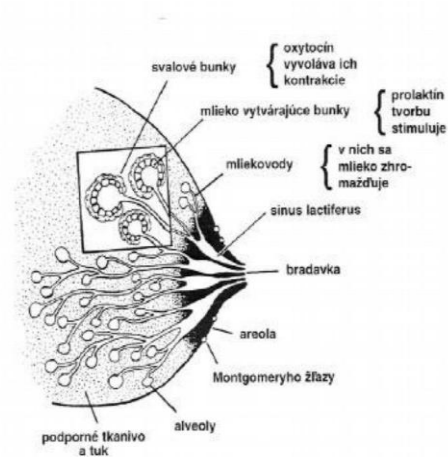
## 2 Teoretická část

### 2.1 Anatomie

Prs je největší kožní žláza v lidském těle. U ženy je uložený na přední stěně hrudníku od třetího po šestéžebro. Prs měří v průměru napříč 12 cm a vertikálně 11 cm. Velikost prsu závisí na teplotě, věku, rase a výživě. Velikost prsní žlázy není vždy proporční k velikosti prsu. Žláza začíná bujet v období puberty. Růst bývá ukončen mezi 13-16 rokem.

Kůže na prsu je bohatě inervovaná. Kůže je tenká a světlá, což způsobuje prosvítání podkožní žíly. Na vrcholku prsu se nachází dvorec, okrouhlý o průměru 3-5 centimetrů. V období těhotenství se zvětšuje až na 7 centimetrů. Dvorec i bradavka jsou pigmentované. Uprostřed dvorce je prsní bradavka, která je mírně vyvýšená, někdy lehce vkleslá a pokryta silnouzvrásnělou kůží. Na hrotu papily ústí mlékovody, které jsou tvořeny 15 až 20 otvůrkami. Na bradavce prsu jsou mazové žlázy, které sekretem chrání kůži prsu před macerací mlékem a slinami kojence. Musculus subareolaris způsobuje, že bradavka v chladu, při tření a excitaci se stává rigidní a vyvyšuje se. V klidu bradavka nevyčnívá. Anatomie prsu je zobrazena na obrázku 1.

Hlavní zásobení prsu krví je z podklíčkové tepny, která dále zásobuje prsní svaly a hrudní stěnu (Hladíková, 2009, s.13-15).



Obrázek 1 Anatomie prsu: zdroj- <http://zdravi.e15.cz>

#### 2.1.1 Anatomie lymfatického systému

Lymfatický systém se skládá z mízní cévy, která přijímá z tkáňového moku mízu a vede ji do žil a dále lymfatickými buňkami, tkáněmi a orgány do celého těla.

Lymfatický systém se podílí na obraně organismu, především zapojením velkých mízních uzlin přímo do oběhu. Na imunitním systému organismu se dále podílejí roztroušené mízní uzliny, tonsily, slezina a thymus (Čihák, 2004 s.232).

### **2.1.1.1 Mízní cévy**

Mízní cévy se rozdělují na kapiláry, sběrné cévy a mízní kmeny.

Mízní uzliny jsou přítomné téměř ve všech tkáních těla. Nenacházejí se ve vlasech, nehtech, epidermis, rohovce, sklivci a čočce.

Lymfatické kapiláry začínají slepě ve tkáňových prostorech, nejčastěji se nacházejí v řídkém, tukovém intersticiálním vazivu.

Průsvit kapilár je od několika do 100 mikronů, ale většinou je širší než průsvit kapilár krevních (Naňka, et al, 2009 s.135).

### **2.1.1.2 Lymfatické uzliny**

Lymfatické uzliny mají ledvinovitý nebo fazolovitý tvar.

V lidském organismu se vyskytuje přibližně 650 lymfatických uzlin.

Lymfatická uzlina se skládá z vazivového pouzdra, které odděluje lymfatickou uzlinu od okolí. Pouzdro se skládá z kolagenních a elastických fibril a z hladkých svalových vláken. Pod pouzdrém je uložena kůra, v jádru uzliny se nachází dřeň. Dřeň uzliny je tvořena výběžky lymfatické tkáně, které oddělují dřeňové sinusy.

Korová část se skládá z folikulů s komplikovanou stavbou, které obsahují T a B lymfocyty, dendritické buňky, makrofágy a další buňky.

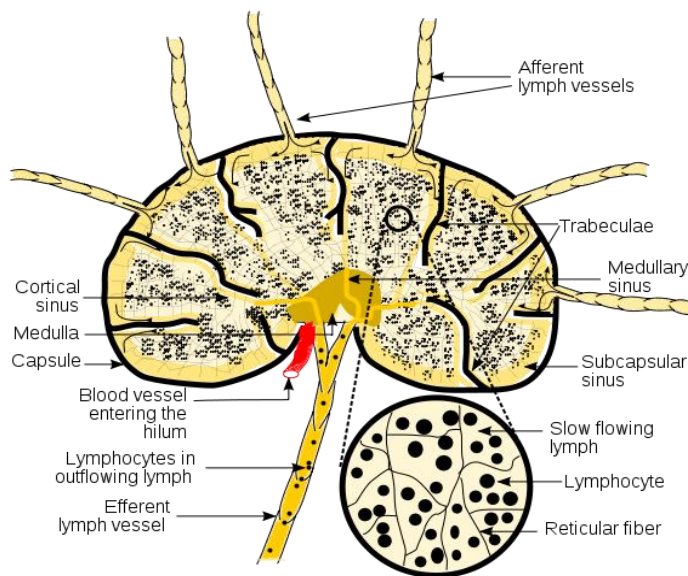
Přívodní kolektory, které ústí do marginálního korového lymfatického sinu přivádějí lymfu a ta je dále distribuována do dřeňových sinusů.

Lymfa je odtud směřována do terminálního sinu v hilu uzliny a eferentními lymfatickými cévami odvedena.

Hladká svalovina pouzdra uzliny je díky své inervaci schopna spontánní kontraktility, čímž je pravděpodobně zajištěn transport lymfy uvnitř lymfatické uzliny.

Lymfatické uzliny produkují chemokiny, které se aktivizují během zánětu a vyvolávají imunitní reakci. Chemokiny přitahují antigen buňky a tím napomáhají řízení imunitní reakce. Stavba lymfatické uzliny je zobrazena na obrázku 2.

(Šimša, 2010, s. 21-24).



Obrázek 2 Stavba lymfatické uzliny: zdroj-<http://www.wikiskripta.eu>

## 2.1.2 Obecná onkologie

### Nádorový růst

Vznik nádorů začíná nekontrolovatelným růstem buněk, který bývá zapříčiněn změnou genetické informace dané buňky.

Podkladem pro její porušení či změnu může vyvolat mnoho různých vlivů. Ty v zásadě dělíme na vlivy:

- fyzikální - např. ionizující záření
- chemické - označovány jako kancerogeny
- biologické - onkogenní viry

V souvislosti se změnou genetické informace buňky se mění i její vlastnosti, které jsou poté odlišné od vlastností buněk zdravých (Hynková, et al, 2012, s. 12).

Z biologického hlediska rozdělujeme nádory na benigní a maligní.

Benigní nádory mají většinou ohraničené okraje a rostou pomalu. V zásadě u nich nedochází k proliferaci buněk do okolí ani k vzniku metastáz.

Maligní nádory jsou neohraničené. Jejich buňky rostou a množí se rychleji než zdravé a ztrácejí schopnost apoptózy. Vlivem jejich invazivity dochází k utlačení, ničení okolí a infiltraci nádorových buněk do další tkáně.

Maligní buňky vytvářejí vzdálené sekundární ložiska- metastázy.

Při vzniku prekanceróz dochází ke změně tkání. Tyto změny ještě nevykazují znaky maligního chování, avšak mohou se v něj se zvrhnout snadněji než buňky zdravé. Jedná se například polypózy tlustého střeva, změny sliznice děložního čípku (Kubecová, 2011 s. 6).

Aby se z fyziologické buňky stala buňka maligní, je potřeba nahromadění několika genetických změn. Tyto změny se nazývají mutace. Mutace jsou jednou z příčin transformace buněk, které nastávají ve dvou typech genů. Protoonkogeny a supresorní geny, které ovlivňují řízení buněčného cyklu, dělení buněk a buněčné smrti (Hynková, et al, 2012, s.12).

### **2.1.3 Klinická klasifikace nádorů, určení stádia**

Určení stádia je důležité k určení rozsahu nádoru. Je to jeden z hlavních faktorů, který určuje nejen prognózu onemocnění, ale i výběr správné léčby.

V současné době se nejčastěji používá mezinárodně uznávaná TNM klasifikace.

#### **TNM klasifikace určuje:**

- Velikost primárního nádoru (T- tumor)

Připojení čísla 1-4 je určení velikosti primárního nádoru, které je určeno klinickým a diagnostickým vyšetřením. Jestliže nelze velikost nádoru určit nebo nebyla provedena vyšetření ke zjištění ložiska, používá se označení TO. V případě, kdy určení primárního ložiska není možné, používá se označení TX. U nádoru in situ se používá symbol TIS.

- Stav regionálních mízních uzlin (N-noduli)

Je určeno, které uzliny jsou pro dané nádorové lokalizace regionální - spádové.

Označení 1-3 vyjadřuje narůst postižených regionálních mízních uzlin.

Značení N0 značí negativní nález. NX vyjadřuje, že nález na uzlinách nelze spolehlivě určit.

- Přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz včetně metastáz mízních neregionálních uzlin (M- metastáza)

Označení 1 znamená přítomnost vzdálené metastázy. MO znamená, že metastáza není přítomná. MX vzdálené metastázy nelze určit (Hladíková, 2009 s. 59).



## Histopatologický grading

Grading nám určuje stupeň diferenciacie nádorů a ovlivňuje další léčbu.

- GX- diferenciaci není možné určit
- G1- nádor je dobře diferencovaný
- G2- nádor je středně diferencovaný
- G3- nádor je špatně diferencovaný
- G4- nádor není diferencovaný

(Hynková, et al, 2012, s. 14).

### 2.1.4 Léčba

Protinádorová léčba se skládá z jednotlivých léčebných modalit, do kterých patří chirurgická, radioterapeutická a medikamentózní léčba.

#### 2.1.4.1 Chirurgická léčba

Na počátku minulého století i v současnosti je chirurgická léčba hlavní léčebnou metodou v léčbě rakoviny.

Je to hlavní terapie, která je indikována u časných stádií nádorů. U pokročilých nádorů se používá komplexní léčba, do které se řadí spolu s chirurgickou léčbou, radioterapií a chemoterapie.

Chirurgická léčba se dále dělí do několika skupin:

- **Diagnostické výkony**- jedná se odběr materiálu k histologickému vyšetření, k ověření klinického stádia a určení další léčby.
- **Profylaktická léčba**- hlavním cílem je odstranění prekanceróz.
- **Kurativní léčba**- vlastní odstranění nádoru a okolní tkáně, popřípadě odstranění metastáz.
- **Paliativní léčba**- znamená zlepšení kvality života, ale neovlivňuje délku života. Paliativní léčba je určena k zabránění vzniku komplikací. (Coufal, et al, 2011, s. 110-114).

### **2.1.4.2 Radioterapie**

Radioterapie je léčebná metoda, kde se používá radioaktivní záření. Radioterapie se dělí na kurativní a paliativní léčbu. Dále se dělí podle polohy zdroje při léčbě na zevní radioterapii a brachyterapii.

Zevní radioterapie je prováděna zdrojem záření, který je mimo tělo ozařovaného pacienta. Tok záření prostupuje do ozařovaného ložiska přes kůži. Nejčastěji aplikovaná dávka v kurativní radioterapii se pohybuje od 45 Gy do 80 Gy frakcionovaně.

Při brachyterapii se zdroj záření zavádí do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do tkáně s nádorem. Do oblasti nádoru jsou zavedeny neaktivní aplikátory, do kterých automaticky vyjíždí radioaktivní zářič. Nejčastěji používaný zářič je  $^{192}\text{Ir}$ . Výhodou brachyterapie je aplikace větší dávky do okolí nádorů při šetření okolní zdravé tkáně. Nejčastěji se používá u nádorů děložního čípku a těla, karcinomu prostaty, karcinomu prsu, nádorů ORL oblasti, sarkomů měkkých tkání. (Hynková, et al, 2012).

### **Adjuvantní radioterapie**

Po odstranění karcinomu chirurgickým výkonem se nádorové lůžko ještě ozařuje. Tím se snižuje riziko vzniku recidivy onemocnění, což může vést ke zvýšení celkové doby přežití. Nejčastěji se adjuvantní radioterapie indikuje u mastektomie, resekce rekta, exstirpace glioblastomu, nádorů hlavy a krku a jiné. Indikuje se i po aplikaci systémové terapie. Dávky radioterapie jsou obvykle nižší než u samostatné radioterapie. Standardně užívaná frakcionace je 1,8-2,0 Gy na jednu frakci, 5 dnů v týdnu.

### **Neoadjuvantní radioterapie**

Hlavní úloha neoadjuvantní radioterapie je zmenšení nádoru před chirurgickým výkonem. Dochází k zmenšení rozsáhlých nádorů, které nebylo možné před ozařováním operativně odstranit. Často se kombinuje s chemoterapií. Nejčastěji se indikuje u lokálně pokročilého nádoru konečníku s hraniční operabilitou nebo v těsné blízkosti světače. U karcinomu rekta se nejčastěji používá dávka 45-50 Gy při dávce na frakci 1,8-2,0 Gy. Po skončení radioterapie je 4 až 6 týdnů pauza a poté se provede chirurgický výkon. Dále se neoadjuvantní léčba používá u karcinomu jícnu, plic, sarkomů měkkých tkání (Hynková, et al, 2012 s. 29).

### **2.1.4.3 Chemoterapie**

Princip chemoterapie je podání léků s cytotoxickým účinkem. Nevýhodou cytostatik je, že nemají selektivní účinek. To znamená, že kromě nádorových buněk dochází k poškození i zdravých buněk. Cytostatika jsou podávána především v podobě infuze. Nejčastěji se používá v kombinaci s další léčbou. Samostatná kurativní chemoterapie je indikovaná u hematologických malignit a nádorů dětského věku (Abrahámová, 2009).

### **2.1.4.4 Hormonální léčba**

Hormonální léčba je založena na přítomnosti receptoru na nádorové buňce. Při hormonální léčbě dochází k blokaci tvorby hormonů, které stimulují růst nádorů nebo zabraňují navázání hormonů na receptory nádorové buňky. Léčba je indikovaná u hormonálně – senzitivních nádorů prsu a prostaty (Hynková, Šlampa, 2012, s. 16).

## **2.2 Karcinom prsu**

### **2.2.1 Etiologie**

Karcinom prsu patří mezi hormonálně závislé nádory. Velký podíl na vzniku nádorů prsu mají estrogény, které mají kancerogenní účinky. Dochází ke stimulaci receptorů, k aktivitě proteolytických enzymů a zvýšení proliferačních aktivit. Bylo prokázáno, že 10 až 15% případů karcinomu prsu má genetický podklad. Jedna třetina těchto nádorů se váže na přítomnost mutace genů BRCA 1, BRCA 2 a p53. Mutace BRCA 1 a BRCA 2 se nejčastěji vyskytuje u žen, u kterých se karcinom vyskytl do 29 roku života. U žen ve věku 70 až 79 se karcinom objevuje jen ve 2%. Rodinná anamnéza u karcinomu prsu je velmi důležitá a proto by se jí měla věnovat pozornost (Hladíková, 2009 s. 30).

### **2.2.2 Rizikové faktory**

Nejdůležitější rizikový faktor je délka působení estrogenu. To znamená, že časná menarche a pozdní menopauza patří mezi hlavní rizikové faktory. Je prokázáno, že ženy, u kterých menopauza proběhla po 50 roku života, mají 2x vyšší riziko pravděpodobnosti vzniku karcinomu prsu než ženy s menopauzou před 45 rokem života. Gravidita a nepravidelnost menstruačního cyklu naopak snižují riziko vzniku nádoru. Také ionizující

záření u žen, které podstoupily ozáření v oblasti prsu, zvyšuje riziko karcinomu prsu. Mezi rizikové faktory patří i obezita a zvýšený příjem tuků (Abrahámová, 2009, s. 33-34).

### **2.2.3 Histopatologie**

Karcinom prsu velmi často vychází z terminálních lalůček a vývodů mléčné žlázy. Karcinomy prsu můžeme rozdělit na neinvazivní - to je duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ, a invazivní – tj. invazivní duktální karcinom, invazivní lobulární karcinom a další typy.

#### **Duktální karcinom in situ**

Duktální karcinom se nachází v duktálním systému mléčné žlázy. Vyskytuje se nejčastěji u žen po menopauze a má větší sklon k recidivám.

Duktální karcinom se vyskytuje v různých histopatologických formách. Mezi nejčastější histopatologické formy patří:

- Diferencované formy jako jsou papilární a solidní formy nebo málo diferencované karcinomy, mezi které patří komedonový nebo komedo karcinom, které rády přecházejí do invazivní formy.
- Invazivní duktální karcinom, který se vyskytuje v 60- 75% ze všech nádorů prsu. Dochází k častým metastázám do plic, kostí a jater.
- Inflamatorní karcinom je karcinom rychle se šířící lymfatickými cévami v celém prsu včetně kůže. Jedná se o špatně diferencovaný karcinom s negativními estrogenovými a progesteronovými receptory. Prognózu tohoto typu je velmi špatná. Dochází lokálnímu šíření a časně regionálně a vzdáleně metastázuje.
- Medulární karcinom, který se nejčastěji vyskytuje u mladších žen v 5-10 % a má dobrou prognózu.
- Mucinózní karcinom se vyskytuje ve 2-4 % a roste pomalu.
- Papilární karcinom častěji se vyskytuje u starších žen, má lepší prognózu.
- Tubulární karcinom se vyskytuje v 2-7 %, lepší prognóza (Šlampa, 2007 s. 209).

#### **Lobulární karcinom**

Lobulární karcinom vzniká nejčastěji v prsních lalůčkách. Pro lobulární karcinom je typické, že není detekovaný při mamografii jako duktální karcinom. Karcinom vzniká častěji u žen před menopauzou. Častá forma je multicentrický bilaterální karcinom, který se

vyskytuje u 30 % pacientek s lobulárním karcinomem. Tento typ nádoru často metastazuje do ovarií a retroperitonea (Šlampa, 2007 s. 210).

#### **2.2.4 Příznaky karcinomu prsu**

Při počátečním stádiu karcinomu prsu nezpůsobuje žádnou bolest.

Nejčastější příznaky jsou:

- Bulka v prsu- nahmatání bulky v prsu.
- Vtahování kůže- při vzniku bulky může dojít k fixaci kůže.
- Vznik důlku - při rezistenci v prsu dochází k vtáhnutí části tkáně. Při vtáhnutí dochází ke změně tvaru a vzniku důlků.
- Nepravidelnosti bradavky- dochází ke vzniku nepravidelností, ke zploštění nebo vtažení, které je způsobené fixací.
- Pomerančová kůra- zaplnění drobných lymfatických cév kůže připomíná pomerančovou kůru.
- Asymetrie prsů- asymetrie prsů je normální. Při růstu jednoho z prsů a zčervenání se však může jednat o příznak karcinomu prsu.
- Sekret z bradavky (Abrahámová, 2009, s. 57-58).

#### **2.2.5 Diagnostika karcinomu prsu**

V dnešní době je diagnostikováno 70% nádorů ještě před propuknutím příznaků. Je to způsobené aktivním screeningem.

##### **2.2.5.1 Klinické vyšetřovací postupy**

- Anamnéza: důležitá je rodinná anamnéza, ve které se sleduje hlavně výskyt karcinomu prsu a jiných zhoubných onemocnění v rodině. Jestliže žena měla v příbuzenstvu karcinom prsu před 40. rokem života a bilaterální karcinom, zvyšuje se u ní riziko vzniku nádoru.

V osobní anamnéze se sledují dřívější karcinomy, věk menarche, věk prvního porodu a údaje o menopauze. Důležité jsou údaje o dřívějších operacích na prsu, incizích, excizích, které mohou ukazovat na možnost karcinomu.

- Aspekce: Pohled se provádí ve stoje, v poloze na zádech a v předklonu. Lékař zjišťuje symetrii prsů, vyklenutí, kožní změny, včetně bradavek a dvorců. Pozoruje se také barva a hladkost kůže.

- **Palpace:** Pohmat patří mezi nejdůležitější vyšetřovací metodu. U vyšetření prsu se postupuje systematicky, tak aby se vyšetřily všechny kvadranty prsu od periferie ke středu. Vyšetřují se také axilární nadklíčkové a podklíčkové uzliny ( Hladíková, 2009, s. 36).

### **Postup při samovyšetření prsu**

1. Žena se svlékne do půl těla a stoupne si nebo sedne před zrcadlo. Paže se volně zpusť podél těla. První se vyšetřuje pohledem, zda nejsou nějaké asymetrie mezi prsy. Sleduje se vyklenutí a změna barvy.
  2. Žena obě ruce zvedne nad hlavu a prohlíží prsy z různých úhlů. Sledují se změny na prsou. Pozorně se prohlédne bradavka a dvorec, zda se neobjevuje vpáčení bradavky, výtok nebo krvácení.
  3. Žena si lehne na postel a hlavu si dá na polštář. Levé rameno se podloží složeným ručníkem a levá ruka se dá pod hlavu. Vyšetřuje se pravou rukou. Používá se celá plocha prstů, aby šla lépe cítit tkáň v prsní žláze. Prs se rozdělí do 4 kvadrantů. S vyšetřením se začíná v horní vnitřní části prsu. Začíná se u hrudní kosti, žena jemně, ale pevně mačká a malými krouživými pohyby vyšetřuje celý horní vnitřní kvadrant. Pozornost se soustředí na jakoukoliv bulku nebo neobvyklý útvar. Pomalu se postupuje až k bradavce.
  4. Stejným způsobem se vyšetří dolní vnitřní kvadrant. Začíná se od hrudní kosti a od žeber a pomalu se pokračuje k bradavce.
  5. Po vyšetření vnitřní části prsu se přesune levá ruka podél těla a vyšetří se dolní zevní kvadrant. Začne se od žeber a postupuje se pod prsem krouživými pohyby k bradavce.
  6. Stejně si žena vyšetří i zevní horní kvadrant levé části prsu.
  7. Na závěr se celou plochou prstů prohmatne důkladně celé podpaží.
- (Hladíková, 2009, s. 39)

### **2.2.5.2 Diagnostické zobrazovací metody**

Zobrazovací metody se rozdělují do dvou skupin:

- **Neinvazivní-** patří sem mamografie, duktografie, ultrasonografie - USG, magnetická rezonance-MG.
- **Invazivní-** bioptické vyšetření, kam patří core cut biopsy, stereotaxe.

(Hladíková, 2009, s. 40).

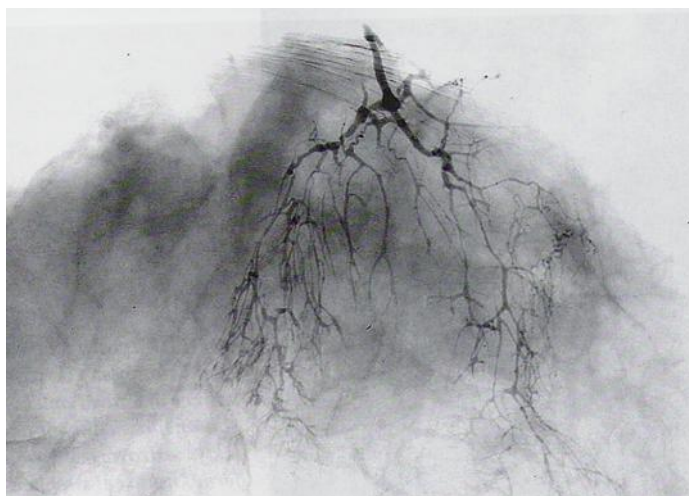
## Neinvazivní zobrazovací metody

### Mamografie

Základní zobrazovací metodou u vyšetření prsu je mamografie. Mamografie umožňuje nejen diagnózu primárních nádorů, ale i časné zjištění recidivy v prsu, především po parciálním chirurgickém zákroku a po adjuvantní léčbě. Vyšetřují se vždy oba prsy. Mamografie se používá jako screeningová metoda u žen nad 40 let života. U žen pod 40 let života se používá jako prevence ultrasonografie. Je to jedna z nejspolehlivějších metod v dnešní době (Abrahámová, 2009 s. 46 ).

### Duktografie

Zobrazovací metoda, kde se provádí aplikace vodné jodové kontrastní látky do mlékovodu prsní žlázy. Indikací k vyšetření je patologický sekret z prsu. Při oboustranné mléčné sekreci, nebo při sekrece z více pórů není duktografie doporučována. Vyšetření je jednoduché. Podezinfekci prsu se mírným tlakem na prso vyloučí kapka sekretu. Tím se označí vývod mlékovodu. Poté se provádí aplikace kontrastní látky do mamilly. V dnešní době se používají umělohmotné kanyly, které se zavádějí do mlékovodu a aplikuje se 1-2 ml jodové kontrastní látky. Při vytažení kanyly se přiloží tamponek s koloidem, který zabrání uniku kontrastní látky. Po nástřiku se provedou snímky ze dvou projekcí - medio laterální a kraniokaudální. Snímek z duktografie je na obrázku 3. Duktografie je nenahraditelná z důvodu prokázání intraduktální zhoubné léze dříve než u mamografie (Hladíková, 2009).



Obrázek 3 Snímek pacientky na duktografii : zdroj-<http://www.wikiskripta.eu>

## **Ultrasonografie**

Používá se buď jako doplňková metoda, protože má vysokou senzitivitu a umožňuje cílené bioptické vyšetření. Samostatně se používá u žen pod 40 let a u těhotných. Ultrasonografie i mamografie se provádí 5.-8. den po menstruaci ( Hladíková, 2009, s. 48).

## **Magnetická rezonance**

Magnetická rezonance se indikuje u těžkých dysplazií u mladých žen, u diagnostiky nádorových ložisek ve stejném kvadrantu jako primární nádor a diagnostika u nádorů s okultními ložisky mimo kvadrants primárním tumorem, vyšetření parenchymu po rekonstrukci prsu.

## **Výpočetní tomografie**

Výpočetní tomografie se používá k vyloučení mozkových metastáz, posouzení vztahu primárního nádoru k okolním tkáním a orgánům.

## **RTG kostí a scintigrafie kostí**

Tyto metody se používají k detekci kostních metastáz. V dnešní době se může použít funkční vyšetření PET/CT (Šlampa, 2007, s. 206).

## **Molekulárně biologické vyšetření**

V současné době je možné standardně vyšetřit estrogenové a progesteronové receptory a HER-2/neu. U žen mladších 30 let, u žen s pozitivní rodinnou anamnézou nebo u žen s ovariálním karcinomem se navíc provádí genetické testování – určení mutace genů BRCA-1 a BRCA-2. (Hynková et al, 2012).

### **2.2.6 TNM klasifikace u karcinomu prsu**

U karcinomu prsu se stanovuje TNM klasifikace.

#### **Klasifikace T**

- Při T1 klasifikace je velikost nádoru 2 cm nebo méně, u stádia T2 je karcinom větší než 2 cm, místě, T3 je karcinom větší jak 5 cm v největší části nádoru, stádium T4 je nádor jakkoliv velký s přímým šířením do hrudníku nebo kůže.



## **Klasifikace N**

- N1 znamená, že jsou prokázány metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině, u N2 jsou metastázy na stejné straně v axilární uzlině, ale jsou fixované k sobě nebo k dalším strukturám, při N3 metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních či supraklavikulárních mízních uzlinách.

## **Klasifikace M**

- Stanovení MX znamená, že metastázy nejde hodnotit, M0 stanovuje, že metastázy nejsou přítomné, M1 vzdálené metastázy jsou přítomné
- (Coufal, et al, 2011, s. 99-103).

### **2.2.7 Klinická stádia**

Dále se stanovují klinická stádia karcinomu prsu.

#### **Stádium 0**

Jedná se o přítomnost neinvazivního karcinomu prsu- karcinom in situ. Bez další léčby se může z karcinomu in situ stát invazivní karcinom.

#### **Stádium 1**

Jedná se o stádium invazivního karcinomu prsu, kdy tumor je v průměru menší než 2 cm nejsou postiženy lymfatické uzliny v podpaží a nejsou žádné metastázy.

#### **Stádium 2**

Toto stádium se dále dělí na stádium 2A a 2B. Do stádia 2A patří nádory menší než 2 cm s postižením 1-3 podpažních lymfatických uzlin, dálesem patří postižení lymfatických uzlin v podpaží bez prokazatelného nádoru v prsu a nádor o velikosti 2–5 cm bez postižení lymfatických uzlin. Do stadia 2B se řadí nádory o velikosti 2-5 cm s postižením 1-3 podpažních lymfatických uzlin a nádor větší než 5 cm bez postižení lymfatických uzlin v podpaží.

#### **Stádium 3**

Stádium 3 se rozděluje do tří skupin, na stádium 3A, 3B, 3C. Dělí se podle určitých kritérií, mezi která patří lokální pokročilost nádoru a postižení podpažních lymfatických uzlin nebo uzlin v okolí nadklíčku bez vzdálených metastáz.

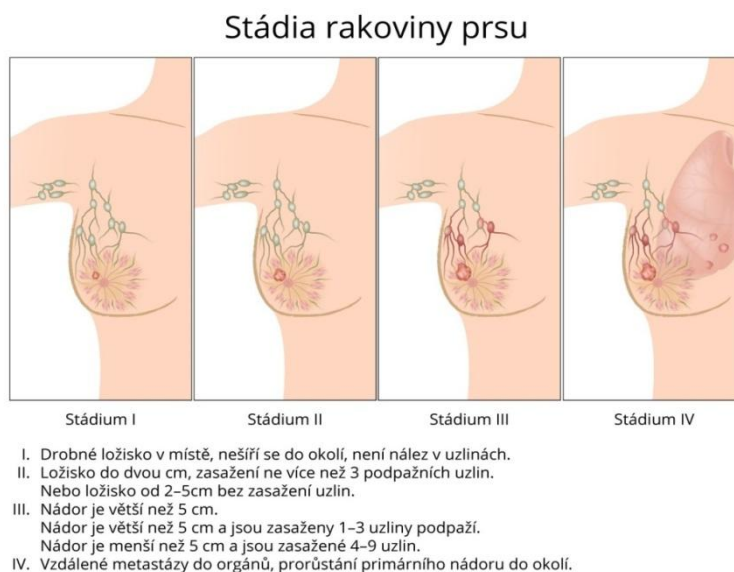
Do stádia 3A řadíme nádory menší než 2 cm a nádory o velikosti 2-5 cm, postižené podpažní lymfatické uzliny fixované navzájem nebo postižení uzlin vedle hrudní kosti a nádory větší než 5 cm s postiženými podpažními lymfatickými uzlinami nebo postiženými uzlinami vedle hrudní kosti. Dále sem patří postižené podpažní lymfatické uzliny fixované navzájem nebo postižení uzlin vedle hrudní kosti bez prokazatelného nádoru v prsu. Do stádia 3B patří nádor jakékoliv velikosti prorůstající do hrudní stěny a kůže.

Do stádia 3C řadíme nádor jakékoliv velikosti s postižením 10 a více lymfatických uzlin v podpaží a postižením nadklíčkových nebo podklíčkových uzlin.

#### Stádium 4

Do stádia 4 patří nádory s průkazem vzdáleného metastatického postižení nejčastěji v plicích, játrech, kostech a mozku (Abrahámová, 2009, s. 71-73).

Jednotlivá stadia rakoviny prsu jsou zobrazena na obrázku 4.



Obrázek 4 Stadia rakoviny prsu: zdroj- <http://www.symptomy.cz>

### 2.2.8 Prognostické a prediktivní faktory

Důležité pro správné stanovení terapie je určení veškerých faktorů, které mohou pomoci při určení prognózy a odpovědi na léčbu. Na základě určení faktorů a výsledků řady klinických studií se sestaví správná léčba pro každého pacienta.

Nesporný vztah k délce přežití má klinické stádium. Dále postižení uzlin je důležitý faktor při délce přežití. Při postižení více jak 3 uzlin nebo při prorůstání metastáz přes pouzdro se prognóza významně zhoršuje. Také při větší velikosti nádoru se zvyšuje zasažení lymfatických uzlin. Věk a ovariální funkce jsou velmi důležité při určení správné léčby. Ženy, u kterých proběhla menopauza nejdéle před rokem, jsou citlivější na hormonální léčbu než ženy, které jsou před menopauzou nebo ženy perimenopauzální. Při negativním výsledku při hodnocení ER a PR receptorů můžeme očekávat špatnou odpověď na hormonální léčbu. Určení histologického typu také napomáhá určení prognózy. Některé typy mají horší prognózu než jiné, například inflamatorní karcinom. Také stádium malignity a šíření nádorových buněk do cév zhoršuje prognózu onemocnění. Zvýšená exprese HER-2/neu výrazně zhoršuje prognózu i odpověď na chemoterapii (Šlampa, 2007 s. 209).

### **2.2.9 Karcinom prsu v těhotenství**

Jako preventivní vyšetření by mělo sloužit samovyšetření prsu těhotnou nebo vyšetření prsty lékařem jako rutinní prenatalní vyšetření. Při objevení nějakých abnormalit se provádí sono prsu. Mamografie se používá u zhodnocení dominantní masy, nebo okulního karcinomu. Mamografické vyšetření z 25% může být v těhotenství falešně negativní, proto se používá raději biopsie, která je základní při diagnóze suspektní palpační rezistenci. Je důležité, aby patolog byl vždy upozorněn, že je pacientka těhotná. Vyšetření jsou upravena tak aby byla radiační zátěž co nejnižší. Při rentgenu plic se používá stínění břicha. Ukončení těhotenství se zhodnocuje podle stáří plodu (Šlampa, 2007 s. 213).

#### **Doporučený léčebný postup:**

##### Při časném stadiu (st. I a II)

1. Primární léčbou u těhotných žen je chirurgický zákrok. Expozice záření v prvním trimestru těhotenství může vést k mutacím plodu.
2. Další možností léčby je adjuvantní chemoterapie. Jestliže je důležitá neměla by být podávána v prvním trimestru, aby se zabránilo riziku teratogenním účinkům.

##### Při pozdních stádiích (st. III a IV)

1. Úplné vyvarování radioterapie v prvním trimestru.
2. Chemoterapie by se měla také aplikovat po prvním trimestru.
3. Po terapeutickém potratu nemusí být prognóza lepší.

## **Laktace**

U potlačení laktace nedochází ke zlepšení prognózy. V průběhu laktace by měla být laktace také potlačena a dále při plánovaném chirurgickém výkonu. (Šlampa, 2007 s. 214)

### **2.2.10 Karcinom prsu u mužů**

Incidence karcinom prsu je méně než v 1%. Častější výskyt je u mužů po 50 roku života. Dříve se často vyskytoval u mužů s karcinomem prostaty léčenými estrogeny. Velkou důležitost mají v patogenezi estrogeny nejspíš testikulárního původu. Šíření a histologie je stejná jako u žen. Výskyt nádoru je nejčastěji centrálně. Karcinom prsu je u mužů hlavně hormonálního původu. Prognóza karcinomu je horší než u žen (Šlampa, 2007 s. 214)

### **2.2.11 Terapie karcinomu prsu**

Poté co se určí diagnóza a rozsah onemocnění, stanovuje se léčebný postup. Určení léčby je důležité pro každého pacienta. Volba léčby je ovlivněna stádiem onemocnění. U rakoviny prsu se uplatňuje multidisciplinární spolupráce více odborníků, jako jsou chirurgové, patologové, radiační a kliničtí onkologové. Léčba se většinou skládá z kombinované lokální terapie, do které patří mastektomie, prs zachovávající operace, parciální mastektomie, vyšetření uzlin a radioterapie. A systémové léčby, která se skládá z chemoterapie, hormonální terapie a biologické léčby (Šlampa, 2007 s. 209)

#### **2.2.11.1 Chirurgická léčba**

Chirurgická léčba na prsu se skládá se 2 základních cílů.

- **Kurativní cíl**- odstranění nádorového ložiska s bezpečnostním lemem zdravé tkáně.
- **Diagnostický cíl**- získání neporušeného materiálu pro histopatologické vyšetření nádoru.

#### **Parciální mastektomie**

Aby mohla být operace provedena parciálně, musí být splněny určitá kritéria.

V prsu se nachází jeden nádor nebo více nádorů blízko sebe. Ložisko lze odstranit tak, aby kosmetický výsledek byl co nejpříjemnější.

K podání adjuvantní radioterapie není žádná kontraindikace. Pokud už byl prs v minulosti ozářen vyšší dávkou, tak se radioterapie v žádném případě nedoporučuje. Kontraindikace je také těhotenství.

Pacientka musí souhlasit se záchovným výkonem. Jako alternativa by se vždy měla nabídnout i totální mastektomie.

Před zahájením parciální mastektomie se musí nejprve určit umístění nádoru, velikost nádoru, hloubkové umístění nádoru a vztah k okolním strukturám.

Z technického hlediska se parciální mastektomie dělí na klasickou a onkoplastickou.

Klasická parciální mastektomie znamená vynětí resekatu a vzniklý defekt se lineárně sešije.

Kožní jizvě se nelze úplně vyhnout, ale nebývá špatně vnímána. Chirurg se snaží o umístění řezu mimo výstřih (Coufal, et al, 2011, s.123-127).

### **Totální mastektomie**

Zásadou operace je odstranění celé prsní žlázy i s okolním tukem. Při totální mastektomii se odstraňuje 90- 99% žláзовého parenchymu, protože struktury mléčné žlázy se mohou nacházet i za její makroskopickou strukturou. Odstraněné by měly být i axilární uzliny. Při zachování uzlin se tento výkon nazývá simplexní mastektomie.

Totální mastektomie se indikuje u nádoru, který nelze odstranit parciálním výkonem, anebo když nelze použít adjuvantní terapii.

Dále se provádí totální výkon na požádání pacientky, která si výkon zvolí sama.

K dalším indikacím patří více invazivních nádorů v prsu, které jsou navzájem vzdáleny.

Totální mastektomie má své výhody i nevýhody.

Mezi výhody patří, že pacientky obvykle nemusí absolvovat radioterapii, snížení četnosti lokálních recidiv a snížení možnosti další operace.

Nevýhodami jsou psychická újma ze ztráty prsu, výrazná jizva a zátěž pohybového ustrojí způsobené nerovnoměrnou zátěží páteře po jednostranném odstranění prsu.

Typy totální mastektomie:

- **Klasická mastektomie**- odstranění takového množství kůže, aby se rána dalalinearne sešít bez vzniku kožníchzdvojení. Tento postup se používá u žen, u kterých se nebude provádět rekonstrukce prsu.
- **Kůži šetřící mastektomie (SSME)**- odstraňuje se pouze areolomamilární komplex, zbytek kůže se zachová. Postup se volí tam, kde se bude provádět mammární rekonstrukce. Kontraindikací je nádorové postižení kůže
- **Subkutánní mastektomie (NSME)**- zůstane kompletní kožní kryt.
- **Areolu šetřící mastektomie (ASME)**- resekuje se pouze māmila a dvorec zbytek kůže je zachován. Tento postup se nerozšířil a není moc používaný.

- **Mastektomie nezařaditelné, netradiční-** tento postup se volí při přizpůsobení stávajícím jizvám na prsu a při umístění nádoru mimo oblast resekce běžnou mastektomií.

Správnou volbu typu mastektomie volíme podle rozsahu nádoru a podle zvolené rekonstrukce prsu. Čím více se zachová kůže, tím se zlepší výchozí situace pro provedení okamžité nebo odložené mammární rekonstrukce (Coufal, a další, 2011 s. 179-181).

### **Korekce ztráty prsu**

Odstranění prsu bývá ve většině případů bráno negativně a má špatný psychický a tělesný vliv na stav pacientky.

### **Epitéza**

Epitéza patří mezi nejjednodušší způsob korekce prsu. Jedná se o odnímatelnou vycpávku a dá se koupit ve zdravotnických prodejnách.

Rozeznávají se dva druhy:

- **Lehká pooperační epitéza-** jedná se o molitanovou vycpávku do podprsenky. Doporučuje se v pooperační fázi jako přechodné řešení.
- **Silikonová epitéza-** elastická napodobenina prsu. Je doplněna snímatelnou kapsou a speciální podprsenkou. Výběr silikonové epitézy se doporučuje ženě až po zhojení jizvy. Ukázka silikonové epitézy na obrázku 5 (Coufal, et al, 2011, s. 205).



Obrázek 5 Ukázka epitézy: zdroj- <http://www.epita-dd.cz>

## **Rekonstrukce prsu**

Každá žena by měla být informovaná před totální mastektomií o možnosti rekonstrukce prsu. Rozhodnutí o tom, kdy se rekonstrukce bude provádět a zda je to možné, není vždy jednoduché. Rozhodování o rekonstrukci nesmí ale oddálit onkologickou léčbu (Coufal, et al, 2011, s. 205).

### **2.2.11.2 Chemoterapie**

V dnešní době se v onkologii používá kolem 40 cytostatik u léčby rakoviny prsu. Účinnost cytostatik samostatně se pohybuje kolem 20 až 65%. Účinnost se zvyšuje při kombinaci více cytostatik. Cytostatika dělíme podle toho, v které fázi buněčného cyklu působí. Cytostatika se rozdělují na cytostatika účinná v průběhu celého cyklu a cytostatika účinná jen v některé fázi buněčného cyklu. Chemoterapie se používá jako předoperační léčba, tam kde je potřeba zmenšit nádor před operací prsu a zničení možných vycestovaných buněk. Dále se používá pooperační chemoterapie, která zajišťuje po úspěšné operační léčbě zničení možných uniklých nádorových buněk. Chemoterapie je většinou aplikována ambulantně (Abrahámová, 2009, s. 34)

### **2.2.11.3 Hormonální léčba**

Indikace k hormonální léčbě závisí na průkazu hormonálních receptorů. Třetina žen s metastatickým postižením odpovídá na hormonální léčbu. Hormonální léčba se liší před menopauzou a po menopauze. Před menopauzou se u některých žen dělá blokáda vaječnickové funkce, která se provádí odstraněním vaječníků nebo ozařováním. U žen po přechodu se předepisují tablety, které jsou efektivnější mají jiné spektrum vedlejších účinků (Hynková, et al, 2012 s. 16).

### **2.2.11.4 Biologická léčba**

Karcinom prsu je jedno z prvních onkologických onemocnění, u kterých se začala biologická léčba využívat. Uplatňuje se cílená léčba trastuzumabem, bevacizumabem a lapatinibem. Biologická léčba se podává ve dvou hlavních formách. První forma jsou protilátky proti receptorům na povrchu buněk, kde se používají trastuzumab a bevacizumab. Druhá forma jsou malé molekuly určené proti nitrobuněčným komponentům řetězce nezbytných dějových drah. Protilátky se aplikují intravenózně, malé molekuly jsou ve formě tablet (Hynková, et al, 2012 s.16).

### **2.2.11.5 Radioterapie**

Radioterapie je metodou, která patří mezi nejstarší terapeutickou metodou užívanou u zhoubných nádorů. Už v roce 1897 americkém Chicagu bylo zevní ozařování aplikováno u pacientky s rakovinou prsu. Lékaři zaregistrovali u pacientky dobrou léčebnou odpověď. Lékař Emil Grubbe, který provedl ozařování, se stal prvním radiačním onkologem na světě.

U radioterapie prsu jsou stanoveny 2 hlavní indikace. První indikací je léčba nádorů v počátečních stádiích, kdy je provedena záchovná operace. Po záchovné operaci je nutné provést ozařování prsu, které snižuje riziko recidivy onemocnění. Druhou indikací k ozařování je léčba pokročilých nádorů, větších než 4-5 cm, u kterých je indikováno odstranění celého prsu. U pokročilých nádorů je pravděpodobné, že může dojít k recidivě onemocnění na hrudní stěně i po odstranění prsu, proto se přistupuje k následnému ozařování. Další indikace k ozařování je, když jsou postiženy podpažní uzliny (Abrahámová, 2009 s.87).

K zlepšení lokalizace cílového objemu dopomohlo zavedení výpočetní techniky do diagnostiky a plánování léčby zářením. CT vyšetření je základní vyšetření pro stanovení a rozložení dávky v těle pacienta. Správné použití CT dovoluje přesné zaměření cílového objemu pro aplikaci dávky záření, určení správné polohy rizikových orgánů, trojrozměrný výpočet rozložení dávky a optimalizaci plánů s ohledem na 3D topografii. CT vyšetření se používá i při plánování brachyterapie před zavedením vodičů pro aplikaci zdroje záření (Doležel, 2012)



## **Kurativní radioterapie**

Léčebný postup je stanoven u inoperabilních stádií u místně pokročilého onemocnění. Další indikací je inflamatorní karcinom, nedostatečná odpověď na neoadjuvantní chemoterapii nebo chemo-hormonterapii nebo při jiných kontraindikacích. Dávkou 46-50 Gy se ozařuje oblast prsu a regionálních uzlin. Cíleně se ozařuje oblast reziduálního tumoru a reziduálních metastatických uzlin v dávce 20-24Gy do celkové dávky 60- 70 Gy. Účinnost kurativní léčby se stanovuje za 2-3 měsíce po ukončení ozařování, kdy se teprve plně projeví. (Hynková, et al, 2012 s. 156)

## **Frakcionace**

Klasická frakcionace se používá standartně u kurativní léčby. Frakcionační režim je obvykle 1,8-2 Gy/ frakci, 5 frakci týdně do celkové dávky 48 – 50 Gy.

Hyperfrakcionace se nejčastěji aplikuje u inflamatorního karcinomu prsu frakcionací 1, 28 – 1, 32 Gy frakci při aplikaci dvou frakcí za den v rozmezí 6 hodin mezi oběma frakcemi do celkové dávky 50 – 54 Gy po dobu 4 týdnů a dále cílené ozařování.

U akcelerované hyperfrakcionační radioterapii se používá zkrácení celkové doby léčby. U této frakcionaci je dobrá lokální kontrola a tolerance (Šlampa, 2007 s. 216).

## **Dávky záření**

### **Časné tumory ( Tis, T1, T2)**

Po částečné mastektomii se na celý prs aplikuje dávka 50 Gy 5 -6 týdnů 2 Gy na frakci. Po úplné mastektomii se na hrudní stěnu s jizvou podává dávka 50 Gy 5 týdnů. Při ozařování boostu je doporučována dávka 10 – 20 Gy 1- 2 týdny závislost je na velikosti tumoru a stavu chirurgických okrajů. Doporučená dávka je 16 Gy. U pozitivních okrajů excize se aplikuje dávka 20 Gy.

Axilární a nadklíčkové oblasti se ozařují celkovou dávkou 46 - 50 Gy / 4 – 5 týdnů. Při ozařování axily je dávka počítána na střední rovinu 2 cm pod oblast klíční kosti. Dávka pro nadklíčkové uzliny se aplikuje do hloubky 3 cm (Šlampa, 2007 s. 216).

### **Tumory pokročilé ( T3, T4, inflamatorní karcinom)**

Pokročilé tumory se ozařují dávkou na celý prs nebo hrudní stěnu 50 – 60 Gy při frakci 1,8 – 2 Gy. Na hrudní stěnu se může dávka zvýšit o 10 – 15 Gy při pozitivních okrajů.

Kde není možná u tumorů operace se doporučuje aplikovat dávku 75 – 80 Gy. Regionální uzliny se ozařují stejně jako u častých nádorů (Šlampa, 2007 s. 216).

### **Adjuvantní terapie**

Patří mezi nejčastěji prováděné indikace léčby zářením u karcinomu prsu. Snižuje riziko místních nebo regionálních recidiv. Adjuvantní terapie po částečné mastektomii snižuje riziko místní recidivy až o 30-40%. Léčba se zahajuje do 6 týdnů od operace, pokud se neplánovala chemoterapie. Při ozařování se ozařuje oblast celého prsu dávkou 46-50 Gy standardní frakcionací 5x 2 Gy/ týden. V některých případech dochází k cílenému dozáření lůžka tumoru (boost) dávkou 10-20 Gy dle prognostických faktorů (Hynková, a další, 2012 s.157).

### **Neadjuvantní terapie**

Ozáření uskutečněné před operací u velkých nádorů. V současné době se provádí vzácně. (Šlampa, 2007 s. 217)

### **Samostatná radioterapie**

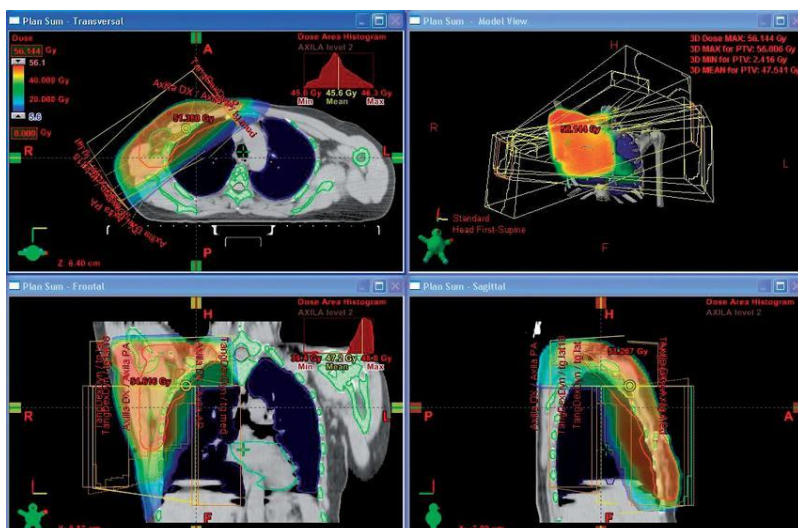
Provádí se u žen s pokročilým nádorem prsu, kde není možná operace. A také tam, kde s interních důvodů operace není možná (Šlampa, 2007 s. 217).

### **Paliativní radioterapie**

Léčba je indikována u pokročilých lokálních karcinomů prsu nebo u vzdálených metastáz. Ozařování je přizpůsobeno konkrétní oblasti, která se bude ozařovat (Hynková, et al, 2012 s. 157).

### **Cílový objem**

U léčby zachovávající prs je cílový objem celý prs a podle výkonu spádová lymfatika. Výhodou ozáření lůžka tumoru s lemem je výrazné zkrácení doby léčby a snížení toxicity. Na obrázku 6 je zobrazena izocentrická technika, která se používá při plánování ozařování (Hynková, et al, 2012 s. 157)



Obrázek 6 Izocentrická technika: zdroj: Postgraduální medicína

### Techniky ozařování

Pacientky se nejčastěji ozařují v poloze vleže s abdukovanou horní končetinou ve fixační pomůcce. Pacientky s objemnějšími prsy se mohou ozařovat v pronační poloze či s uložením prsu laterálně. Plánování radioterapie se provádí pomocí CT a virtuální simulace. Na obrázku 7 je zobrazen lineární urychlovač s fixační pomůckou „sheet“ (Hynková, et al, 2012, s. 157).



Obrázek 7 Lineární urychlovač s fixační pomůckou :zdroj- Onkologické centrum Multiscan

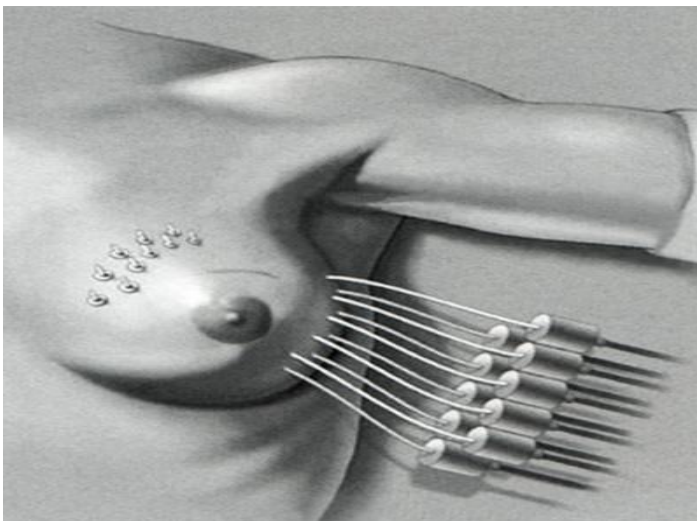
### Zevní radioterapie

Při ozařování prsu se používá technika dvou protilehlých tangenciálních polí. Při použití kompenzačních klínů dochází k homogenizaci dávky záření v cílovém objemu. Pole se upravují individuálně připravenými vykrývacími bloky nebo vícelamelovým kolimátorem. U ozařování hrudní stěny po mastektomii se používá technika dvou tangenciálních polí. Při radioterapii regionálních uzlin se používá technika dvou protilehlých polí nebo dvou

konvergentních polí s možnou aplikací klínů. Při cíleném ozařování lůžka nádoru po částečné mastektomii se využívá technika dvou fotonových polí, popřípadě technika jednoho přímého elektronového pole. Pokud je to možné, označujeme lůžko tumoru perioperační rentgenovými kontrastními klipy (Hynková, et al, 2012 s.158).

### **Brachyradioterapie**

Při ozařování lůžka se může využít i brachyterapie. Technika, která se používá u karcinomu prsu je nejčastěji intersticiální aplikace pomocí můstku, který slouží k zavádění jehel přímo do prsu v určité geometrii, která je zobrazena na obrázku 8. Aplikace je nejčastěji prováděna před zahájením zevní terapie. Metoda je vhodná u pacientek s objemnějšími prsy a tumory v hloubce více než 3-4 cm pod kůží po parciální mastektomii. Použití není vhodné u nádorů v blízkosti žebér nebo kůže. Aplikuje se jednorázově 8-10 Gy v kombinaci se zevním ozařováním(Hynková, et al, 2012 s, 158).



Obrázek 8 Aplikace brachyterapie prsu: Zdroj- <http://www.rakovinaprsu.cz>

### **Nežádoucí účinky radioterapie**

Nejčastější nežádoucí účinky po ozařování jsou erytém a deskvamace kůže. Dochází i k chronickým kožním změnám jako jsou teleangiektázie, atrofie pokožky, fibróza podkoží, pigmentace(Abrahánová, 2009).

## 2.3 Detekce sentinelová uzliny

### 2.3.1 Historie detekce sentinelové uzliny

První zmínka o teorii sentinelové uzliny byla přednesena na světovém kongresu již v letech 1959 a 1976. Avšak výsledky získané z těchto prací nedovolovaly klinické využití. V roce 1990 Morton prezentoval svou studii s lymfatickým mapováním u časných stadií melanomu. V roce 1992 vyšla publikace, která znamenala průlom v managementu časných stadií tumorů s lymfatickým metastazováním ( Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, 1992).

Přestože přijetí teorie o sentinelové uzlině z řad velkých onkologických společností nebyl v některých případech kladný, došlo k zahájení klinického výzkumu.

V první polovině 90. let se objevily práce, kde se využívalo této metody pro mnohé maligní onemocnění jakou je maligní melanom, kolorektální karcinom, karcinom penisu, karcinom prsu. Využívalo se značení jak lymfotropním barvivem, tak i značení radioaktivním izotopem Technecia (Tc), který se detekuje scintilační sondou. V roce 1993 Krag přinesl první zkušenosti s technikou značení u karcinomu prsu, za použití radiokoloidu detekoval značenou uzlinu gama sondou. Práce Giuliana legalizovala použití SLNB u časného karcinomu prsu.

V roce 1997 italská skupina pod vedením Umberta Veronesiho vydala práci o užívání sérového albuminu značeného <sup>99</sup>Tc. Detekce byla úspěšná u 97,5 % z testovaných žen.

Důležitým přínosem pro užívání techniky sentinelové biopsie u žen s karcinodem prsu byly také práce českých autorů.

Biopsie sentinelové uzliny je metoda, která umožňuje rozlišit ženy, jenž nemají postižené axilární uzliny od žen, které mají uzliny postižené (Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinodem prsu, 2011)

Sentinelová uzlina je první lymfatická uzlina, která je zasažena metastázami při lymfatickém metastatickém rozsevu. Z jednoho svodného lymfatického povodí může sejít jedna nebo více sentinelových uzlin.

Jestliže u nádorových buněk dojde k metastazování, nádorové populace se dostanou do sentinelové uzliny a jsou zachyceny v její subkapsulárních lymfatických sinusech. Po určité době nádorové buňky proniknou skrz uzlinu do vyšších etáží lymfatického systému. Později se cestou lymfaticko-venózního toku metastázy můžou dostat do systémového oběhu a stát se původcem vzdálených metastáz. Pozorné histologické vyšetření sentinelových uzlin je jedna

s nejspolehlivějších metod detekce lymfatického metastatického rozsevu. Vyšetření sentinelových uzlin velkým počtem řezů umožňuje vyšší detekci mikrometastáz. Naproti tomu běžné vyšetření odstraněných uzlin u rozsáhlé lymfadenektomie se provádí pouze z jednoho řezu jedné uzliny.

Určení sentinelové uzliny jako negativní znamená, že s velkou pravděpodobností další uzliny zasaženy nebudou. Což pro pacientku znamená, že bude ušetřena rozsáhlejší lymfadenektomie, z které vyplývá prodloužení operačního výkonu a zvýšení komplikací po výkonu (Koranda, 2014).

Na fyziologii lymfatické drenáže závisí úspěšnost detekce uzlin. Drenáž u karcinomu prsu souvisí s velikostí primárního nádoru. U velkých nádorů nemusí být zachována fyziologická drenáž, což může způsobit falešnou negativitu. (Šimša, 2010)

### **Technika značení sentinelových uzlin**

Značení se provádí pomocí aplikace detekční látky traceru, který se aplikuje do předem určené oblasti prsu. Dříve se používala hluboká peritumorální aplikace na 4 místech v okolí tumoru. Bylo zjištěno, že stejných výsledků se srovnatelným počtem negativně pozitivních uzlin se docílí aplikací látky subdermálně nebo intradermálně nad oblast ložiska primárního tumoru. To znamená, že prsní tkáň a kůže nad ní je drénována do stejných axilárních uzlin. V dnešní době množství aplikované látky je menší, protože se podává jen jedna injekce traceru. (Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu, 2011)

Mapování sentinelové uzliny se provádí dvěma způsoby, které se používají kombinovaně nebo samostatně.

### **Mapování lymfotropním lipofilním barvivem**

Dnes se nejčastěji používá patentní modř, která se podává bezprostředně před výkonem. Barvivo se aplikuje do podkoží nad tumorem, do okolí tumoru nebo do subareolárních lymfatik. K urychlení transportu barviva do první spádové uzliny se doporučuje jemná masáž v okolí aplikace. Po 2-5 minutách se provede řez v axile, ze které jsou odstraněny barevné lymfatické cévy a zbarvené sentinelové lymfatické uzliny. Detekci patentní modři provádí operatér pouhým okem. Při detekci se může stát, že struktury v hloubi axily mohou být hůře rozpoznatelné a nemusí být detekovány. (Šimša, 2010).

### **Mapování radionavigovaná detekce- lymfoscintigrafie**

Hlavním cílem lymfoscintigrafie je zobrazit místo, kde se sentinelová uzlina nachází. Dále určit, které lymfatické uzliny drénují primární nádor. Metoda také umožňuje orientační určení počtu sentinelových uzlin v jednotlivých spádových oblastech. Vyšetření nepotřebuje žádnou přípravu. Kontraindikací je alergie na radiofarmakum. (Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu, 2011)

Radiofarmakum se nejčastěji aplikuje subdermalně, subareolárně nebo peritumorózně. Aplikace se provádí bezprostředně před výkonem nebo den před operací. K detekci sentinelové uzliny se používají nejčastěji koloid lidského serumalbuminu značený  $^{99m}\text{Tc}$  a  $^{99m}\text{Tc}$ - sulfid rhenia. Pro detekci je vhodný nosič s většími částicemi, který se vstřebává v sentinelové uzlině, a neprostupují dále do dalších uzlin. Při použití nosiče s malými částicemi může dojít k označení v nesprávné uzlině. Nejčastěji se radiofarmakum aplikuje do 4 míst - kraniálně, kaudálně, mediálně a laterálně od tumoru. Při zobrazení sentinelové uzliny se vyznačí její lokalizace na kůži pomocí  $^{57}\text{Co}$  nebo  $^{99m}\text{Tc}$  bodového zdroje nesmazatelnou barvou ve dvou projekcích. Detekce radiokoloidu se provádí pomocí ručního detektoru gamaaktivity. Detekce se provádí v leže na zádech. Dynamická scintigrafie se snímá s končetinou v  $90^\circ$  abdukci s detektorem skloněným podle lokalizace nádoru. (Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu, 2011)

Názory na kombinaci metod, kde se použijí, obě metody se u různých autorů liší. Cox při kombinaci obou metod přišel k zvýšení úspěšnosti až na 96 %, kdy při barvení byla úspěšnost 80% a při detekci radiofarmakem 89 %. Randomizované studie, které srovnávaly úspěšnost detekce pomocí barviva s kombinací obou metod, nenalezly důležité rozdíly, které by zvyšovaly úspěšnost kombinované metody. Dnešní autoři považují kombinaci obou metod za nejlepší variantu s nejvyšším podílem úspěšnosti a nejnižším projevem falešné negativity. (Maligní melanom a ostatní nádory kůže, 2006)

Při kombinované metodě se postupuje tak, že se pacientovi nejprve aplikuje koloid značený techneciem. Bezprostředně po aplikaci nebo za 1-2 hodiny se provede lymfoscintigrafie, kde se ukážou aktivní uzliny. Poté je pacient odvezen na operační sál. Před chirurgickým výkonem je mu do stejného místa aplikován roztok patentní modři a za 10 minut je provedeno odstranění mízních uzlin, které jsou před odstraněním detekovány speciální sondou, která měří intenzitu záření vysílanou označenou uzlinou. (Maligní melanom a ostatní nádory kůže, 2006)

## **Axilární uzlina**

Důležitým prognostickým ukazatelem pro přežívání pacientek s karcinomem prsu je stav mízních uzlin v axile. V axile se nachází několik skupin lymfatických uzlin. Z anatomického hlediska se axilární uzliny dělí do 5 skupin, z klinického na 6 skupin. Nejčastěji se používá dělení podle 3 etází.

### **Dělení axilárních uzlin podle jednotlivých oblastí**

- Uzliny podél axilární vény- Jedná se o 4-6 uzlin, které drénují hlavně horní končetiny.
- Uzliny zevní mamární skupiny- Jde o 4-5 uzlin. Jedná se o hlavní drenáž oblasti prsu.
- Uzliny skapulární skupiny- Obvykle to je 6-7 uzlin, které drénují lymfu z krku, zadních oblastí krku a ramene.
- Uzliny centrální skupiny- Jde o 3-4 uzliny. Jsou to uzliny oproti jiným větší, jsou nejčastěji hmatné a drénují prs.
- Uzliny subklavikulární- Jedná se přibližně o 6-12 uzlin. Disekce těchto uzlin se neprovádí.
- Rotterovy uzliny- Počet je variabilní. Jsou to malé uzliny (Šimša, 2010)

*„Dělení axilárních uzlin podle etází*

- *I. Etáž- uzliny lokalizované laterálně od malého prsního svalu*
- *II. Etáž- uzliny pod malým prsním svalem*
- *III. Etáž- uzliny mediálně od malého prsního svalu (Šimša, 2010)*

### **Disekce axilárních uzlin**

Dříve se disekce axily prováděla u všech pacientek s prokázaným invazivním karcinomem prsu. V dnešní době se od této metody odstupuje. Provádí se jen u žen, u kterých se klinicky prokážou metastázy, u histopatologicky nádorově postižených axilárních uzlin a u postižení karcinomem neznámého původu (Coufal, et al, 2011 s. 227).

### **Indikační kritéria**

V současnosti se využívají 2 základní indikační kritéria:

- Při potvrzení metastáz karcinomu prsu v axilární sentinelové uzlině.



- U prokázání invazivního karcinomu prsu bez metastáz a při určení metastázy axilární uzlině.

Podle Fishera se jedná pouze o diagnostický, ne o terapeutický výkon.

Podle jiných autorů má vliv adjuvantní radioterapie axily na přežívání pacientek.

Ale většina odborníků se přiklání k tomu, že odstranění negativních uzlin má pouze diagnostický význam.

Při odstranění axilárních uzlin můžou nastat rizika jako je krevní ztráta při operaci, poškození nervově cévních struktur, infekce, seromy nebo potíže s hojením rány.

Studie, které srovnávaly odstranění axilárních uzlin a sentinelových uzlin zjistily, že při odstranění axilárních uzlin je vyšší četnost potíží u žen s radikálnějším zákrokem. U žen po odstranění uzlin se vyskytovaly nejčastěji bolest, lymfatické otoky, necitlivost, pocit brnění, snížení síly horní končetiny a ruky, snížení rozsahu pohybů horní končetiny a s tím snížená její využitelnost. Pooperační radioterapie zvyšuje riziko lymfedému (Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu, 2011).

### **Praktický postup disekce axily**

Axila se odstraňuje samostatně řezem nebo při mastektomii.

Standardně se odstraňuje I a II etáž axily to znamená po mediální okraj malého prsního svalu.

Uzliny třetí etáže se odstraňují pouze tehdy, jestli jsou palpačně hmatné.

Operace probíhá, že pacientka leží na zádech s horní končetinou upaženou do 90 stupňů.

Lze použít více postupů nejčastěji se preferuje mediálně-laterální (Coufal, et al, 2011 s. 228).

## **3 Výzkumná část**

### **3.1 Metodika výzkumu**

Tato práce je vědecko- výzkumná. Data byla získána retrospektivním šetřením souboru 274 pacientek, kde byla použita data od roku 2005 do 2013 z dokumentace KOC Pardubice. Ke zpracování dat byl použit program MS Excel 2010.

### **3.2 Charakteristika zkoumaného souboru**

K vyhodnocení výzkumných otázek byla použita získaná data. Do hodnoceného souboru bylo zařazeno 274 pacientek, které podstoupily v letech 2005 až 2013 detekci sentinelových uzlin na Oddělení nukleární medicíny v okresní nemocnici odstranění nádoru a biopsii sentinelových uzlin na Chirurgické klinice v krajské nemocnici. Ze souboru bylo použito 265 pacientek s kompletními daty. U 9 pacientek data nebyla úplná, proto byla vyřazena.

#### **Výzkumné otázky**

1. Která věková skupin bude mít nejvyšší zastoupení?
2. Bude mít 1 nádorové ložisko nejvyšší zastoupení respondentek?
3. Jaký počet pozitivních sentinelových uzlin se nejčastěji objevuje ve zkoumaném souboru?

#### **Výzkumné předpoklady**

1. Více než 40% respondentek bude mít pozitivní angioinvazi.
2. Invazivní ductální karcinom bude mít více než 70 % respondentek.
3. Bude mít více než 50% respondentek velikost nádorového ložiska menší než 12 cm.

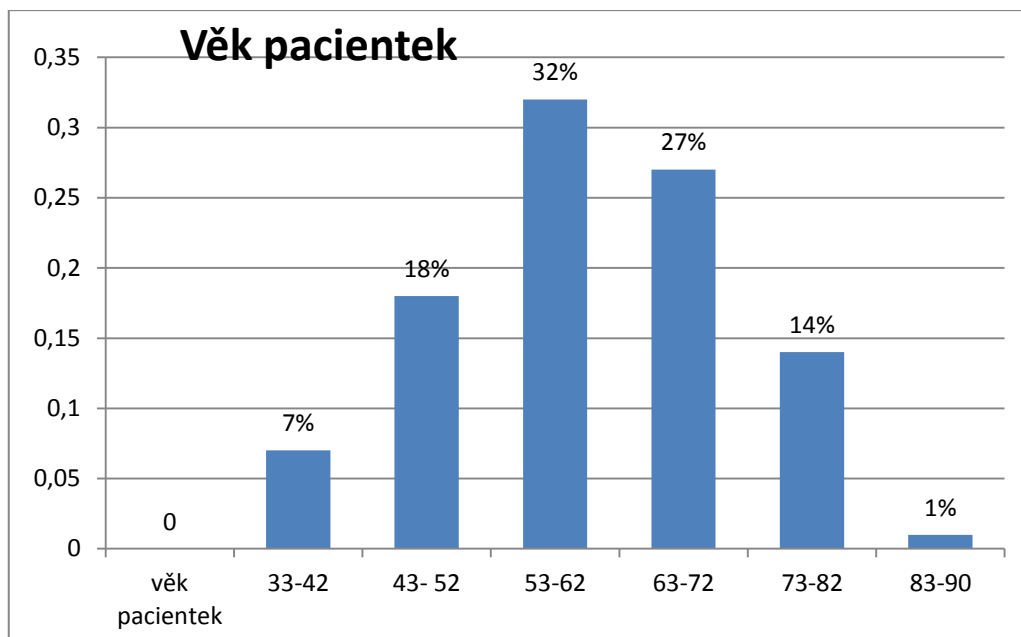
## Výzkumné otázky a předpoklady

### Věk pacientek

U celkového počtu 265 pacientek jsem z data narození určila věk narození, který jsem znázornila v tabulce 1 a obrázku sloupcovém grafu 9. Nejmladší pacientka měla 33 let. Nejstarší pacientka 90 let. Věk pacientek jsem rozdělila do skupin 33 - 42, 43-52, 53-62, 63-72, 73-82,83-90. Nejmenší četnost zastoupení má skupina 83-90 let 1% (3 respondentky). Jako druhou nejnižší četnost má skupina 33- 42 let 7% (19 respondentek). Nejvyšší zastoupení pacientek má věková skupina 53-62 let, která činí 32% (85 respondentek). Pacientky ve věkové skupině 63-72 let se svým zastoupením řadí na 2 místo četností 27% (71 respondentek). 3 nejvyšší zastoupení má skupina pacientek 73-82 let 14% (38 respondentek).

**Tabulka 1 Četnost věkového zastoupení respondentek (Zdroj: vlastní šetření)**

věk	absolutní četnost	relativní četnost
33-42	19	7%
43- 52	49	18%
53-62	85	32%
63-72	71	27%
73-82	38	14%
83-90	3	1%
celkem pacientek	265	100%



Obrázek 9 Sloupcový graf - Procentuální zastoupení věku respondentek (Zdroj: vlastní šetření)

## Pohlaví

Do mého výzkumu jsem zahrнула pouze pacientky. To znamená, že v tabulce 2 je četnost mužů 0%. A zastoupení Žen je zastoupení 100%.

Tabulka 2 Četnost zastoupení pohlaví pacientů (Zdroj: vlastní šetření)

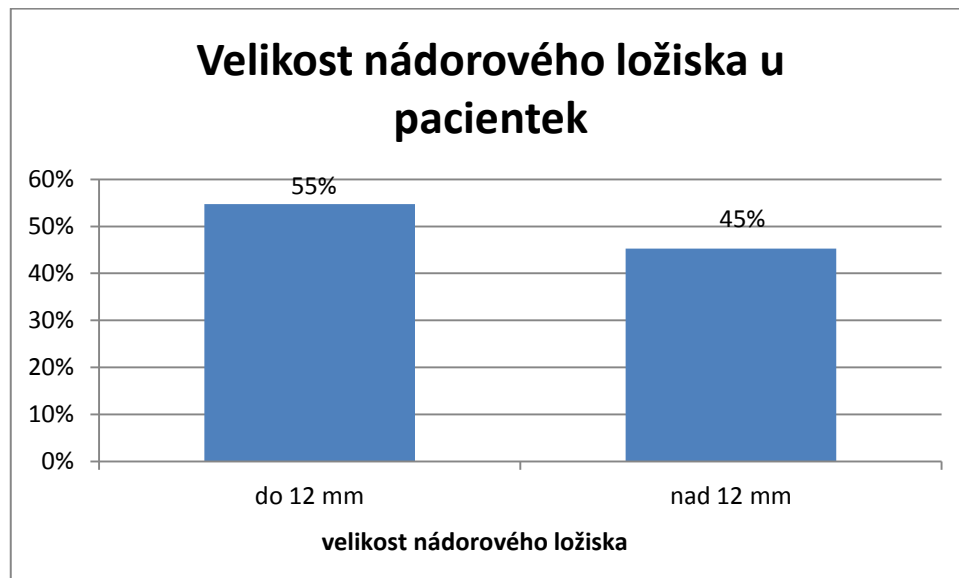
pohlaví	absolutní četnost	relativní četnost
muži	0	0%
ženy	265	100%
celkem	265	100%

### Velikost nádorového ložiska

U pacientek jsem zaznamenávala velikost jejich nádoru. Tyto velikosti jsou rozděleny do dvou skupin, na velikosti nádoru do 12 mm a na velikosti nad 12 mm. 12 mm byl také medián souboru. Na sloupcovém grafu obrázku 10 je patrné, že zastoupení těchto dvou skupin je téměř vyrovnané. Pouze o 10 % (25 respondentek) byl větší počet respondentek s nádorem větším než 12 mm.

Tabulka 3 Četnost respondentek s velikostí nádoru do 12 mm a nad 12mm (Zdroj: vlastní šetření)

velikost nádoru	absolutní četnost	relativní četnost
do 12 mm	145	55 %
nad 12 mm	120	45 %
celkem pacientek	265	100 %



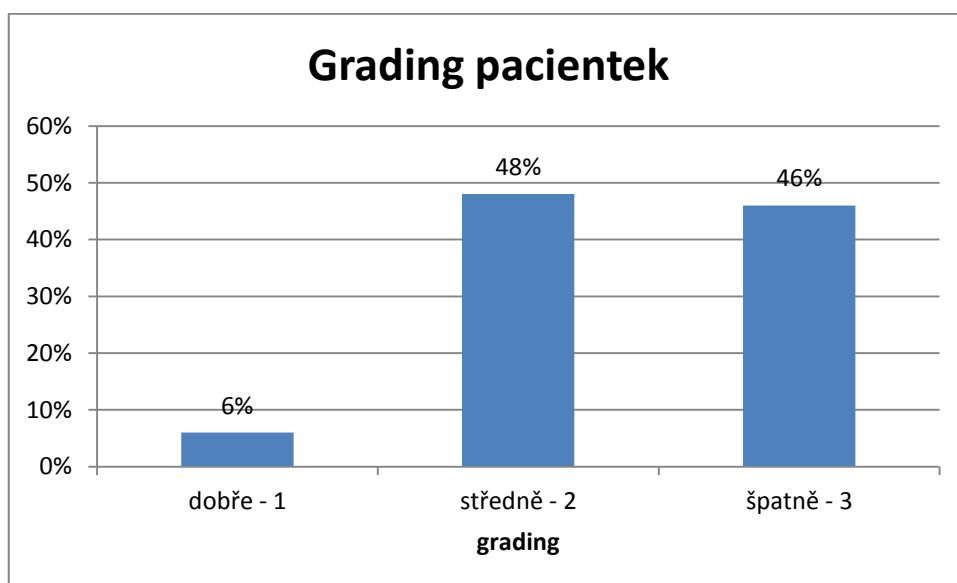
Obrázek 10 Sloupcový graf - procentuální zastoupení respondentek s velikostí nádoru do 12 mm a nad 12 mm (Zdroj: vlastní šetření)

## Grading

Grading je výše popsáný v kapitole Klinická klasifikace nádorů, určení stádia. V níže uvedené tabulce 4 a obrázku 11 jsou respondentky označeny čísly 1, 2 a 3 podle výsledku jejich gradingu. Pod označením 1 jsou respondentky, kterým grading vyšel jako dobře diferencovaný karcinom. Pod označením 2 jsou respondentky, kterým grading vyšel jako středně diferencovaný karcinom. Pod číslem 3 jsou respondentky, kterým grading vyšel jako špatně diferencovaný karcinom. Na sloupcovém grafu obrázku 11 mají největší zastoupení respondentky s gradingem 2, který zaujímá téměř polovinu celkového počtu všech respondentek (48 %). Druhý největší podíl zaujímají respondentky s gradingem 3. Nejnižší zastoupení mají respondentky s gradingem 1, které zaujímají pouze 6 % z celkového zastoupení všech respondentek.

**Tabulka 4** Četnost respondentek s různým stupněm gradingu (Zdroj: vlastní šetření)

grading	absolutní četnost	relativní četnost
dobře - 1	18	6 %
středně - 2	126	48 %
špatně - 3	121	46 %
celkem pacientek	265	100 %



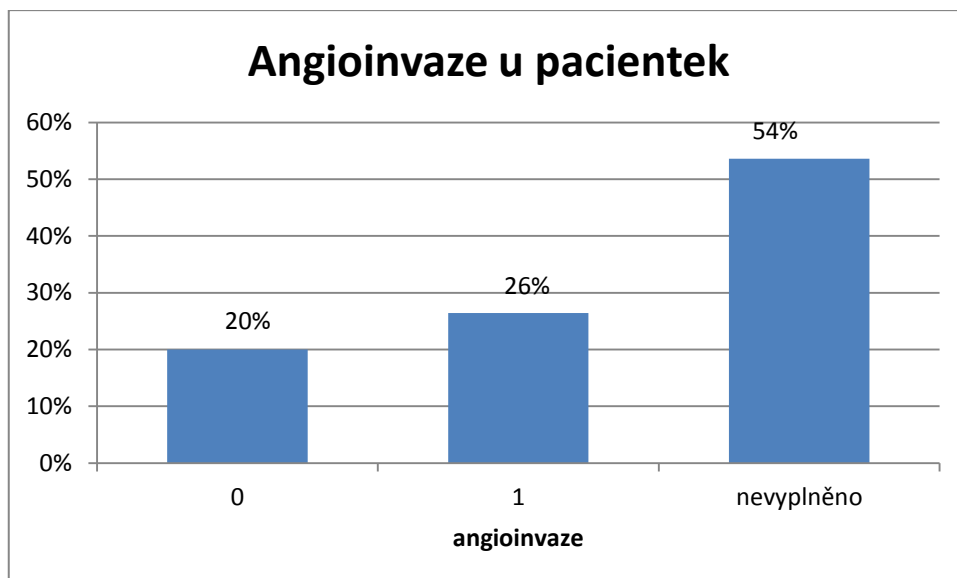
**Obrázek 11** Sloupcový graf – Procentuální zastoupení respondentek s různým stupněm gradingu (Zdroj: vlastní šetření)

## Angioinvaze

U všech pacientek jsem určila i angioinvazi. Angioinvaze je prorůstání nádorů do krevních nebo do lymfatického systému. Zvyšuje pravděpodobnost vzniku vzdálených metastáz. V níže uvedené tabulce 5 a na odpovídajícím obrázku 12 jsou uvedeny zkratky 1, 0 a nevyplněno. U respondentek, které jsou označeny nulou, byla negativní angioinvaze. U respondentek, které jsou označeny jedničkou, byla angioinvaze pozitivní. U respondentek, u kterých je označení „nevyplněno“, je angioinvaze neznámá. Na sloupcovém grafu obrázku 12 je patrné, že u více než poloviny respondentek není známo, zda mají angioinvazi. Poměr zastoupení respondentek, u kterých byla angioinvaze potvrzena, nebo vyvrácena, je téměř vyrovnaný. Respondentek s potvrzenou angioinvazí je pouze o 6 % (18 respondentek) více, než respondentek u kterých byla angioinvaze vyvrácena 20 % 53 respondentek.

**Tabulka 5 Četnost respondentek s pozitivní, negativní, nebo neznámou angioinvazí (Zdroj: vlastní šetření)**

angioinvaze	absolutní četnost	relativní četnost
0	53	20 %
1	70	26 %
nevyplněno	142	54%
celkem pacientek	265	100%



**Obrázek 12** Sloupcový graf – Procentuální zastoupení respondentek s pozitivní, negativní a neznámou angioinvazí (Zdroj:vlastní šetření)

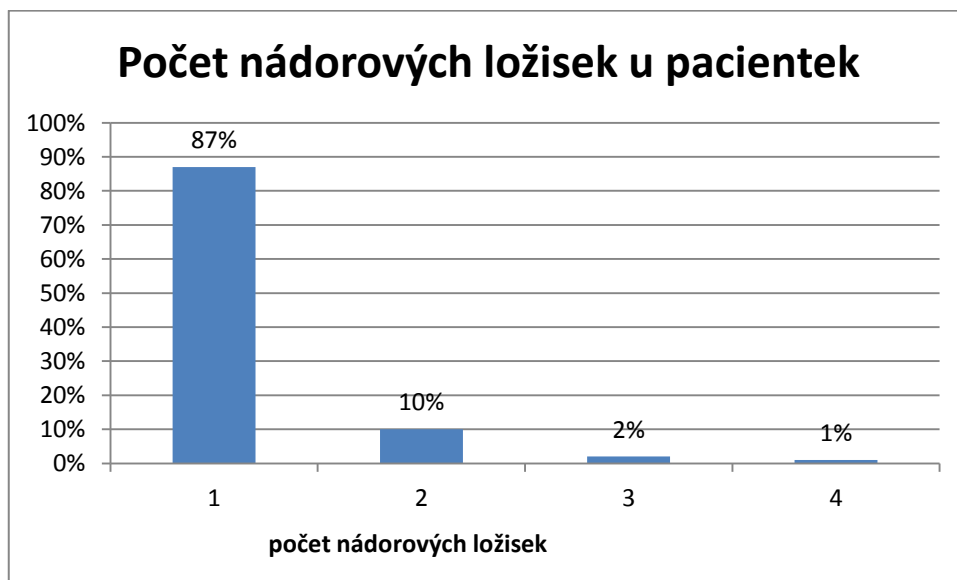


### Počet nádorových ložisek

Zaznamenávala jsem také u jednotlivých pacientek jejich počet nádorových ložisek. Počet ložisek se pohyboval od 1 do 4 ložisek. Z tabulky a sloupcového grafu obrázku 13 je patrné, že největší zastoupení mají respondentky, které mají pouze jedno nádorové ložisko. Toto zastoupení tvoří 87 % (230 respondentek) pacientek z celkového zastoupení. Nejmenší zastoupení mají respondentky se 4 nádorovými ložisky. Toto zastoupení tvoří pouze 1 % z celkového zastoupení (pouze 2 respondentky). Četnost pacientek s 2 nádorovými ložisky je 10 % a zaujímá druhé místo v tabulce četností. Četnost pacientek se 3 nádorovými ložisky jsou 2 % ( 6 respondentek).

Tabulka 6 Četnost respondentek s různými počty nádorových ložisek (Zdroj: vlastní šetření)

počet nádorových ložisek	absolutní četnost	relativní četnost
1	230	87 %
2	27	10 %
3	6	2 %
4	2	1 %
celkem pacientek	265	100 %



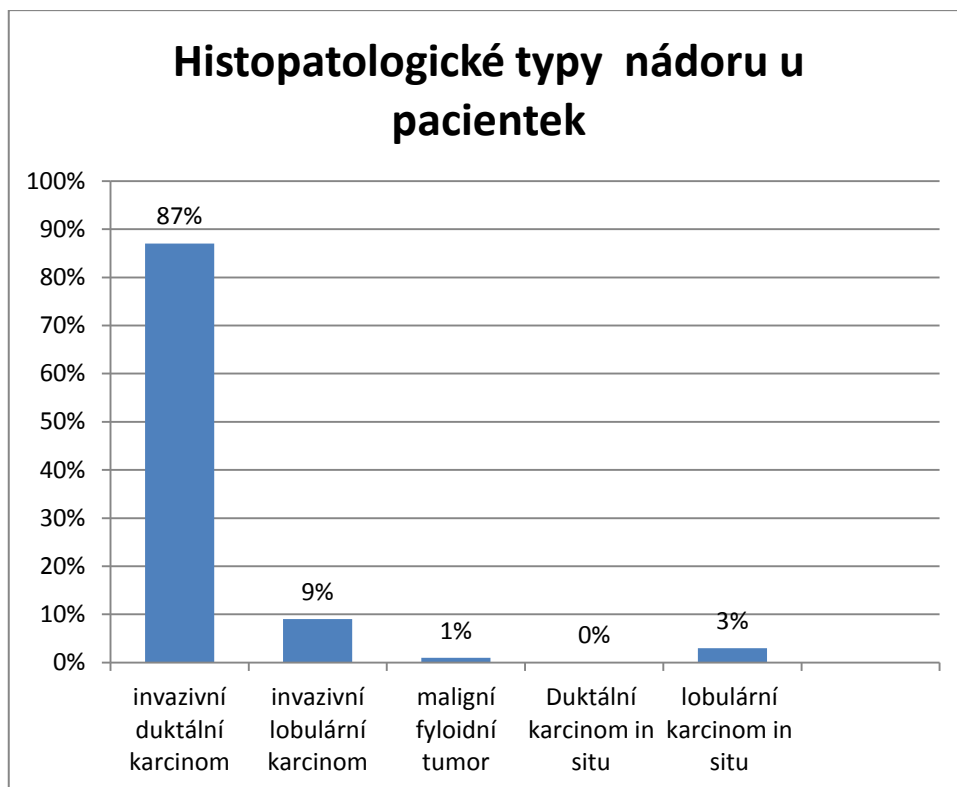
Obrázek 13 Sloupcový graf – Procentuální zastoupení respondentek s různými počty nádorových ložisek (Zdroj: vlastní šetření)

## **Histologický typ**

U pacientek jsem zaznamenávala histologický typ jejich nádorového onemocnění. Na obrázku 14 je patrné, že největší zastoupení tvoří respondentky s invazivním duktálním karcinomem, který tvoří 87 % z celkového zastoupení. Nejmenší zastoupení mají respondentky s duktálním karcinom in situ který tvoří 0 % (1respondentka) z celkového zastoupení. Invazivní lobulární karcinom zaujímá 2 místo četností 9 % (23 respondentek). Histologický typ maligní fyloidní tumor se vyznačuje nízkou četností 1 % (2 respondentky). Lobulární karcinom in situ má četnost 3 % ( 6 respondentek).

**Tabulka 7 Četnost respondentek s různými histologickými typy nádorů (Zdroj: vlastní šetření)**

histopatologické typy	absolutní četnost	relativní četnost
invazivní duktálníkarcinom	231	87 %
invazivní lobulární karcinom	23	9 %
maligní fyloidní tumor	2	1 %
duktální karcinom in situ	1	0 %
lobulární karcinom in situ	8	3 %
celkem pacientek	265	100 %



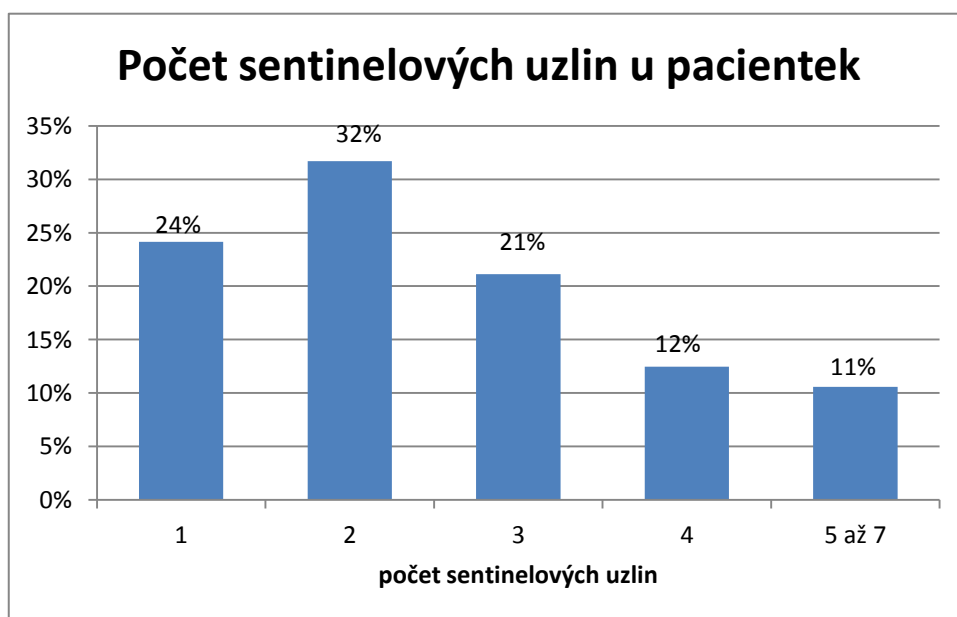
**Obrázek 14** Sloupcový graf– Procentuální zastoupení respondentek s různými histologickými typy nádorů (Zdroj: vlastní šetření)

## Sentinelová uzlina

U pacientek jsem určila počet sentinelových uzlin. Počet sentinelových uzlin pacientek se pohyboval od 1 sentinelové uzliny do 7 sentinelových uzlin. Počet 5-7 uzlin má nízkou četnost, proto jsem je dále nerozlišovala a zahrнула do jedné skupiny. V tabulce 8 a v obrázku 15 je zřejmé, že největší zastoupení mají respondentky s počtem 2 sentinelových uzlin ve více jak třetině z celkového počtu pacientek. Pacientky s počtem 1 sentinelové uzliny mají četnost 24 % (64 respondentek) a zaujímají druhou nejčastější četnost. U pacientky se 3 sentinelovými uzlinami je četnost 21 %. Ze sloupcového grafu je zřejmé, že pacientky se 4 sentinelovými uzlinami mají jen o 1 % vyšší četnost než pacientky s počtem 5-7 uzlin.

Tabulka 8 Četnost respondentek se sentinelovými uzlinami (Zdroj: vlastní šetření)

počet sentinelových uzlin	absolutní četnost	relativní četnost
1	64	24%
2	84	32%
3	56	21%
4	33	12%
5 až 7	28	11%
celkem pacientek	265	100%



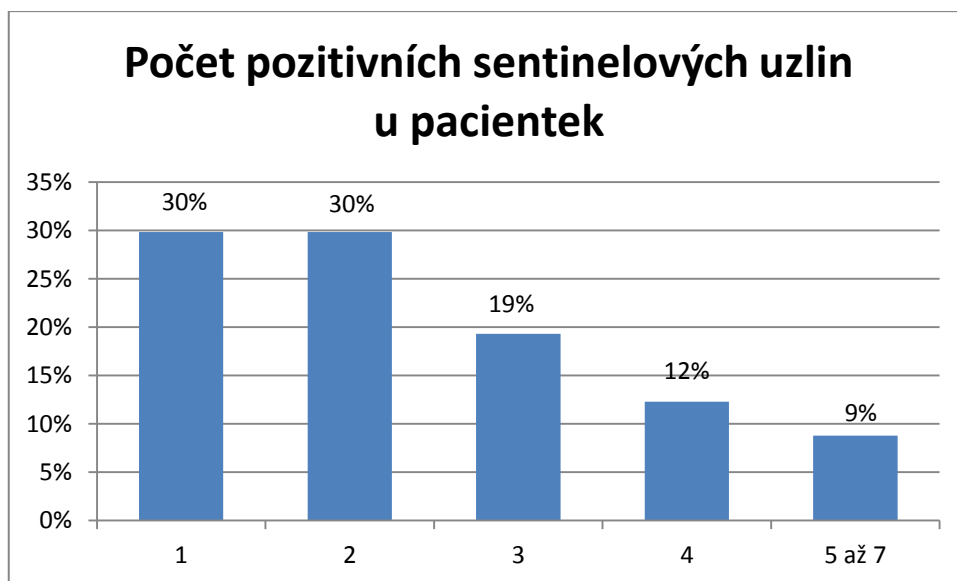
Obrázek 15 Sloupcový graf-Procentuální zastoupení respondentek se sentinelovými uzlinami (Zdroj: vlastní šetření)

### Pozitivní sentinelové uzliny

V tabulce 9 vycházím z tabulky 8, kde jsem se zabývala počtem sentinelových uzlin. V tabulce 9 se dále zabývám počtem pozitivních uzlin u respondentek. Na obrázku 16 je zřejmé, že Největší zastoupení 31 % mají respondentky se 2 pozitivními uzlinami. Druhou nejvyšší četnost mají respondentky s 1 pozitivní sentinelovou uzlinou 31 %. Respondentky s 3 pozitivními sentinelovými uzlinami mají o 7% vyšší četnost než respondentky se 4 pozitivními uzlinami. Nejnižší četnost mají respondentky, které měly 5- 7 pozitivních sentinelových uzlin 9 %.

Tabulka 9 Četnost respondentek s pozitivními sentinelovými uzlinami (Zdroj: vlastní šetření)

počet pozitivních sentinelových uzlin	absolutní četnost	relativní četnost %
1	14	26 %
2	17	31 %
3	11	20 %
4	7	13 %
5 až 7	5	9 %
celkem pacientek	54	100 %



Obrázek 16 Sloupcový graf- Procentuální zastoupení pacientek s pozitivními sentinelovými uzlinami (Zdroj: vlastní šetření)

## Výpočet výzkumného předpokladu pomocí $\chi^2$ testu

Mají vliv histopatologické faktory na pozitivitu sentinelových uzlin?

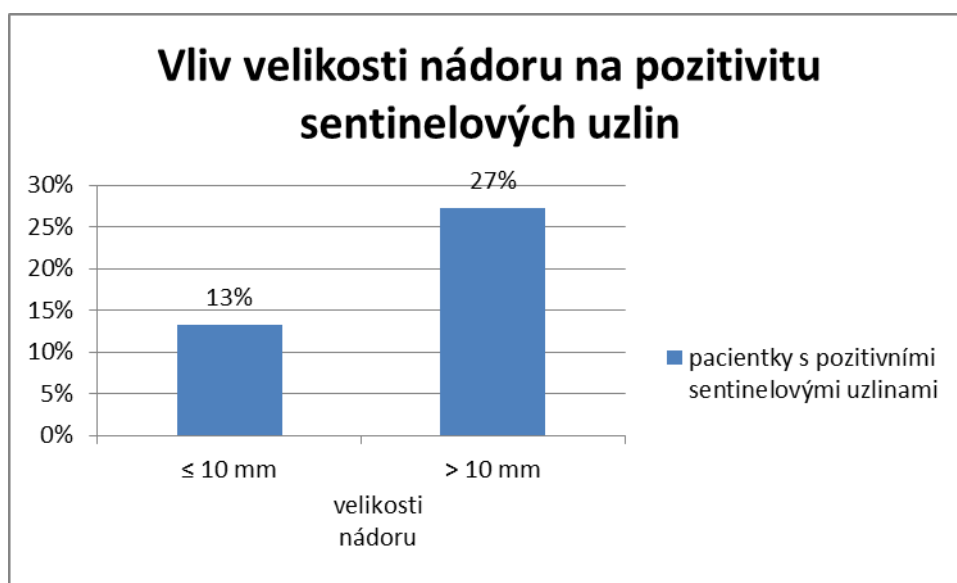
Histopatologické parametry, které jsem zkoumala.

- velikost tumoru
- počet nádorových ložisek
- histologický typ
- hormonální receptory – PR, ER

Použila jsem  $\chi^2$  test, popř. Fisherův test.

### 1. Velikost tumoru

Z obrázku 17 vyplývá, že z celkového počtu 263 pacientek mělo velikost nádoru menší než 10 mm 113 pacientka 150 zbývajících mělo velikost nádoru větší než 10 mm. Test prokázal menší četnost positivity sentinelových uzlin (13 %) u pacientek s menší velikostí tumoru, naproti tomu pacientky s větším tumorem měly pravděpodobnost větší (27 %). Znamená, že test významně prokázal závislost velikosti tumoru na pozitivitě sentinelových uzlin.  $p=0,0058$ .



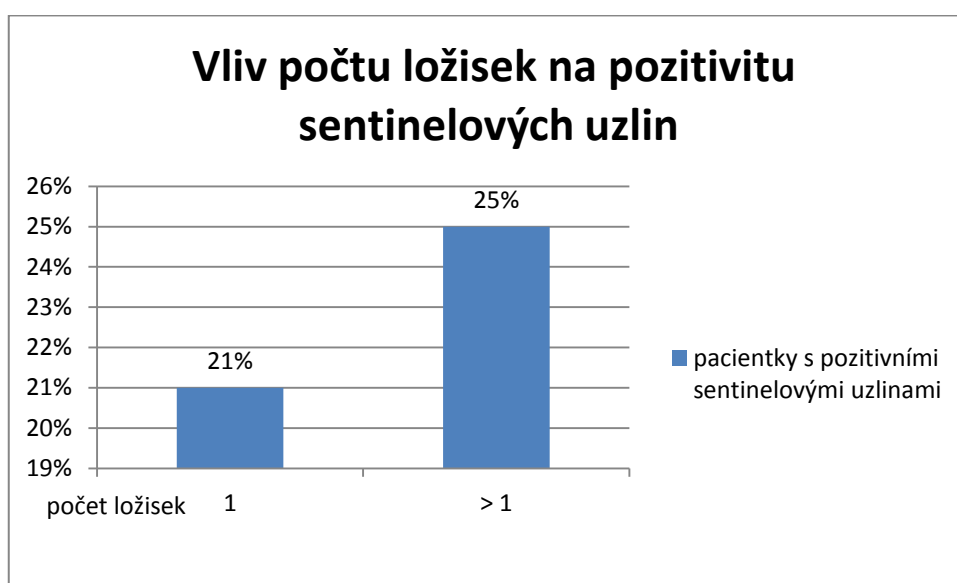
Obrázek 17 Sloupcový graf -) Vliv velikosti tumoru na pozitivitu sentinelových uzlin ( zdroj- vlastní šetření)

## 2. Počet nádorových ložisek

Z celkového počtu 265 pacientek bylo celkem 57 pozitivních sentinelových uzlin. U 229 pacientek bylo po biopsii prsní tkáně prokázáno 1 nádorové ložisko. Z tohoto počtu pacientek se u 48 (u 21 %) poté prokázala také pozitivita sentinelové uzliny.

U zbylých 36 pacientek bylo odhaleno více nádorových ložisek, přičemž u devíti z nich (25 %) byla také prokázána pozitivní sentinelová uzlina.

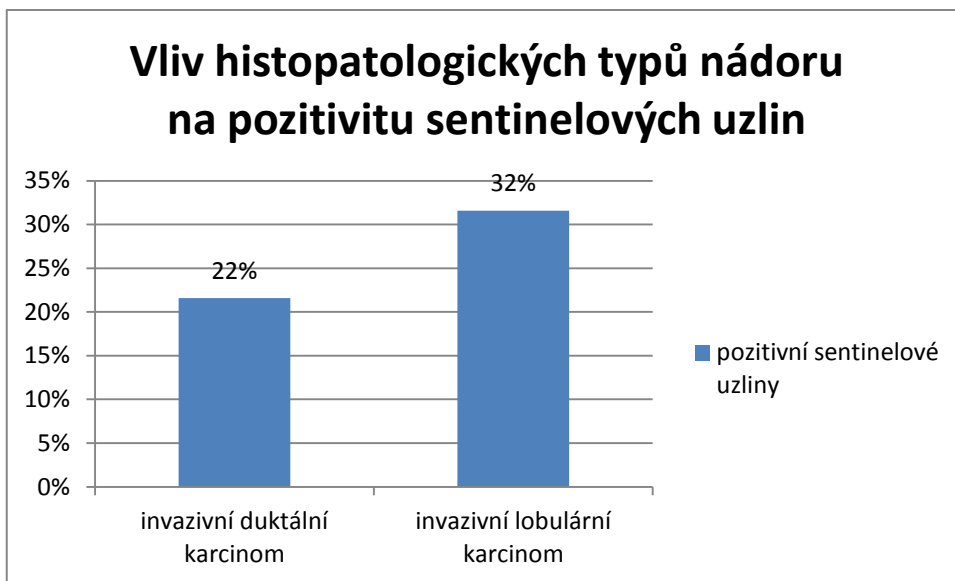
Z testu  $\chi^2$  vyplývá, že počet nádorových ložisek nemá významný vliv na pozitivitu sentinelových uzlin.  $p = 0,5835$



Obrázek 18 Sloupcový graf - Vliv počtu nádorových ložisek na pozitivitu sentinelových uzlin ( zdroj. vlastní šetření)

### 3. Histopatologické typy

Z celkového počtu 254 pacientek, mělo invazivní duktální karcinom 232 respondentek a invazivní lobulární karcinom 22 respondentek. Po použití  $\chi^2$  testu jsem prokázala, že větší četnost pozitivních sentinelových uzlin měly pacientky s invazivním lobulárním karcinomem 32% (7 respondentek). Pacientky s invazivním duktálním karcinomem měly četnost 22% (50 respondentek). Znárodněno na obrázku 19. Z testu vyplývá, že histologický typ nemá významný vliv na pozitivitu sentinelových uzlin  $p=0,2600$ .



Obrázek 19 Sloupcový graf- Vliv histopatologických typů na pozitivitu sentinelových uzlin .( zdroj- vlastní šetření)



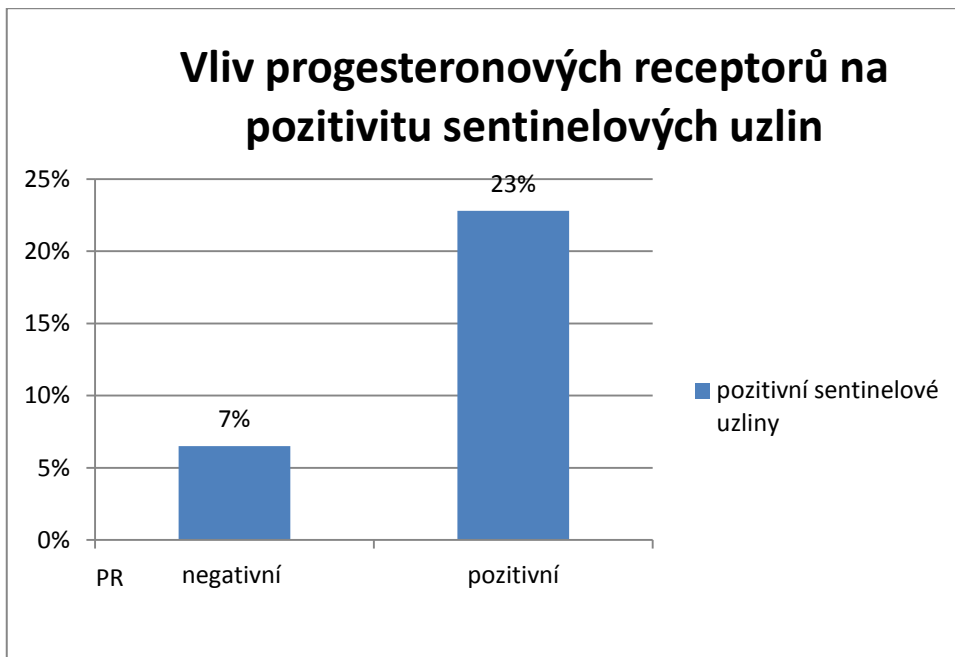
#### 4. Hormonální receptory

##### 1. Progesteronové receptory

Pro vypočítání závislosti vlivu progesteronových receptorů na pozitivitu sentinelových uzlin byla použita data 259 pacientek. U zbývajících 6 pacientek nebylo možné určit progesteronové receptory. Po zpracování dat pomocí Fischerova testu bylo zjištěno, že z tohoto počtu pacientek má 228 pozitivní progesteronové receptory (výskyt receptorů  $\geq 1$  %) a 31 z nich negativní progesteronové receptory (s výskytem nižším než 1 %).

U pacientek s pozitivními progesteronovými receptory byl zjištěn výskyt pozitivní sentinelové uzliny v 23 % (tedy u 52 pacientek). U pacientek s negativními progesteronovými receptory byla pozitivita sentinelových uzlin výrazně nižší (7 %, tedy u 2 pacientek).

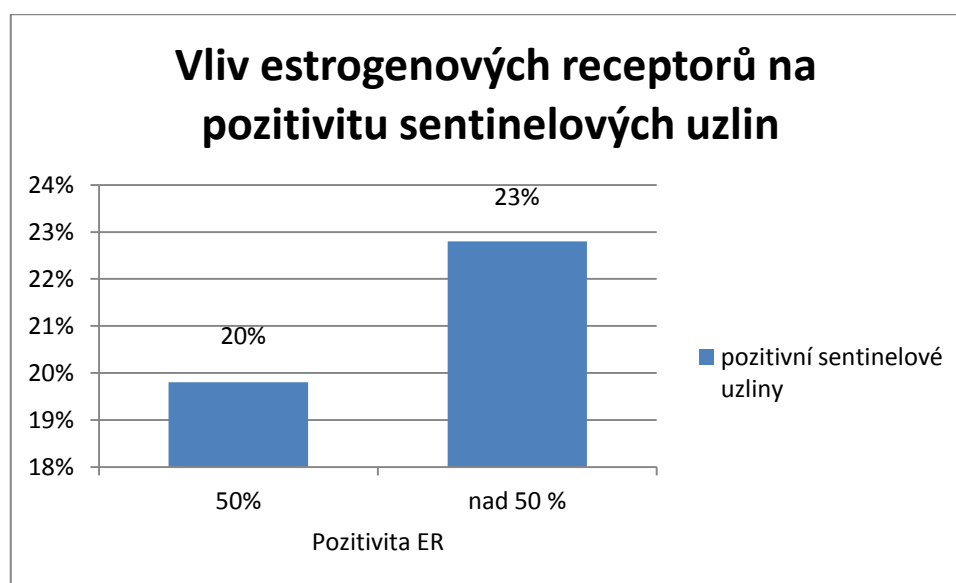
Po výpočtu Fischerova je zřejmé, že pozitivita progesteronových receptorů má významný vliv na pozitivitu sentinelových uzlin.  $p = 0,0346$



Obrázek 20 Sloupcový graf- Vliv PR na pozitivitu sentinelových uzlin .( zdroj- vlastní šetření)

## 2. Estrogenové receptory

Podle testu, který jsem uplatnila u všech 265 pacientek, mělo celkem 57 pacientek pozitivní sentinelové uzliny. Přičemž test odhalil, že pacientky s výskytem estrogenových receptorů do 50 % (celkem 116 pacientek) mají výskyt pozitivních sentinelových uzlin v 20 % případů (tedy u 23 pacientek). Na obrázku 21 je zobrazené, že pacientky s výskytem estrogenových receptorů nad 50 % (149 pacientek) měly procento positivity sentinelových uzlin o něco vyšší (23 %, tedy u 34 pacientek). Z testu vyplývá, že estrogenové receptory mají nevýznamný vliv na pozitivitu uzlin.  $p = 0,5566$



Obrázek 21 Sloupcový graf-Vliv ER na pozitivitu sentinelových uzlin .( zdroj– vlastní šetření)

## 4 Diskuze

V předešlé kapitole jsem se zabývala výzkumnými otázkami a hypotetickými předpoklady, které se zabývaly závislostí histopatologických prediktivních faktorů na pozitivitu sentinelových uzlinu 265 pacientek.

### Výzkumné otázky

#### 1. Která věková skupin bude mít nejvyšší zastoupení?

Při zkoumání věku respondentek jsem zjistila, že nejvyšší četnost měla zastoupení věková skupina 53 – 62 32% (85 respondentek).

#### 2. Bude mít 1 nádorové ložisko nejvyšší zastoupení respondentek?

Ano bude mít nejvyšší zastoupení. Ze sloupcového grafu je zřejmé, že respondentky s 1 nádorovým ložiskem mají četnost 87 %. To znamená, že otázka se mi potvrdila. Tento výsledek znamená, že u pacientek byl karcinom včasně detekován.

#### 3. Jaký počet pozitivních sentinelových uzlin se nejčastěji objevuje ve zkoumaném souboru?

Nejčastější počet pozitivních sentinelových uzlin u respondentek byly 2 pozitivní sentinelové uzliny 31 %. Druhou nejvyšší četnost měla 1 pozitivní sentinelové uzlina 26%.

### Výzkumné předpoklady

#### 1. Více než 40% respondentek bude mít pozitivní angioinvazi.

Z uvedeného sloupcového grafu 12 je zřejmé, že pozitivní angioinvazi mělo 26% respondentek. To znamená, že se můj předpoklad, který jsem si stanovila, nepotvrdil. Zastoupení nad 40% měly respondentky, které neměly angioinvazi uvedenou, kde byla četnost 54%. Tento výsledek znamená, že by se mělo zlepšit vyšetření na angioinvazi.

#### 2. Invazivní duktální karcinom bude mít více než 70 % respondentek.

Na sloupcového grafu obrázku 14 jsou zobrazeny histopatologické typy. Je zřejmé, že invazivní duktální karcinom má četnost 87%. To znamená, že předpoklad, který jsem si stanovila, byl potvrzen.

#### 3 Více než 50% respondentek bude mít velikost nádorového ložiska menší než 12 cm.

Z výše uvedeného sloupcového grafu obrázku 10 je patrné, že velikost nádorového ložiska menší než 12 cm je u 55 % respondentek. Z těchto dat vyplývá, že předpoklad, který jsem si stanovila, se potvrdil. Tento výsledek znamená, že nádorové ložisko je ve zdravotnickém zařízení brzo diagnostikováno.

## **Výzkumný předpoklady vypočítané podle Chí-kvadrát ( $\chi^2$ ) test**

### 1. Velikost nádorového ložiska.

Pavel Šlampa a Jiří Petera ve své knize Radiační onkologie uvedli, že při větší velikosti nádoru je vyšší pravděpodobnost positivity sentinelových uzlin. Můj výzkum prokázal, že při velikosti nádoru do 10 mm (13% respondentek) je nižší pravděpodobnost positivity sentinelových uzlin než u velikosti nádoru nad 10 mm (27% respondentek). To znamená, že výzkumný předpoklad souhlasí s odbornými autory.  $p = 0,0058$

### 2. Počet nádorových tumoru.

Můj výzkum neprokázal významnou závislost pozitivních sentinelových uzlin na počet nádoru ložisek. Test neprokázal vliv nádorových ložisek, bylo na pozitivitu sentinelových uzlin  $p = 0,5835$ . Názor jiných autorů jsem nenašla, proto nemůžu provést srovnání.

### 3. Histologický typ

U invazivního ductálního karcinomu byla četnost pozitivních sentinelových uzlin pacientek 22%. Invazivní lobulární karcinom měl zastoupení 32%. Z testu vyplývá, že histopatologické faktory nemají významný vliv na pozitivitu sentinelových uzlin.  $p = 0,2600$ . Názor jiných autorů jsem nenašla, proto nemůžu provést srovnání.

### 4. Hormonální receptory

Progesteronové receptory

Ve výzkumu jsem odhalila významný vliv progesteronových receptorů na pozitivitě sentinelových uzlin. Při pozitivních PR byla vyšší četnost 23% než u negativních receptorů 7%.  $p = 0,0346$ . Doktoři Šlampa a Petera prokázali vliv pozitivních progesteronů na pozitivitě sentinelových uzlin. Výzkumný předpoklad souhlasí s odbornými názory.

Estrogenové receptory

pacientky s výskytem estrogenových receptorů do 50 % mají výskyt pozitivních sentinelových uzlin ve 20 %. Pacientky s výskytem estrogenových receptorů nad 50 % měly pozitivních sentinelových uzlin (23 %). Při určování závislosti jsem neprokázala významný vliv estrogenových receptorů na pozitivitu sentinelových uzlin  $p = 0,5566$ .

## **5 Závěr**

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen a jeho incidence se každým rokem zvyšuje o 1-2%. U mužů se vyskytuje asi v 1 %. Důležitou roli k určení stádia karcinomu prsu je biopsie sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina je první spádová uzlina lymfatického šíření nádoru. Moje bakalářská práce prokázala významný vliv velikosti nádorového ložiska a progesteronových hormonálních receptorů na pozitivitu sentinelových uzlin. U počtu nádorových ložisek, histologického typu a estrogenových hormonálních receptorů nebyl prokázán významný vliv na pozitivitu sentinelových uzlin.

## 6 Citovaná literatura

*Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.* **DL, Morton, DR, Wen a kol, Wong JH a.** 1992. Arch. Surg, 1992. ISBN 127: 392-399.

**Abrahámová, Jitka.** 2009.*Co byste měli vědět o rakovině prsu.* 1. Praha : Grada Publishing, a.s, 2009. ISBN 978-80-247-3063-9.

*Biopsie sentinelové uzliny u žen s časným karcinomem prsu.* **Pecha, Václav, a další.** 2011. Praha : Mamma centrum MEDICON, 2011.

**Coufal, Oldřich a Fait, Vuk.** 2011.*Chirurgická léčba karcinomu prsu.* 1. Praha : Grada Publishing, a.s, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.

**Čihák, Radomír.** 2004.*ANATOMIE 3.* 2.vydání. Praha : Grada Publishing, a.s, 2004. 80-274-1132-X.

**Doležel, Martin.** 2012. Postgraduální medicína. [Online] 2012. <http://zdravi.e15.cz>.

**Hladíková, Zuzana.** 2009.*Diagnostika a léčba onemocnění prsu.* 1. Olomouc : Univerzita palackého, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8.

**Hynková, Ludmila a Šlampa, Pavel.** 2012.*Základy radiační onkologie.* 1. Brno : Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.

**Koranda, Pavel.** 2014.*Nuklearní medicína.* 1. Olomouc : Univerzita Palackého, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.

**Kubecová, Martina, a další.** 2011.*Onkologie.* 1. Praha : Univerzita Karlova, 2011. ISBN 978-80-254-9742-5.

*Maligní melanom a ostatní nádory kůže.* **Arenberger.** 2006. místo neznámé : Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Purkyně, 2006.

**Naňka, Ondřej, Elišková, Miloslava a Eliška, Oldřich.** 2009.*PŘEHLED ANATOMIE.* 2. vydání. Praha : Galén, 2009. 978-80-7262-612-0.

**Šimša, Jaromír. 2010.***Sentinelová uzlina Lymfadenektomie u solidních nádorů.* 1.vydání.  
Praha : MAXDORF s.r.o, 2010. 978-80-7345-213-1.

**Šlampa, Pavel, Petera, Jiří. 2007.***Radiační onkologie.* 1. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-7262-469-0.