

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

Chirurgická klinika

## **Biologická aktivita karcinomu prsní žlázy**

Doktorandská disertační práce

MUDr. Ilona Zedníková

Školitel: Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.

Plzeň 2016

## Prohlášení o autorství

Předkládám k posouzení a obhajobě disertační práci vypracovanou na závěr mého doktorandského studia na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni.

Prohlašuji, že jsem při psaní této práce použila pouze pravdivé údaje získané vlastní prací a z citované použité literatury. Práci jsem vypracovala pod vedením školitele samostatně. Také prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím se zapůjčením disertační práce pro vědecké a pedagogické účely.

V Plzni dne 1.9.2016

MUDr. Ilona Zedníková

## Poděkování

Chtěla bych touto cestou poděkovat všem, kteří přispěli ke vzniku této práce. A to jmenovitě především mému školiteli prof. MUDr. V. Třeškovi, DrSc. za jeho odborné vedení, cenné rady a trpělivost při vedení mé disertační práce. Poděkování dále patří mým kolegyním lékařkám z mamologického týmu MUDr. M. Černé, PhD. a MUDr. A. Ňaršanské a zdravotním sestřám Chirurgické kliniky, které se účastnily péče o naše pacientky. Poděkování zasluhuje také kolektiv pracovníků bioptické laboratoře Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN v Plzni pod vedením prof. MUDr. Ondřeje Hese, PhD. a Oddělení imunoanalýzy FN v Plzni pod vedením prof. MUDr. Ondřeje Topolčana, CSc. Za pomoc při statistickém zpracování dat náleží poděkování ing. Stanislavu Kormundovi. A v neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině za její trpělivost a psychickou podporu.

## Obsah

1	Strukturovaný souhrn .....	6
2	Structured abstract .....	8
3	Seznam použitých zkratek .....	10
4	Úvod .....	12
5	Karcinom prsu .....	13
5.1	Epidemiologie .....	13
5.2	Etiopatogeneze karcinomu prsu .....	16
5.3	Histologická klasifikace karcinomu prsu .....	17
5.4	Klinický obraz a diagnostika .....	18
5.5	Nádorové markery .....	20
5.6	TNM klasifikace a staging nádorového onemocnění .....	22
5.7	Prognostické a prediktivní faktory .....	24
5.8	Léčba karcinomu prsu .....	25
5.8.1	Chirurgická léčba .....	25
5.8.2	Radioterapie .....	28
5.8.3	Systémová léčba .....	29
5.9	Recidiva karcinomu prsu .....	34
5.9.1	Lokoregionální recidiva .....	35
5.9.2	Vzdálené metastázy .....	36
5.10	Prognóza pacientek s karcinomem prsu .....	37
5.11	Prevence karcinomu prsu .....	37
5.11.1	Screening karcinomu prsu .....	38
5.11.2	Genetický karcinom prsu .....	39
6	Cíle disertační práce .....	40
7	Východiska .....	40

8 Soubor a metodika .....	45
8.1 Metodika histologického zpracování .....	47
8.2 Metodika laboratorního zpracování krevních vzorků .....	49
8.3 Metodika statistického zhodnocení dat .....	49
9 Výsledky .....	50
10 Diskuze .....	61
11 Závěr .....	64
12 Seznam použité literatury .....	66
13 Seznam vlastní publikační a přednáškové činnosti autora .....	82
13.1 Publikace s IF .....	82
13.2 Publikace v recenzovaných časopisech .....	82
13.3 Postery .....	84
13.4 Přednášky .....	84
14 Přílohy .....	88

## 1 Strukturovaný souhrn

Úvod: Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění žen a představuje celosvětový problém. Díky moderním diagnostickým metodám, mamografickému screeningu a komplexní léčbě se v posledních letech podařilo výrazně snížit mortalitu, avšak incidence onemocnění trvale mírně narůstá. Boj s touto nemocí se odehrává na několika liniích, jako je prevence, léčba primárního nádoru, ale také řešení recidiv a generalizace onemocnění. Proto je velmi důležitý odhad prognózy na základě biologických vlastností nádoru a správné stanovení individuální léčby u každé konkrétní pacientky.

Cíl studie: Naším cílem bylo na základě biologických vlastností nádoru stanovit skupinu pacientek s maligním onemocněním prsu, u které bude možné vynechat exenteraci axily při metastáze v sentinelové uzlině a tím snížit morbiditu spojenou s tímto výkonem bez zhoršení prognózy.

Soubor a metodika: Výzkumný projekt probíhal od června 2012 do června 2015. Jednalo se o prospektivní randomizovanou studii, kde hlavní zkoumanou skupinou byly pacientky s primárně chirurgicky léčeným karcinomem prsní žlázy, které v rámci operace podstoupily biopsii sentinelové uzliny (SNB). Ty jsme rozdělili do 3 skupin: 1.skupina – SNB pozitivní bez dokončené exenterace axily (axillary dissection - AD), 2.skupina – SNB pozitivní s dokončením AD, 3.skupina – SNB negativní. 4.skupinu tvořily pacientky s primárně provedenou AD, 5.skupinu pacientky s benigním onemocněním prsu.

Zkoumali jsme statisticky významné prognostické faktory metastatického postižení uzlin a zároveň časné progresse onemocnění. Výsledky byly statisticky zpracovány a hodnoceny rozdíly mezi jednotlivými skupinami, stanoveny prognosticky využitelné biologické vlastnosti nádoru ve vztahu k metastatickému postižení uzlin a přežití bez progresse onemocnění.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 214 pacientek s karcinomem prsu. 136 pacientek (64%) nemělo metastatické postižení axilárních uzlin, naopak 78 pacientek (36%) mělo pozitivní axilární uzliny, z nichž 28 (13%) mělo mikrometastázu v sentinelové uzlině, 38 (17%) mělo 1-3 pozitivní uzliny, 8 (4%) mělo 4-9 pozitivních uzlin a 4 pacientky (2%) měly více než 10 metastatických uzlin. Statisticky významný rozdíl metastatického postižení uzlin byl zjištěn u velikosti tumoru, exprese estrogenových receptorů, proliferační aktivity a gradingu.

Závěr: Jako statisticky významné prognostické faktory metastatického postižení uzlin a zároveň časné progresse onemocnění se nám podařilo prokázat: velikost tumoru nad 2 cm, negativní expresi estrogenových receptorů, nádory se střední a vysokou proliferační aktivitou a grade nádoru G2 a G3. Za tři roky této studie nedošlo ani v jednom případě k regionální recidivě v axilárních uzlinách. Proto je evidentní, že při tumorech menších než 2 cm, s expresí estrogenových receptorů, s nízkou proliferační aktivitou a grade 1 je možné vynechat dokončení exenterace axily při 1-2 pozitivních sentinelových uzlinách, pokud je možné adjuvatní ozáření. Exenteraci axily také není třeba doplňovat při mikrometastáze či izolovaných nádorových buňkách v sentinelové uzlině.

Klíčová slova: karcinom prsu – biopsie sentinelové uzliny – exenterace axily – prognostické faktory – přežití bez progresse – celkové přežití – dispenzarizace

## 2 Structured abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignant disease in women and represents a worldwide problem. By using up-to-date diagnostics methods, mammography screening as well as complex treatment, mortality was substantially reduced. However, the incidence of disease is constantly growing in a moderate way. The struggle against this disease has several levels, such as prevention, primary tumor therapy as well as solution of recurrent disease or generalization of this. Therefore, it is very significant to evaluate prognosis on the basis of biological characteristics of tumor and to determine the right individual therapy in each patient.

Aim of the study: Our aim was to determine a group of patients with malignant breast disease on the basis of biological characteristics of the tumor axillary exenteration might be omitted in if there is the presence of sentinel lymph node metastasis, which can reduce morbidity connected with this surgery without worsening prognosis.

Group and methodology: The research project lasted from June 2012 to June 2015. It was an introspective randomized study where the main investigated group was made up of women with primarily surgically treated mammary cancer who underwent sentinel lymph node biopsy (SNB) within surgery. These were divided into three groups: the first group – SNB was positive without finished axillary exenteration (axillary dissection - AD), the second group - SNB was positive with finished AD, the third group – SNB was negative. The fourth group was made up of patients with primarily performed AD and the fifth group involved patients with benign breast disease.

We investigated statistically significant prognostic factors of metastatic lymph nodes and early disease progression. Results were statistically processed and differences between individual groups were evaluated, prognostically usable biological characteristics of tumor were determined in connection with metastases in lymph nodes and survival without disease progression.

Results: The study included 214 patients with breast cancer. In 136 patients (64%), there were no metastases of axillary lymph nodes, nevertheless, 78 patients (36%) were found out positive axillary lymph nodes in, 28 (13%) of those had a micrometastasis in the sentinel lymph node, 38 (17%) had 1-3 positive lymph nodes, 4-9 positive lymph nodes could be found in 8 of these (4%) and more than 10 metastatic lymph nodes were



found in 4 patients (2%). The statistically significant difference between metastatic lymph nodes was found out in tumor size, expression of estrogen receptors, proliferative activity and grading.

Conclusion: Here are following prognostic factors of metastatic lymph nodes and early disease progression which appear to be statistically significant: tumor size over 2 cm, negative expression of estrogen receptors, tumors with middle and high proliferative activity and tumor grade G2 and G3. In the course of three years of this study, there was no regional recurrence in axillary lymph nodes in any cases, Therefore, it is obvious that finishing of axillary exenteration might be omitted in case of tumors smaller than 2 cm, expression of estrogen receptors, low proliferative activity and grade if there is one or two positive sentinel lymph nodes and adjuvant radiation therapy can be used. Axillary exenteration does not have to be supplemented in case of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes, either.

Key words: breast cancer – sentinel lymph node biopsy – axillary exenteration – prognostic factors – survival without progression – overall survival – dispensarization

### 3 Seznam použitých zkratek

AD	axillary dissection (exenterace axily)
AI	inhibitory aromatázy
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCS	breast conserving surgery (prs šetřící operace)
BRCA 1	gen breast cancer 1
BRCA 2	gen breast cancer 2
CA 15-3	specifický marker karcinomu prsu
CEA	karcinoembryonální antigen
CT	počítačová tomografie
DCIS	duktální karcinom in situ
DFS	disease free survival (přežití bez lokální recidivy onemocnění)
ER	estrogenový receptor(y)
FISH	fluorescenční in situ hybridizace
FNA	fine-needle aspiration (biopsie tenkou jehlou)
HAK	hormonální antikoncepce
HT	hormonální léčba
CHT	chemoterapie
IDCa	invazivní ductální karcinom
ILCa	invazivní lobulární karcinom
IORT	intraoperační radioterapie
ITC	izolované nádorové buňky
LCIS	lobulární karcinom in situ
MFC	fibrózně cystická mastopatie
MIB1	proliferační aktivita
MRI	magnetická rezonance
nonSN	nonsentinelová uzlina

NPI	Nottingham prognostic index
OA	osobní anamnéza
OS	overall survival (celkové přežití)
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	fúze výsledků pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie
PET/MR	fúze výsledků pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance
PFS	progression free survival (přežití bez progresu onemocnění)
PR	progesteronový receptor(y)
RA	rodinná anamnéza
RF	růstový faktor(y)
RT	radioterapie
RTG	rentgen
SN	sentinelová uzlina
SNB	biopsie sentinelové uzliny
TM	tumor marker(s) = nádorový marker(y)
TNM	mezinárodní klasifikace zhoubných novotvarů
USG	ultrasonografie
WHO	světová zdravotnická organizace

#### 4 Úvod

S neustále stárnoucí populací, s narůstajícím využíváním moderní diagnostické techniky, díky osvětě a erudici zdravotnických pracovníků napříč všemi odbornostmi a za přispění screeningového programu stále roste incidence zhoubných nádorů prsu. A přesto, že je léčba karcinomu prsu zvláště v raných stádiích velmi úspěšná, zůstává karcinom prsu i nadále nejčastější onkologickou příčinou smrti u žen.

Bohužel zatím neznáme ve většině případů etiologii tohoto onemocnění. Neznáme ani účinnou prevenci této nemoci.

Současným trendem je logicky snaha detailněji poznat biologické vlastnosti nádorů prsu, pomocí nich stanovit již před léčbou prognózu onemocnění a terapii každé konkrétní pacientce tzv. ušít na míru.

Cílem této práce má být přispění k lepšímu poznání chování maligních nádorů prsu a těchto poznatků využít při stanovení rozsahu operačního výkonu.

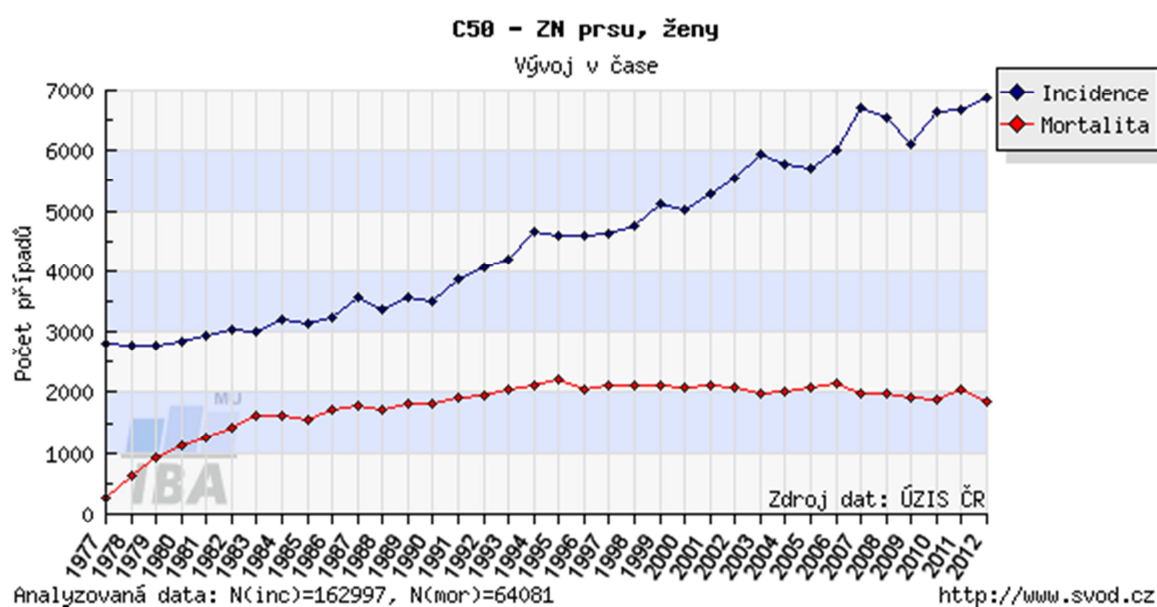
## 5 Karcinom prsu

### 5.1 Epidemiologie

Hlavním zdrojem dat o epidemiologii zhoubných nádorů je Národní onkologický registr ČR (NOR). Registrace novotvarů je legislativně zakotvena a je povinná. Tato data jsou přístupná na webovém portálu [www.svod.cz](http://www.svod.cz).

Karcinom prsu je po kožních nádorech nejčastějším zhoubným novotvarem u žen. V roce 2012 (poslední dostupná data NOR) bylo v České republice nově diagnostikováno 6852 žen s tímto onemocněním, což představuje 128 nádorů na 100 000 žen a více než 16,2% ze všech hlášených zhoubných novotvarů u žen. Ve stejném roce zemřelo na karcinom prsu 1840 žen, což představuje 34 úmrtí na 100 000 žen. A tak přesto, že je léčba karcinomu prsu zvláště v raných stádiích velmi úspěšná, zůstává karcinom prsu i nadále nejčastější onkologickou příčinou smrti u žen. Pravděpodobně v souvislosti se screeningovým programem vzrostl v posledních letech počet zachycených novotvarů in situ prsní žlázy, v roce 2012 bylo evidováno 510 případů, což znamená nárůst o 45% oproti roku 2009. Epidemiologické trendy u karcinomu prsu jsou charakterizovány setrvale rostoucí incidencí a naopak stagnující až mírně klesající mortalitou od poloviny 90. let. (obr.1) [1].

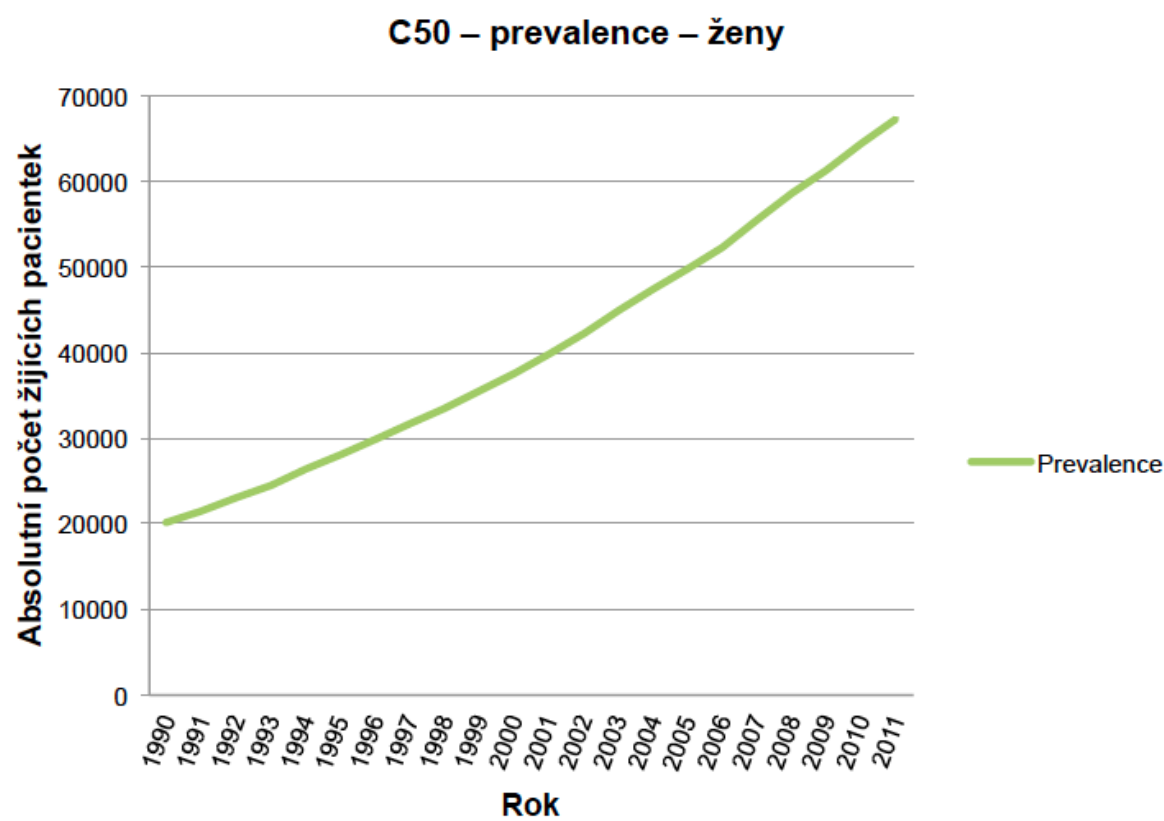
Obr. 1 – Incidence a mortalita karcinomu prsu



Vysoká incidence nádorů prsu je pozorována ve všech vyspělých zemích světa, především v zemích severní a západní Evropy a severní Ameriky. Česká republika zaujímá ve srovnání s ostatními zeměmi světa 26. místo v počtu nově diagnostikovaných nádorů na 100 tisíc žen a 72. místo v počtu úmrtí na 100 tisíc žen [2].

Při stále rostoucí incidenci a klesající mortalitě je však nevyhnutelným důsledkem zvyšování prevalence, tedy počtu žijících žen, u kterých byl v minulosti diagnostikován a léčen karcinom prsu. V roce 2011 dosáhla prevalence hodnoty 67261 žen a ve srovnání s rokem 2001 (39821 žen) tak vzrostla o 69 % (obr.2) [1].

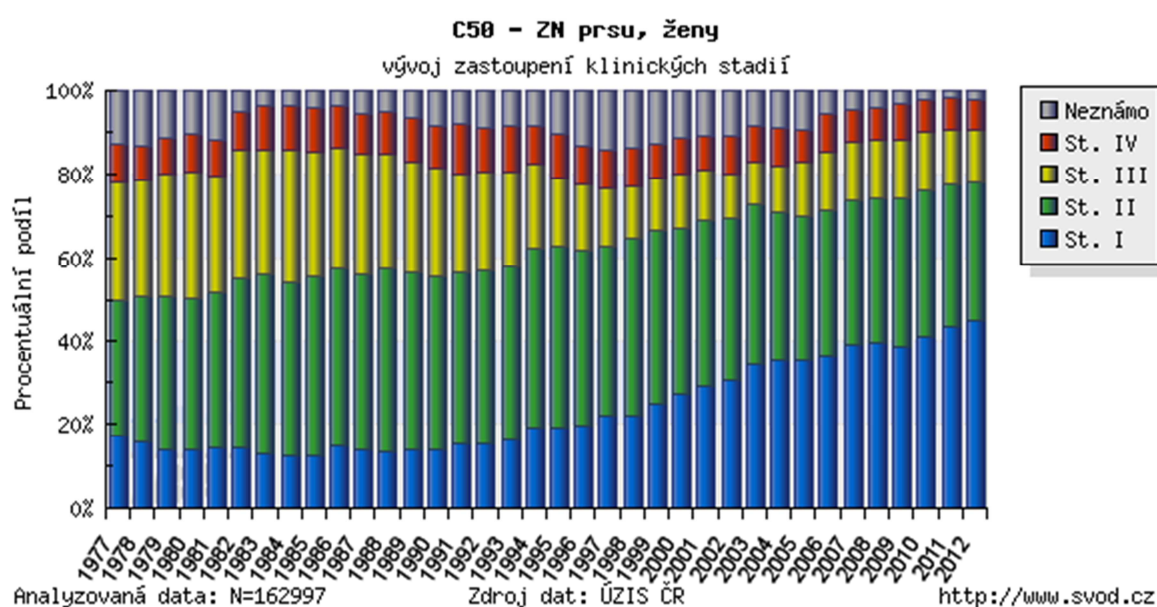
Obr.2 – Prevalence karcinomu prsu



Je všeobecně známo, že záchyt onkologického onemocnění v méně pokročilém klinickém stadiu výrazně zvyšuje naději na dobrý výsledek léčby a na dlouhodobé přežití. Dostupná populační data o karcinomu prsu ukazují stále rostoucí podíl časných stádií u nově diagnostikovaných případů onemocnění (obr.3), a to zejména díky programu organizovaného screeningu, který byl v ČR oficiálně zahájen na podzim roku

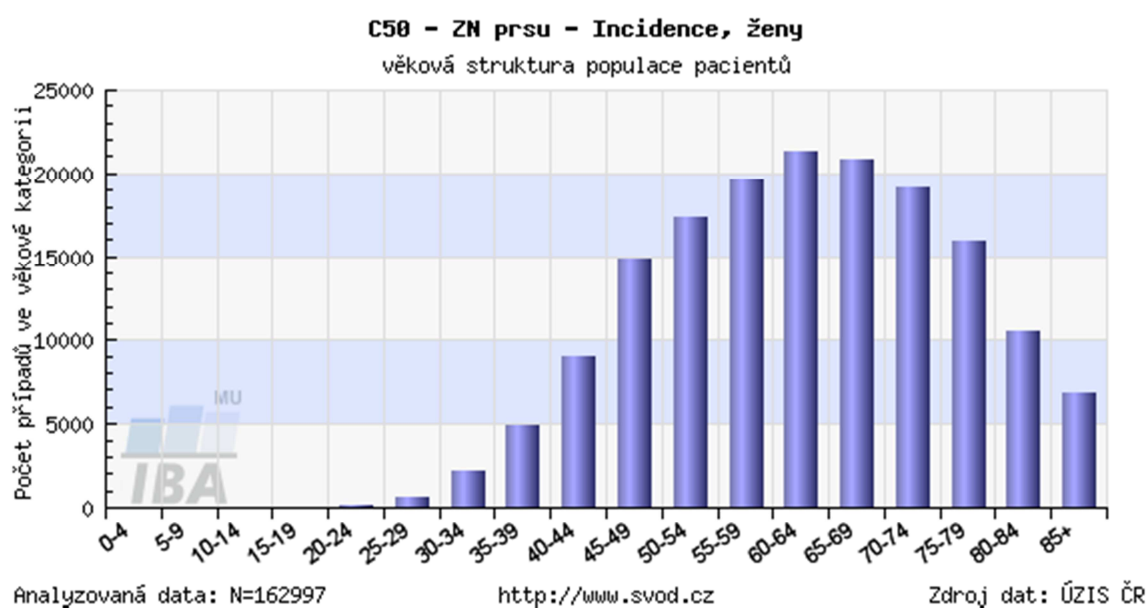
2002. To je velmi pozitivní trend, neboť 5leté přežití patientek, u nichž byl karcinom prsu diagnostikován v klinickém stádiu I či dokonce jako karcinom in situ, činí téměř 100 % [1].

Obr.3 – Zastoupení klinických stádií v čase



Karcinom prsu ve velké míře postihuje pacientky v produktivním věku. Typický věk české pacientky s karcinomem prsu sice leží v intervalu 60–69 let, ale více než 38 % všech nemocných je mladších než 60 let (obr.4) [2].

Obr.4 – Věková struktura patientek s karcinomem prsu



## 5.2 Etiopatogeneze karcinomu prsu

Riziko, že žena během svého života onemocní rakovinou prsu, bylo v roce 1983 7,8%, v roce 1996 10,6% a v současnosti činí 13% [2]. Příčina celosvětového zvyšování výskytu tohoto onemocnění není zcela jasná. Jsou však známy určité rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku této nemoci.

### Genetické a vrozené faktory

#### a) Mutace supresorových genů BRCA1, BRCA2 a genu p53

Přibližně 5–10 % karcinomů prsu je podmíněno geneticky. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genu BRCA1 a BRCA2. Gen BRCA1 je lokalizován na 17. chromozomu a je spojen až s 85% celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu. Gen BRCA2 je lokalizován na 13. chromozomu a je spojen až s 84% celoživotním rizikem karcinomu prsu. Oba geny jsou autozomálně dominantní s různou penetrací. To znamená, že gen je přenášen oběma pohlavími, ale někteří členové rodiny přes přítomnost genu ne onemocní. Příčinou syndromu Li-Fraumeni je mutace tumor supresorického genu p53, která způsobuje zvýšené riziko onemocnění různými karcinomy, mezi nimi i karcinomem prsu [3,4,37].

#### b) Familiární výskyt karcinomu bez průkazu mutace genů BRCA1,2, p53

Rizikovým faktorem je výskyt karcinomu prsu v osobní či rodinné anamnéze (matka, sestra, babička), zejména v případě výskytu nádoru u žen mladších 40 let a bilaterálně, a to bez průkazu výše uvedených genů [5,6,7].

### Hormonální faktory

Vznik karcinomu prsu může být podmíněn delší expozicí estrogenů v organismu v průběhu života ženy. Je to časná menarche, pozdní menopauza, nuliparita, první gravidita po 30. roce života, krátká laktace, dlouhodobé užívání hormonální substituční léčby. U hormonální antikoncepce byl dosud prokázán vliv pouze u žen, které ji začaly užívat před 20. rokem života [8,9,10].

### Dietní faktory

Alkohol, zvýšený příjem tuků, obezita. U postmenopauzálních žen je nadměrná tuková zásoba spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů z androgenních prekurzorů [11,12].

### Benigní změny prsu



V mléčné žláze dochází během života k řadě strukturálních poruch charakterizovaných změnami v zastoupení a struktuře stromatu, myoepiteliálních buněk a vývodového epitelu. Tyto změny však nemají jednoznačně prokazatelnou souvislost se vznikem karcinomu, s výjimkou vystupňované proliferace epitelu se strukturálními a cytologickými atypiiemi, které se označují jako tzv. atypická duktální hyperplazie a lobulární hyperplazie [4].

#### Vlivy zevního prostředí

Významným rizikem je ionizující záření, zvláště před 40. rokem života, například ozařování na oblast hrudníku pro Hodgkinovu chorobu [5].

Naproti tomu za protektivní faktory jsou považovány těhotenství před 20. rokem věku – jedná se o těhotenství končící porodem, fyzická aktivita, kojení, příznivé působení vitaminů C, D, E [10].

### 5.3 Histologická klasifikace karcinomu prsu

V tradiční histologické klasifikaci karcinomu prsu vycházející z morfoloického vzhledu nádoru jsou karcinomy děleny na duktální, lobulární a ostatní (kam patří např. karcinomy papilární, mucinózní, medulární, metaplastické aj.) [13]. Tato klasifikace se však v posledních letech ukazuje být nedostatečnou. Překvapivě malé rozdíly jsou např. v biologickém chování duktálních a lobulárních karcinomů, přestože jejich morfoloický vzhled je velmi odlišný. Významným fenoménem u lobulárních karcinomů je ztráta exprese E-cadherinu zodpovědná za ztrátu kohezivity nádorových buněk, vedoucí k jejich volnému růstu s infiltrativním šířením do okolní tkáně. Pokud jde o prognózu a způsob léčby, nejsou však rozdíly nijak zásadní [14].

Rozlišení lobulárních a duktálních neoplazií má naopak zcela zásadní význam u lézí rostoucích in situ. Zatímco duktální karcinom in situ (DCIS) je považován za skutečnou malignitu s tendencí k progresi do invazivního duktálního karcinomu, závislou na stupni diferenciaci a s nutností kompletního odstranění s dostatečně širokým lemem nepostižené tkáně a s případným ozářením operačního pole, lobulární karcinom in situ (LCIS) je dnes chápán za ukazatel zvýšeného rizika vzniku invazivního nádoru lobulární či duktální diferenciaci a nevyžaduje chirurgickou intervenci. Pro pacientku představuje zvýšené riziko vzniku karcinomu mléčné žlázy, proto by měla být hlavní pozornost soustředěna na intenzivní sekundární prevenci [15].

Daleko důležitější pro prognózu onemocnění a volbu adekvátní léčby – samozřejmě vedle tradičních prediktivních/prognostických faktorů (velikost nádoru, postižení uzlin apod.) – se tak zdá být molekulární profil nádorových buněk a exprese některých specifických proteinů.

V současnosti jsou rozeznávány čtyři základní skupiny:

1. karcinomy s luminální diferenciací A (ER/PR+, HER2-) tvořící největší skupinu,
2. karcinomy s luminální diferenciací B (ER/PR+, HER2+), což je relativně malá podskupina,
3. nádory HER2/neu pozitivní (ER/PR-, HER2+) a
4. nádory tzv. triple negativní (ER/PR-, HER2-), které jsou vzácné, avšak velmi agresivní.

Karcinomy s luminální diferenciací A a B se poměrně značně liší i v dalších klinicko-patologických parametrech. Zatímco luminální A karcinomy (patří mezi ně mj. velká většina lobulárních invazivních karcinomů) vykazují expresi hormonálních receptorů, nízkou proliferační aktivitu, dobrou diferenciaci, tj. nízký grade (1 nebo 2) a procento jejich recidivy je nízké, vzácnější luminální B karcinomy proliferují výrazně více, jsou hůře diferencované, vedle exprese hormonálních receptorů exprimují také gen HER2/neu a častěji recidivují. Přestože se tyto nejnovější poznatky ještě nepromítly do současné klasifikace nádorů prsu WHO, lze očekávat, že zařazení každého nově diagnostikovaného nádoru do jedné z výše zmíněných skupin se stane velmi brzy součástí standardního diagnostického postupu [16].

Díky těmto poznatkům dnes hraje v diagnostice a terapii karcinomu prsu molekulární diagnostika zásadní roli. Patolog stále aktivněji vystupuje v roli plnohodnotného partnera klinika – ať již mamologa či onkologa – a společně se podílejí na volbě nejvhodnější personalizované terapie.

#### 5.4 Klinický obraz a diagnostika

Iniciální formy onemocnění se manifestují jako rezistence v prsu, vzácněji jako vpáčení bradavky, bolesti prsu nebo výtok z bradavky. Díky zavedení screeningového programu nádorů prsu v České republice v roce 2002 dochází nyní k záchytu karcinomů převážně menších rozměrů, než jsou karcinomy zjištěné u žen s pohmatovým nálezem v prsu, což je dáno tím, že preventivní mamografické vyšetření podstupují ženy bezpříznakové. Minimální karcinomy tvoří asi 35–40 % všech zachycených nádorů [17]. Pro ženy

to znamená snadnější léčbu a mnohem větší šanci vrátit se po léčbě do běžného života. V některých případech je diagnóza stanovena na základě dlouhodobé péče o rizikové ženy ve specializovaných mamologických poradnách.

K základním diagnostickým postupům patří klinické vyšetření prsů praktickým lékařem nebo gynekologem. Jednou za měsíc je doporučováno samovyšetření prsů ženou, a to po skončení menstruace. Mamografický screening v ČR je hrazen z prostředků zdravotního pojištění dle vyhlášky 372/2002 Sb. Preventivní mamografické vyšetření se provádí u žen ve věku od 45 let ve dvouletých intervalech. Povinnost odeslat ženu jedenkrát za 2 roky k preventivní (screeningové) mamografii má gynekolog nebo praktický lékař. Na screeningovou mamografii má možnost odeslat ženu i chirurg z mamologické poradny [18].

Mamografie je základní radiodiagnostická vyšetřovací metoda u žen s klinickými příznaky onemocnění prsu (diagnostická mamografie) i u asymptomatických žen (screeningová mamografie). Jako jediná metoda je schopna detekovat mikrokalcifikace, které mohou být prvním příznakem maligního onemocnění [19].

Ultrasonografie je metoda vhodně doplňující mamografii. U žen do 40 let věku, těhotných a kojících žen je zobrazovací metodou první volby. Má své nezastupitelné místo v diagnostice patologického procesu v axilách, vyšetření jizev po mastektomiích v rámci dispenzární péče a u rizikových žen vyžadujících kontroly v kratších časových intervalech [20].

Duktografie je doplňující metoda v případě patologické sekrece z bradavky. Jedná se o aplikaci kontrastní látky do dilatovaného mlékovodu a následnou mamografii [21].

Magnetická rezonance prsu se rutinně v rámci diagnostiky neprovádí, jedná se o vyšetřovací metodu se speciálními indikacemi – např. denzní žláza prsu, podezření na multicentrický či bilaterální nádor, odlišení jizvy po operaci prsu od nádorové recidivy, dispenzarizace vysoce rizikových žen, vyšetření prsů žen po augmentaci [20].

Nezbytným vyšetřením pro stanovení definitivní diagnózy je odběr biopsie. Toto vyšetření probíhá pod zrkovou kontrolou sonografem či mamografem, s výběrem té vyšetřovací metody, kterou je léze lépe detekovatelná.

S dříve hojně využívanou tenkojehlovou aspirační biopsií (FNA), kdy získaný buněčný nátěr je odeslán na cytologické vyšetření, se dnes setkáváme pouze výjimečně. Metodou volby je core cut biopsie, která odebere v lokální anestezii váleček tkáně prsu speciální silnou jehlou na histologické vyšetření. V případě výskytu mikrokalcifikací či velmi

tuhého ložiska se provádí odběr tkáně vakuovou biopsií mamotomem, která umožňuje vícenásobný odběr tkáně z jednoho místa [22].

Pokud je histologicky malignita potvrzena, je před zahájením léčby doplněno určení histopatologického typu nádoru, stanovení hormonálních receptorů v nádorové tkáni (estrogenové a progesteronové receptory), určení stupně diferenciaci (grade 1-3), určení exprese onkoproteinu HER2/neu a určení proliferační aktivity nádoru.

Při průkazu maligní léze v prsu je nezbytné před zahájením léčby doplnit vyšetření potvrzující či vylučující diseminaci onemocnění. Pokročilé generalizované formy nádorů prsu se projevují symptomy v závislosti na lokalizaci metastatického postižení. Metastázy plicní dušností a chronickým kašlem, metastázy jaterní hepatomegalií a alterací jaterních funkcí, metastázy kostní bolestmi kostí a v pokročilých případech i patologickými zlomeninami, metastázy podkožní a lokoregionální hmatnou rezistencí, metastázy mozkové různorodou neurologickou symptomatologií. K vyloučení postižení vzdálených orgánů metastatickým procesem se standardně využívají RTG plic, sonografie jater a scintigrafie skeletu. Nověji je možné také využít PET/CT či PET/MR vyšetření [23].

## 5.5 Nádorové markery

Laboratorní diagnostika hraje také významnou roli v péči o onkologicky nemocné. Nádorové markery jsou látky produkované maligními buňkami (s nádorem asociované) nebo organismem jako odpověď na nádorové bujení (nádorem indukované) a dají se jednoduše stanovit ve tkáni nádoru (markery buněčné) nebo v krevním séru či jiných tělních tekutinách (markery humorální) [24]. Jedná se o velmi různorodou skupinu látek, pro něž je společná asociace s maligním bujením. To umožňuje jejich využití v diagnostice, při stanovení prognózy a při monitorování pacientů v průběhu léčby nádoru.

V souvislosti s nádory prsu byla již v rámci vědeckého výzkumu zkoumána široká paleta nádorových markerů. V rutinní klinické praxi je nejčastěji doporučováno stanovení mucinózního glykoproteinu CA 15-3 spolu s karcinoembryonálním antigenem (CEA) [25]. V důsledku nízké orgánové a tkáňové senzitivity a specificity, především v časných stadiích, není možné u karcinomu prsu využít nádorových markerů pro screening či časnou diagnostiku. Nízké hladiny nádorových markerů nevylučují přítomnost malignity. Nicméně patologické hodnoty nádorových markerů

(např. CA 15-3 > 50 U/ml a CEA > 20 ng/ml) jsou vysoce suspektní z diseminovaného nádorového onemocnění. Hladiny nádorových markerů CA 15-3 a CEA korelují s objemem nádorové masy. To znamená, že u větších tumorů či u postižení lymfatických uzlin jsou signifikantně vyšší hodnoty nádorových markerů. Několik studií potvrdilo, že nemocní s vyššími předoperačními hladinami nádorových markerů měli kratší bezpříznakové a celkové přežití [26,27].

Zatímco sérové nádorové markery se v rutinní praxi používají především pro monitoraci nemocných s již diagnostikovaným nádorem, tkáňové nádorové markery jsou důležité k upřesnění primární diagnostiky nádoru (histologický typ) a dále jako prognostický a prediktivní faktor. U karcinomu prsu patří k rutinním tkáňovým markerům stanovení estrogeních a progesteronových receptorů nezbytných k rozhodnutí o zahájení hormonální terapie a dále stanovení exprese onkoproteinu HER2/neu, které je nezbytné k indikaci biologické léčby [28].

#### Karcinoembryonální antigen (CEA)

CEA je glykoprotein s molekulovou hmotností 180 kDA, který je ze 45% tvořen bílkovinou, která má konstantní strukturu, z 55% je tvořen sacharidovou složkou, která je heterogenní. Patří do skupiny onkofetálních antigenů.

Ve fetálním období lze CEA prokázat v epitelových buňkách trávicího ústrojí a bronchů. U dospělých je produkován ve stopovém množství epiteliálními buňkami bronchů, mléčné žlázy a gastrointestinálního traktu. V minimálních koncentracích se vyskytuje v krvi, pleurálním výpotku, ascitu a mozkomíšním moku. Nejvyšší koncentrace dosahuje ve slinných žlázách a jejich vývodech. CEA je metabolizován v játrech [29].

Z maligních onemocnění způsobují zvýšení hladiny zejména malignity v oblasti gastrointestinálního traktu (karcinom tračnicku, rekta, žaludku), z dalších karcinom plic, prsu, vaječnicků, dělohy a prostaty.

U ostatní populace bývá zvýšen u kuřáků, při chronickém onemocnění ledvin, chronickém onemocnění jater, u chronické pankreatitidy, nespecifických střevních zánětech, onemocnění plic (chronická bronchitida, tuberkulóza, bronchopneumonie), u autoimunitních onemocnění, v tekutině cyst mléčné žlázy a vaječnicků, v kloubní tekutině u revmatoidní artritidy [30].

Praktické využití má zejména v onkologii trávicího ústrojí ke sledování léčby a stanovení prognózy u karcinomu tračnicku, rekta, žaludku. U karcinomu prsu je využíván ke kontrole léčby společně s CA 15-3 a proliferačními markery [31,32].

#### Specifický marker karcinomu prsu (CA 15-3)

Specifický marker karcinomu prsu CA 15-3 je mucinózní glykoprotein. Patří také do skupiny onkofetálních antigenů. U plodu se vyskytuje v epitelových buňkách bronchů a jater. U dospělých je povrchním antigenem žlázových buněk ve vývodech mléčné žlázy, který je orientován do lumen žlázových vývodů [33].

Zvýšené hladiny nalézáme kromě karcinomu prsu i u nemocných s bronchogenním karcinomem, karcinomem žaludku, jater, pankreatu, ovaríí, endometria a dělohy.

Z ostatních onemocnění dochází k elevaci i u benigních onemocnění prsu, benigních onemocnění gastrointestinálního traktu, jaterní cirhózy, hemodialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí, u HIV infekce, onemocnění dýchacího systému (chronické bronchitidě, bronchopneumonii, tuberkulóze), u akutní i chronické hepatitidy, revmatických onemocnění a fyziologicky v těhotenství.

CA 15-3 je hlavní nádorový marker, který se používá k monitoraci nemocných s karcinomem prsu. Jeho předoperační hladina koreluje s velikostí nádoru [34,35].

#### 5.6 TNM klasifikace a staging nádorového onemocnění

Zařazení onemocnění do stádia je nezbytné z hlediska odhadu dalšího chování nádoru a stanovení prognózy, ovlivňuje také rozhodování o léčbě. Ke stanovení stádia se využívá TNM klasifikace, která je založena na znalosti velikosti primárního nádoru (T), stavu regionálních uzlin (N) a přítomnosti nebo nepřítomnosti vzdálených metastáz (M) (Tab. 1, 2) [36].

Tab. 1 – TNM klasifikace

<b>T - primární tumor</b>		
TX		primární nádor nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
Tis		karcinom in situ
T1		nádor do 2 cm v největším rozměru
	T1mi	mikroinvaze do 1 mm
	T1a	nádor 1-5 mm
	T1b	nádor 5-10 mm
	T1c	nádor 10-20 mm
T2		nádor 2-5 cm
T3		nádor větší než 5 cm
T4		prorůstání do hrudní stěny nebo kůže
	T4a	hrudní stěna
	T4b	ulcerace kůže či satelitní ložiska v kůži
	T4c	hrudní stěna i kůže
	T4d	erysipeloidní karcinom
<b>N – region. mízní uzliny</b>		
NX		regionální uzliny nelze hodnotit
N0		uzliny bez metastáz
N1		metastázy v pohyblivých uzlinách 1. a 2. etáže axily
N2		metastázy ve fixovaných uzlinách 1. a 2. etáže nebo ve vnitřních mamárních uzl.
	N2a	metastázy ve fixovaných uzlinách 1. a 2. etáže axily
	N2b	metastázy ve vnitřních mamárních uzlinách, bez postižení axily
N3		metastázy ve vyšších etážích axily či supraklavikulární
	N3a	metastázy v uzlinách 3. etáže axily
	N3b	metastázy v axilárních uzlinách 1. a 2. etáže + ve vnitřních mamárních uzlinách
	N3c	metastázy v supraklavikulárních uzlinách
<b>M - vzdálené metastázy</b>		
MX		vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0		bez vzdálených metastáz
M1		vzdálené metastázy

Tab. 2 – Rozdělení do stádií

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0,T1	N1mi	M0
IIA	T0,T1/T2	N1/N0	M0
IIB	T2/T3	N1/N0	M0
IIIA	T0-T2/T3	N2/N1,N2	M0
IIIB	T4	N0-N2	M0
IIIC	jakékoli T	N3	M0
IV	jakékoli T	jakékoli N	M1

## 5.7 Prognostické a prediktivní faktory

Prognóza nemocné s karcinomem prsu závisí na klinickém a patologickém stádiu nádorového onemocnění v době diagnózy (staging). Přežití pacientek je kromě stádia nemoci závislé na histologickém typu karcinomu a na stupni jeho diferenciaci (grading). Navzdory dlouhotrvajícímu intenzivnímu výzkumu morfologických a klinických prognostických faktorů zůstává karcinom mléčné žlázy na prvním místě v mortalitě nádorových onemocnění žen [37,38].

Prognostické faktory korelují s délkou přežití bez ohledu na léčbu a určují rizikové pacientky. Mezi nejdůležitější prognostické faktory patří věk, velikost tumoru, přítomnost nebo absence metastáz v axilárních uzlinách, histologický grade, lymfangioinvasi a proliferační aktivita populace karcinomových buněk [39,40,41].

Prediktivní faktory naopak korelují s léčebnou odpovědí. Na jejich základě lze předpokládat efektivitu určitého typu systémové léčby. Pozitivita estrogenových receptorů v nádorových buňkách je nejlepším prediktivním markerem pro hormonální léčbu. Exprese proteinu HER2/neu zase predikuje odpověď na biologickou léčbu [42,43,44]. Zcela nově lze využít jako prediktivní faktor genomický test, v praxi nejčastěji používaný Oncotype DX, který rozšíří informace o nádoru, a tím blíže určí, zda bude pacientka mít užitek z chemoterapie, či nikoliv [45].

Test Oncotype DX se používá k vyšetření 21 genů u pacientek s karcinomem prsu v časném stádiu nemoci a pomáhá rozlišit mezi pacientkami, kterým chemoterapie může pomoci, a naopak těmi, pro které chemoterapie není přínosem, pouze zbytečně zatěžuje jejich organismus a výrazně navyšuje náklady na zdravotní péči. Získané informace tedy mohou pomoci „ušít léčbu na míru“ každé pacientce s rakovinou prsu. Test je doporučený pacientkám všech věkových kategorií s nově diagnostikovaným nádorem prsu grade 1 nebo 2, s pozitivitou estrogenového receptoru (ER+), negativitou receptoru pro lidský epidermální růstový faktor (HER2-), s negativními axilárními lymfatickými uzlinami nebo s maximálním metastatickým postižením tří lymfatických uzlin [46,47,48].

Vzorek nádorové tkáně se odešle na jediné centrální pracoviště na světě. Výsledky testu jsou známy v rozmezí 7-10 dnů. Výsledkem je tzv. „skóre recidivy“ (recurrence score - RS), které slouží k odhadu odpovědi na chemoterapii a pravděpodobnosti systémové recidivy během deseti let od diagnózy. Výsledné RS se pohybuje mezi hodnotami 0–100. Při hodnotě RS do 17 jsou pacientky zařazeny do nízkorizikové skupiny, s



hodnotou RS v rozmezí 18–30 vykazují střední riziko a u hodnoty RS rovné či vyšší než 31 mají vysoké riziko z hlediska návratu onemocnění. U nízkorizikové skupiny se pravděpodobnost návratu onemocnění pohybuje v rozmezí 3–12 %, ve středně rizikové skupině v rozmezí 12–21 % a v případě nejrizikovější skupiny s hodnotou RS 31 a více je riziko návratu onemocnění v rozsahu 21–33 % [49,50,51].

## 5.8 Léčba karcinomu prsu

Karcinom prsu je považován za systémové onemocnění, proto je dnešní moderní léčba komplexní, multimodální. Způsob léčby se pro každou pacientku stanovuje individuálně a berou se přitom v úvahu všechna specifika její situace. Na sestavování léčebného plánu se podílí tým lékařů, do něhož patří klinický onkolog, chirurg, rentgenolog, patolog, plastický chirurg a v případě potřeby i další odborníci.

Faktorů, které je třeba posoudit, je mnoho, ale nejvýznamnější je pokročilost onemocnění a biologické vlastnosti nádoru, dále pak věk pacientky a její životní stádium ve vztahu k menopauze. Zásadní pro odhad odezvy na nejmodernější způsoby léčby je informace patologa o přítomnosti či absenci hormonálních receptorů a receptorů HER2 na nádorových buňkách.

Pokud je primární nádor (z hlediska velikosti) operabilní, bývá prvotním léčebným zásahem chirurgické odstranění nádoru, následované v případě nutnosti pooperační radioterapií. Po likvidaci primárního nádoru přichází na řadu systémová léčba (chemická, hormonální, biologická či jejich kombinace). Posloupnost ale může být i jiná, důležité je správné načasování zejména systémové léčby, kterou se sledují různé cíle podle pokročilosti onemocnění [52,53].

### 5.8.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je nejstarší metodou léčby karcinomu prsu. Sestává z operačního výkonu na prsu a regionálních mízních uzlinách.

#### *Operace na prsu*

Do 70. let 20. století byla jedinou možností chirurgické léčby modifikovaná radikální mastektomie s exenterací I.-III. etáže axily, což byl výkon značně mutilující [54]. V 80. letech 20. století byly přehodnoceny principy chirurgické léčby následovně:

1) Délka intervalu přežití nemoci je určena jejím stádiem, nikoli variantami lokální léčby.

2) Přítomnost/nepřítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách má význam především stagingový - prognostický a určuje typ další systémové léčby.

Na tomto základě byl vyvinut koncept konzervativní chirurgie prsu, při němž je prs zachován, odstraňuje se pouze nádor s lemem zdravé tkáně [37,55]. K zařazení konzervativních výkonů do klinické praxe došlo na základě mnoha studií a dnes je možné parciální resekci odstranit až 80% nádorů prsu. Tato operace doplněná adjuvantní radioterapií je onkologicky stejně účinná jako mastektomie, četnost lokálních recidiv je také srovnatelný [56].

Rozsah operace na prsu je proto dnes určen velikostí a umístěním nádoru, možností adjuvantní radioterapie, rizikem vzniku recidivy a přáním pacientky [57]. Prakticky se provádí dva typy výkonů:

Mastektomie = odnětí celého prsu. Její nejčastější indikace jsou: multicentrický nádor, rozsáhlý DCIS, nepoměr velikosti prsu a nádoru, erysipeloidní karcinom, lokálně pokročilý karcinom, lokální recidiva po prs šetřícím výkonu s ozářením, kontraindikace radioterapie, přání pacientky [53].

Tento výkon má několik variant.

1) Klasická mastektomie – odstranění prsu za dvou horizontálních řezů včetně kůže. Je to výkon vhodný pro ženy, které neplánují rekonstrukci prsu.

2) Kůži šetřící mastektomie – odstranění prsní žlázy včetně areolomamilárního komplexu s ponecháním nadbytku kůže. Je vhodná pro okamžitou či odloženou rekonstrukci prsu.

3) Subkutánní mastektomie – odstranění prsní žlázy, kdy je zachován celý kožní kryt včetně areolomamilárního komplexu. Využívá se především jako výkon profylaktický [58].

Parciální resekce = odstranění nádoru s lemem zdravé tkáně. Tento výkon je indikován, pokud byl v prsu nalezen pouze jeden nádor či několik nádorů v jednom kvadrantu a lze je odstranit s kosmeticky přijatelným výsledkem, je možné podat adjuvantní radioterapii, pacientka s tímto výkonem souhlasí [53].

Pro přijatelný kosmetický efekt je snaha odstranit nádor jen s malým množstvím okolní žlázy. V roce 1990 National Cancer Institute USA stanovil postup, jak vést resekční

linii. Byla určena makroskopická vzdálenost 1 cm od nádoru při výkonu a mikroskopicky se nádor neměl dotýkat linie označené inkoustem. Mikroskopicky volné okraje jsou stále respektovanou zásadou u konzervativního výkonu. Resekční okraj hodnotíme jako negativní (nad 1 mm), těsný (pod 1 mm) nebo pozitivní. Snahou chirurga je, aby resekční okraj nebyl pozitivní. Pozitivní okraj zajišťujeme reresekcí [59].

Určitou modifikací parciální resekce jsou onkoplastické výkony, které využívají mobilizace a posunů kůže a prsní žlázy ke zmenšení nebo vyplnění poresekční dutiny. Tím umožňují onkologickou radikalitu s lepším kosmetickým výsledkem než klasický postup a rozšiřují tak možnosti záchovných výkonů, např. u centrálně uložených nádorů [60].

#### *Operace v axile*

Odstranění a histologické vyšetření regionálních, to znamená axilárních mízních uzlin má dnes význam především stagingový, kdy rozsah postižení uzlin určuje prognózu onemocnění a agresivitu systémové léčby [61]. V menší míře se jedná o kurativní cíl, kdy chirurgické odstranění významně metastaticky postižených uzlin snižuje četnost regionální recidivy a může zlepšovat přežití. Postupně proto došlo i k významným změnám v chirurgickém léčení karcinomu prsu v oblasti axily [62,63].

Dříve byla jediným a standardně prováděným výkonem exenterace axily, při níž se provádí en bloc resekce lymfatických uzlin I. a II. etáže společně s tukovou tkání. Ve většině případů však lymfatické uzliny metastaticky postižené nejsou, takže léčebný prospěch z výkonu je pouze u velmi malého počtu případů [64]. Naopak do popředí vystupuje riziko závažných komplikací tohoto výkonu, zejména lymfedému. Exenterace axily byla proto postupně v průběhu posledních patnácti let nahrazena biopsií sentinelové uzliny, a to u všech karcinomů prsu, které jsou primárně operabilní (tzn. do velikosti 5 cm) se sonograficky zdravými lymfatickými uzlinami v axile [65,66,67].

Sentinelová uzlina/y je uzlina/y, která drénuje primární zhoubný nádor v prsu a je s největší pravděpodobností jako první postižena metastatickým procesem [68]. Uzliny jsou nejčastěji lokalizovány v první etáži axily, ale mohou být i v druhé a třetí etáži axily, interpektorálně či dokonce parasternálně [69]. Tyto uzliny jsme schopni detekovat pomocí barevného mapování za použití lymfotropního lipofilního barviva (např. patentní modř), pomocí radiofarmaka (např. koloid lidského albuminu značený  $^{99m}\text{Tc}$ ) nebo kombinací obou metod [70]. Standardem v současné době je značení uzliny

pomocí radiofarmaka. Značení barvivem se může využít doplňkově ke zvýšení senzitivity metody. V průběhu operace pomocí gamma sondy vyhledáme 1-4 uzliny s nejsilnějším signálem (= akumulací radiofarmaka), exstirpujeme a odešleme na histopatologické vyšetření (dle možností pracoviště nejlépe peroperačně pomocí kryobiopsie). V případě nálezu metastázy v uzlině doplníme exenteraci axily [71,72,73].

Biopsie sentinelové uzliny je u časného karcinomu prsu v současné době standardem v léčbě a stanovení axilárního stagingu při klinicky negativních uzlinách. Provedení biopsie sentinelové uzliny není závislé na věku, lokalizaci tumoru nebo typu operace [74]. Řadou studií a metaanalýz bylo prokázáno, že pacientky s negativní sentinelovou uzlinou mají velmi nízké riziko lokoregionální rekurence (0,3%) a v porovnání s pacientkami, které podstoupily exenteraci axily s negativními axilárními uzlinami, dosahují stejné délky bezpříznakového i celkového přežití při výrazně nižší morbiditě jako následek exenterace axily [75,76,77,78].

### 5.8.2 Radioterapie

Radioterapie představuje jednu ze základních modalit terapie maligních onemocnění. Spolu s chirurgickou léčbou patří k lokálním metodám protinádorové terapie.

Radioterapie je v léčbě karcinomu prsu využívána v řadě indikací, které jsou určeny v závislosti na rozsahu onemocnění a v návaznosti na ostatní léčebné modalitty. Nejvýznamnější roli hraje především typ chirurgického výkonu. Nejčastěji to je adjuvantní léčba časného nebo pokročilého tumoru, ale může jít i o paliativní terapii diseminovaného nebo inoperabilního karcinomu [79]. V adjuvantní léčbě je několik základních indikací. Jednou z nich je ozáření prsu po konzervativním, prs zachovávajícím chirurgickým výkonu u časného karcinomu [80]. Cílem adjuvantní léčby zářením je redukce počtu lokoregionálních recidiv. Požadované dávky záření jsou 45–50 Gy při konvenční frakcionaci 2 Gy denně. Doplnění dávky na lůžko tumoru je doporučeno především u rizikových pacientek (věk do 50 let, metastatické axilární uzliny, lymfovaskulární invaze nebo pozitivní resekcční okraje), obvykle do celkové dávky 66 Gy. Druhou indikací je ozáření hrudní stěny po mastektomii u žen s lokálně pokročilým tumorem. Při metastatickém postižení jsou ozařovány také regionální lymfatické uzliny [81].

Kromě zevní radioterapie se při léčbě karcinomu prsu používá také brachyterapie, tj. ozařování ze zářičů zavedených přímo do operovaného místa, do místa původního

nádoru. Nevýhodou je, že jde vlastně o malý operační výkon, obrovskou výhodou je ale možnost aplikace velmi vysoké dávky záření přímo do oblasti nádoru bez rizika poškození okolí. Brachyterapie se používá po prs šetřící operaci prsu. Záření se do prsu přivádí pomocí dutých jehel. Kosmetický efekt je lepší než při zevním ozařování [82].

Nejnovější možností je intraoperační radioterapie (IORT), která využívá působení svazku ionizujícího záření přímo do operačního pole během chirurgického výkonu. Na oblast lůžka po excizi tumoru se aplikuje vysoká jednorázová dávka záření (10-30 Gy). K hlavním výhodám IORT patří: 1. eliminace mikroskopického onemocnění v oblasti lůžka tumoru a zvýšení lokální kontroly, 2. radiobiologický efekt vyplývající z aplikace jednorázové vysoké dávky záření, 3. optimalizace časové souslednosti operace a radioterapie. Použití IORT má ve srovnání se zevní radioterapií tyto výhody: kratší celková doba léčby, větší dávka záření v lůžku tumoru, snížení dávky na kůži a v plicích, menší možnost chyby v zaměření dávky (kontrola lůžka nádoru přímou vizualizací během operace) [83,84].

### 5.8.3 Systémová léčba

Adjuvantní systémová léčba bývá aplikována po operaci, která odstranila celý nádor, kdy nemocná je bez známek nádorové choroby. Cílem je zničení předpokládaných možných nádorových mikroložisek.

Neoadjuvantní systémová léčba je aplikována v případě, že nádor je omezeně operabilní, nebo operabilní, ale pokročilý a postihuje regionální uzliny, přičemž nemocná je bez známek vzdálených metastáz. Cílem je zmenšení primárního nádoru, popřípadě i uzlinových metastáz, zlepšení operability, umožnění některého z chirurgických výkonů zachovávajících prs a zničení předpokládaných mikrometastáz [85].

Paliativní systémová léčba se aplikuje u metastatického karcinomu. Cílem je ústup choroby, zkvalitnění a prodloužení života a v případě kompletní remise (vymizení nádoru) navození co nejdelšího bezpříznakového intervalu.

Karcinom prsu je dnes pojímán jako heterogenní skupina onemocnění, kterou lze klasifikovat podle různé exprese genů. Proto jsou jednotlivé systémové léčebné modality (chemoterapie, hormonální léčba, biologická léčba) indikované podle typu nádoru a prediktivních faktorů [86].

## Chemoterapie

Chemoterapie znamená léčbu chemickými látkami s protinádorovým účinkem. Principem je nitrožilní podávání toxických látek, které narušují buněčné dělení – cytostatik. Některé z nich působí v průběhu celého buněčného cyklu, jiné pouze v určitých fázích, některé zasahují do nejrůznějších metabolických procesů, jiné blokují enzymatické systémy. Výsledkem je narušení struktury a funkce nukleových kyselin, což má za následek poškození biologické funkce buňky a její smrt. Cytostatika poškozují hlavně ty buňky v organismu, které se rychle dělí. Kromě nádorových buněk, pro které je překotné dělení charakteristické, jsou to dále zejména buňky výstelky trávicího traktu, dále krvetvorné buňky kostní dřeně a buňky vlasových váčků, zodpovědné za růst vlasů, z čehož pramení řada nežádoucích účinků této terapie. Existuje nejméně čtyřicet cytostatik s prokázaným účinkem na karcinom prsu. Je možné je podávat v monoterapii nebo pro dosažení lepšího léčebného účinku kombinovat preparáty s různým mechanismem působení [87].

V adjuvantním podání se chemoterapií léčí nemocné se středním a vysokým rizikem, u nichž nelze předpokládat odpověď na hormonální léčbu. Současná optimální léčebná kombinace je kombinace antracyklinu a taxanu. Nejčastější kombinace cytostatik jsou: CMF (cyklofosfamid, methotrexát, 5-fluorouracil), FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid), AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid, docetaxel), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid). Pro pacientky s HER2 pozitivním karcinomem prsu je konkomitantně podáván trastuzumab. Léčba by měla být zahájena do 4 týdnů po operaci. Jejím cílem je likvidace tzv. zbytkové nemoci a prodloužení přežití bez progresu i celkového přežití [88].

Neoadjuvantní chemoterapie by měla být také založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4-6 měsíců a měla by být ukončena před operací. Optimální doba vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6-9 týdnů po zahájení léčby. Cílem je minimalizace zbytečné toxicity u pacientek, které nemají dostatečnou léčebnou odpověď, tj. léčbou dosáhnou pouze stabilizace nemoci nebo při ní nemoc progreduje. Základní režimy jsou: AC/docetaxel (doxorubicin, cyklofosfamid, docetaxel), AT (doxorubicin, paklitaxel) a TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid). Jejím úkolem je kromě předoperačního zmenšení primárního nádoru i prodloužení bezpříznakového období a celkového přežití po chirurgické léčbě [85,89,90].

Paliativní chemoterapie je hlavní léčebnou modalitou metastatického karcinomu prsu a je určena pro pacientky s negativními hormonálními receptory nebo po selhání hormonální léčby u nemocných s pozitivními hormonálními receptory. Metastatický karcinom prsu je nevléčitelné onemocnění. Hlavním cílem léčby je stabilizace a kontrola onemocnění, zlepšení kvality života a prodloužení přežití.

Součástí chemoterapeutické léčby je léčba podpůrná, která zlepšuje snášenlivost jednotlivých preparátů, potlačuje a léčí nežádoucí účinky [91,92].

### Hormonální léčba

Podávání hormonální léčby je založeno na průkazu hormonálních receptorů v nádorové tkáni. Bez jejich přítomnosti je hormonoterapie neúčinná. Existují tři typy hormonální léčby: ablativní, kompetitivní a inhibiční.

Ablativní léčba spočívá ve vyřazení hormonální funkce vaječnicků – ovariectomie (kastrace) - cestou chirurgickou, radiační nebo medikamentózní. Tento způsob léčby je využíván zásadně jen u premenopauzálních žen [89].

Kompetitivní léčba spočívá ve vazbě antiestrogenu na estrogenový receptor, čímž obsadí místo přirozenému hormonu. Nejčastěji využívaným antiestrogenem je tamoxifen, který kromě antiestrogenního účinku působí částečně i jako estrogení agonista. Obsazením receptoru blokuje proliferaci a růst [93].

Inhibiční léčba spočívá v blokádě tvorby estrogenu v periferních tkáních již při vyřazené funkci vaječnicků, jedná se tedy o léčbu vyhrazenou pro postmenopauzální pacientky. Do této skupiny řadíme preparáty označované jako inhibitory aromatázy. Principem je blokáda enzymu aromatázy zajišťující přeměnu steroidů na estrogenu v nadledvinkách [94].

Endokrinní léčba hormonálně závislých nádorů prsu je užívána adjuvantně u časného karcinomu prsu po dobu 5–10 let a také v podání paliativním u nádorů generalizovaných. Pro doloženou účinnost a dobrý bezpečnostní profil bylo v posledních třiceti letech standardem podávání tamoxifenu. Je účinný nejen v léčbě hormonálně senzitivního karcinomu prsu, ale nověji i v jeho prevenci. U žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu je při podávání tamoxifenu zjištěno signifikantně méně karcinomů invazivních i DCIS, a to ER pozitivních. Snižuje též riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu [87].

Další možností hormonální terapie jsou inhibitory aromatázy (AI), které se uplatňují především v léčbě postmenopauzálních žen. K dispozici máme 3 generace AI, dnes jsou využívány hlavně AI třetí generace (anastrozol, letrozol, exemestan). Přímé srovnávací studie AI s tamoxifenem prokazují lepší hodnoty bezpříznakového přežití u inhibitorů aromatáz. Rovněž ve studiích se zařazením AI po léčbě tamoxifenem bylo dosaženo lepších výsledků proti tamoxifenu samotnému. Navíc letrozol po pěti letech podávání tamoxifenu vedl k delšímu bezpříznakovému přežití při srovnání s ponecháním bez léčby. Celkově jsou AI tolerovány přinejmenším stejně dobře jako tamoxifen, i když snižují kostní denzitu vzhledem k chybějícímu estrogenímu působení na kosti. AI nejsou účinné u nemocných s intaktní funkcí ovárií [95].

Stoupá také trend využití hormonální terapie v neoadjuvanci. Nejúčinnějším prostředkem k dosažení downstagingu (snížení klinického stadia) nádoru před chirurgickým řešením je neoadjuvantní chemoterapie. U starších pacientek s hormonálně závislým tumorem je však výhodné vynechání cytotoxické chemoterapie a hormonoterapie po dobu 6 měsíců je zde výborná léčebná metoda vedoucí rovněž k downstagingu tumoru [92].

### Biologická léčba

Nádory prsu mají svoji cílenou biologickou léčbu již dlouhou dobu zavedenou, a to právě v podobě hormonální terapie, která je zaměřena na estrogení a progesteronové receptory v buněčném jádru. S dalším rozvojem znalostí nitrobuněčných kaskád se objevuje množství dalších intracelulárních cílových struktur, které se na vzniku a podpoře růstu tohoto onemocnění podílejí [96]. V užším slova smyslu se názvem biologická léčba označují léky, které mají za cíl specificky ovlivnit signální dráhy cytokinových receptorů. Největší zkušenosti jsou s receptory pro růstové faktory ze skupiny HER (HER1, HER2, HER3 a HER4), z nichž zejména první dva významně zasahují do karcinogeneze. Zvýšená exprese či amplifikace HER2/neu u karcinomu prsu je spojována s obzvláště agresivním chováním a špatnou prognózou. Vede navíc k narušení odpovědi na hormonální léčbu. V naší populaci je přítomnost receptoru HER2/neu potvrzena asi v 15-18% případů. Stanovení exprese receptoru HER2/neu by mělo být standardně provedeno u všech nově diagnostikovaných tumorů a stejně jako vyšetření ER a PR může být provedeno imunohistochemicky. Za pozitivní je považován výsledek 3+, u nálezu s hraniční pozitivitou 2+ je třeba doplnit vyšetření počtu



genových kopií pomocí metody FISH (fluorescenční in situ hybridizace). Výsledky 1+ a 0 jsou negativní [97,98].

Existují dvě hlavní strategie anti-HER terapie – první jsou monoklonální protilátky vázající se na ektodoménu receptoru HER, druhou tvoří malé molekuly působící na vnitřní doménu tohoto receptoru, kde inhibují tyrosinkinázu [99].

Nejdéle známým představitelem léčiv cílených na receptor HER2 je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka trastuzumab. Na základě prokázaného přínosu nejen v paliativní léčbě, ale i v adjuvanci se stal nedílnou součástí léčebných postupů u žen s HER2 pozitivními nádory [100].

Trastuzumab (Herceptin) se váže na extracelulární doménu receptoru HER2 a inhibuje jím zprostředkovanou signalizaci, brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény a tím formaci nového agresivního typu receptoru p95HER2, ovlivněním fosforylace zamezuje HER2 řízené buněčné proliferaci, inhibuje tímto receptorem regulovanou angiogenezi a napomáhá i průniku imunokompetentních buněk do nádoru vedoucímu ke vzniku protilátkové cytotoxicity. Substance uvolňované NK buňkami po jejich vazbě na Fc doménu trastuzumabu perforují buněčnou membránu a způsobují smrt buňky. Jeho výsledný poločas v organismu dosahuje asi 28,5 dne a opodstatňuje tak jeho možné 3-týdenní podávání, které je pro pacientky i zdravotnický personál jednodušší a pohodlnější, zejména při současné aplikaci chemoterapie. Trastuzumab je základní součástí léčebných režimů u žen s HER2/neu pozitivním karcinomem prsu. Lze jej podat neoadjuvantně, adjuvantně, stejně jako v zařazení čistě paliativním. Pokud dojde k progresi nebo relapsu onemocnění v průběhu jeho podávání, je dostatečně doloženo, že v této terapii lze bez problémů pokračovat a event. přistoupit k modifikaci režimu přidáním chemoterapie, lapatinibu nebo pertuzumabu [86,101].

Na rozdíl od trastuzumabu ovlivňuje lapatinib (Tyverb) intracelulární doménu receptoru, tedy část tyrosinkinázovou. Protože působí intracelulárně, je malá velikost této molekuly nejen výhodou, ale přímo nutností. Po jeho podání dochází k zabránění fosforylace a tím k přerušení kaskády vedoucí ke vzniku nádorové transformace. Z hlediska indikace lapatinibu je zřejmě mnohem důležitější svým působením ovlivnit již vytvořené zvláštní, zkrácené nebo zanořené formy receptoru HER2 (tzv. p95HER2), u kterých extracelulární doména chybí a nemůže tak být cílem léků založených na extracelulární vazbě. Za zmínku rovněž stojí zvýšení klinické účinnosti léku při kombinaci s hormonální terapií u postmenopauzálních žen s nádory endokrinně dependentními. Další odlišností je léčebné schéma a forma podávání. Lapatinib je totiž

na rozdíl od ostatních dostupný v podobě potahovaných tablet užívaných orálně. Tím však na druhou stranu může být ovlivněna jeho biologická dostupnost, která je neúplná a variabilní (cca 70%) [102].

Pertuzumab je rovněž cílen na receptor HER2/neu a vede k aktivaci protinádorové imunity založené na protilátkách. Díky bránění dimerizaci receptorů může účinně blokovat signální cesty HER2/HER2 a HER2/HER3 [103].

Toxicita cílené biologické terapie je na rozdíl od chemoterapie minimální. Objevovat se mohou především nespecifické projevy typu průjmů, únavy, bolestí hlavy. Naprostá většina je však pouze v mírné formě a nevyžaduje prakticky žádný terapeutický zásah, toxicita vyššího stupně je spíše výjimkou. Riziko poškození jater či ledvin je zcela minimální [104].

## 5.9 Recidiva karcinomu prsu

Pacientky, které ukončily primární léčbu karcinomu prsu a jsou v remisi onemocnění, je nutné pravidelně sledovat. Dispenzarizace patří do sféry terciární prevence, což znamená sledování nemocných s vyléčeným nádorovým onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nemoci. Karcinom prsu je schopen na rozdíl od jiných nádorů recidivovat i po dlouholetém období (10 a více roků) remise [105]. Z těchto důvodů je velmi problematické stanovení definice „vyléčení pacientky“. Základní doporučení pro dispenzarizaci lze shrnout takto [53]:

- Pravidelná klinická vyšetření se provádějí v průběhu prvních třech let od ukončení primární léčby v tří- až šestiměsíčních intervalech. Dále v intervalech půlročních během dalších následujících dvou let. Následně se pokračuje v ročních intervalech.
- Mamografie se provádí jednou ročně.
- Specifická vyšetření (sonografie prsů a axil, jater, rentgen plic, scintigrafie skeletu, magnetická rezonance prsů, celotělové PET/CT vyšetření, vyšetření nádorových markerů apod.) jsou indikována pouze na základě podezřelého klinického nálezu.

Obecně můžeme pozorovat trend zaměřený spíše na minimalizování dispenzarizace v její časové frekvenci a rozsahu prováděných vyšetření. Tento trend odráží postoj získaný na základě výsledků retrospektivních i prospektivních studií, které ukazují minimální či žádné výhody v délce přežívání pacientek, které byly intenzivně sledovány [53].

Pravidelnými kontrolami může být odhalena recidiva lokoregionální či v podobě vzdálených metastáz.

### 5.9.1 Lokoregionální recidiva

Lokální recidiva znamená výskyt nového nádorového ložiska v prsu, ze kterého byl primární nádor odstraněn, nebo v oblasti jizvy po mastektomii. Za regionální recidivu je považován opětovný výskyt nádoru v oblasti stejnostranných regionálních mízních uzlin. V některých případech bývá obtížné rozhodnout, zda se jedná o skutečnou recidivu nebo nově vzniklý karcinom. Na základě klinického vyšetření se kloníme k recidivě při přítomnosti nádoru v oblasti jizvy po předchozí excizi tumoru a z hlediska časového při výskytu do 2-3 let po primární operaci. Pomoci nám může histologické vyšetření, které zjistí, zda se jedná o stejný či jiný typ karcinomu. V řadě případů nelze rozhodnout, o který případ se jedná, z hlediska léčby to však ani není důležité [53,106].

Četnost lokálních recidiv během 10 let po operaci je po mastektomii a po prs šetřícím chirurgickém výkonu s radioterapií srovnatelná. Po prs šetřících operacích převažují lokální recidivy v operovaném prsu, zatímco po mastektomii jsou častější recidivy v oblasti regionálních mízních uzlin. Při adekvátní léčbě je akceptovatelné 1% lokálních recidiv ročně [107].

Prediktory vzniku lokální recidivy se částečně rozcházejí podle rozsahu chirurgického výkonu. V případě parciální resekce představuje hlavní rizikový faktor vzniku lokální recidivy těsný, resp. pozitivní resekcční okraj, rozsah nádorového postižení prsní žlázy (multifokalita, přítomnost složky DCIS) a biologické vlastnosti vlastního nádoru. Po mastektomii je náhled na vznik lokální recidivy odlišný, neboť vlastní operací je naprostá většina žlázového parenchymu odstraněna a za hlavní příčinu vzniku recidivy se považuje pozdější proliferace nádorových buněk v lymfatických cévách kůže a hrudní stěny. Proto nejsilnějším prediktorem rizika recidivy po mastektomii je stupeň postižení lymfatických uzlin [108,109].

Regionální recidivy nejsou v praxi příliš časté. Mohou vzniknout rozšířením nádorových buněk z ložiska lokální recidivy do lymfatických uzlin, na jejich vzniku se také může podílet falešná negativita sentinelové biopsie, ponechané metastatické uzliny při nedostatečné exenteraci axily nebo relaps v uzlinách mimo rozsah standardní disekce [110].

Obecně platí, že výkonem na prsu při lokální recidivě je mastektomie, recidiva v jizvě po mastektomii se řeší excizí léze. Regionální recidiva po sentinelové biopsii zahrnuje dokončení exenterace axily, resp. její revizi po primární exenteraci. V případě synchronního výskytu lokální recidivy i vzdálených metastáz je prioritou systémová onkologická léčba, nicméně individuálně lze přistoupit k chirurgické léčbě jak lokální recidivy tak resekabilních metastáz [111].

### 5.9.2 Vzdálené metastázy

Karcinom prsu metastazuje nejčastěji do kostí, plic, jater, mozku, kůže. Nález synchronních metastáz je vzácný (do 5%), u většiny nemocných se rozvinou až s odstupem (metachronní metastázy). Onemocnění ve stádiu vzdálených metastáz je obecně považováno za nevléčitelné, jakákoliv léčba je pouze paliativní. Cílem léčby je zlepšení kvality života a jeho prodloužení. Medián přežití se udává kolem 2 let, ale v případě izolovaného kostního postižení může být onemocnění dlouhodobě stabilní, na druhé straně v případě mozkových či viscerálních metastáz je prognóza horší [112].

Stále neexistují jednotná a ucelená indikační kritéria k operačnímu řešení vzdálených metastáz. Dle dosavadních zkušeností je indikován chirurgický resekční výkon v případě solitárních a radikálně resekabilních metastáz. Ve správně indikovaných případech je prokazatelné signifikantní prodloužení celkového přežití u nemocných po resekcii orgánových metastáz [113,114].

Samostatnou kapitolou jsou paliativní chirurgické výkony, zejména stabilizační u kostních metastáz páteře s hrozící míšní kompresí, u patologických fraktur nosného skeletu či exstirpace mozkových metastáz při náhlých projevech nitrolební hypertenze [112].

Paliativní ozáření lze využít k léčbě bolesti, prevenci patologických zlomenin při postižení kostí, prevenci bolestí hlavy a otoku mozku při metastázách do CNS.

Paliativní hormonální léčba je zvažována u všech pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na léčbu, kromě pacientek s rychle progredujícím onemocněním.

Paliativní chemoterapie se zahajuje u pacientek s karcinomem bez přítomnosti hormonálních receptorů, při postižení životně důležitých orgánů (játra, plíce) a při selhání předchozí hormonální léčby [115].

Biologická léčba je indikovaná u nádorů s expresí HER2/neu 3+ a prokázanou amplifikací v kombinaci s chemoterapií [116].

### 5.10 Prognóza pacientek s karcinomem prsu

Prognóza onemocnění je závislá na stádiu nemoci. I objemné nádory prsu, které nemají postiženy lymfatické uzliny, mají pětileté přežití 82%. Při postižení svodných lymfatických uzlin v axile pětileté přežití významně klesá (nádor do 5 cm a postižení do tří uzlin jen 73%, postižení více než tří uzlin dokonce pouze 45%). Pacientky s chorobou ve stádiu diseminace mají medián přežití 24 měsíců [117].

Podle statistik MD Anderson Cancer Center v Texasu se počet žen s karcinomem prsu, které se dožijí deseti let od stanovení diagnózy, za posledních 60 let ztrojnásobil. Studie prezentovaná v rámci ASCO (American Society of Clinical Oncology) v roce 2010 ukázala, že v dekadě 1945-1954 se deseti let od diagnózy dožívalo 25,1% žen bez ohledu na stádium onemocnění, v letech 1995-2004 to bylo už 76,5%. Byly zjištěny zásadní změny v přežití v souvislosti s typem a pokročilostí zhoubného nádoru prsu. U žen s lokalizovaným karcinomem prsu bylo v dekadě 1945-1954 desetileté přežití na úrovni 55%, v letech 1995-2004 již stouplo na 86,1%. Pacientky, které v době stanovení diagnózy měly postižené axilární uzliny, měly ve stejném časovém období desetileté přežití 16,2%, resp. 74,1%, což znamená obrovský efekt adjuvantní systémové léčby. Pacientky s metastatickým karcinomem prsu se dožívaly deseti let ve 3,3%, resp. 22,2% (pozitivní dopad paliativní systémové terapie) [118].

Za tento pozitivní posun v přežití je zodpovědná osvěta o zásadách prevence onemocnění vedoucí k časnější diagnostice, dále zlepšení koordinace multidisciplinární péče v mamoonkologii a zlepšení chirurgických technik. Výrazné zlepšení přežití lokálně pokročilého karcinomu poukazuje i na velký význam systémové terapie, kterou zařazujeme do adjuvance, ať už se jedná o hormonální léčbu, chemoterapii či biologickou cílenou léčbu [119].

### 5.11 Prevence karcinomu prsu

Preventivní opatření dělíme do tří skupin.

Primární prevence má za cíl snížit riziko vzniku karcinomu. Její možnosti jsou v praxi značně omezené. Jedná se v podstatě o eliminaci ovlivnitelných rizikových faktorů, jako

je úprava životního stylu, 1.těhotenství plánovat před 30.rokem života, užívání hormonální substituční léčby snížit na nutné minimum či úplně vynechat [53].

Prokázán byl také význam chemoprevence tamoxifenem u rizikových žen.

U žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu je možností chirurgická prevence, tzn. profylaktická oboustranná mastektomie [120].

Sekundární prevence má za cíl aktivní vyhledávání nádorového onemocnění v časném stádiu a tedy dobře léčitelné. Lze toho dosáhnout pravidelným vyšetřováním pacientek. U karcinomu prsu to zahrnuje samovyšetřování prsů, mamografické screeningové vyšetření žen od 45 let a u mladších rizikových pacientek vyšetření pomocí ultrazvuku [121].

Terciární prevence znamená pečlivou dispenzarizaci pacientek po léčbě karcinomu prsu s cílem odhalit případný relaps onemocnění co nejdříve [53].

### 5.11.1 Screening karcinomu prsu

Mamografický screening znamená pravidelné preventivní vyšetřování žen bez jakýchkoli příznaků onemocnění s cílem zachytit rozvíjející se onemocnění v co nejčasnějším stádiu [20]. Metodou volby je rentgenové vyšetření prsů zvané mamografie. Princip fungování mamografického screeningu vychází z předpokladu, že onemocnění zachycené v časně fázi je snáze léčitelné a vede k vyšší kvalitě a vyšší délce života pacientek. V České republice probíhá od roku 2002 organizovaný národní program mamografického screeningu. Mamografické vyšetření umožňuje diagnostikovat zhoubné nádorové onemocnění prsu před projevem příznaků tohoto onemocnění a vede tak k úspěšné a méně náročné léčbě. Zároveň snižuje úmrtnost na tuto nemoc až o 35 % [121].

Pravidelné mamografické vyšetření na akreditovaném pracovišti může na základě odeslání gynekologem nebo praktickým lékařem absolvovat každá žena od 45 let 1x za dva roky. Horní hranice vyšetřování dříve stanovená na 69 let je v současnosti zrušena. Moderní digitální přístroje používají velmi malé dávky rentgenového záření, tedy argument odpůrců mamografie, že prs je opakovaně ozařován, je naprosto nesmyslný. U žen z rizikových rodin je vhodné začít s vyšetřováním nejlépe o 5 let dříve, než se nádor v rodině vyskytl [20].

### 5.11.2 Genetický karcinom prsu

Většina karcinomů prsu vzniká sporadicky, pouze 5-10% má genetický podklad. Existence dědičného postižení karcinomem prsu je podmíněna přítomností mutace, která postihuje některý z kritických genů. V současné době již známe řadu genů, jejichž mutace lze v postižených rodinách nalézt - MSH2/MLH1, p53, PTEN, STK11, BRCA1 a BRCA2. Největší klinický význam mají mutace v posledních dvou zmíněných genech - genech BRCA1 a BRCA2 [52].

Vzhledem k tomu, že tyto geny se nacházejí na nepohlavních chromozomech, existuje u nosičů mutace v genu BRCA1 nebo BRCA2 50% riziko přenosu mutace na další generaci (autosomální přenos onemocnění).

Ke genetickému vyšetření jsou indikovány ty skupiny osob, u nichž je možné očekávat vyšší pravděpodobnost nosičství mutace než u neselektované populace. Na základě dosavadních výsledků vyšetřování mutací genů BRCA1 a BRCA2 byla za indikace ke genetickému vyšetření přijata kritéria, která zohledňují buď rodinnou zátěž probandky, specifický histologický typ nádoru (medulární karcinom prsu), zvláštní charakter manifestace nádorového onemocnění (duplicita, věk, metachronní nádor), nebo některé další charakteristiky [53].

Vyšetření mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u rizikových pacientů a/případně jejich rodinných příslušníků může významným způsobem přispět k odhadu rizika vzniku karcinomu u jedinců postižených mutací. Pacienti s mutací v predisponujících genech jsou zařazováni do dispenzárního programu ve specializovaných ambulancích, který má zajistit časnou diagnostiku při vzniku případného nádoru. Časný záchyt nádorového onemocnění významným způsobem zlepšuje výsledky následné léčby. Možnost preventivních opatření (např. preventivní oboustranná mastektomie nebo ovariectomie) je otázkou specializovaných center [122].

## 6 Cíle disertační práce

Hlavním cílem této práce bylo pokusit se stanovit skupinu pacientek, u kterých by bylo možné na základě dostupných informací o biologické aktivitě karcinomu prsu upustit od exenterace axily při metastatickém postižení sentinelové uzliny a tím snížit pooperační morbiditu spojenou s tímto operačním výkonem. Na základě získaných výsledků jsme se pokusili definovat skupinu pacientek, u kterých bude možné od exenterace axily zcela ustoupit, a naopak skupinu rizikových pacientek, kdy je nutné exenteraci axily doplnit. Klinickým výstupem práce je snaha o snížení pooperační morbidity u pacientek po exenteraci axily. Konečným cílem této práce bude vypracování doporučeného léčebného postupu u pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou u karcinomu prsu.

### Pracovní hypotéza

1. Předpokládáme, že analýza parametrů biologické aktivity a nádorových markerů umožní předoperační stanovení prognózy onemocnění.
2. Stanovení prognózy onemocnění usnadní volbu rozsahu operačního výkonu v axile.
3. Hlavním klinickým cílem bude snížení pooperační morbidity, zkrácení doby hospitalizace a snížení nákladů spojených s pooperačními komplikacemi exenterace axily.

## 7 Východiska

V zahraničí proběhlo již několik úspěšných studií ohledně vynechání exenterace axily (axillary dissection - AD) při pozitivní sentinelové uzlině (sentinel node - SN), což bylo také motivací pro naši práci. Nejprve jsme provedli retrospektivní analýzu na malém souboru pacientek operovaných na našem pracovišti v letech 2006-2008, s mediánem sledování 84 měsíců, a tím s dostatečně dlouhým follow up pro hodnocení bezpříznakového i celkového přežití. Tím jsme si ověřili, že vynechání AD při metastatickém postižení SN se zajištěním ozáření a systémovou léčbou neovlivňuje DFS ani PFS. Výsledky jsme publikovali v článku: M. Černá, **I. Zedníková**, A. Ňaršanská, T. Svoboda, O. Hes, J. Záhlava, M. Hlaváčková: Vynechání disekce axily u karcinomu prsu při pozitivní sentinelové uzlině – pilotní studie. Rozhl. Chir., 2015, roč. 94, č. 3, s. 117-125 (Příloha 1).

Biopsie sentinelové uzliny je u časného karcinomu prsu v současné době standardem v léčbě a stanovení axilárního stagingu při klinicky negativních uzlinách. Řadou studií



a metaanalýz bylo prokázáno, že pacientky s negativní SN mají velmi nízké riziko lokoregionální rekurence (0,3 %) a v porovnání s pacientkami, které podstoupily AD s negativními axilárními uzlinami, dosahují stejné délky bezpříznakového i celkového přežití při výrazně nižší morbiditě jako následek exenterace axily [123,124]. Z přirozeného vývoje a pozorování výsledků léčby karcinomu prsu vyplývá další otázka: Zda existuje skupina pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou, která bude mít pravděpodobně ostatní axilární uzliny bez metastatického postižení, tedy z následné axilární disekce nebude profitovat, a jak takové ženy již před zahájením léčby rozpoznat a neindikovat při pozitivní SN k dokončení exenterace axily? [125]. Udává se, že 40–70 % pacientek s časným karcinomem má nález axilární metastázy omezen pouze na SN, tedy že přibližně polovina pacientek podstupuje AD při pozitivní SN zbytečně [126,127]. Další logickou otázkou je, zda i při metastatickém postižení dalších neexcizovaných nonsentinelových axilárních uzlin bude v dané skupině pacientek signifikantně horší prognóza, či zda při zajištění lokoregionální kontroly pooperačním ozářením a systémovou onkologickou léčbou bude bezpříznakové a celkové přežití srovnatelné? Tato úvaha vychází z teorie, že přítomnost metastázy v SN je dostatečným kritériem k podání systémové chemoterapie a předpokládá eradikaci potenciálních nádorových buněk v nonSN, tedy zajištění i lokoregionální kontroly [128,129,130,131].

Na přelomu tisíciletí probíhaly 2 studie zabývající se danou problematikou. Dle Bilimoria et al. (1998–2006) nebyl zjištěn žádný rozdíl v bezpříznakovém intervalu a 5letém přežití u pacientek s pozitivní SN při nálezu makro- i mikrometastázy bez, resp. s dokončením AD. Studie Yi et al. (1998–2004) přinesla podobné výsledky. Obě studie vnesly do léčby karcinomu prsu nový směr, tj. při nálezu mikrometastázy v SN lze vypustit AD bez alterace celkové prognózy [132,133,134,135].

Ve 21. století navázaly další 3 klíčové studie. Studie Z0011 organizovaná American College of Surgeons Oncology Group, jež randomizuje pacientky do skupin s axilární disekcí, resp. bez axilární disekce při pozitivní SN a porovnává celkové přežití (OS), přežití bez nádorové recidivy (DFS) a lokoregionální kontrolu nemoci [136,137,138]. Druhá studie EORTC 10981-22023 AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery) porovnává efekt pooperačního ozářením vs. AD v prevenci regionální recidivy při pozitivní SN [139]. Třetí studie organizovaná International Breast Cancer Study Group (IBCSG 23-01) vyhodnocuje prognostický význam mikrometastázy v SN a porovnává výsledky pacientek s, resp. bez AD [140,141].

Studie Z0011 vychází z teorie, že až 70 % patientek s pozitivní SN nebude mít pozitivní další nonsentinelové uzliny, tzn., že u 70 % patientek nebude mít disekce axily žádný léčebný benefit. Studie randomizovala pacientky s nádory do 5 cm, s klinicky negativními axilárními uzlinami, ženy po konzervativním chirurgickém výkonu na prsu (BCS) a mající 1–2 pozitivní SN do 2 větví – s, resp. bez doplnění AD při metastatickém postižení SN. Bylo zjištěno, že 27 % patientek po AD mělo pozitivní další nonSN, ale za 6leté sledování nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu lokální recidivy (3,6 %, resp. 1,9 %), regionální recidivy (0,5 %, resp. 0,9 %) při doplnění, resp. bez AD. 5leté přežití bez projevů nemoci (82,2 %, resp. 83,9 %) i celkové přežití (91,8 %, resp. 92,5 %) jsou srovnatelné při disekci axily, resp. jejím vynechání [138]. Zřejmá nevýhoda celé studie spočívá ve výběru patientek, které byly ve studii randomizovány. Jednalo se o výběr nemocných s velmi časným karcinomem s dobrými prognostickými vlastnostmi – až 70 % tumorů do 2 cm, 83 % hormonálně dependentní a ve skupině patientek s vynecháním AD mělo 45 % mikrometastázu. Všechny pacientky podstoupily pooperační radioterapii. Důsledkem je její omezená extrapolace na širokou populaci žen s karcinomem prsu, přestože její výsledky poměrně jednoznačně prokazují srovnatelné výsledky obou skupin patientek a dokazují, že při pooperačním ozáření nepřináší AD stran celkového i bezpříznakového přežití žádný benefit. V závěru studie Z0011 autoři připouštějí bezpečné vynechání disekce axily u prognosticky příznivých nádorů s pooperačním ozářením [142].

Studie AMAROS probíhající v letech 2001–2010 randomizovala 4806 patientek s pozitivní SN do 2 větví – 1. s dokončením AD a 2. s pooperačním ozářením (RT) bez dalšího výkonu v axile. Otázkou bylo, zda pooperační radioterapie zajistí srovnatelnou lokální kontrolu jako standardní operační výkon, zda budou srovnatelné výsledky celkového i bezpříznakového intervalu a jaký vliv bude mít léčba na vznik lymfedému. U 1425 patientek byla pozitivní SN (30 %), 744 (52 %) podstoupilo AD, 681 (48 %) pooperační ozáření. V období sledování 6,1 roku byla zjištěna regionální rekurence v 0,54 %, resp. 1,03 % při AD, resp. RT; při negativní SN byla 0,8 %. 5leté celkové přežití bylo 93,3 %, resp. 92,5 % při AD, resp. RT; bezpříznakové přežití v 5letém období 86,9 %, resp. 82,6 % při AD, resp. RT. Lymfedém horní končetiny se vyskytoval při AD ve 40 %, resp. 28 %; 1 rok, resp. 5 let po operaci; po RT ve 22 %, resp. 14 %; 1 rok, resp. 5 let po RT. Závěr studie dokladuje RT jako srovnatelnou alternativu AD pro zajištění lokální kontroly u patientek s pozitivní SN, ovšem s polovičním podílem lymfedému [140].

Studie IBCSG 23-01 se zabývala problematikou mikrometastáz v SN. Randomizovala 931 pacientek do dvou větví a porovnávala DFS a OS pacientek s AD, resp. bez AD. Ve sledovaném intervalu 57 měsíců zaznamenali srovnatelný DFS – 87 %, resp. 88 % i srovnatelné OS – 97,6 %, resp. 98 % ve skupině s, resp. bez AD. Závěrem studie je možnost vynechat AD v případě mikrometastatického postižení SN [143].

Obecně se udává přítomnost pozitivních nonSN při postižení SN makrometastázou 30–50 %, resp. 10–20 % mikrometastázou v závislosti na fenotypových vlastnostech nádoru. Snahou řady autorů je definovat, zda existují konkrétní histopatologické a biologické vlastnosti nádoru, a vytvořit nomogram, jenž bude predikovat přítomnost metastatického postižení nonSN [144].

Co do velikosti primárního nádoru se ukázalo, že existuje významný rozdíl v riziku postižení nonSN u nádorů menších, resp. větších než 2 cm. Joseph et al. popisuje významný nárůst positivity nonSN již u nádorů větších než 1 cm [145]. Jako nejsilnější nezávislý prognostický faktor byla vyhodnocena přítomnost lymfovaskulární invaze [146]. Celá řada studií hodnotila nálezy v SN, jednak počet pozitivních SN, jednak velikost metastázy ve vztahu k postižení nonSN. Wong et al. [146] a Chu et al. [147] shodně dokumentují vyšší podíl pozitivních nonSN u pacientek s více než 1 pozitivní SN (50 % a 51 %) než při postižení pouze 1 SN (32 % a 30 %). Ke stejným závěrům dochází i Viale et al., z jehož studie je patrné, že při pozitivě více než 1 SN je pravděpodobnost 56,7% positivity nonSN vs. 31,4% při jedné metastatické SN [148]. Celá řada studií se zabývá problematikou velikosti metastázy v SN a jejího charakteru. Velká studie MIRROR zahrnující 2600 pacientek s karcinomem prsu porovnávala prognózu pacientek s negativní SN, s izolovanými nádorovými buňkami (ITC) a mikrometastázou bez AD bez pooperační radioterapie či systémové léčby. V 5letém sledování byla zjištěna statisticky významně vyšší rekurence při mikrometastáze v SN bez AD či pooperační radioterapie a jejím závěrem je jednoznačné doporučení pooperačního ozáření při vynechání AD k zajištění lokální kontroly [149]. Metaanalýza autorů Rutledge et al. a Fournier et al. dospěla ke stejným závěrům, pozitivita nonSN při mikrometastáze byla zjištěna v 5 % vs. 64 % při makrometastáze [150,151]. Podrobněji tuto problematiku zpracoval Rahusen et al., jež rozdělil mikrometastázy do dvou skupin – menší než 1 mm a velikosti 1–2 mm. Popisuje významný rozdíl v incidenci postižení nonSN ve 27 %, resp. 50 % při mikrometastáze do 1 mm, resp. větší než 1 mm [152]. Obdobné výsledky prezentuje Viale et al. 13–17 %, resp. 33–35 % při mikrometastáze do 1 mm, resp. větší než 1 mm [148]. Van Deurzen et al.

porovnávat incidenci postižení nonSN při nálezu ITC, mikrometastázy a makrometastázy s výsledky incidence pozitivních nonSN 12,5 %, 23 % a 48 % [153]. Podobných výsledků dosahuje i Menes et al. s 46 % pozitivních nonSN při makrometastáze, 20 % při mikrometastáze menší než 2 mm a 19 % při ITC (menší než 0,2 mm) [154]. Boler et al. publikuje pozitivní nonSN v 50 %, 11,5 % a 10 % při makrometastáze, mikrometastáze a ITC [155].

Španělští autoři Pernas et al. a Langer et al. se zabývali ve své práci hodnocením lokální rekurence při vynechání AD při mikrometastatickém postižení SN. V obou studiích nedošlo v době sledování 60 měsíců, resp. 42 měsíců k žádné lokoregionální recidivě [156,157]. Dutch MIRROR study a Park et al. publikují ve svých studiích 5% podíl regionální rekurence při makrometastáze v SN bez další chirurgické intervence v axile [150], obdobně Gatzemeier et al. (studie Z0011) uvádí 8% riziko regionální rekurence při vynechání AD [138]. Extrakapsulárním šířením metastázy v SN se zabývali ve své studii Ozmen et al. a Boler et al. Jejich výsledky podporují teorii, že extrakapsulární šíření metastázy v SN představuje silně nepříznivý prognostický faktor pro přítomnost metastáz v nonSN (65,4 % a 70 % vs. 33,3 % a 23,6 %, neproniká-li metastáza přes pouzdro uzliny) [155,158].

Dengel et al. na velkém souboru 2157 pacientek podpořil poznatek, že při pozitivě více než 3 SN a šíření metastázy extrakapsulárně dosahuje riziko postižení nonSN až 85 %. Naopak grading, hormonální status, HER pozitivita či věk nebyly shledány jako prediktivní ukazatelé vyžadující AD při pozitivní SN [159].

Turner a Bakker se zabývali problematikou stupně diferenciací primárního nádoru jako rizikového faktoru a z jejich závěrů je patrné, že vysoký grade statisticky významně zvyšuje riziko metastatického postižení nonSN [160].

Shrnutím dosavadních poznatků vytvořila pracovní skupina venezuelských autorů práci, jejíž podstatou je vytvoření guidelines, umožňujících vynechání AD při pozitivní SN, resp. upravila pravidla z roku 2010, která považovala AD při pozitivní SN za standardní léčebný postup. Současná doporučení dovolují vynechání AD při klinicky negativních uzlinách a splnění všech následujících kritérií: tumor menší než 2 cm (pT1), 1–2 pozitivní SN, nepřítomnost lymfangioinvaze, hormonální dependence, zajištění pooperační radio- a chemoterapie. Vynechání AD se obecně nedoporučuje u triple negativního karcinomu, při expresi HER 2/neu bez možnosti podání trastuzumabu (Herceptin) a u pacientek podstupujících primárně mastektomii [146].

Práce Harlow et al. z roku 2014 shrnuje indikace SNB, která je absolutně indikována v léčbě karcinomu prsu při klinicky negativních axilárních uzlinách. Dovoluje ji zcela vynechat, pokud informace o axilárním stagingu nemá rozhodující význam pro adjuvantní léčbu (např. ženy nad 70 let s nádory do 2 cm, hormonálně dependentní). Nález ITC je považován za prognosticky srovnatelný s negativní SN a v současné době není indikace k AD, RT ani adjuvantní chemoterapii. Nález mikrometastázy nevyžaduje AD v případě pooperačního ozáření; bez RT vyžaduje AD pro statisticky významně vyšší riziko lokální rekurence proti negativní SN či ITC. AD je primárně indikována pro klinicky pozitivní axilární uzliny a nález mikro- i makrometastázy ve 3 a více SN. Diskutabilní a nedořešenou otázkou zůstává postižení 1–2 SN mikro- či makrometastázou. Vzhledem k tomu, že metastatické postižení axilárních uzlin je indikací k systémové léčbě postihující reziduální nádorovou nemoc včetně axilárních uzlin, není již pozitivní SN absolutní indikací k AD při vyhodnocení fenotypových vlastností primárního nádoru a charakteru metastáz v SN [161].

Naše výsledky na malém souboru pacientek mohou podpořit závěry studií na velkých souborech. Metastatické postižení axilárních uzlin je nesporně významným nepříznivým prognostickým faktorem stran bezpříznakového i celkového přežití, nicméně nám se nepodařilo prokázat, že doplnění AD vede k prodloužení DFS a OS, ba naopak skupina pacientek s pozitivní SN bez AD s pooperačním zajištěním RT a systémovou léčbou vykazuje delší DFS i OS.

## 8 Soubor a metodika

Do studie byly zařazeny pacientky s primárně chirurgicky léčeným karcinomem prsu v období červen 2012 – červen 2015. Všechny nemocné byly podrobně seznámeny s výzkumným projektem a svým podpisem stvrdily souhlas se zařazením do studie (Příloha 2). Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň.

Zařadili jsme všechny pacientky, které souhlasily se zařazením do studie a v daném období podstoupily biopsii sentinelové uzliny a rozdělili je do třech skupin.

1.skupina – metastatická sentinelová uzlina bez dokončené exenterace axily – 44 pacientek (17%)

2.skupina – metastatická sentinelová uzlina s doplněnou exenterací axily – 17 pacientek (7%)

3.skupina – negativní sentinelová uzlina – 133 pacientek (51%)

Dále jsme analyzovali výsledky u dvou kontrolních skupin.

4.skupina – primární exenterace axily pro metastatické uzliny – 17 pacientek + 3 pacientky z důvodu nezobrazení sentinelové uzliny (uzliny benigní) = 20 pacientek(8%)

5.skupina – operace pro benigní onemocnění prsu – 46 pacientek (18%)

U nemocných s nádorem prsu do 5 cm a klinicky negativními axilárními uzlinami jsme před operací nabírali TM a v rámci operace prováděli biopsii sentinelové uzliny (SNB). Při peroperačně zjištěné pozitivní SNB jsme náhodným výběrem u poloviny pacientek dokončili exenteraci axily a oblast svodné lymfatické uzliny ozářili, polovina pacientek podstoupila pouze ozáření axily bez exenterace. U části pacientek byla zjištěna mikrometastáza či metastáza menších rozměrů v sentinelové uzlině až z definitivního histologického vyšetření, proto je skupina pacientek bez dokončené exenterace axily (AD) větší.

Všechny ženy jsme po operaci pečlivě dispenzarizovali, klinické kontroly probíhaly v šestiměsíčních intervalech. U každé nemocné byl veden protokol zahrnující její anamnestické údaje dle znalostí rizikových faktorů a údaje týkající se vlastního nádoru. Konkrétní údaje z anamnézy zahrnovaly údaje o věku v době stanovení diagnózy, přítomnost jiné malignity v osobní anamnéze (OA), druhostranný karcinom prsu, genetický karcinom, výskyt karcinomu prsu v rodinné anamnéze (RA), onkologickou pozitivitu rodinné anamnézy. U vlastního nádoru jsme hodnotili velikost tumoru a rozsah metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin, jeho histopatologický typ, přítomnost hormonálních receptorů (estrogenových a progesteronových), proliferativní aktivitu (MIB1), přítomnost overexprese membránového receptoru HER2/neu, grading.

Ženy s maligním i benigním onemocněním prsu zařazené do studie byly operovány na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Plzni chirurgy specializovanými na poli mamární chirurgie, vlastní dispenzární péče byla zajištěna mamologickou poradnou Chirurgické kliniky. Objektívni vyšetřovací metody hodnotili lékaři Kliniky zobrazovacích metod FN v Plzni.

Indikace k operaci respektovaly celosvětová doporučení pro léčbu karcinomu prsu a byly vždy navrženy dle rozhodnutí mamárního týmu Fakultní nemocnice v Plzni. Časná stádia nádorů byla řešena prs šetřící operací, při nehmátných lézích byly nádory

excidovány po předchozím předoperačním označení pomocí sonografie či mamografie. U nádorů větších rozměrů, nepoměru velikosti prsu a nádoru či na přání nemocné byla provedena mastektomie. V případě klinicky i sonograficky negativních uzlin byla indikována sentinelová biopsie. V případě předoperačně suspektních axilárních uzlin (vždy ověřeno sonograficky) byla primárně provedena exenterace axily.

Benigní léze byly řešeny exstirpací, bez operace na regionálních mízních uzlinách.

Po chirurgické léčbě následovala adjuvantní systémová léčba a radioterapie, kterou zajišťovala ve většině případů Onkologická a radioterapeutická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Plzni, některé pacientky byly po domluvě předány na Onkologická oddělení nemocnic dle místa bydliště. Při metastatickém postižení axilárních uzlin bylo vždy provedeno ozáření spádového lymfatického systému, bez ohledu na to, zda byla dokončena exenterace axily či nikoliv.

## 8.1 Metodika histologického zpracování

Peroperační i definitivní histologické zpracování primárního nádoru, sentinelové uzliny a resekátu axily bylo provedeno ve spolupráci s Šiklovým patologicko-anatomickým ústavem Fakultní nemocnice Plzeň.

### Zpracování primárního nádoru

Zpracována byla vždy celá rezistence, kdy absolutní minimum byl 1 bloček na 1 cm v největším rozměru tumoru. Bylo-li to možné, byl odebírán jeden bloček na peroperační vyšetření (ten byl pak dále zpracováván v definitivních řezech), 1 bloček pro imunohistochemii, 2 drobné vzorky byly mrazeny v  $-80^{\circ}\text{C}$  pro eventuální vyšetření molekulárně-genetické. Zbytek nádoru a okolí bylo zablokováno do definitivních řezů. Nádor byl fixován ve formalínu a po automatické dehydrataci v tkáňovém procesoru zalit do parafínu. Materiál se fixoval 2 dny. Následně byly řezy barveny automaticky hematoxylinem-eosinem. V imunostaineru Ventana-Roche byl blok pro imunohistochemii barven s protilátkami proti estrogenovému a progesteronovému receptorům a proti antigenu Ki67 pomocí MIB1 protilátky. Status hormonálních receptorů se stanovoval semikvantitativně. Jako pozitivní výsledek pro adjuvantní systémovou hormonální léčbu je považována hodnota 1% a vyšší. Použití MIB1 protilátky proti Ki67 je považováno za optimální k určení proliferativního indexu (procento MIB1 pozitivních buněk). Proliferační aktivita nádoru představuje jeden z hlavních prognostických faktorů. Za nízkou proliferativní aktivitu je považován výsledek

0-20%, střední 20-40% a vysokou více než 40%. Barvení pro stanovení HER2/neu probíhalo stejným způsobem a hodnotilo se podle schématu: skóre 0,1+ negativní, skóre 2+ slabě pozitivní, skóre 3+ pozitivní. Výsledek 2+ a 3+ se konfirmoval fluorescenční in situ hybridizací (FISH metodika) a pozitivní výsledek selektuje pacientky vhodné k adjuvantní biologické léčbě trastuzumabem (Herceptin). Nádory byly klasifikovány dle WHO, grading duktálního invazivního karcinomu dle Nottinghamské klasifikace, duktální karcinom in situ (DCIS) dle van Nuyské klasifikace.

V praxi bylo využíváno peroperačního vyšetření resekátů primárního nádoru při prs zachovném chirurgickém výkonu, kdy od patologa bylo požadováno zhodnocení velikosti léze ve 3 rozměrech a odečtení negativních, event. těsných či pozitivních resekčních okrajů. Praktický dopad závěru peroperačního vyšetření tumoru spočívá v možnosti event. rozšíření resekce prsní žlázy v rámci jednoho operačního výkonu. Případné pozitivní resekční okraje dovolují v jedné době provést reresekci a ušetřit nemocnou zátěž spojené s dalším operačním výkonem.

V případě mastektomie byl preparát fixován ve formalínu a vyšetřen standardně v definitivních řezech.

#### Vyšetření sentinelové uzliny

Po detekci gamma sondou a exstirpaci sentinelové uzliny, resp. uzlin bylo standardně využíváno jejich peroperačního vyšetření. Zpracovány byly vždy všechny sentinelové uzliny, z každé polovina peroperačně, druhá polovina byla zablokována a ponechána pro definitivní zpracování. Technika peroperačního zpracování spočívala v makroskopickém posouzení uzliny, jejím rozdělení, zmrazení na -21°C a prokrájení po sérii s výškou řezu 2-3 mikrometry. Řezy byly obarveny v rychlé modifikované řadě hematoxylinem-eosinem pro posouzení eventuální přítomnosti metastáz.

#### Vyšetření resekátu z axily

Resekát z axily získaný exenterací byl před transportem do bioptické laboratoře fixován ve formalínu a ponechán na definitivní histologické zpracování. Manuálně byly vyhledávány rezistence (vždy se vyšetřovalo vše hmatné v tkáni), jednotlivé lymfatické uzliny byly spočteny a následně zpracovány standardním protokolem (viz zpracování primárního tumoru). Uzliny se krájí v dlouhých sériích vždy celé. Teoreticky je z hlediska patologické TNM klasifikace požadováno vyšetření alespoň 10 uzlin.



## 8.2 Metodika laboratorního zpracování krevních vzorků

Krevní vzorky pro stanovení markerů byly odebrány za standardních podmínek během ranních náběrů před operací. Sérum získané centrifugací bylo skladováno při teplotě -20°C až do laboratorní analýzy. Nádorové markery byly hodnoceny na Oddělení nukleární medicíny FN Plzeň za pomoci komerčních laboratorních souprav v souladu s doporučením výrobce. Byly stanovovány tyto markery: karcinoembryonální antigen (CEA) (ug/l, Immunotech, Česká republika), carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) (kIU/l, Shering-CIS BioInternational Francie).

## 8.3 Metodika statistického zhodnocení dat

Statistická analýza byla provedena s užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, decily, minimum, maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Vybrané statistické údaje byly též zpracovány graficky do tzv. Box & Whisker plot grafů. Rozdíl v zastoupení kategorických proměnných byl testován pomocí Chi-kvadrát testu a Fisherova exaktního testu. Pro zjištění závislosti zkoumaných znaků, vzhledem k neggausovskému rozdělení těchto proměnných, byl použit Spearmanův koeficient korelace. Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byly použity neparametrické testy (Wilcoxon Test nebo jeho zobecněná varianta, tzv. Kruskal-Wallis Test, Mediánový test).

Pomocí specifit a senzitivit jsme hledali vhodnou cut off zkoumaných parametrů vzhledem ke stanovenému endpointu (pozitiva uzlin). Jednotlivé faktory jsme zkoumali jednak pomocí kontingenčních tabulek, Fisherova Exaktního testu, Odds Ratio a dále pomocí tzv. "OR" kombinací.

Analýza přežití (OS, PFS, DFS) byla počítána pomocí Kaplan – Meierové křivky. Vliv jednotlivých faktorů na zkoumaný „endpoint“ byl testován pomocí Log-rank testu a Coxova regresního modelu. U spojitých proměnných jsme nejsilnější cut off ve vztahu ke zkoumanému „endpointu“ hledali pomocí maximalizace hodnoty testového kritéria Coxova regresního modelu.

Statistická významnost byla stanovena na hranici  $p < 0,05$ .

## 9 Výsledky

Do studie bylo zařazeno 214 pacientek s primárně chirurgicky řešeným karcinomem prsu. Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 58 let bez statisticky významného rozdílu mezi jednotlivými skupinami. Z hlediska zastoupení histologického typu měla 1 pacientka DCIS, 181 pacientek (85%) mělo invazivní duktální karcinom, 25 (12%) invazivní lobulární karcinom a 7 (3%) jiný typ karcinomu. Ve 184 případech (86%) jsme provedli parciální resekci prsu, ve 30 případech (14%) byla provedena mastektomie.

Z hlediska TNM klasifikace lze říci, že 172 nádorů (80%) dosahovalo velikosti do 2 cm (pT1) a 42 nádorů (20%) bylo v rozsahu 2-5 cm (pT2). 136 pacientek (64%) nemělo metastatické postižení axilárních uzlin, z toho 133 mělo negativní sentinelovou uzlinu, u 3 byla provedena primárně exenterace axily, protože se sentinelová uzlina nezobrazila. Oproti tomu 78 pacientek (36%) mělo metastatické postižení axilárních uzlin, z nichž 28 (13%) mělo mikrometastázu v sentinelové uzlině, 38 (17%) mělo 1-3 pozitivní uzliny, 8 (4%) mělo 4-9 pozitivních uzlin a 4 pacientky (2%) měly více než 10 metastatických uzlin. Všechny nemocné byly v době stanovení diagnózy dle stagingových vyšetření bez průkazu vzdálených metastáz (pM0).

Podle TNM klasifikace byly nemocné rozděleny do klinických stádií nádorového onemocnění. Stádium I – 139 pacientek (65%), stádium II – 63 pacientek (29%) a stádium III – 12 pacientek (6%).

Celkově u 14 nemocných došlo k progresi nádorového onemocnění, u 1 pacientky byla zjištěna lokální recidiva současně s generalizací. Žádná pacientka zatím nezemřela. Z hlediska rozložení v jednotlivých skupinách došlo v 1.skupině k progresi nádorového onemocnění u 3 pacientek, u jedné z nich současně k lokální recidivě, ve 2.skupině také u 3 pacientek, ve 3.skupině u 6 pacientek a ve 4.skupině u 2 pacientek.

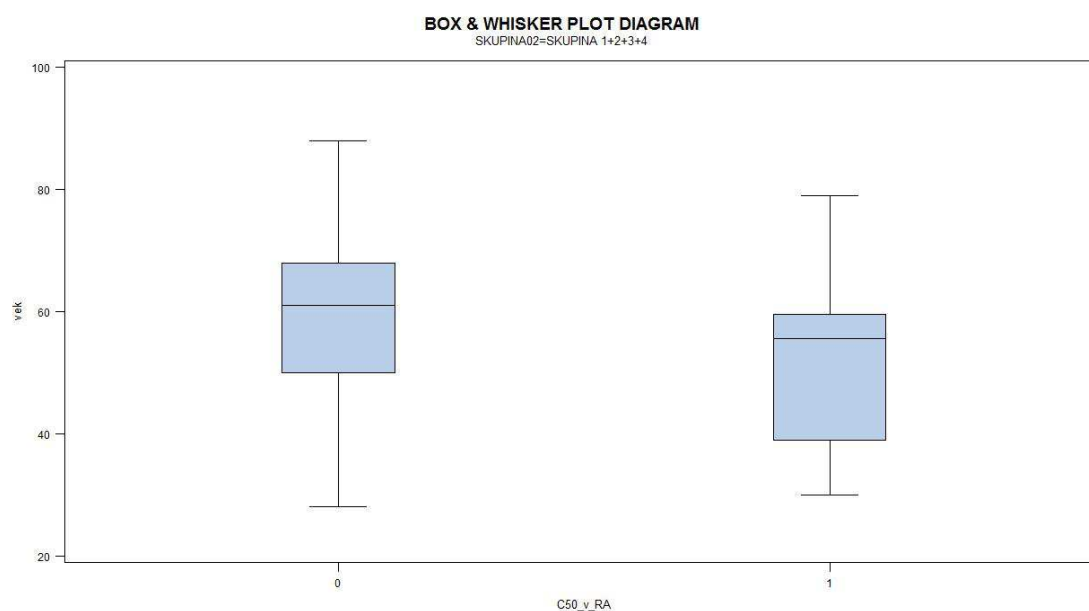
5.skupinu tvořily nemocné s benigním onemocněním prsu - 46 pacientek, z nichž 39 (85%) bylo operováno pro fibroadenom, 2 (4%) pro benigní fyloidní tumor, 2 (4%) pro papilom a 3 (7%) pro fibrózní mastopatii. Ve všech případech byla provedena prostá excize léze. U žádné z pacientek nebyla ve sledovaném období zjištěna recidiva benigního onemocnění ani vznik primární nádorové léze.

Medián sledování všech pacientek činil 19 měsíců.

Nejprve jsme hodnotili skupinu pacientek s maligním onemocněním rozdělené do 4 skupin. Mezi skupinami jsme testovali anamnestické údaje a dané parametry nádoru a snažili jsme se najít statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami.

Při zvolené hladině významnosti 5% byl statisticky významným rizikovým faktorem zjištěn pouze věk vzniku nádoru u pacientek s pozitivní RA karcinomu prsu, který se vyskytl u 40 pacientek (19%). Průměrný věk, kdy byla zjištěna diagnóza karcinomu prsu u pacientek s pozitivní RA, byl 53 let. Oproti tomu u pacientek bez karcinomu prsu v RA byl průměrný věk diagnózy 59 let (*Obr. 5*).

*Obr. 5 – Věk v době diagnózy karcinomu prsu v závislosti na pozitivní RA*

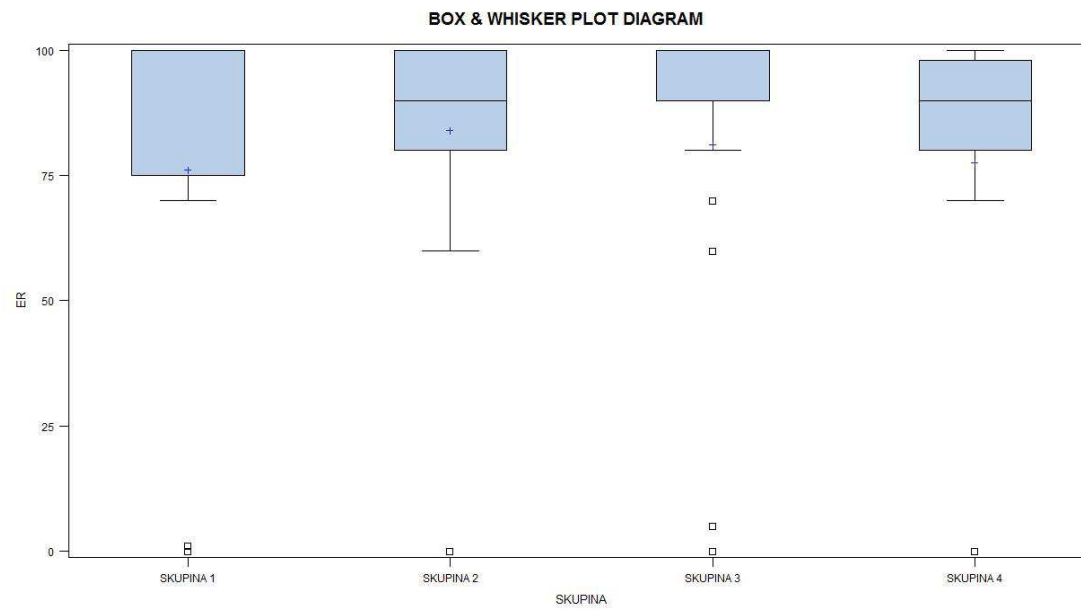


*Legenda: 0 – věk v době diagnózy karcinomu prsu u pacientek s negativní RA , 1 - věk v době diagnózy karcinomu prsu u pacientek s pozitivní RA*

Všechny ostatní testované parametry: věk, exprese estrogenových a progesteronových receptorů (*Obr. 6,7*), amplifikace HER2 genu, proliferační aktivita, grading tumoru, předoperační hladina nádorových markerů CEA a CA15-3 jsou bez statistické významnosti mezi jednotlivými skupinami.

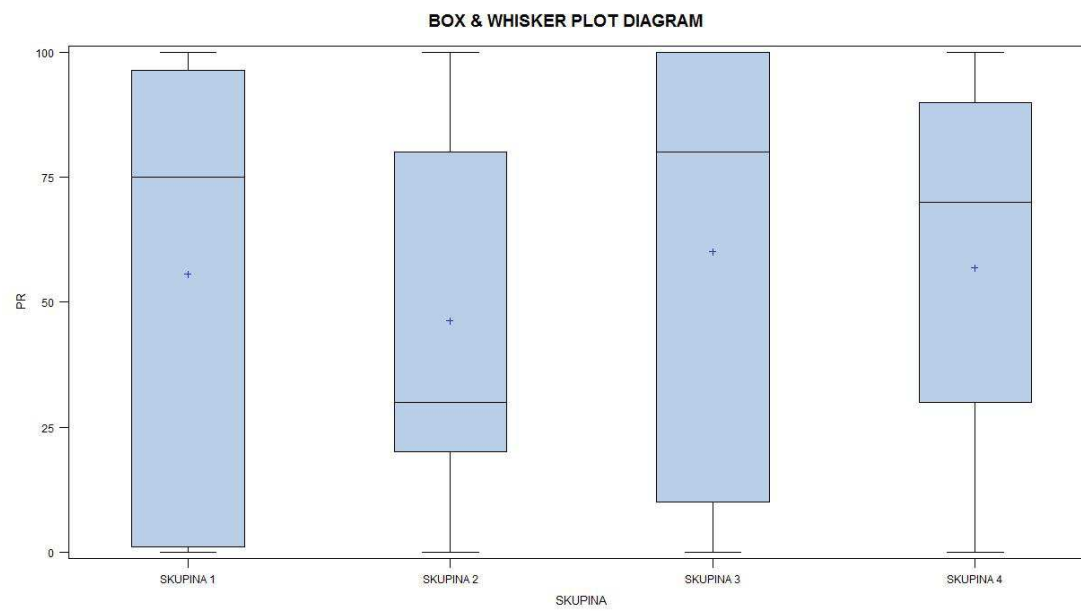
Expres ER – průměr 80%, 1.skupina 76%, 2.skupina 84%, 3.skupina 81%, 4.skupina 76% (Obr. 6).

Obr. 6 – Expres estrogenových receptorů u jednotlivých skupin



Expres PR – průměr 58%, 1.skupina 56%, 2.skupina 46%, 3.skupina 60%, 4.skupina 57% (Obr. 7).

Obr. 7 - Expres progesteronových receptorů u jednotlivých skupin



Amplifikace HER2/neu genu – negativní u 181 pacientek (85%), pozitivní u 33 pacientek (15%).

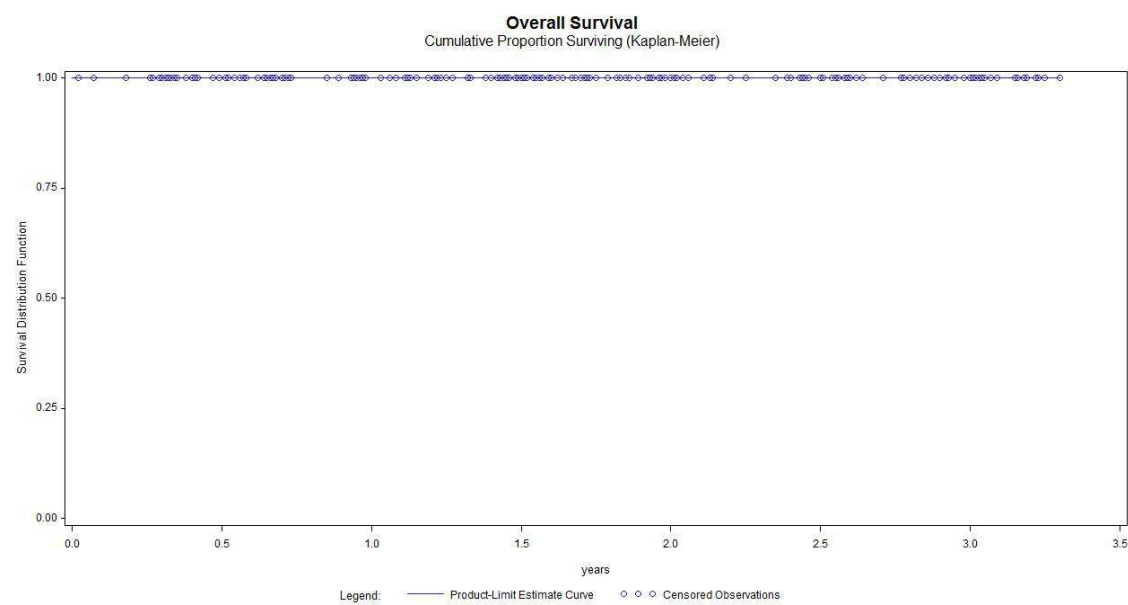
Proliferační aktivita (MIB1) – nízká u 156 pacientek (74%), střední u 38 pacientek (18%), vysoká u 18 pacientek (8%).

Grade – G1 u 90 pacientek (42%), G2 u 89 pacientek (42%), G3 u 35 pacientek (16%).

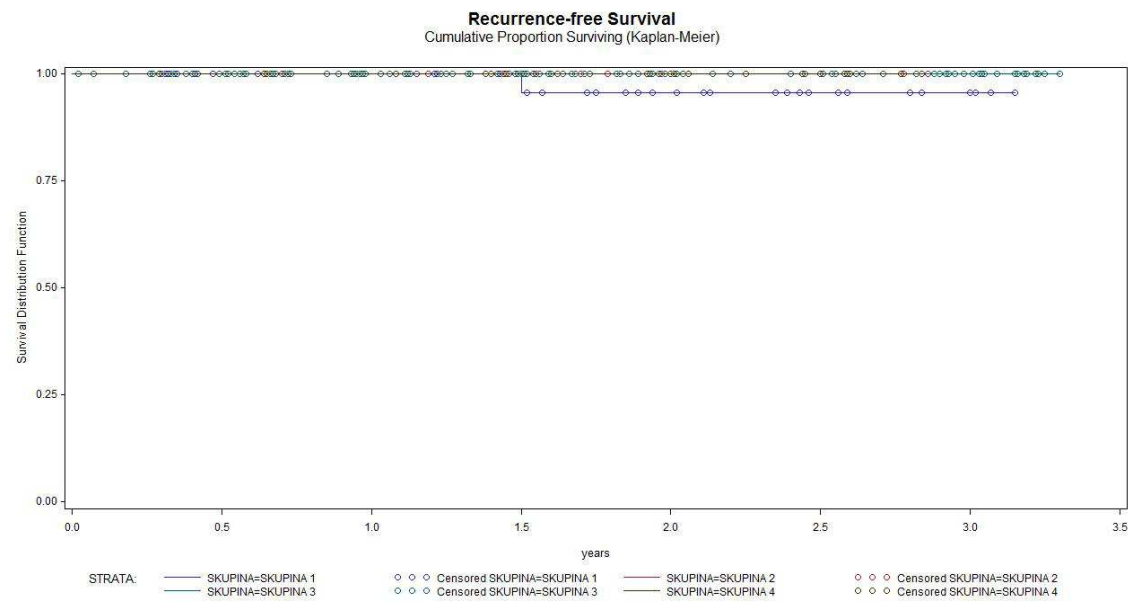
Dále jsme se zaměřili na celkovou délku přežití = Overall Survival (OS), přežití bez lokální recidivy onemocnění = Disease-free Survival (DFS) a přežití bez progresse onemocnění = Progression-free Survival (PFS) ve všech čtyřech skupinách.

Vzhledem k příliš krátké době sledování nemá smysl hodnotit OS ani DFS, protože všechny pacientky žijí a došlo pouze k jedné lokální recidivě (*Obr. 8, 9*).

*Obr. 8 – Celkové přežití pro všechny pacientky s maligním onemocněním*

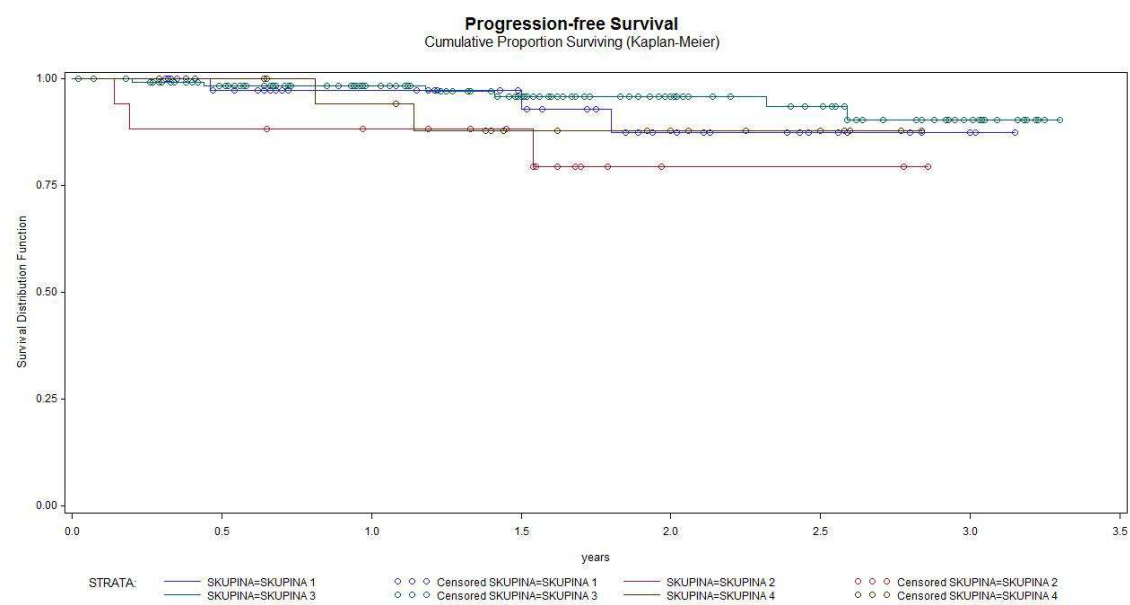


Obr. 9 – Přežití bez lokální recidivy onemocnění ve skupině 1.-4.



Jediné, co při takto krátkém follow-up hodnotit lze, je PFS (přežití bez progresse onemocnění), kdy 200 pacientek (93%) je zatím bez progresse onemocnění, u 14 pacientek (7%) došlo ke generalizaci (Obr. 10). Rozdíly mezi skupinami jsou statisticky nevýznamné pro dlouhé období.

Obr. 10 – Přežití bez progresse onemocnění ve skupině 1.-4.

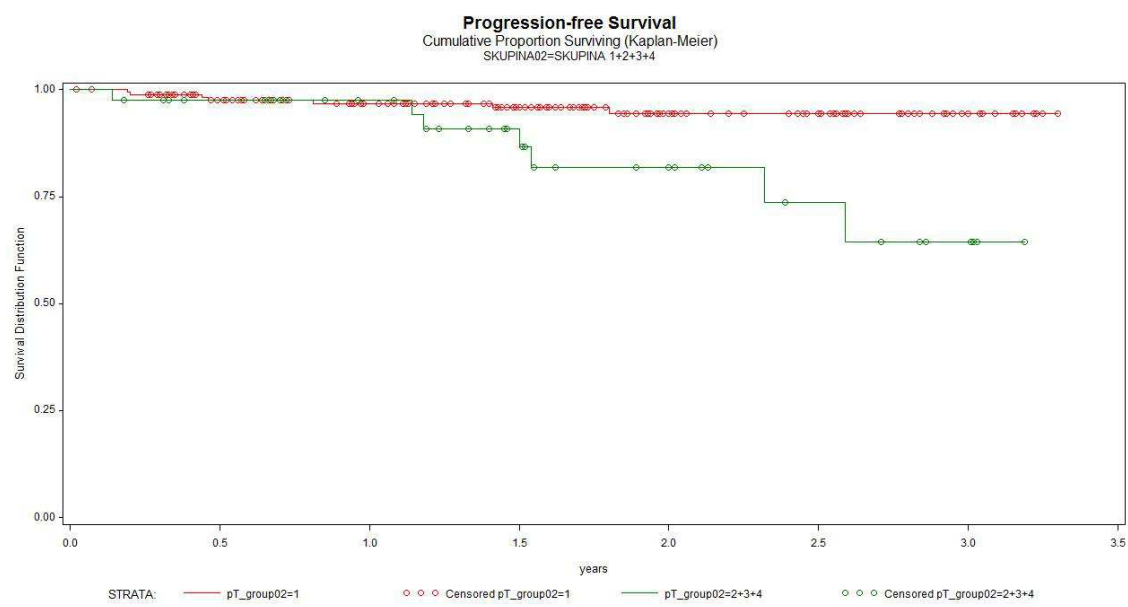


Bez statistické významnosti mezi jednotlivými skupinami vzhledem k PFS je histologický typ nádoru, metastatické postižení uzlin, amplifikace HER2 genu a karcinom prsu v RA.

Naopak statisticky významné faktory vzhledem k progresi onemocnění jsou: velikost tumoru, stádium onemocnění, grading, proliferační aktivita a exprese ER a PR.

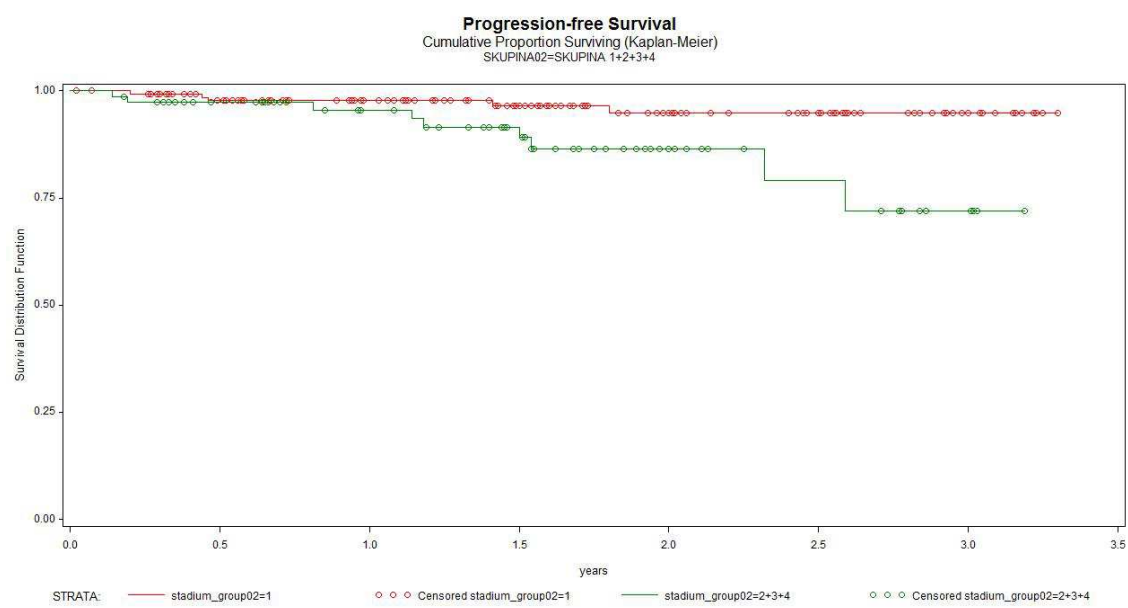
U tumorů větších než 2 cm je 4x vyšší pravděpodobnost progresu onemocnění (*Obr. 11*).

*Obr. 11 – Vztah velikosti tumoru k PFS*



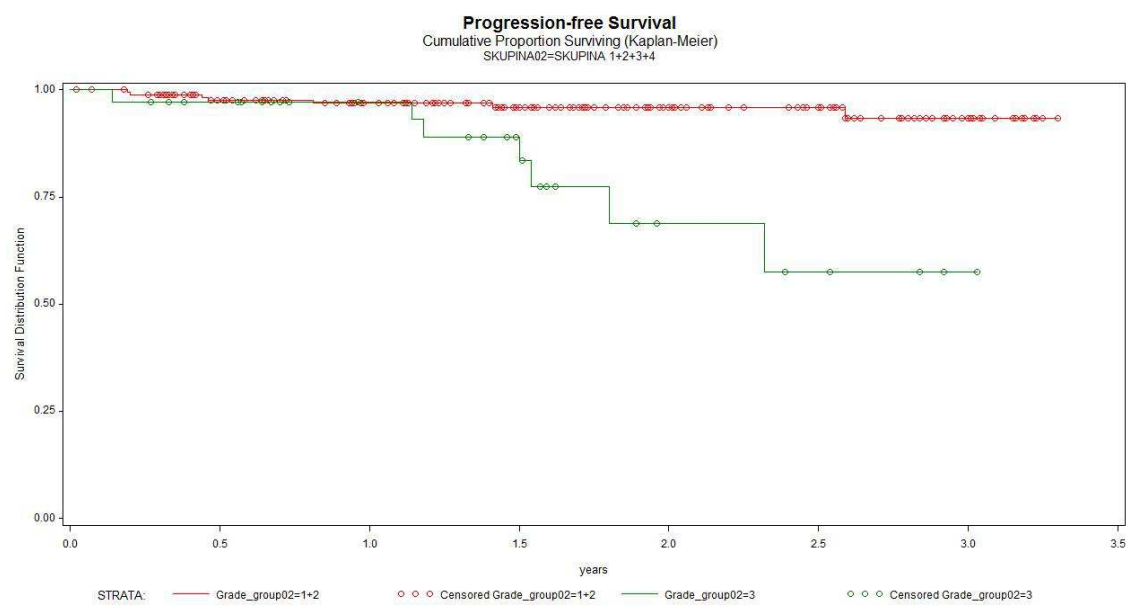
Onemocnění ve stádiu II a III má 4x vyšší pravděpodobnost progresu nemoci než stádium I (*Obr. 12*).

Obr. 12 – Vztah stádia onemocnění k PFS



Karcinomy grade 3 mají 6x vyšší riziko progresse onemocnění než G1 a G2 (Obr. 13).

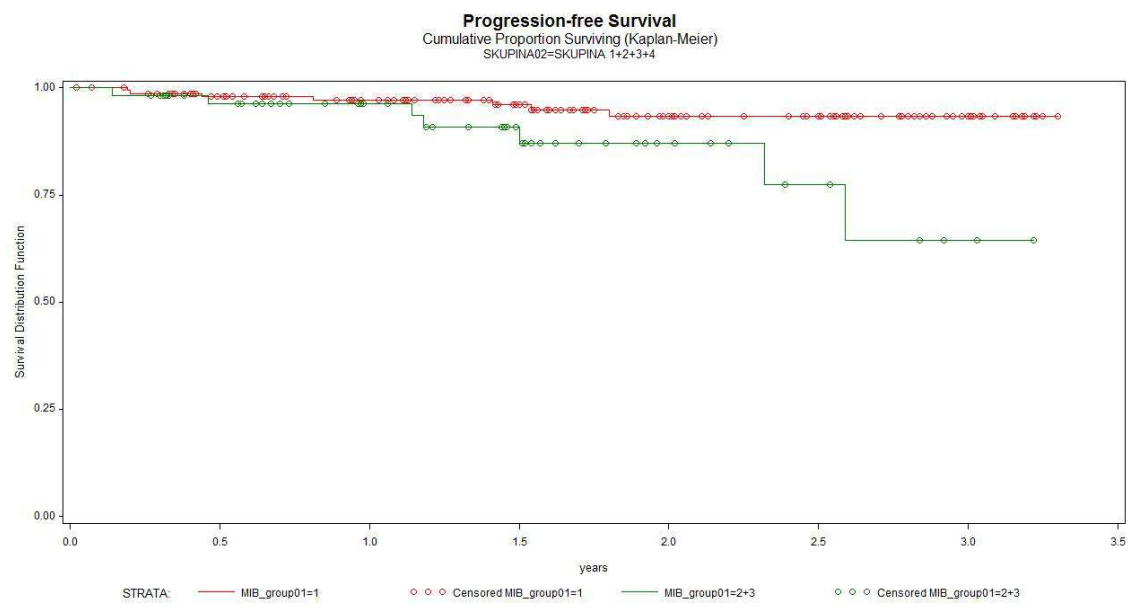
Obr. 13 – Vztah gradingu tumoru k PFS



Střední a vysoká proliferační aktivita nádorových buněk má 3x vyšší pravděpodobnost progresse onemocnění než nízká (Obr. 14).

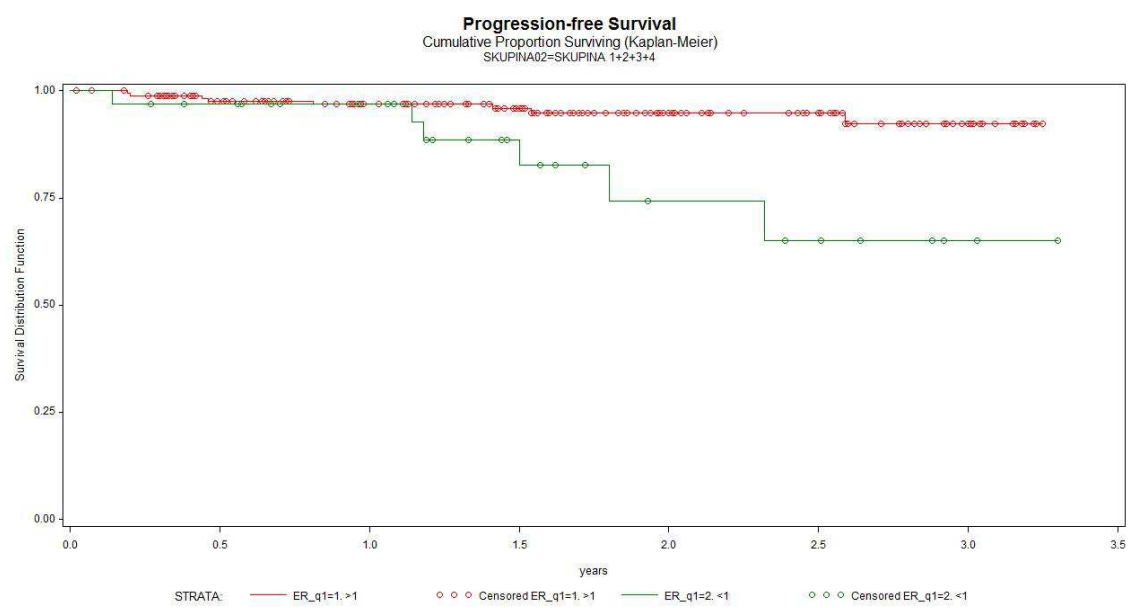


Obr. 14 – Vztah proliferační aktivity k PFS

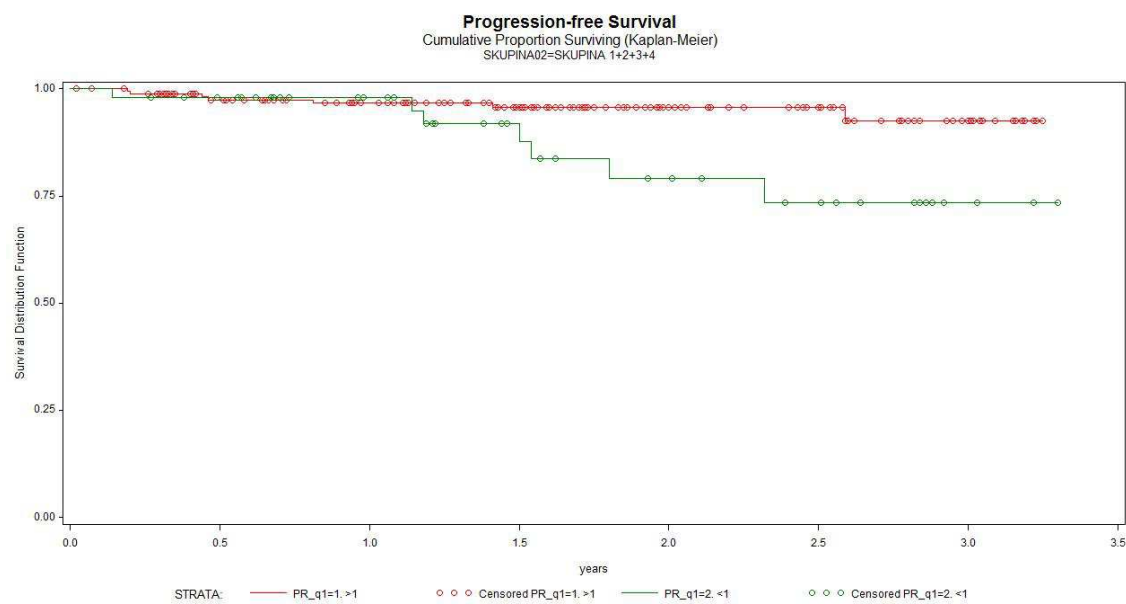


Nádory s negativní expresí estrogenových resp. progesteronových receptorů mají 4,4x, resp. 3,4x vyšší riziko progresse onemocnění oproti pozitivním ER a PR (Obr. 15, 16).

Obr. 15 – Vztah exprese ER k PFS



Obr. 16 – Vztah exprese PR k PFS



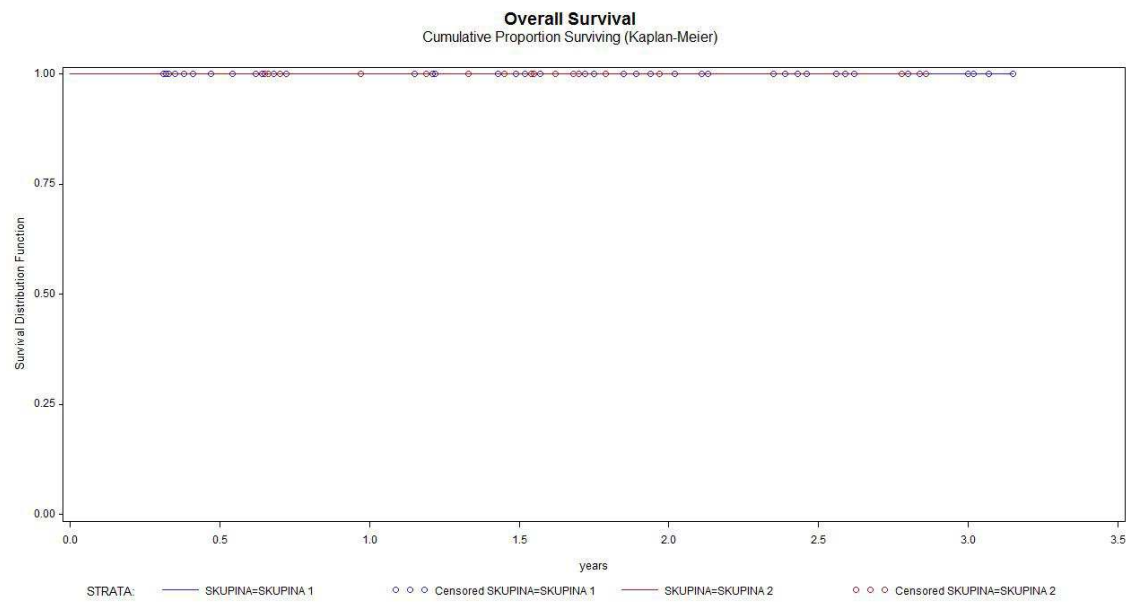
Naším hlavním cílem bylo zjistit, jaký vliv na prognózu onemocnění má vynechání exenterace axily při metastatickém postižení setinelové uzliny.

Porovnali jsme tedy celkovou délku přežití = Overall Survival (OS), přežití bez lokální recidivy onemocnění = Disease-free Survival (DFS) a přežití bez progresse onemocnění = Progression-free Survival (PFS) v prvních dvou skupinách s metastatickou sentinelovou uzlinou (Obr. 17, 18, 19).

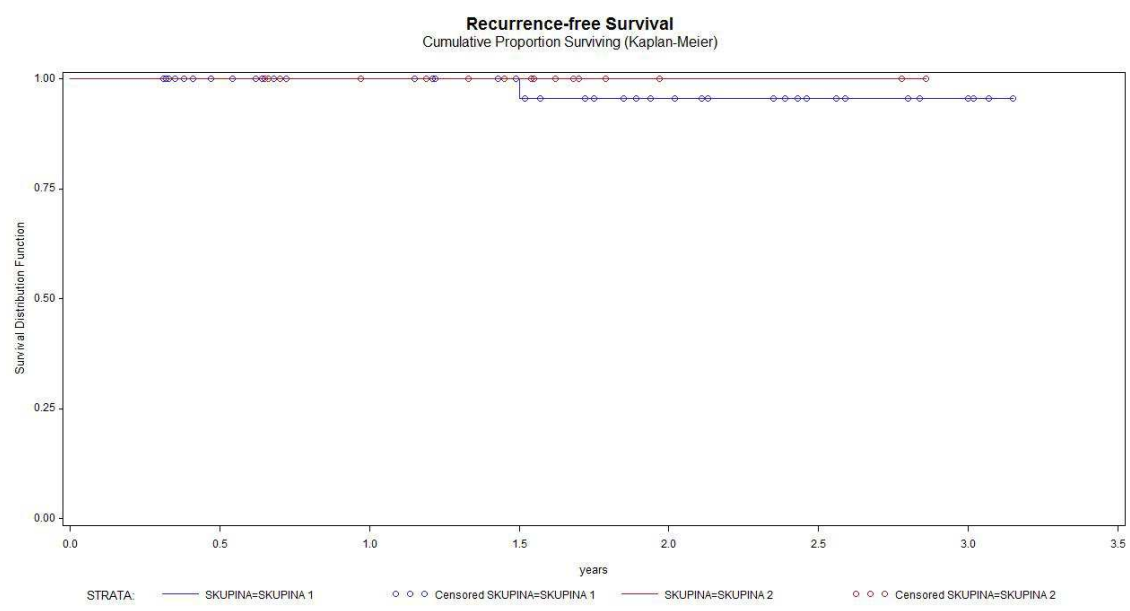
1.skupina – metastatická sentinelová uzlina bez dokončené exenterace axily – 44 pacientek (17%)

2.skupina – metastatická sentinelová uzlina s doplněnou exenterací axily – 17 pacientek (7%)

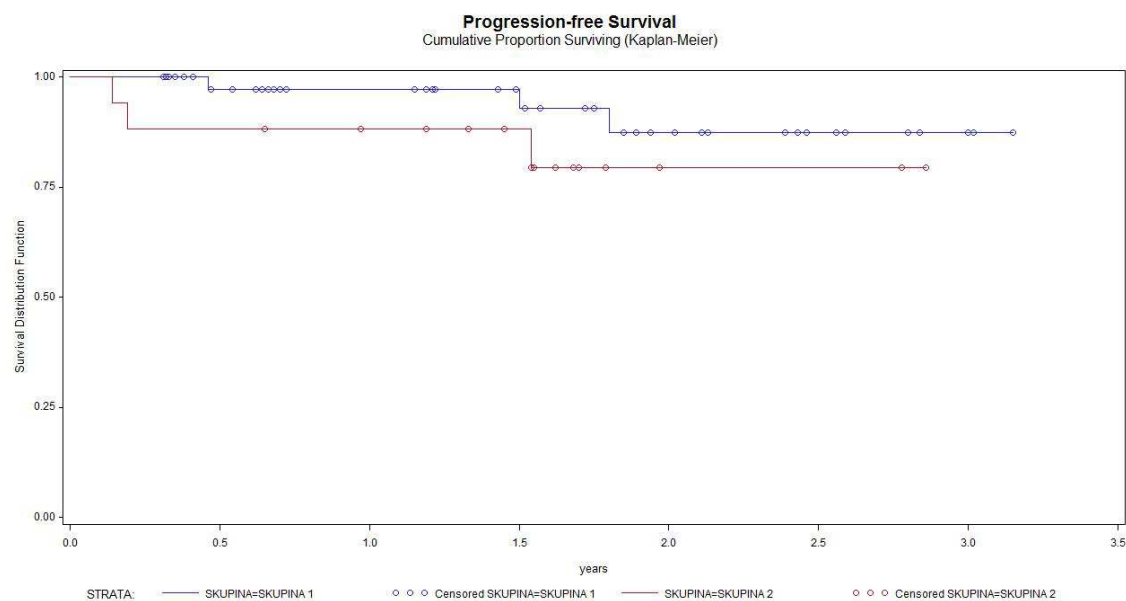
Obr. 17 – Celkové přežití ve skupinách 1 a 2



Obr. 18 – Přežití bez lokální recidivy ve skupinách 1 a 2



Obr. 19 – Přežití bez progresie onemocnění ve skupinách 1 a 2



Karcinom prsu je v současné době velmi dobře léčitelné onemocnění s dlouhodobým přežíváním, proto vzhledem ke krátké době sledování (medián 19 měsíců) všechny pacientky žijí a došlo pouze k jedné lokální recidivě. OS a DFS proto nelze hodnotit. PFS je v tomto krátkém období bez statisticky významného rozdílu mezi těmito skupinami. Vynechání exenterace axily při metastáze v sentinelové uzliny v našem souboru tedy nehrálo žádnou roli v časných recidivách či progresi nádoru.

Proto jsme se dále zaměřili na zjištění rizikových faktorů metastatického postižení uzlin ve všech skupinách pacientek.

V našem souboru 136 pacientek (64%) nemělo metastatické postižení axilárních uzlin, z toho 133 mělo negativní sentinelovou uzlinu, u 3 byla provedena primárně exenterace axily, protože se sentinelová uzlina nezobrazila.

Oproti tomu 78 pacientek (36%) mělo metastatické postižení axilárních uzlin, z nichž 28 (13%) mělo mikrometastázu v sentinelové uzlině, 38 (17%) mělo 1-3 pozitivní uzliny, 8 (4%) mělo 4-9 pozitivních uzlin a 4 pacientky (2%) měly více než 10 metastatických uzlin.

Bez statistické významnosti pro metastatické postižení uzlin je věk, exprese progesteronových receptorů, amplifikace HER2 genu, histologický typ nádoru a předoperační hladiny nádorových markerů CEA a CA15-3.

Statisticky významný rozdíl byl naopak zjištěn u velikosti tumoru - tumory větší než 2cm mají 2,6x vyšší šanci postižení uzlin, exprese estrogenových receptorů – nižší hodnoty jsou rizikovější z hlediska postižení uzlin, proliferační aktivita – nádory se střední a vysokou mají 2x vyšší šanci pozitivních uzlin, grade – nádory G2 a G3 mají 2,8x vyšší pravděpodobnost pozitivních uzlin.

Posledním cílem bylo srovnat nemocnou (1.-4.skupina) a kontrolní (5.skupina) skupinu pacientek a u nádorových markerů CEA a CA15-3 stanovit z předoperační hodnoty cut off, při kterém je možné, co nejvíce nemocných pacientek označit za nemocné (správně pozitivní) a co nejvíce zdravých za zdravé (správně negativní).

Při stanovené specificitě 80% byla zjišťována senzitivita obou parametrů a možnost využití v předoperační diagnostice benigních vs. maligních lézí.

U nádorového markeru CEA byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi maligním a benigním onemocněním. Pacientky s předoperační hodnotou markeru vyšší než 1,4 ug/l mají 6,5x vyšší riziko malignity.

Rozdíl u nádorového markeru CA15-3 byl hraničně statisticky významný mezi maligním a benigním onemocněním. Pacientky s předoperační hodnotou markeru vyšší než 12 kIU/l mají 2,9x vyšší riziko malignity.

## 10 Diskuze

V současné době představuje biopsie sentinelové uzliny (SNB) u pacientek s karcinomem prsu preferovaný výkon v oblasti svodné lymfatiky. U 1/4 těchto pacientek je sentinelová uzlina pozitivní na přítomnost metastázy [125]. Dosud je standard při pozitivní sentinelové uzlině doplnit exenteraci axily (AD) [53]. Dle již provedených studií se zdá, že při podání systémové léčby a ozáření axily nemá doplnění AD žádný vliv na délku přežití [141]. Cílem naší práce bylo na základě známých prognostických faktorů a vybraných TM stanovit skupinu pacientek, u kterých bude možné od AD ustoupit.

Analyzovali jsme soubor 214 pacientek s primárně chirurgicky řešeným karcinomem prsu. Jedním z cílů bylo detekovat negativní nebo pozitivní prognostické faktory z hlediska časně lokální recidivy či progresse onemocnění a zkrácení celkového přežití. Stimulem pro tuto studii byla otázka, zda exenterace axily při metastáze v SN má skutečně pro pacientky s karcinomem prsu v časném stádiu význam v prodloužení OS a

DFS při současné úrovni systémové terapie tohoto onemocnění. Vlastní operace axilárních uzlin může být zatížena celou řadou komplikací, kam řadíme zejména lymfedém a omezení hybnosti ipsilaterální horní končetiny, které mohou výrazně snížit kvalitu života pacientek [53].

K predikci prognózy stran bezpříznakového intervalu i celkového přežití slouží orientačně TNM klasifikace, podle níž je nádorové onemocnění klasifikováno do jednotlivých klinických stádií dle velikosti primárního ložiska, postižení regionálních lymfatických uzlin a průkazu vzdálených metastáz. S pokročilostí nádorového onemocnění se obecně zhoršuje prognóza, nemocné mají vyšší riziko vzniku lokální recidivy, progresu a vzniku vzdálených metastáz a kratší délku celkového přežití. Pro jednotlivá stadia lze prognózu vyjádřit pomocí mediánů bezpříznakového i celkového přežití a pomocí procentuálního vyjádření pětiletého či desetiletého přežití. V rámci našeho výzkumu jsme vzhledem ke krátké době probíhajícího výzkumného projektu a prozatím krátkému follow-up nebyli schopni spočítat mediány DFS ani OS, stejně jako vyjádřit procentuální přežívání nemocných v pětiletém či desetiletém intervalu. Hodnotili jsme pouze přežití bez progresu onemocnění (PFS). Obecně se udává, že největší procento všech karcinomů progreduje do 2 let po operaci (až 10%), poté má postupně klesající trend a 5 let po operaci dosahuje poloviční hodnoty (5%) [37]. Průměrná doba vzniku generalizace v našem souboru byla 14 měsíců (2-30) a došlo k ní u 7% pacientek. Jako statisticky významné faktory vzhledem k progresi onemocnění v našem souboru byly: grading, velikost tumoru, stádium onemocnění, proliferací aktivita a exprese estrogenových a progesteronových receptorů. Všechny testované parametry jsou bez statistické významnosti mezi jednotlivými skupinami.

Grading nádoru je silným prognostickým markerem, který je vyjadřován dle Nottinghamské klasifikace - grade 1,2,3. Pro jeho vyjádření jsou posuzovány jaderné a buněčné odlišnosti od zdravých nenádorových buněk. Nemocné se špatně diferencovanými nádory vykazují téměř poloviční počet žijících pacientek v desetiletém období (85% grade 1 vs. 45% grade 3) [37].

Další silný prognostický faktor je velikost primárního nádoru, který je zohledněn v TNM klasifikaci.

Proliferační aktivita nádoru je hlavním ukazatelem rychlosti růstu nádorového ložiska. Proto vysoký proliferací index představuje nepříznivý prognostický ukazatel. Úroveň proliferací aktivity je zohledňována při plánování adjuvantní léčby s cílem zlepšení

celkové prognózy nemocných a zároveň slouží jako prediktivní faktor odpovědi na systémovou onkologickou léčbu [52].

Expresí estrogenových a progesteronových receptorů v buňkách nádoru vyjádřená v procentech vymezuje skupinu nemocných, jejichž nádor bude s vysokou pravděpodobností senzitivní na hormonální léčbu. Již hodnota 1% a vyšší je považována za pozitivní výsledek. Negativita hormonálních receptorů je spojována s horší prognózou onemocnění. Naopak nádory hormonálně dependentní predikují nemocnou k lepší odpovědi na dlouhodobou systémovou léčbu [89].

Hlavním cílem této studie bylo zjistit, jaký vliv na prognózu onemocnění má metastatické postižení uzlin. Postižení lymfatického aparátu je považováno za silný negativní prognostický faktor karcinomu prsu. Nemocné v klinickém stádiu I, tedy s nádory do 2 cm a bez postižení regionálních mízních uzlin, mají výrazně lepší bezpříznakové přežití než nemocné v klinickém stádiu II, a tedy s karcinomy buď většími než 2 cm, nebo s metastaticky postiženými axilárními uzlinami. Porovnáme-li skupinu karcinomů bez postižení lymfatického aparátu a s jeho metastatickým postižením, lze říci, že ve třiletém období po operaci je riziko progresu pokročilejších nádorů o 30% vyšší [78]. Specifickou problematikou je nález mikrometastázy (metastáza o velikosti  $\leq 2$  mm) v sentinelové uzlině. Vycházíme-li z patogeneze metastatického procesu, musíme i mikrometastázu považovat za postižení lymfatického aparátu vycestovanými nádorovými buňkami a pro její přítomnost je vymezeno označení pN1mi [77]. Zpočátku byl nález mikrometastázy považován za nepříznivý prognostický faktor rovnocenný s postižením makrometastázou a byl indikací k systémové léčbě s cílem prodloužení celkového přežití. Při současné úrovni poznání ale samotný nález mikrometastázy či izolovaných nádorových buněk v sentinelové uzlině není indikací k systémové léčbě a v prvních 5 letech od stanovení diagnózy neovlivňuje délku celkového přežití. Současné práce také uvádějí, že při jejich nálezu není třeba doplňovat exenteraci axily [161].

V našem souboru vzhledem ke krátké době sledování (medián 19 měsíců) všechny pacientky žijí a došlo pouze k jedné lokální recidivě. OS a DFS proto nelze hodnotit. PFS je v tomto krátkém období bez statisticky významného rozdílu mezi skupinou s resp. bez dokončené exenterace axily při pozitivní SN. Vynechání exenterace axily při metastáze v sentinelové uzlině v našem souboru tedy nehrálo žádnou roli v časné recidivě či progresi nádoru.

Jako prognosticky významné faktory metastatického postižení uzlin vyšly velikost tumoru nad 2 cm, negativní exprese estrogenových receptorů, nádory se střední a vysokou proliferační aktivitou a grade nádoru G2 a G3.

Posledním cílem bylo srovnat předoperační hladinu nádorových markerů CEA a CA15-3 u pacientek s maligním a benigním nádorem prsu a stanovit z předoperační hodnoty cut off, při kterém by bylo možné, co nejvíce nemocných pacientek označit za nemocné (správně pozitivní) a co nejvíce zdravých za zdravé (správně negativní).

Z předoperačního náběru se jeví hladiny CEA a CA 15-3 diferenciatně diagnosticky využitelné. Jejich sérová hladina přímo úměrně souvisí s objemem nádorového ložiska a stupněm postižení regionálních mízních uzlin. Je tedy zřejmé, že předoperační hladiny CEA a CA 15-3 významně korelují s pokročilostí nádorového onemocnění. Několik studií potvrdilo, že nemocní s vyššími předoperačními hladinami nádorových markerů měli kratší bezpříznakové a celkové přežití [26,27].

U obou nádorových markerů byl v našem souboru zjištěn statisticky významný rozdíl předoperační hodnoty mezi maligním a benigním onemocněním.

## 11 Závěr

Jako statisticky významné prognostické faktory metastatického postižení uzlin a zároveň časné progrese onemocnění v našem souboru se nám podařilo prokázat: velikost tumoru nad 2 cm, negativní exprese estrogenových receptorů, nádory se střední a vysokou proliferační aktivitou a grade nádoru G2 a G3. To znamená, že v souladu se zahraničními studiemi, je metastatické postižení uzlin málo pravděpodobné při tumorech menších než 2 cm, s expresí estrogenových receptorů, s nízkou proliferační aktivitou a grade 1. Za tři roky této studie došlo pouze k jedné lokální recidivě nádoru v prsu, a to v 1.skupině pacientek s metastatickou sentinelovou uzlinou, avšak ani v jednom případě nedošlo k regionální recidivě v axilárních uzlinách, dokonce tedy bez závislosti na prognostických faktorech tumoru a s nimi související agresivitou tumoru. Proto je evidentní, že v těchto případech je zcela určitě možné vynechat dokončení exenterace axily při 1-2 pozitivních sentinelových uzlinách, což v současné době již využíváme v klinické praxi po předchozí domluvě s pacientkou a pokud je možné adjuvatní ozáření. Exenteraci axily také není třeba doplňovat při mikrometastáze či



izolovaných nádorových buňkách v sentinelové uzlině, což neprovádíme již zcela rutinně.

Samozřejmě vzhledem ke krátké době sledování pacientek v této studii, bude výzkum dále pokračovat, pacientky budeme dále sledovat a soubor opět statisticky zhodnotíme v pětiletém a desetiletém intervalu.

Porovnáním a statistickým zpracováním předoperačních hodnot nádorových markerů mezi skupinou pacientek s maligním onemocněním a skupinou pacientek operovaných pro benigní lézi se sice podařilo stanovit statisticky významnou hladinu markeru, ale jelikož máme diagnózu maligního tumoru vždy předoperačně potvrzenou z core cut biopsie, klinická využitelnost v praxi je tedy zcela minimální.

## 12 Seznam použité literatury

1. SVOD. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Dostupné na WWW: <http://www.svod.cz>
2. Novotvary 2011 ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Praha, 2015. Dostupné na WWW: <http://www.uzis.cz>
3. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc.* 2011 Nov 3:1-9.
4. Lynn C. Hartmann, M.D., Thomas A. Sellers, Ph.D., Marlene H. Frost, Ph.D., Wilma L. Lingle, Ph.D., Amy C. Degnim, M.D., Karthik Ghosh, M.D., Robert A. Vierkant, M.A.S., Shaun D. Maloney, B.A., V. Shane Pankratz, Ph.D., David W. Hillman, M.S., Vera J. Suman, Ph.D., Jo Johnson, R.N., Cassann Blake, M.D., Thea Tlsty, Ph.D., Celine M. Vachon, Ph.D., L. Joseph Melton, III, M.D., and Daniel W. Visscher, M.D. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229-237.
5. Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology.* 2010 Sep;17(4):229-51.
6. Ray A, Cleary MP. Obesity and breast cancer: A clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem.* 2011 Dec 8.
7. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Jun;13(2):273-8.
8. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, McDonald JA, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Wingo PA, Simon MS, Norman SA, Strom BL, Ursin G, Weiss LK, Burkman RT, Spirtas R. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception.* 2011 Sep 28.
9. Imkampe AK, Bates T. Correlation of age at oral contraceptive pill start with age at breast cancer diagnosis. *Breast J.* 2012 Jan-Feb;18(1):35-40.
10. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, Stampfer MJ, Willett WC. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct;19(10):2496-502.

11. Poli A, Marangoni F, Visioli F. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA*. 2012 Feb 15;307(7):666.
12. Nishioka T, Kim HS, Luo LY, Huang Y, Guo J, Yan Chen C. Sensitization of epithelial growth factor receptors by nicotine exposure to promote breast cancer cell growth. *Breast Cancer Res*. 2011 Nov 15;13(6):R113.
13. Boecker W. Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease. Mnichov: Elsevier Saunders, 2006, ISBN 100-7020-2892-4
14. Grazia Arpino, Valerie J Bardou, Gary M Clark, and Richard M Elledge. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004; 6(3): R149–R156.
15. Pavlišta D a kol. Neinvazivní karcinomy prsu. Maxdorf Jesenius, Praha 2008. ISBN 978-80-7345-173-8
16. Rosen PP (Ed.) *Rosen's Breast Pathology*. 3 rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009, ISBN 100-7817-7137-4
17. Heywang-Köbrunner SH., Dershaw DD., Schreer I. *Diagnostic breast imaging. Mammography, Sonography, Magnetic Resonance, Imaging and Interventional Procedures*. 2nd ed., Stuttgart, New York: Thieme, 2001, ISBN 3-13-102892-0
18. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2005 Sep 20;143(6):446-57.
19. Aulmann S. Ductal and lobular preneoplasia: role in breast cancer development. *Pathologe*. 2011 Nov;32 Suppl 2:316-20.
20. Skovajsová M. *Mammodiagnostika: integrovaný přístup*. Galén, Praha 2003, ISBN 80-7262-220-X
21. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, Rayhanabad JA, Weng-Grumley JG, Ji L, Holmes DR, Sposto R, Sener SF. Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination, Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan 7.
22. Vrtělová P., Coufal O., Fait V., Chrenko V. Přesnost předoperačního stanovení velikosti invazivního mamárního karcinomu ultrasonografií a mamografií. *Rozhl Chir*. 2010; 89(10):599-603.

23. Flowers Ch.I., Holzhauer M.K. Breast Imaging. McGraw-Hill Profesional, USA 2014, ISBN 978-0-07-178719-2.
24. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2000 Apr;26(2):91-102.
25. Chourin S, Veyret C, Chevrier A, Loeb A, Gray C, Basuyau J. Routine use of serial plasmatic CA 15-3 determinations during the follow-up of patients treated for breast cancer. Evaluation as factor of early diagnosis of recurrence. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008 Jul-Aug;66(4):385-92.
26. Arslan N, Serdar M, Deveci S, Ozturk B, Narin Y, Ilgan S, Ozturk E, Ozguven MA. Use of CA15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis. *Ann Nucl Med.* 2000 Oct;14(5):395-9.
27. Martín A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M, Junquera S, Pidal D, Allende T, Muñiz JL, Vizoso F. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res.* 2006 Sep-Oct;26(5B):3965-71.
28. Molina R, Auge JM, Farrus B, Zanón G, Pahisa J, Muñoz M, Torne A, Filella X, Escudero JM, Fernandez P, Velasco M. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in patients with primary locoregional breast cancer. *Clin Chem.* 2010 Jul;56(7):1148-57.
29. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L, Conte M, Berti P, Miccoli P. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer.* 2006 Nov 20;6:269.
30. Prazakova M, Vrzalova J, Auge JM, Safranek J, Topolcan O, Fuchsova R, Spisakova M, Svobodova S, Holubec L Jr, Pesta M. The role of MonoTotal in the primary diagnosis, prognosis and follow-up of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res.* 2011 Sep;31(9):3107-12.
31. Sandri MT, Salvatici M, Botteri E, Passerini R, Zorzino L, Rotmensz N, Luini A, Mauro C, Bagnardi V, Cassatella MC, Bottari F, Casadio C, Colleoni M. Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Nov 9.

32. Topolcan, O., Polivková, V., Pesek, M., Svobodová, S., Holubec, L., Finek, J., Elgrova, L.: Our experience with MonoTotal – pilot study. *Anticancer Res* 2004; 24 : 2293-2298.
33. Velaiutham S, Taib NA, Ng KL, Yoong BK, Yip CH. Does the pre-operative value of serum CA15-3 correlate with survival in breast cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 Jul-Sep;9(3):445-8.
34. Onkogenní markery. Indikace a interpretace. *In vitro diagnostika*, 2008, č. 10, s. 13-17
35. McBryan J, Howlin J, Napoletano S, Martin F. Amphiregulin: role in mammary gland development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008 Jun;13(2):159-69.
36. Sobin LH., Wittekind Ch. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 6. vyd., Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2004, ISBN 80-7280-391-3.
37. Krška Z., Hoskovec D., Petruželka L. a kol. *Chirurgická onkologie*. Grada, Praha 2014, ISBN 978-80-247-4284-7.
38. Finek J., Holubec L. Jr, Topocan O., Elgrova L., Skalova A., Pecen L. The Importance of Prognostic Factors in Premenopausal Woman with Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2007 Jul-Aug; 27(4A): 1893-6.
39. Samy N, Ragab HM, El Maksoud NA, Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. *Cancer Biomark*. 2010;6(2):63-72.
40. Šťastný K, Červinka V., Šiller V., Havlíček K., Gatěk J., Vachtová M., Zedníková I., Ňaršanská A., Sůvová B., Třeška V., Kubala O., Prokop J., Ostruszka P., Dostálík J., Hornychová H., Hovorková E., Ryška A., Hacová M., Rothröckel P., Vážan P., Velecký J., Hes O., Michal M., Horáček J., Buzrla P., Čegan M., Tomanová R., Dvořáčková J., Záhora J. Prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin u karcinomu prsu - závěry české multicentrické studie sentinelových uzlin. *Rozhl. Chir.*, 2011, 90(6):348-351.
41. Patrick L. Fitzgibbons, MD; David L. Page, MD; Donald Weaver, MD; Ann D. Thor, MD; D. Craig Allred, MD; Gary M. Clark, MD; Stephen G. Ruby, MD; Frances O'Malley, MD; Jean F. Simpson, MD; James L. Connolly, MD; Daniel F. Hayes, MD;

Stephen B. Edge, MD; Allen Lichter, MD; Stuart J. Schnitt, MD. Prognostic Factors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7): 966-978.

42. Assersohn L, Salter J, Powles TJ, A'hern R, Makris A, Gregory RK, Chang J, Dowsett M. Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Nov;82(2):113-23.

43. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):174-83.

44. Mohsenifar J, Almassi-Aghdam M, Mohammad-Taheri Z, Zare K, Jafari B, Atri M, Mortazavi SH, Azadeh P, Bagherzadeh M, Azargashb E, Rahimi F. Prognostic values of proliferative markers Ki-67 and repp86 in breast cancer. *Arch Iran Med.* 2007 Jan;10(1):27-31.

45. Cronin M, Sangli C, Liu ML, et al. Analytical Validation of the Oncotype DX Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Chem.* 2007; 53(6): 1084–1091.

46. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(27): 2817–2826.

47. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene Recurrence Score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1829–1834.

48. Paik S, Shak S, and Tang G. Risk classification of breast cancer patients by recurrence score assay: comparison to guidelines based on patient age, tumor size, and tumor grade. Abstract presented at Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–11, 2004. San Antonio, TX. Abstract 104.

49. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(23): 3726–3734.

50. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen--

receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1): 55–65.

51. Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, et al. Prospective comparison of recurrence score and independent central pathology assessment of prognostic tools in early breast cancer (BC): focus on HER2, ER, PR, Ki-67 results from the phase III WSG-Plan B trial. Poster presented at: American Society for Clinical Oncology Annual Meeting; June 2012; Chicago, IL, Abstract 552.

52. Becker HD., Hohenberger W., Junginger T., Schlag PM. *Chirurgická onkologie*. Grada Publishing a.s., Praha 2005. s. 21-27, 115-165. ISBN 80-247-0720-9

53. Coufal O., Fait V. a kol. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Grada Publishing, a.s., Praha 2011, ISBN 978-80-247-3641-9.

54. Coufal O., Šporcrová I., Vrtělová P. Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu. *Klin Onkol.* 2011;24(5):343-7.

55. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol.* 2006 Nov;7(11):935-43.

56. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7703-20.

57. Sabel MS. *Essentials of breast surgery* 1st ed. Mosby Elsevier, Philadelphia 2009. ISBN 978-0-323-03758-7

58. Coventry B.J. *Breast, Endocrine and Surgical Oncology*. Springer, London 2014, ISBN 978-1-4471-5420-4.

59. Mariotti C. *Oncologic Breast Surgery*. Springer, Italia 2014, ISBN 978-88-470-5438-7.

60. Červinka V., Šťastný K, Šiller J., Havlíček K, Gatěk J., Vachtová M., Zedníková I, Naršanská A., Sůvová B., Třeška V., Kubala O., Pelikán A., Prokop J., Ostruzka P., Dostalík J., Hornychová I., Hovorková E., Ryška A., Hácová M., Rotrockel P., Vážan P., Velecký J., Hes O., Michal M., Horáček J., Burzla P., Čegan M., Tomanová R.,

Dvořáčková J., Záhora J. Can the axillary lymph node dissection be omitted in breast cancer ? Journal of Chinese Clinical Medicine. 2010; 5 (10): 565-570.

61. Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. J Natl Compr Canc Netw. 2003 Apr;1(2):199-206.

62. Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node metastases in sentinel node-positive breast cancer: what have we learned, can we do better, and do we need to? Ann Surg Oncol. 2008 Nov;15(11):2998-3002.

63. Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. Breast Cancer Res. 2001;3(2):104-8.

64. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions. J Surg Oncol. 2007 May 1;95(6):440-2.

65. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy for DCIS: are we approaching consensus? Ann Surg Oncol. 2007 Aug;14(8):2179-81.

66. Cody HS 3rd. SLN biopsy for large and/or multicentric breast cancers: should we worry? Eur J Surg Oncol. 2011 May;37(5):386-7.

67. Coufal O, Pavlík T, Fabian P, Bori R, Boross G, Sejben I, Maráz R, Koca J, Krejčí E, Horáková I, Foltinová V, Vrtelová P, Chrenko V, Eliza Tekle W, Rajtár M, Svěbis M, Fait V, Cserni G. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? Pathol Oncol Res. 2009 Dec;15(4):733-40.

68. Dixon JM. Breast Surgery 4th ed., Saunders Elsevier, United Kingdom 2009. ISBN 9780702030123

69. Fait V, Coufal O, Gatěk J. Chirurgie karcinomu prsu v České republice. Klin Onkol. 2009;22(6):294-5.

70. Fait V, Chrenko V. Sentinel node biopsy in breast cancer: short time results show appropriate regional control. Neoplasma. 2007;54(3):256-61.

71. Fait V. Sentinelová biopsie a možnosti využití v současné onkochirurgii. Klin Onkol. 2008;21(1):5-19.

72. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary



treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Feb;95(3):279-93.

73. Gatěk J, Bakala J, Dudšek B, Duben J, Hnátek L, Dvorácková J. Biopsie sentinelové uzliny v chirurgické léčbě karcinomu prsu: prospektivní studie. *Ceska Gynekol.* 2003 Jan;68(1):6-10.

74. Gatek J, Duben J, Hnátek L, Bakala J, Dudšek B, Goldmanová B. Chirurgická léčba karcinomu prsu in situ. *Rozhl Chir.* 2004 Nov;83(11):597-603.

75. Gatek J, Hnátek L, Dudšek B, Vázan P, Bakala J, Hradská K, Kotoc J, Musil T, Duben J. Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu v klinické praxi. *Rozhl Chir.* 2008 Apr;87(4):180-5.

76. Sanguinetti A, Ragusa M, Calzolari F, D'Ajello F, Fioriti L, Papini D, Sidoni A, Roila F, Avenia N. Invasive ductal carcinoma arising in ectopic breast tissue of the axilla. Case report and review of the literature. *G Chir.* 2010 Aug-Sep;31(8-9):383-6.

77. Strnad P, Rob L, Skapa P, Stankusová H, Michalová K, Chod J. Klinický význam mikrometastáz karcinomu prsu v sentinelové uzlině. *Ceska Gynekol.* 2008 Dec;73(6):360-4.

78. Šimša J a kol. Sentinelová uzlina. Maxdorf Jesenius, Praha 2010. s. 142-164. ISBN 978-80-7345-213-1

79. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1378-87.

80. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2288-94.

81. Fisher B, Anderson SJ. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):1051.

82. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002 Aug 22;347(8):567-75.

83. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, Vicini FA. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):658-70.
84. Novotný J., Víték P., Petruželka L. *Klinická a radiační onkologie pro praxi.* Triton, Praha 2005. s. 158-185. ISBN 80-7254-736-4
85. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2005 Feb 15;103(4):689-95.
86. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dostupné na WWW: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
87. Klener P. *Klinická onkologie.* Galén, Praha 2002, s. 11-70, 495-515, ISBN 80-7262-151-3.
88. Vyzula R. *Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění – 14. vydání,* Masarykův onkologický ústav, Brno 2011, s. 11-27, ISBN 978-80-904989-0-7.
89. Klener P. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii.* Grada Publishing, Praha 2010, s. 77-131. ISBN 978-80-247-2808-7
90. Anders CK, Winer EP, Ford JM, Dent R, Silver DP, Sledge GW, Carey LA. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition: "targeted" therapy for triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Oct 1;16(19):4702-10.
91. Hiller DJ, Chu QD. Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Breast Cancer.* 2012;2012:829315.
92. Vorlíček J. *Onkologie.* Triton, Praha 2012, ISBN 978-80-7387-603-6.
93. Locatelli A, Lofgren KA, Daniel AR, Castro NE, Lange CA. Mechanisms of HGF/Met Signaling to Brk and Sam68 in Breast Cancer Progression. *Horm Cancer.* 2011 Nov 29.
94. Umemura S, Kurosumi M, Moriya T, Oyama T, Arihiro K, Yamashita H, Umekita Y, Komoike Y, Shimizu C, Fukushima H, Kajiwara H, Akiyama F. Immunohistochemical evaluation for hormone receptors in breast cancer: a practically useful evaluation system and handling protocol. *Breast Cancer.* 2006;13(3):232-5.

95. Park Y, Moriyama A, Kitahara T, Yoshida Y, Urita T, Kato R. Triple-negative breast cancer and Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012 Jan 19.
96. Eccles SA. The epidermal growth factor receptor/Erb-B/HER family in normal and malignant breast biology. *Int J Dev Biol.* 2011;55(7-8-9):685-696.
97. Esteva FJ, Pusztai L. Optimizing outcomes in HER2-positive breast cancer: the molecular rationale. *Oncology (Williston Park).* 2005 Nov;19(13 Suppl 5):5-16.
98. Hardy KM, Booth BW, Hendrix MJ, Salomon DS, Strizzi L. ErbB/EGF signaling and EMT in mammary development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2010 Jun;15(2):191-9.
99. Jo Chien A, Rugo HS. Lapatinib: new directions in HER2 directed therapy for early stage breast cancer. *Cancer Treat Res.* 2009;151:197-215.
100. Kurebayashi J. Biological and clinical significance of HER2 overexpression in breast cancer. *Breast Cancer.* 2001;8(1):45-51.
101. Le XF, Mao W, Lu C, Thornton A, Heymach JV, Sood AK, Bast RC Jr. Specific blockade of VEGF and HER2 pathways results in greater growth inhibition of breast cancer xenografts that overexpress HER2. *Cell Cycle.* 2008 Dec;7(23):3747-58.
102. Rastogi P. Targeting alternative pathways in HER2-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2010 Apr 30;24(5):415-6.
103. Tagliabue E, Balsari A, Campiglio M, Pupa SM. HER2 as a target for breast cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 May;10(5):711-24.
104. Shojaei F, Simmons BH, Lee JH, Lappin PB, Christensen JG. HGF/c-Met pathway is one of the mediators of sunitinib-induced tumor cell type-dependent metastasis. *Cancer Lett.* 2012 Jan 21.
105. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, Faivre C, Huart J, Lotz JP, Antoine M, Pène F, Blondon J, Izrael V, Laugier A, Schlienger M, Housset M. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jan 1;43(1):25-38.
106. Gatek J, Dudesek B, Hnátek L, Vázan P, Cecháček M, Hradská K, Kotoc J, Musil T, Duben J. Lokální recidivy po konzervativních výkonech u časného karcinomu prsu. *Klin Onkol.* 2008;21(4):169-73.

107. Gatek J, Kotoc J, Kotocová K, Katrusák J, Vázan P, Duben J, Hnátek L, Dudšek B. Lokoregionální recidivy po konzervativních výkonech u časného karcinomu prsu. *Rozhl Chir.* 2010 Oct;89(10):604-11.
108. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, Kusama M, Sano M, Shin E, Suemasu K, Sonoo H, Taguchi T, Nishi T, Nishimura R, Haga S, Mise K, Kinoshita T, Murakami S, Yoshimoto M, Tsukuma H, Inaji H. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer.* 2006 Jan 1;106(1):35-41.
109. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman R, Borgen PI, Cody HS 3rd. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):462-8.
110. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):853-63.
111. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, van Diest PJ, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg.* 2012 Jan;255(1):116-21.
112. Čapov I. et al. Chirurgie orgánových metastáz. Galén Karolinum, Praha 2008. s. 1-25, 47-133. ISBN 978-80-7262-493-5
113. Jakowlew SB. Transforming growth factor-beta in cancer and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006 Sep;25(3):435-57.
114. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Apr;26(3):209-12.
115. Selzner M, Morse MA, Vredenburg JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery.* 2000 Apr;127(4):383-9.
116. Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, Girard P, Le Chevalier T. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):28-35.

117. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Oct 18;9(1):41-7.
118. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927-33.
119. Leivonen SK, Kähäri VM. Transforming Growth Factor - beta Signaling in Breast Invasion and Metastasis. *Int J Cancer*, 2007,11:140-144.
120. Dražan L. Rekonstrukce prsu po mastektomii. Grada Publishing, a.s. , Praha 2006. s. 17-43. ISBN 80-247-1123-0
121. Fait V., Chrenko V., Schneiderová M., Sirotek L. Změny ve spektru operací prsu po zavedení mammárního screeningu. *Klin. Onkol.*, 2007, 20(1):38-41.
122. Rietjens M., Schorr M.C., Lohsiriwat V. Atlas of Breast Reconstruction. Springer, Italia 2015, ISBN 978-88-470-5518-6.
123. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, Baratella P, Sargenti M, Zurrada S, Veronesi P, Rotmensz N, Viale G, Sonzogni A, Colleoni M, Veronesi U. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb;131(3):819-25.
124. Bolondi M, Farinetti A. Axillary lymph node dissection in patients with micrometastasis in sentinel lymph node: new predilections. *Minerva Chir*. 2011 Oct;66(5):385-395.
125. Zoras O, Ziogas D, Roukos DH. Omitting axilla lymphadenectomy even by positive sentinel lymph node: a change in breast cancer treatment practice. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 Jul;7(4):417-8.
126. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, Bedrosian I, Rourke L, Hunt KK. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 Suppl 3:343-51.

127. Meretoja TJ, Vironen JH, Heikkilä PS, Leidenius MH. Outcome of selected breast cancer patients with micrometastasis or isolated tumor cells in sentinel node biopsy and no completion axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol*. 2010 Sep 1;102(3):215-9.
128. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Scheijmans LJ, van Beek MW, Roumen RM. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Jun;31(5):500-5.
129. Maaïke de Boer, M.D., Carolien H.M. van Deurzen, M.D., Jos A.A.M. van Dijk, Ph.D., George F. Borm, Ph.D., Paul J. van Diest, M.D., Ph.D., Eddy M.M. Adang, Ph.D., Johan W.R. Nortier, M.D., Ph.D., Emiel J.T. Rutgers, M.D., Ph.D., Caroline Seynaeve, M.D., Ph.D., Marian B.E. Menke-Pluymers, M.D., Ph.D., Peter Bult, M.D., Ph.D., and Vivianne C.G. Tjan-Heijnen, M.D., Ph.D. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:653-663.
130. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Coebergh JW, Roumen RM, Nolthenius-Puylaert MC, Nieuwenhuijzen GA. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):195-203.
131. Gloyeske NC, Goreal W, O'Neil M, Connor C, Tawfik OW, Fan F. Outcomes of Breast Cancer Patients with Micrometastases and Isolated Tumor Cells in Sentinel Lymph Nodes. *In Vivo* Nov-Dec 2011;25(6):997-1001.
132. Ozao-Choy J, Giuliano AE. Prognostic significance of micrometastasis and isolated tumor cells in the sentinel lymph node. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):205-6.
133. Vrána D, Gatěk J, Cwiertka K, et al. Další postupný ústup od axilární disekce u časného karcinomu prsu. *Klin Onkol* 2014;27:143–5.
134. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:675–89.
135. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52–6.
136. Kamath V, Giuliano R, Dauway E, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla:

a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. Arch Surg 2001;136:688–92.

137. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:2946–53.

138. Gatzemeier W, Mann GB. Which sentinel lymph-node positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection ACOSOG Z0011 results and beyond. Breast 2013;22:211–6.

139. EORTC study shows radiotherapy and surgery provide excellent regional control for breast cancer patients. Dostupný z WWW: <http://www.eortc.org/news/eortc-study-shows-radiotherapy-and-surgery-provide-excellent-regional-control-breast-cancer-pat>.

140. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:297–305.

141. Krsička P, Coufal O, Zapletal O. Pozitivní sentinelová uzlina u karcinomu prsu – kdy a proč doplňovat axilární disekci? Rozhl Chir 2013;92:684–9.

142. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. Can J Surg 2012;55:66–9.

143. Kotoč J, Kotočová K, Gatěk J, et al. Mikrometastáza v sentinelové uzlině – nutnost disekce axilárních uzlin? Prakt Lék 2009;89:587–90.

144. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, et al. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. Arch Surg 2004;139:648–51.

145. Abreu EB, Martinez P, Betancourt L, et al. Treatment plan for breast cancer with sentinel node metastasis. Ecancermedicalscience 2014;8:383.

146. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes. Arch Surg 2001;136:563–8.

147. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? Ann Surg 1999;229:536–41.

148. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastasis in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1378–84.
149. Tjan-Heijnen V, Pepels M, Boer M, et al. Impact of omission of completion axillary lymph node dissection or axillary radiotherapy in breast cancer patients with micro metastasis or isolated tumor cells in the sentinel lymph node: results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 2009;27:18.
150. Rutledge H, Davis J, Chiu R, et al. Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005;18:762–8.
151. Fournier K, Schiller A, Perry RR, et al. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004;239:859–65.
152. Rahusen FD, Torrenge H, van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001;136:1059–63.
153. van Deurzen CH, van Hillegersberg R, Hobbelink MG, et al. Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases. *Cell Oncol* 2007;29:497–505.
154. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, et al. Breast cancer patients with pN0(i+) and pN1(mi) sentinel nodes have high rate of nonsentinel node metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:323–7.
155. Boler DE, Uras C, Ince U, et al. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. *Breast* 2012;21:518–23.
156. Pernas S, Gil M, Benítez A, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010;17:772–7.
157. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241:152–8.



158. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:1–6.
159. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA, et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:22–7.
160. Turner RR, Ku Chu, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89:574–81.
161. Harlow SP, Weaver DL. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: Indications and outcomes. Dostupné z WWW:  
<http://www.uptodate.com/contents/sentinel-lymph-node-dissection-for-breast-cancer-indications-and-outcomes/>

## 13 Seznam vlastní publikační a přednáškové činnosti autora

### 13.1 Publikace s IF

**Dundová I.**, Třeška V., Šimánek V., Michal M.: Nephrogenic fibrosing dermopathy: A case study, Transplantation Proceedings, December 2005, pages 4187-4190. **IF 1,029**

Kucera R, Topolcan O, Fiala O, Kinkorova J, Treska V, **Zedníková I.**, Slouka D, Simanek V, Safanda M, Babuska V. The Role of TPS and TPA in the Diagnostics of Distant Metastases. Anticancer Res. 2016 Feb;36(2):773-7. **IF 1,82**

### 13.2 Publikace v recenzovaných časopisech

**Dundová I.**, Sůvová B., Třeška V., Pavlíková I., Rybyšarová E.: Pokročilý karcinom prsu, Interní medicína pro praxi, 2005, č.1

**Dundová I.**, Sůvová B., Třeška V., Pavlíková I., Rybyšarová E.: Pokročilý karcinom prsu, Medicína pro praxi, 2005, č.3

**Zedníková I.**, Kuntscher V., Schmiedhuber P., Daum O.: Mucinózní adenokarcinom apendixu–kazuistika, Rozhl Chir. 2010;89(11):682-684.

Červinka V., Šťastný K., Šiller J., Havlíček K., Gatěk J., Vachtová M., **Zedníková I.**, Naršanská A., Sůvová B., Třeška V., Kubala O., Pelikán A., Prokop J., Ostruzka P., Dostálík J., Hornychová I., Hovorková E., Ryška A., Hácová M., Rotrockel P., Vážan P., Velecký J., Hes O., Michal M., Horáček J., Burzla P., Čegan M., Tomanová R., Dvořáčková J., Záhora J. Can the axillary lymph node dissection be omitted in breast cancer ? Journal of Chinese Clinical Medicine. 2010;5(10):565-570.

Šťastný K., Červinka V., Šiller V., Havlíček K., Gatěk J., Vachtová M., **Zedníková I.**, Naršanská A., Sůvová B., Třeška V., Kubala O., Prokop J., Ostruzka P., Dostálík J., Hornychová H., Hovorková E., Ryška A., Hácová M., Rothröckel P., Vážan P., Velecký

J., Hes O., Michal M., Horáček J., Buzrla P., Čegan M., Tomanová R., Dvořáčková J., Záhora J. Prediktivní faktory postižení nonsentinelových uzlin u karcinomu prsu - závěry české multicentrické studie sentinelových uzlin. *Rozhl. Chir.*, 2011;90(6):348-351.

**Zedníková I.**, Sůvová B., Hlaváčková M., Hes O.: Obtížná diagnostika karcinomu prsu, *Rozhl Chir.* 2011;90(7):419-424.

**Zedníková I.**, Třešková I., Schmiedhuber P., Hes O.: Komplikace augmentace – kazuistika, *Rozhl Chir.* 2012;91(8):435-437.

**Zedníková I.**, Sůvová B.: Kapitola v monografii Speciální chirurgie: Chirurgie prsu, Karolinum, Praha, 2014, 2. doplněné vydání, s. 99-107 ISBN978-80-246-2512-6

**Zedníková I.**, Šafránek J., Hlaváčková M., Hes O., Svoboda T.: Sarkom hrudní stěny po ozáření pro karcinom prsu – kazuistika, *Rozhl Chir.* 2014;93(7):396-400. ISSN 0035-9351

**Zedníková I.**, Černá M., Hlaváčková M., Hes O.: Fyloidní nádory prsu, *Rozhl Chir.* 2015;94(1):4-7. ISSN 0035-9351 *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Svoboda T., Hes O.: Nový pohled na opakované chirurgické výkony u karcinomu prsu se zaměřením na pozitivitu resekcí okrajů, *Onkologie* 2015;2(9):67-69. ISSN 1802-4475 *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

Černá M., **Zedníková I.**, Ňaršanská A., Svoboda T., Hes O., Záhlava J., Hlaváčková M.: Vynechání disekce axily u karcinomu prsu při pozitivní sentinelové uzlině – pilotní studie, Rozhl Chir. 2015;94(3):117-125. ISSN 0035-9351

### 13.3 Postery

**Zedníková I.**, Sůvová B: Pokročilý karcinom prsu – sanační mastektomie, 9. mammologické sympozium, Praha, 25.11.2005

**Zedníková I.**, Šafránek J., Hlaváčková M., Hes O., Svoboda T.: Sarkom hrudní stěny po ozáření pro karcinom prsu – kazuistika, 20. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 17.-19.10.2013

Fiala O., Topolčan O., Holubec L., Pecen L., Skálová A., Matějka V., **Zedníková I.**, Fínek J.: Význam sérových onkomarkerů pro predikci relapsu u pacientek operovaných pro karcinom prsu, 39. Brněnské onkologické dny, 8.-10.4.2015. *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

### 13.4 Přednášky

**Zedníková I.**, Sůvová B: Pokročilý karcinom prsu, Konference mladých lékařů, Brno, 6/2004

**Zedníková I.**, Sůvová B: Biopsie sentinelové uzliny u žen po neoadjuvantní chemoterapii, 14. celoštátní pracovní konference s mn. účastí SEKCAMA, Bratislava, SR, 22.-24.4.2009

**Zedníková I.**, Sůvová B: Včasný záchyt karcinomu prsu, 13. mammologické sympozium, Praha, 20.11.2009

**Zedníková I.**, Vodička J.: Výsledky chirurgické léčby plicních metastáz karcinomu prsu, 15. celoštátní pracovní konference s mn. účastí SEKCAMA, Bratislava, SR, 6.-7.5.2010

**Zedníková I.**, Kuntscher V., Schmiedhuber P., Daum O.: Mucinózní adenokarcinom apendixu, Konference mladých chirurgů, Seč u Chrudimi, 6/2010

**Zedníková I.**, Vodička J.: Výsledky chirurgické léčby plicních metastáz karcinomu prsu, 37. česko-slovenský chirurgický kongres, Brno, 9/2010

**Zedníková I.**, Sůvová B: Karcinom mléčné žlázy, Purkyňka praktických lékařů, Plzeň, 10/2010

**Zedníková I.**, Sůvová B, Hlaváčková M., Hes O.: Obtížná diagnostika karcinomu prsu, Konference Diagnostika, léčba a prevence závažných civilizačních onemocnění, Plzeň, 25.11.2010

**Zedníková I.**, Sůvová B, Hlaváčková M., Hes O.: Obtížná diagnostika karcinomu prsu, 14. mammologické sympozium, Praha, 26.11.2010

**Zedníková I.**, Třešková I., Schmiedhuber P., Hes O.: Komplikace augmentace – kazuistika, 16. celoštátní pracovní konference s mn. účastí SEKCAMA, Bratislava, SR, 14.-15.4.2011

**Zedníková I.**, Černá M.: Chirurgická léčba karcinomu prsu po neoadjuvanci, 1.mammární den, KOC Plzeň, 21.9.2011

**Zedníková I.**, Černá M.: Lobulární karcinom prsu v našem souboru, 15. mammologické sympozium, Praha, 25.11.2011

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Hes O., Schmiedhuber P.: Chirurgická léčba karcinomu prsu po neadjuvantní chemoterapii, 36. Brněnské onkologické dny, 17.-19.4.2012

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Hes O., Hlaváčková M.: Mucinózní karcinom prsu - kazuistika, 17. celoštátna pracovná konferencia s mn. účasťou SEKCAMA, Bratislava, SR, 4/2012

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Hes O.: Biopsie sentinelové uzliny – vlastní soubor, 2. mammární den, KOC Plzeň, 24.9.2012

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Hes O.: Biopsie sentinelové uzliny – vlastní soubor , 16. mammologické sympozium, Praha, 21.11.2012

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Vejvodová Š., Hes O., Hlaváčková M.: Chirurgická léčba karcinomu prsu – současné trendy, Večer chirurgické kliniky, Plzeň, 3.4.2013

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Vejvodová Š., Hes O., Hlaváčková M.: Lokálně-regionální recidivy karcinomu prsu – náš soubor, 37. Brněnské onkologické dny, 18.-20.4.2013

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Průchová M., Třešková I.: Estetické výsledky operací prsu, 40. česko-slovenský chirurgický kongres s mezinárodní účastí, Plzeň, 11. - 13.9.2013

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Vejvodová Š., Hes O., Hlaváčková M.: Lokálně-regionální recidivy karcinomu prsu – náš soubor, 3. mammární den, KOC Plzeň, 25.9.2013

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Vejvodová Š., Hes O.: Význam resekčních okrajů na lokální recidivu Ca prsu – náš soubor, 38. Brněnské onkologické dny, 24.-25.4.2014. *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Svoboda T., Hes O.: Význam resekčních okrajů na lokální recidivu Ca prsu – náš soubor, 4. plzeňský mammární den, KOC Plzeň, 24.9.2014 . *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Hes O., Hlaváčková M.: Fyloidní nádory prsu – náš soubor, 18. mammologické sympozium, Praha, 21.11.2014. *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Svoboda T., Hlaváčková M., Hes O: Karcinom prsu v těhotenství, 20. Celoštatná pracovní konference SEKCAMA, Bratislava, SR, 12. -15. 5. 2015. *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Třešková I., Svoboda T., Hlaváčková M., Hes O.: Obtížná cesta k diagnóze karcinomu prsu, Kongres Mamoomyly, Nesuchyně, 28. - 29. 5. 2015. *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

**Zedníková I.**, Černá M., Ňaršanská A., Svoboda T., Hlaváčková M., Hes O: Karcinom prsu v těhotenství, 5. plzeňský mammární den, KOC Plzeň, 23.9.2015. *Práce vytvořena s přispěním grantu IGA MZ NT14332-3/2013.*

# VYNECHÁNÍ DISEKCE AXILY U KARCINOMU PRSU PŘI POZITIVNÍ SENTINELOVÉ UZLINĚ – PILOTNÍ STUDIE

**Autoři:** M. Černá<sup>1</sup>, I. Zedníková<sup>1</sup>, A. Ňaršanská<sup>1</sup>, T. Svoboda<sup>2</sup>, O. Hes<sup>3</sup>, J. Záhlava<sup>4</sup>, M. Hlaváčková<sup>4</sup>

**Autoři - působiště:** <sup>1</sup>Chirurgická klinika FN v Plzni, přednosta: prof. MUDr. V. Třeška, DrSc., <sup>2</sup>Onkologická a radioterapeutická klinika FN v Plzni, přednosta: prof. MUDr. J. Fínek, Ph. D., <sup>3</sup>Šiklův ústav patologie FN v Plzni, přednosta: prof. MUDr. M. Michal, <sup>4</sup>Klinika zobrazovacích metod FN v Plzni, přednosta: prof. MUDr. B. Kreuzberg, CSc.

**Článek:** Rozhl. Chir., 2015, roč. 94, č. 3, s. 117-125.

**Kategorie:** Původní práce

## Souhrn

### Úvod:

Disekce axily (ALND) představuje standardní postup zajišťující lokoregionální kontrolu při metastatickém postižení sentinelové uzliny (SN). Řada studií již dokazuje, že její vynechání nezhoršuje celkovou prognózu.

### Metody:

Retrospektivně zpracovaný soubor 249 pacientek v 3letém období s biopsií sentinelové uzliny byl rozdělen do 2 skupin – s negativní, resp. pozitivní SN. Ve sledované skupině s pozitivní SN byly pacientky rozděleny s, resp. bez ALND a hodnoceny další nonsentinelové uzliny při ALND a onkologická léčba. Předmětem bylo srovnání, zda ALND a onkologická léčba ovlivní bezpříznakový interval (DFI) a celkové přežití (OS) u pacientek s pozitivní SN a zda budou vykazovat rozdíly s kontrolní skupinou. Hodnocením histopatologických a biologických vlastností primárního nádoru, charakteru metastázy v SN a počtu metastatických SN bylo snahou určit ty faktory, které lze využít jako prediktory pozitivivity nonsentinelových uzlin.

### Výsledky:

Pozitivní SN je zatížena vysokým procentem pozitivivity nonsentinelových uzlin (63 %). Doplnění ALND neprodlužuje DFI ani DFS, není-li zajištěna lokoregionální kontrola pooperační radioterapií a systémovou léčbou, které ovšem dokážou zajistit srovnatelný



DFI i DFS bez doplnění ALND. Pacientky s pozitivní SN s, resp. bez ALND dosahují 70, resp. 72 měsíců DFI, 5leté přežití 84 %, resp. 80 %. Za prediktory positivity nonsentinelových uzlin lze považovat tumory nad 2 cm, s vysokou proliferační aktivitou a vysokým gradem.

#### **Závěr:**

Na malém souboru lze dokladovat, že vynechání ALND při metastatickém postižení 1–2 SN bez ohledu na prognostické ukazatele tumoru neovlivňuje DFI ani DFS při následném onkologickém zajištění. Nádory s vysokým gradem, vysokou proliferační aktivitou a rozměrem nad 2 cm mají významně vyšší riziko postižení nonsentinelových uzlin. Vynechání ALND při pozitivní SN není v současnosti léčebnou metodou *lege artis*, pro vytvoření odborných směrnic jsou požadovány další studie na velkých souborech.

#### **Klíčová slova:**

pozitivní sentinelová uzlina – vynechání disekce axily – karcinom prsu

## Úvod

### Východiska

Podíváme-li se na léčbu karcinomu mléčné žlázy, zaznamenala v posledních třech desetiletích značný vývoj. Z radikálních a mutilujících mastektomií se postupně v průběhu 80. let 20. století dospělo k převaze prs šetřících chirurgických výkonů (breast conserving surgery = BCS) a ukázalo se, že při onkologickém pooperačním zajištění nabízejí pacientkám stejné přežití jako rozsáhlé chirurgické výkony bez následné onkologické léčby při výrazně nižší morbiditě a nesrovnatelně lepší kvalitě života. Na začátku 90. let 20. století byl vytvořen koncept sentinelové biopsie (SNB), který byl poprvé uveden do praxe u maligního melanomu. V roce 1994 Giuliano poprvé popsal metodu lymfatického mapování a využití techniky při detekci sentinelové uzliny u karcinomu prsu, která představovala zásadní zlom v léčbě časného karcinomu prsu směrem k miniinvazivnímu zákroku v axile při zachování její podstaty jako stagingového výkonu poskytujícího dostatek informací k určení stadia nádorového onemocnění i prognózy. Další studie ukázaly, že pacientky s negativní sentinelovou uzlinou vykazují stejné přežití jako pacientky, které podstoupily disekci axily bez metastatického postižení axilárních uzlin, tzn. že disekce axily (ALND) nepředstavuje pro tyto pacientky žádný benefit, naopak zbytečně přináší riziko pozdních pooperačních komplikací (lymfedém, hypestezie, omezení hybnosti ramenního kloubu). V současné době je technika sentinelové biopsie obecně doporučeným postupem pro léčbu časného karcinomu mléčné žlázy s klinicky i sonograficky negativními uzlinami a absolutní indikace disekce axily zůstává vyhrazena pro pacientky s patologickými uzlinami.

Zároveň protokol histologického zpracování sentinelové uzliny (SN) na rozdíl od většího počtu uzlin získaných disekcí axily umožňuje velmi přesné prokrájení a vyšetření, jež zvyšuje citlivost detekce minimálních nálezů při postižení mikrometastázou či izolovanými nádorovými buňkami (ITC). Přesný axilární staging snižuje riziko podstážování nádorového onemocnění a jako hlavní nezávislý

prognostický faktor indikuje nemocnou k adekvátní onkologické léčbě s cílem maximálně prodloužit bezpříznakové i dlouhodobé přežití.

V České republice od začátku fungování mamografického screeningu v roce 2002 je jednoznačně patrný nárůst incidence karcinomu prsu, ale zásadní obrat nastal v zastoupení jednotlivých stadií ve prospěch časných karcinomů. Ty jsou obecně provázeny minimálním postižením axilárních uzlin a ukazuje se, že i při postižení sentinelové uzliny (SN) nejsou po disekci axily v nonsentinelových uzlinách (nonSN) zjištěny další metastázy. To logicky směřuje ke snaze vyčlenit podskupinu pacientek, u nichž bychom při pozitivní sentinelové uzlině, tedy zachování její podstaty stagingového výkonu, nedoplňovali standardně disekci axily bez nepříznivého dopadu na vznik lokoregionální recidivy a celkového přežití [1].

## Metody

### Soubor pacientů

Byla provedena retrospektivní analýza vlastního souboru v 3letém období od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2008, tak aby délka follow-up byla dostatečně dlouhá pro hodnocení bezpříznakového i celkového přežití, zhodnocení rekurence nemoci a vyhodnocení celkové prognózy pacientek s karcinomem prsu ve vztahu ke zvolené problematice. Do studie byly zařazeny všechny pacientky primárně operované pro karcinom prsu. Součástí operace byla biopsie sentinelové uzliny. Pro detekci sentinelové uzliny bylo použito radiofarmakum  $^{99m}\text{Tc}$ . Vyřazeny byly ty pacientky, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii či byly operovány pro nádorovou recidivu. U každé pacientky byla hodnocena přítomnost metastáz/y v sentinelové uzlině, podle čehož byly pacientky rozděleny do 2 skupin. Hodnocenou skupinu tvořily nemocné s pozitivní sentinelovou uzlinou, srovnávací skupinou byly pacientky bez přítomnosti metastatického postižení. Ve sledované skupině byly dále pacientky rozděleny do 2 skupin, zda podstoupily či nepodstoupily následnou disekci axily (ALND). U pacientek, které podstoupily ALND, byl hodnocen podíl pozitivivity nonsentinelových uzlin, jaká následovala adjuvantní onkologická léčba a jak disekce axily ovlivnila prognózu nemocných. Výsledky bezpříznakového a celkového přežití byly porovnávány v rámci sledované skupiny mezi pacientkami s, resp. bez ALND a mezi sledovanou a kontrolní skupinou pacientek bez metastatického postižení sentinelové uzliny.

Sledovanými faktory u všech pacientek byly histopatologické a biologické vlastnosti primárního nádoru; ve sledované skupině charakter metastázy v sentinelové uzlině a počet pozitivních sentinelových uzlin.

Podle patologem popsané velikosti tumoru byly pacientky děleny do skupin pT1a (do 5 mm), pT1b (6–10 mm), pT1c (11–20 mm), pT2 (2–5 cm); podle gradingu na G1 (dobře diferencovaný), G2 (středně diferencovaný) a G3 (špatně diferencovaný); podle přítomnosti exprese HER2/neu na pozitivní či negativní; podle proliferativní aktivity (MIB1) na nízkou (do 20 %), středně vysokou (20–40 %) a vysokou (nad 40 %); podle exprese hormonálních receptorů na hormonálně dependentní či bez hormonální závislosti. Posledním sledovaným faktorem byl věk v době stanovení diagnózy.

Ve sledované skupině byly pacientky rozděleny podle počtu pozitivních sentinelových uzlin – s 1, resp. více než 1 pozitivní SN; podle velikosti metastázy –

s makrometastázou (větší než 2 mm), mikrometastázou (0,2–2 mm) a izolovanými nádorovými buňkami (menší než 0,2 mm).

Snahou bylo zjistit, které faktory lze využít jako prediktivní ukazatele přítomnosti metastatického postižení sentinelové uzliny, jaké vlastnosti nádoru je možné považovat za nepříznivé pro metastatické postižení nonSN a které z těchto faktorů lze využít při plánování rozsahu chirurgického výkonu na spádových lymfatických uzlinách, tak aby byl zachován jeho prognostický význam a zajištěna řádná lokoregionální kontrola nemoci.

## Výsledky

V uvedeném 3letém období bylo na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Plzni primárně operováno 249 pacientek pro karcinom prsu s mediánem sledování 84 měsíců. U 142 z nich byla provedena biopsie sentinelové uzliny (57 %), u 96 z nich byla provedena primárně disekce axily (39 %), event. nepodstoupily žádný operační zákrok na spádových lymfatických uzlinách (4 %).

Pacientky, které podstoupily SNB, byly rozděleny do 2 skupin. Do sledované skupiny pacientek s metastatickým postižením SN bylo zařazeno 24 žen (17 % všech sentinelových biopsií), do kontrolní skupiny bez metastatického postižení SN bylo zařazeno 118 žen (83 % všech sentinelových biopsií). Ve sledované skupině byla u 6 pacientek nalezena mikrometastáza, což představuje 4 % všech sentinelových biopsií, resp. 17 % všech pozitivních sentinelových biopsií našeho souboru. U 4 pacientek s pozitivní SN byla nalezena metastáza ve 2 LU, u 2 z nich mikrometastáza a u 2 makrometastáza. Pacientky s mikrometastázou již nepodstoupily další operační výkon v axile, obě byly zajištěny adjuvantní radioterapií, hormonální léčbou antiestrogeny, jedna chemoterapií. Obě přežívají v remisi onemocnění s mediánem 84 měsíců. Pacientky s makrometastázou v obou SN podstoupily následně disekci axily, jedna bez dalších pozitivních nonsentinelových uzlin, jedna s postižením dalších 3 LU. Pacientka s negativními nonSN byla ozářena, bez systémové léčby a přežívá v remisi 96 měsíců; pacientka s pozitivními nonSN podstoupila po operaci pouze systémovou léčbu bez lokálního zajištění radioterapií, po 10 měsících došlo k lokální recidivě a po 37 měsících k systémové diseminaci s délkou přežití 39 měsíců. Zhodnocením fenotypových vlastností primárního nádoru se ukazuje, že při postižení více než 1 SN vysoká proliferační aktivita a vysoký grade zvyšují pravděpodobnost positivity dalších nonSN.

Ve sledované skupině 24 pacientek s pozitivní SN byla doplněna disekce axily v 19 případech (80 %), v 5 případech (20 %) nebyl výkon v axile extendován. Z 19 disekcí axily bylo ve 12 případech zjištěno postižení další minimálně jedné nonsentinelové uzliny (63 %), v 7 případech (37 %) nebyly zjištěny metastázy v žádné nonsentinelové uzlině. Průměrný počet pozitivních nonsentinelových uzlin byl 3,25 uzliny. V případě mikrometastázy (6 případů) se vždy jednalo o metastázu velikosti 1–2 mm a u 2 pacientek byla doplněna disekce axily (33 %), u zbylých 4 pacientek nebyl v axile proveden žádný další operační zákrok. U pacientek s ALND při mikrometastáze v SN byla nalezena jedna, resp. tři metastaticky postižené nonsentinelové uzliny, v obou případech se jednalo o nález makrometastázy. Nepříznivými vlastnostmi nádoru se v našem souboru ukázala velikost primárního nádoru větší než 2 cm, resp. víceložiskový tumor a vysoká proliferační aktivita. V případě postižení 3 nonSN se

jednalo o nádor HER pozitivní a špatně diferencovaný. Obě ženy byly zajištěny pooperační radioterapií i systémovou léčbou, obě přežívají s mediánem 90 měsíců, u jedné byla zjištěna generalizace v intervalu 74 měsíců.

Ve sledované skupině pacientek s pozitivní SN došlo v průběhu sledovaného období 5x k relapsu (21 %), z čehož se 1x jednalo o lokální recidivu po 10 měsících u pacientky, která nepodstoupila pooperační radioterapii. K systémové diseminaci došlo u 5 pacientek s mediánem 51 měsíců. Regionální recidiva nebyla zaznamenána. Zemřely 4 pacientky, 3 z nich (75 %) na generalizaci karcinomu prsu, 1 (25 %) z jiné příčiny. Rozdělením pacientek s pozitivní SN na ty, které nepodstoupily, resp. podstoupily disekci axily, lze dokladovat, že zatímco v podskupině bez ALND s pooperační radioterapií nebyla zjištěna žádná lokální recidiva a medián systémové diseminace je 54 měsíců, v podskupině s doplněním ALND bez adjuvantní radioterapie došlo 1x k lokální recidivě do 1 roku od primární operace a medián generalizace je 40 měsíců. Celkové přežití v obou podskupinách je srovnatelné, pacientky 1. podskupiny bez ALND s radioterapií s mediánem 72 měsíců (6 let), ve 2. podskupině bez radioterapie s ALND 70 měsíců (5 a ¾ roku). Porovnáme-li 5leté přežití, ve sledované skupině pacientek s pozitivní SN v 1. podskupině bez ALND přežívá 80 %, ve 2. podskupině s následnou ALND 84 %; v kontrolní skupině s negativní SN přežívá 5letý interval 95 % pacientek (Tab. 1).

Tab. 1. Přežití – shrnutí

Tab. 1. Survival – summary

	Pozitivní SN		Negativní SN
Relaps	21 %		7 %
Lokální recidiva	4 %		3 %
Generalizace	21 %		5 %
	Bez disekce axily	S disekcí axily	
Celkové přežití (měsíce)	72	70	80
5 leté přežití	80 %	84 %	95 %

Ve sledované skupině pacientek s pozitivní SN bylo ve 22 případech aplikováno pooperační ozáření prsu a svodných lymfatických uzlin (92 %), 2 pacientky byly zajištěny systémovou léčbou bez ozáření (8 %). U pacientek bez adjuvantní radioterapie došlo k relapsu v 50 % s mediánem 64 měsíců lokální recidivy, resp. 50 měsíců generalizace s celkovým přežitím 65 měsíců. Naopak u pacientek s pooperačním ozářením nebyla zjištěna žádná progresivní onemocnění s bezpříznakovým i celkovým přežitím 70 měsíců. Systémovou léčbu chemoterapií podstoupilo 17 pacientek s pozitivní SN (71 %), 7 pacientek bylo léčeno bez adjuvantní chemoterapie při zajištění systémovou hormonální terapií a ozářením (29 %). U pacientek bez chemoterapie došlo ve 14 % k relapsu s mediánem 76 měsíců, přežívají s mediánem 78 měsíců. Pacientky léčené adjuvantní chemoterapií přežívají s mediánem 65 měsíců bezpříznakově, resp. 68 měsíců celkově, k relapsu došlo ve 23 % případů. Horší bezpříznakové i celkové přežití (DFI, DFS) u žen s adjuvantní systémovou léčbou lze vysvětlit tím, že se obecně jednalo o nádory s horšími prognostickými vlastnostmi.

Srovnávací skupinu představuje 118 pacientek s negativní SN (83 %). V této skupině došlo 8x k relapsu (8 %), z čehož 4x k lokální recidivě s mediánem 45 měsíců a 6x ke vzdálené diseminaci s mediánem 38,5 měsíce. Zemřelo 5 žen, 1 z nich na generalizaci

karcinomu prsu (20 %), 4 z nich z jiné příčiny (80 %). Celkové přežití pacientek bez metastatického postižení SN činí 80 měsíců (6 a ¾ roku).

U všech pacientek, u nichž byla provedena sentinelová biopsie, byly sledovány a hodnoceny vlastnosti nádoru – velikost tumoru, stupeň diferenciacie (grading), exprese HER/neu, proliferační aktivita, exprese hormonálních receptorů a věk v době stanovení diagnózy.

Ve sledované skupině žen bylo zjištěno, že nepříznivými prediktivními ukazateli positivity SN je nádor velikosti větší než 2 cm (50 % pacientek), špatně diferencovaný – grade 3 (50 % pacientek), s vysokou proliferační aktivitou (50 % pacientek), hormonálně závislé (67 % pacientek). Nebyla zjištěna významnost exprese HER2/neu a průměrný věk žen v době stanovení diagnózy činil 54 let. Ve srovnávací skupině pacientek s negativním SN byly jako příznivé prediktivní faktory zjištěny nádory do velikosti 2 cm (81 % pacientek), dobře diferencované – grade 1 (63 % pacientek), s nízkou proliferační aktivitou (70 % pacientek), hormonálně dependentní (90 % pacientek) a bez přítomnosti exprese HER2/neu (70 % pacientek). Průměrný věk žen s negativní SN v době stanovení diagnózy činil 58 let (Tab. 2).

Tab. 2. Fenotypové vlastnosti primárního nádoru ve vztahu k pozitivě sentinelové uzliny

Tab. 2. Primary tumour phenotype in relation to metastatic sentinel node positivity

	Negativní SN	Pozitivní SN
<b>Velikost tumoru</b>		
pT1a	6 %	0 %
pT1b	22 %	17 %
pT1c	53 %	33 %
pT2	19 %	50 %
<b>Grade</b>		
1	63 %	17 %
2	27 %	33 %
3	10 %	50 %
<b>MIB1</b>		
nizká	70 %	17 %
střední	18 %	33 %
vysoká	12 %	50 %
<b>Expresa HER2/neu</b>		
pozit.	31 %	50 %
neg.	69 %	50 %
<b>Hormonální dependence</b>		
pozit.	89 %	67 %
neg.	11 %	33 %
<b>Průměrný věk (roky)</b>	58	54

Hodnocením stejných fenotypových vlastností primárního nádoru bylo zjištěno, že nepříznivými prediktivními ukazateli positivity nonsentinelových uzlin při pozitivní SN jsou nádory větší než 2 cm (50 % pacientek), resp. větší než 1 cm (83 % pacientek), s vysokým gradem (50 % pacientek), resp. gradem vyšším než 1 (83 % pacientek), s vysokou proliferační aktivitou (50 % pacientek), resp. proliferační aktivitou nad 20 % (83 % pacientek), hormonálně dependentní (66,6 % pacientek). Věk v době stanovení diagnózy nebyl zjištěn jako statisticky významný faktor predikce positivity nonsentinelových uzlin (Tab. 3).

Tab. 3. Fenotypové vlastnosti primárního nádoru ve vztahu k postižení nonsentinelových uzlin při pozitivní sentinelové uzlině

Tab. 3. Primary tumour phenotype in relation to the status of non-sentinel lymph nodes in metastatic sentinel node

	Negativní non-SN	Pozitivní non-SN
<b>Velikost tumoru</b>		
pT1a	0 %	0 %
pT1b	14 %	17 %
pT1c	43 %	33 %
pT2	43 %	50 %
<b>Grade</b>		
1	14 %	17 %
2	43 %	33 %
3	43 %	50 %
<b>MIB1</b>		
nizká	71 %	17 %
střední	0 %	33 %
vysoká	29 %	50 %
<b>Expresie HER2/neu</b>		
pozit.	29 %	50 %
neg.	71 %	50 %
<b>Hormonální dependence</b>		
pozit.	71 %	66,6 %
neg.	29 %	33,3 %
<b>Průměrný věk (roky)</b>	55	56,3

## Diskuze

Biopsie sentinelové uzliny je u časného karcinomu prsu v současné době standardem v léčbě a stanovení axilárního stagingu při klinicky negativních uzlinách. Řadou studií a metaanalýz bylo prokázáno, že pacientky s negativní SN mají velmi nízké riziko lokoregionální rekurence (0,3 %) a v porovnání s pacientkami, které podstoupily ALND s negativními axilárními uzlinami, dosahují stejné délky bezpříznakového i celkového přežití při výrazně nižší morbiditě jako následek disekce axily [2]. Z přirozeného vývoje a pozorování výsledků léčby karcinomu prsu vyplývá další otázka: Zda existuje skupina pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou, která bude mít ostatní axilární uzliny bez metastatického postižení, tedy z následné axilární disekce nebude profitovat, a jak takové ženy již před zahájením léčby rozpoznat a neindikovat při pozitivní SN k dokončení disekce axily [3]. Udává se, že 40–70 % pacientek s časným karcinomem má nález axilární metastázy omezen pouze na SN, tedy že přibližně polovina pacientek podstupuje ALND při pozitivní SN zbytečně [4]. Další logickou otázkou je, zda i při metastatickém postižení dalších neexcizovaných nonsentinelových axilárních uzlin bude v dané skupině pacientek signifikantně horší prognóza, či zda při zajištění lokoregionální kontroly pooperačním ozářením a systémovou onkologickou léčbou bude bezpříznakové a celkové přežití srovnatelné. Tato úvaha vychází z teorie, že přítomnost metastázy v SN je dostatečným kritériem k podání systémové chemoterapie a předpokládá eradikaci potenciálních nádorových buněk v nonSN, tedy zajištění i lokoregionální kontroly.

Na přelomu tisíciletí probíhaly 2 studie zabývající se danou problematikou. Dle Bilimoria et al. (1998–2006) nebyl zjištěn žádný rozdíl v bezpříznakovém intervalu a 5letém přežití u pacientek s pozitivní SN při nález makro- i mikrometastázy bez,

resp. s dokončením ALND. Studie Yi et al. (1998–2004) přinesla podobné výsledky. Obě studie vnesly do léčby karcinomu prsu nový směr, tj. při nálezu mikrometastázy v SN lze vypustit ALND bez alterace celkové prognózy [5,6].

Ve 21. století navázaly další 3 klíčové studie – Z0011 organizovaná American College of Surgeons Oncology Group, jež randomizuje pacientky do skupin s axilární disekcí, resp. bez axilární disekce při pozitivní SN a porovnává celkové přežití (OS), přežití bez nádorové recidivy (DFS), lokoregionální kontrolu nemoci [7]. Druhá studie EORTC 10981-22023 AMAROS (After Mapping of the Axila: Radiotherapy or Surgery) porovnává efekt pooperačního ozáření vs. ALND v prevenci regionální recidivy při pozitivní SN [8]. Třetí studie organizovaná International Breast Cancer Study Group (IBCSG 23-01) vyhodnocuje prognostický význam mikrometastázy v SN a porovnává výsledky pacientek s, resp. bez ALND [9].

Studie Z0011 vychází z teorie, že až 70 % pacientek s pozitivní SN nebude mít pozitivní další nonsentinelové uzliny, tzn., že u 70 % pacientek nebude mít disekce axily žádný léčebný benefit. Studie randomizovala pacientky s nádory do 5 cm, s klinicky negativními axilárními uzlinami, ženy po konzervativním chirurgickém výkonu na prsu (BCS) a mající 1–2 pozitivní SN do 2 větví – s, resp. bez doplnění ALND při metastatickém postižení SN. Bylo zjištěno, že 27 % pacientek po ALND mělo pozitivní další nonSN, ale za 6leté sledování nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu lokální recidivy (3,6 %, resp. 1,9 %), regionální recidivy (0,5 %, resp. 0,9 %) při doplnění, resp. bez ALND. 5leté přežití bez projevů nemoci (82,2 %, resp. 83,9 %) i celkové přežití (91,8 %, resp. 92,5 %) jsou srovnatelné při disekci axily, resp. jejím vynechání [7]. Zřejmá nevýhoda celé studie spočívá ve výběru pacientek, které byly ve studii randomizovány. Jednalo se o výběr nemocných s velmi časným karcinomem s dobrými prognostickými vlastnostmi – až 70 % tumorů do 2 cm, 83 % hormonálně dependentní a ve skupině pacientek s vynecháním ALND mělo 45 % mikrometastázu. Všechny pacientky podstoupily pooperační radioterapii. Důsledkem je její omezená extrapolace na širokou populaci žen s karcinomem prsu, přestože její výsledky poměrně jednoznačně prokazují srovnatelné výsledky obou skupin pacientek a dokazují, že při pooperačním ozáření ALND nepřináší stran celkového i bezpříznakového přežití žádný benefit. V závěru studie Z0011 autoři připouštějí bezpečné vynechání disekce axily u prognosticky příznivých nádorů s pooperačním ozářením [10]. Přesto je v současné době stále disekce axily akceptována jako standard léčby při pozitivní SNB [11].

Studie AMAROS probíhající v letech 2001–2010 randomizovala 4806 pacientek s pozitivní SN do 2 větví – s dokončením ALND a pooperačním ozářením (RT) bez dalšího výkonu v axile. Otázkou bylo, zda pooperační radioterapie zajistí srovnatelnou lokální kontrolu jako standardní operační výkon, zda budou srovnatelné výsledky celkového i bezpříznakového intervalu a jaký vliv bude mít léčba na vznik lymfedému. U 1425 pacientek byla pozitivní SN (30 %), 744 (52 %) podstoupilo ALND, 681 (48 %) pooperační ozáření. V období sledování 6,1 roku byla zjištěna regionální rekurence v 0,54 %, resp. 1,03 % při ALND, resp. RT; při negativní SN byla 0,8 %. 5leté celkové přežití bylo 93,3 %, resp. 92,5 % při ALND, resp. RT; bezpříznakové přežití v 5letém období 86,9 %, resp. 82,6 % při ALND, resp. RT. Lymfedém horní končetiny se vyskytoval při ALND ve 40 %, resp. 28 % 1, resp. 5 let po operaci; po RT ve 22 %, resp. 14 %; 1, resp. 5 let po RT. Závěr studie dokladuje RT jako srovnatelnou

alternativu ALND pro zajištění lokální kontroly u pacientek s pozitivní SN, ovšem s polovičním podílem lymfedému [8].

Studie IBCSG 23-01 se zabývala problematikou mikrometastáz v SN. Randomizovala 931 pacientek do dvou větví a porovnávala DFI a OS pacientek s ALND, resp. bez ALND. Ve sledovaném intervalu 57 měsíců zaznamenali srovnatelný DFI – 87 %, resp. 88 % i srovnatelné OS – 97,6 %, resp. 98 % ve skupině s, resp. bez ALND. Závěrem studie je možnost vynechat ALND v případě mikrometastatického postižení SN [9].

Obecně se udává přítomnost pozitivních nonSN při postižení SN makrometastázou 30–50 %, resp. 10–20 % mikrometastázou v závislosti na fenotypových vlastnostech nádoru. Snahou řady autorů je definovat, zda existují konkrétní histopatologické a biologické vlastnosti nádoru, a vytvořit nomogram, jenž bude predikovat přítomnost metastatického postižení nonSN [12].

Co do velikosti primárního nádoru se ukázalo, že existuje významný rozdíl v riziku postižení nonSN u nádorů menších, resp. větších než 2 cm. Joseph et al. popisuje významný nárůst positivity nonSN již u nádorů větších než 1 cm [13]. Jako nejsilnější nezávislý prognostický faktor byla vyhodnocena přítomnost lymfovaskulární invaze [14]. Celá řada studií hodnotila nálezy v SN, jednak počet pozitivních SN, jednak velikost metastázy ve vztahu k postižení nonSN. Wong et al. [15] a Chu et al. [16] shodně dokumentují vyšší podíl pozitivních nonSN u pacientek s více než 1 pozitivní SN (50 % a 51 %) než při postižení pouze 1 SN (32 % a 30 %). Ke stejným závěrům dochází i Viale et al., z jehož studie je patrné, že při pozitivitě více než 1 SN je pravděpodobnost 56,7% positivity nonSN vs. 31,4% při jedné metastatické SN [17]. Celá řada studií se zabývá problematikou velikosti metastázy v SN a jejího charakteru. Velká studie MIRROR zahrnující 2600 pacientek s karcinomem prsu porovnávala prognózu pacientek s negativní SN, s izolovanými nádorovými buňkami (ITC) a mikrometastázou bez ALND bez pooperační radioterapie či systémové léčby. V 5letém sledování byla zjištěna statisticky významně vyšší rekurence při mikrometastáze v SN bez ALND či pooperační radioterapie a jejím závěrem je jednoznačné doporučení pooperačního ozáření při vynechání ALND k zajištění lokální kontroly [18]. Metaanalýza autorů Rutledge et al. a Fournier et al. dospěla ke stejným závěrům, pozitivita nonSN při mikrometastáze byla zjištěna v 5 % vs. 64 % při makrometastáze [19,20]. Podrobněji tuto problematiku zpracoval Rahunen et al., jež rozdělil mikrometastázy do dvou skupin – menší než 1 mm a velikosti 1–2 mm. Popisuje významný rozdíl v incidenci postižení nonSN ve 27 %, resp. 50 % při mikrometastáze do 1 mm, resp. větší než 1 mm [21]. Obdobné výsledky prezentuje Viale et al. 13–17 %, resp. 33–35 % při mikrometastáze do 1 mm, resp. větší než 1 mm [17]. Van Deurzen et al. porovnávala incidenci postižení nonSN při nálezu ITC, mikrometastázy a makrometastázy s výsledky incidence pozitivních nonSN 12,5 %, 23 % a 48 % [22]. Podobných výsledků dosahuje i Menes et al. s 46 % pozitivních nonSN při makrometastáze, 20 % při mikrometastáze menší než 2 mm a 19 % při ITC (menší než 0,2 mm) [23]. Boler et al. publikuje pozitivní nonSN v 50 %, 11,5 % a 10 % při makrometastáze, mikrometastáze a ITC [24].

Španělští autoři Pernas et al. a Langer et al. se zabývali ve své práci hodnocením lokální rekurence při vynechání ALND při mikrometastatickém postižení SN. V obou studiích nedošlo v době sledování 60 měsíců, resp. 42 měsíců k žádné lokoregionální recidivě [25,26]. Dutch MIRROR study a Park et al. publikují ve svých studiích 5% podíl



regionální rekurence při makrometastáze v SN bez další chirurgické intervence v axile [18], obdobně Gatzemeier et al. (studie Z0011) uvádí 8% riziko regionální rekurence při vynechání ALND [7]. Extrakapsulárním šířením metastázy v SN se zabývali ve své studii Ozmen et al. a Boler et al. Jejich výsledky podporují teorii, že extrakapsulární šíření metastázy v SN představuje silně nepříznivý prognostický faktor pro přítomnost metastáz v nonSN (65,4 % a 70 % vs. 33,3 % a 23,6 %, neproniká-li metastáza přes pouzdro uzliny) [27,24].

Dengel et al. na velkém souboru 2157 pacientek podpořil poznatek, že při pozitivě více než 3 SN a šíření metastázy extrakapsulárně dosahuje riziko postižení nonSN až 85 %. Naopak grading, hormonální status, HER pozitivita či věk nebyly shledány jako prediktivní ukazatelé vyžadující ALND při pozitivní SN [28].

Turner a den Bakker se zabývali problematiku stupně diferenciacie primárního nádoru jako rizikového faktoru a z jejich závěrů je patrné, že vysoký grade statisticky významně zvyšuje riziko metastatického postižení nonSN [29].

Shrnutím dosavadních poznatků vytvořila pracovní skupina venezuelských autorů práci, jejíž podstatou je vytvoření guidelines, umožňujících vynechání ALND při pozitivní SN, resp. upravila pravidla z roku 2010, která považovala ALND při pozitivní SN za standardní léčebný postup. Současná doporučení dovolují vynechání ALND při klinicky negativních uzlinách a splnění všech následujících kritérií: tumor menší než 2 cm (pT1), 1–2 pozitivní SN, nepřítomnost lymfangioinvaze, hormonální dependence, zajištění pooperační radio- a chemoterapie. Vynechání ALND se obecně nedoporučuje u triple negativního karcinomu, při expresi HER 2/neu bez možnosti podání trastuzumabu (Herceptin) a u pacientek podstupujících primárně mastektomii [14].

Práce Harlow et al. z roku 2014 shrnuje indikace SLNB, která je absolutně indikována v léčbě karcinomu prsu při klinicky negativních axilárních uzlinách. Dovoluje ji zcela vynechat, pokud informace o axilárním stagingu nemá rozhodující význam pro adjuvantní léčbu (např. ženy nad 70 let s nádory do 2 cm, hormonálně dependentní). Nález ITC je považován za prognosticky srovnatelný s negativní SN a v současné době není indikace k ALND, RT ani adjuvantní chemoterapii. Nález mikrometastázy nevyžaduje ALND v případě pooperačního ozáření; bez RT vyžaduje ALND pro statisticky významně vyšší riziko lokální rekurence proti negativní SN či ITC. ALND je primárně indikována pro klinicky pozitivní axilární uzliny a nález mikro- i makrometastázy ve 3 a více SN. Diskutabilní a nedořešenou otázkou zůstává postižení 1–2 SN mikro- či makrometastázou. Vzhledem k tomu, že metastatické postižení axilárních uzlin je indikací k systémové léčbě postihující reziduální nádorovou nemoc včetně axilárních uzlin, není již pozitivní SN absolutní indikací k ALND při vyhodnocení fenotypových vlastností primárního nádoru a charakteru metastáz v SN [30].

Z našich výsledků vyplývá relativně vysoké procento pozitivity nonsentinelových uzlin při pozitivní SN (63 %), překvapivě i při mikrometastatickém postižení. Již při pozitivě 2 SN makrometastázou byly v 50 % metastatické nonSN; při nálezu mikrometastázy ve 2 SN nebyla v našem souboru u žádné pacientky doplněna ALND, nicméně při pooperačním zajištění systémovou léčbou i ozářením nebyla zjištěna žádná rekurence.

Ve sledované skupině pacientek s pozitivním SN jsme zaznamenali celkově 3x častější rekurenci onemocnění vs. v kontrolní skupině pacientek s negativní SN; lokální recidiva byla pozorována v průměru o 3 roky později při negativní SN, systémová diseminace 4x častěji při pozitivní SN, ale v průměru byla diagnostikována o 1 rok později pravděpodobně v důsledku adjuvantní systémové onkologické léčby. U pacientek s pozitivní SN byla pozorována významně vyšší mortalita na generalizaci karcinomu prsu než v kontrolní skupině.

Pacientky s pozitivní SN, jenž nepodstoupily ALND, ale byly zajištěny adjuvantní RT, nezaznamenaly ve sledovaném období žádnou lokální recidivu – na rozdíl od pacientek s ALND bez pooperační RT, u nichž byla zjištěna v intervalu do 1 roku. V našem souboru nebyl potvrzen příznivý vliv ALND na prodloužení DFI, naopak pooperační radioterapie a systémová léčba prodloužily DFI o 14 měsíců. Celkové přežití v obou skupinách je srovnatelné – 72, resp. 70 měsíců bez, resp. s ALND; 5leté přežití 80 %, resp. 84 % bez, resp. s ALND. Patrný je rozdíl v celkovém, resp. 5letém přežití při srovnání s kontrolní skupinou 80 měsíců, resp. 95 % (Graf 1).



Graf 1. 5leté přežití – srovnání sledované a kontrolní skupiny

Graph 1. 5-year survival – comparison of the studied and control group

Můžeme potvrdit příznivý efekt pooperační RT na vznik lokální recidivy, jenž nebyla v našem souboru při pozitivní SN bez ALND zjištěna. Zajištění adjuvantní chemoterapií nepřineslo v našem souboru delší interval systémové diseminace ani prodloužení DFS při pozitivní SN, což předpokládáme jako důsledek prognosticky horších nádorů indikovaných k adjuvantní chemoterapii. Pacientky s prognosticky příznivějšími nádory bez pooperační chemoterapie při pozitivní SN, jenž byly zajištěny hormonální terapií a ozářením, vykazují o 11, resp. 10 měsíců delší DFI a DFS.

Histopatologické a biologické vlastnosti nádoru byly hodnoceny samostatně, nikoliv multivariační analýzou. Ve shodě s velkými studiemi můžeme potvrdit, že nepříznivými prediktivními ukazateli pozitivní SN jsou nádory větší než 2 cm,

víceložiskové nádory s vysokým gradem a vysokou proliferační aktivitou. Stejně faktory byly prokázány jako rizikové pro predikci pozitivitu SN.

## Závěr

Naše výsledky na malém souboru pacientek mohou podpořit závěry studií na velkých souborech. Metastatické postižení axilárních uzlin je nesporně významným nepříznivým prognostickým faktorem stran bezpříznakového i celkového přežití, nicméně nám se nepodařilo prokázat, že doplnění ALND vede k prodloužení DFI a DFS, ba naopak skupina pacientek s pozitivní SN bez ALND s pooperačním zajištěním RT a systémovou léčbou vykazuje delší DFI i DFS. Vynechání ALND při pozitivní SN s pooperační RT a systémovou léčbou lze připustit u prognosticky příznivých nádorů (tumor menší než 2 cm, grade 1, proliferační aktivita do 20 %, hormonální dependence a nepřítomnost exprese HER2/neu), stejně jako při postižení 1–2 SN mikrometastázou. Ukazuje se, že ani negativní prediktivní ukazatelé nádoru (pT2, G3, vysoká proliferační aktivita) a metastatické postižení 1–2 SN makrometastázou nemusí být vždy absolutní indikací k ALND. Kratší DFI i DFS u těchto nádorů vychází z podstaty nepříznivých biologických vlastností a nám se nepodařilo prokázat prodloužení 5letého ani celkového přežití doplněním ALND u pacientek s pozitivní SN.

V současné době vynechání ALND při pozitivní SN není standardním postupem v léčbě karcinomu prsu a zajisté pro vytvoření odborných směrnic připouštějících tento léčebný postup jako lege artis bude zapotřebí dalších prospektivních studií na velkých souborech. V současné době lze připustit vynechání disekce axily u vybraných pacientek, je-li komplexní léčba plánována multioborově v čele s onkologem. Sbírání a zpracování těchto dat je nezbytné pro selekci skupiny pacientek, u nichž v budoucnu ALND při pozitivní SN nepřinese žádný léčebný benefit.

Seznam zkratk:

ALND – disekce axily

BCS – breast-conserving surgery = prs zachovný chirurgický výkon

DFI – disease free interval = bezpříznakový interval

DFS – disease free survival = bezpříznakové přežití

ITC – isolated tumour cells = izolované nádorové buňky

LU – lymfatická uzlina/y

nonSN – nesentinelové uzliny

OS – overall survival = celkové přežití

RT – radioterapie

SN – sentinelová uzlina/y

SNB – biopsie sentinelové uzliny

*Konflikt zájmů*

*Autoři článku prohlašují, že nejsou v souvislosti se vznikem tohoto článku ve střetu zájmů a že tento článek nebyl publikován v žádném jiném časopise.*

**MUDr. Monika Černá, Ph.D.**

*Jižní Svahy 805*

*330 27 Vejprnice*

*e-mail: [cernamo@fnplzen.cz](mailto:cernamo@fnplzen.cz)*

## Literatura

1. Vrána D, Gatěk J, Cwiertka K, et al. Další postupný ústup od axilární disekce u časného karcinomu prsu. *Klin Onkol* 2014;27:143–5.
2. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:675–89.
3. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52–6.
4. Kamath V, Giuliano R, Dauway E, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001;136:688–92.
5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2946–53.
6. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:343–51.
7. Gatzemeier W, Mann GB. Which sentinel lymph-node positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection ACOSOG Z0011 results and beyond. *Breast* 2013;22:211–6.
8. EORTC study shows radiotherapy and surgery provide excellent regional control for breast cancer patients. Dostupný z WWW: <http://www.eortc.org/news/eortc-study-shows-radiotherapy-and-surgery-provide-excellent-regional-control-breast-cancer-pat>.
9. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*

2013;14:297–305.

10. Kršička P, Coufal O, Zapletal O. Pozitivní sentinelová uzlina u karcinomu prsu – kdy a proč doplňovat axilární disekci? *Rozhl Chir* 2013;92:684–9.
11. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Can J Surg* 2012;55:66–9.
12. Kotoč J, Kotočová K, Gatěk J, et al. Mikrometastáza v sentinelové uzlině – nutnost disekce axilárních uzlin? *Prakt Lék* 2009;89:587–90.
13. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, et al. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg* 2004;139:648–51.
14. Abreu EB, Martinez P, Betancourt L, et al. Treatment plan for breast cancer with sentinel node metastasis. *Ecancermedicalscience* 2014;8:383.
15. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes. *Arch Surg* 2001;136:563–8.
16. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536–41.
17. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastasis in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1378–84.
18. Tjan-Heijnen V, Pepels M, Boer M, et al. Impact of omission of completion axillaries lymph node dissection or axillaries radiotherapy in breast cancer patients with micro metastasis or isolated tumor cells in the sentinel lymph node: results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 2009;27:18.
19. Rutledge H, Davis J, Chiu R, et al. Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005;18:762–8.
20. Fournier K, Schiller A, Perry RR, et al. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004;239:859–65.
21. Rahusen FD, Torrenge H, van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001;136:1059–63.
22. van Deurzen CH, van Hillegersberg R, Hobbelink MG, et al. Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases. *Cell Oncol* 2007;29:497–505.
23. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, et al. Breast cancer patients with pN0(i+) and pN1(mi) sentinel nodes have high rate of nonsentinel node metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:323–7.
24. Boler DE, Uras C, Ince U, et al. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. *Breast* 2012;21:518–23.

25. Pernas S, Gil M, Benítez A, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010;17:772–7.
26. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241:152–8.
27. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:1–6.
28. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA, et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:22–7.
29. Turner RR, Ku Chu, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89:574–81.
30. Harlow SP, Weaver DL. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: Indications and outcomes. Dostupné z WWW: <http://www.uptodate.com/contents/sentinel-lymph-node-dissection-for-breast-cancer-indications-and-outcomes>

## 14.2 Příloha 2 - Informovaný souhlas pacienta s klinickou studií

Informovaný souhlas pacienta.

Jméno pacienta: .....

Identifikace pacienta:.....

Souhlasím se zařazením do klinické studie výzkumu nádorového onemocnění mléčné žlázy.

Součástí každé operace rakoviny prsu je odstranění uzlin v podpažní jamce, tzv. exenterace axily. Exenterace axily se dá v současné době nahradit šetrnější metodou, a to vynětím pouze tzv. hlídkové (sentinelové) uzliny. Současný standardní postup je při metastáze v sentinelové uzlině doplnit exenteraci axily a poté podpaží ozářit. Exenterace axily může snížit kvalitu života vznikem lymfatického otoku horní končetiny na operované straně a možným omezením hybnosti končetiny. Dle již provedených studií v zahraničí nemá doplnění exenterace axily při pozitivní sentinelové uzlině vliv na délku přežití. Proto cílem naší studie je při metastáze v sentinelové uzlině nerozšiřovat výkon o odstranění dalších uzlin, ale pouze podpaží ozářit a snížit tím komplikace, které jsou s výkonem spojené. Tato metoda ještě není zavedena do běžné praxe, byly však již provedeny rozsáhlé studie v zahraničí a metoda se jeví jako bezpečná.

Prohlašuji, že jsem byla svým ošetřujícím lékařem srozumitelně seznámena s protokolem studie a veškeré nejasnosti mi byly srozumitelně vysvětleny.

Souhlasím s odběry krve a nádorové tkáně za účelem genetického vyšetření a monitorování průběhu onemocnění. Souhlasím s použitím vyšetřovacích, operačních a léčebných postupů podle protokolu studie.

Z této studie mohu v jejím průběhu kdykoli odstoupit bez udání důvodu.

V Plzni dne : \_\_\_\_\_

-----

podpis pacienta

-----

podpis řešitele studie